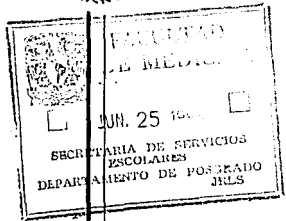


11237
80
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"



LEISHMANIASIS VISCERAL

[Handwritten signature]

CICLO DE TESIS DE POSGRADO
Que para obtener el Título de Especialista en
PEDIATRÍA MÉDICA
Presenta
Dra. María del Rocio Lima Carcaño

Director de Tesis:
Dr. José D. Gamboa Marrufo



México, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción	1
Presentación caso clínico	3
Antecedentes Históricos	14
Definición	16
Epidemiología	17
Distribución Geográfica	18
Cadena Epidemiológica	20
Inmunidad	32
Patogenia	36
Manifestaciones Clínicas	37
Patología	46
Diagnóstico	47
Hallazgos de Laboratorio	48
Complicaciones	58
Diagnóstico diferencial	60
Evolución y Pronóstico	63
Tratamiento	66
Leishmaniasis y Sida	75
Prevención y control	76
Conclusiones	78
Bibliografía	81

INTRODUCCION

Leishmaniasis es la denominación genérica que se aplica a un grupo de entidades clínicas causadas por varias especies de protozoos flagelados pertenecientes al género *Leishmania*. Suele adoptar una de estas tres formas clínicas: Cutánea o Botón de Oriente, Cutaneomucosa y Visceral o Kala-azar, esta última causante de complicaciones mortales.

La adopción de una u otra de estas formas depende principalmente de la especie del parásito, también influye el estado inmunológico del huésped y su trasfondo genético.

La parasitosis tiene una amplia distribución mundial, es propia de regiones tropicales y subtropicales ya que el insecto que la transmite exige un hábitat muy húmedo y con temperatura elevada.

En nuestro medio el primer caso de leishmaniasis visceral fué reportado por Báez y Villaseñor en 1952, en un niño de Huitzoco, Guerrero, siendo esta región (la Cuenca del Río Balsas) endémica en México.

Los perros y roedores son los principales reservorios, y los vectores pertenecientes al género *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Solo la hembra hematófaga transmite la leishmaniasis.

La leishmaniasis visceral o kala-azar es de mayor importancia para la infancia, el cuadro clínico debe ser sospechado en base a la historia clínica, con hepatoesplenomegalia, fiebre y anemia. Destacando la esplenomegalia que puede ser masiva.

Los datos de laboratorio frecuentemente encontrados son pancitopenia y disproteinemia principalmente, y serológicamente, por medio de la inmunofluorescencia indirecta.

El diagnóstico definitivo es por medio de la visualización del parásito por examen directo o aislamiento del organismo en cultivos.

El pronóstico es fatal sin tratamiento hasta en un 85%. Se tiene una resistencia primaria al tratamiento en un 2-8% (ésta tras tres ciclos de medicamentos a dosis habituales). Los derivados del antimonio continúan siendo los fármacos de elección, estos son el antimoniato de N-metil glucamina (NMG) o Glucantime y el stibogluconato sódico (SGS) o Pentostan.

Por la importancia que tiene esta enfermedad para la medicina Pediátrica, se realiza una revisión de un caso clínico, así como revisión general del tema.

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

Se trata de femenina de 1a. 9m. de edad quien es originaria del Estado de México y residente desde hace un año del Estado de Guerrero (Cuetzala del Progreso), cuenta con los siguientes antecedentes:

Madre de 29a. sana, G:III P:III, Padre de 24a. sano, Hermanos de 9 y 6 años, resto de antecedentes negativos. Son de medio socioeconómico bajo, habitan casa construida de adobe, techo de teja y piso de cemento, fecalismo al aire libre, habitan 10 personas, 3 gatos y un perro, el agua para el consumo es de pozo, cuenta con fauna nociva de el tipo de cucarachas, mosquitos y alacranes. Sus hábitos higiénicos son deficientes. Dentro de sus antecedentes perinatales, es producto de GIII quien cursa con amenaza de parto prematuro al 6o. mes, recibió hormonas, cursa con leucorrea para lo que recibió tratamiento, con exposición a Rx al tercer mes de gestación. Es de término con parto hospitalario, sin complicaciones, peso de 3.2 Kg.

En el periodo neonatal es hospitalizada a los 3 días por cuadro de conjuntivitis, se ignora el tratamiento.

La alimentación es al seno materno por 3 meses y posteriormente leche de transición, LE a los 6m., ablactada a los 2m., integrada a la dieta familiar a los 12m.,

actualmente pobre en calidad y cantidad.

El DPN: normal, Inmunizaciones incompletas, no muestra cartilla.

Sus antecedentes personales patológicos se refieren 3 cuadros de G.E.P.I., sin deshidratación y respiratorios ocasionales, exantemáticas negativas. Alérgicos, traumáticos y quirúrgicos negativos. Recibe transfusión sanguínea en 4 ocasiones, desde Enero del 92.

EL PADECIMIENTO ACTUAL.- Es referido de 4 meses de evolución caracterizado por:

FIEBRE: cuantificada hasta 40°C., con presentación diaria, vespertina, que cedía a químicos, se acompaña de diaforesis, sin escalofríos, con duración de un mes para desaparecer por un mes y nuevamente presentarse con las mismas características, al ingreso no se corrobora.

DISTENSION ABDOMINAL: notada por la madre desde hace 4 meses, dolorosa a la palpación superficial, progresiva, se acompaña de palidez en relación al aumento de volumen.

EPISTAXIS: de ambas narinas, en moderada cantidad, cede espontáneamente, con presentación terciaria. EDEMA: de

miembros inferiores y cara, con dismunición en la noche, exacerbándose desde hace 10 días.

Recibe tratamiento no especificado, sin mejoría, acude

a medio hospitalario donde recibe su primera transfusión sanguínea el 19-enero-92, permanece hospitalizada por 45d. egresa mejorada y a los 7 días reingresa por nuevo cuadro de las mismas características permaneciendo nuevamente hospitalizada por 35 días más, se egresa por mejoría para reingresar a los 15 días, agregándose al cuadro expulsión de Ascaris, se ingresa por 15 días más para egresar una semana antes de su ingreso a esta Institución. Se refieren 4 transfusiones durante estas estancias.

Al ingreso se le encuentra con la siguiente exploración física:

PESO: 9.6Kg. TALLA: 77cm. TEMP: 36.5°C FC:120x'
FR:28x' PC: 46cm. PT: 48cm. PA: 46cm. TA:90/60mmHg.

El habitus exterior es de femenina con edad aparente menor a la cronológica, integra, con edema en cara, sin movimientos anormales, actitud libremente escogida, cooperadora, palidez +++, bien hidratada, conciente, con cráneo normocéfalo, sin hundimientos ni tumoraciones, cabello de implantación normal, ojos normorefléxicos, F.O. normal, pabellones auriculares sin deformaciones, CAE.permeables, tímpanos con adecuada movilidad, nariz con tabique central, la mucosa con huellas de sangrado no activo, cavidad oral bien hidratada, orofaringe normal. Cuello cilindrico, ganglios palpables de 0.5cm., móviles no

dolorosos, traquea móvil. Area precordial sin hiperactividad, ruidos cardiacos rítmicos, de buena intensidad, soplo sistólico plurifocal de I/VI, pulsos periféricos normales, campos pulmonares con rudeza respiratoria, sin fenómenos agregados. El abdomen se encuentra discretamente globoso, blando, depresible, no doloroso, se palpa hígado a 4-4-5cm., debajo de líneas convencionales y el bazo a 8 cm., la peristalsis normal, sin red venosa colateral signo de la onda negativo, los genitales externos de acuerdo a edad y sexo, extremidades hipotróficas, con edema hasta tercio inferior. SNC: pares craneales íntegros.

Se ingresa con esta historia y se realiza protocolo de Hepatoesplenomegalia, se deja tratamiento a base de dieta normal, se toman exámenes y se programa para toma de M.O., los primeros reportes muestran:

Hb: 7.6 g%	Leucocitos: 4,200 mm ³	Plaquetas: 96,000 mm ³
anisocitosis y poiquilocitosis +, TP: 90%.		
TTP: 41" vs 38",	Dosificación de fibrinógeno: 248%	
Urea: 22 mg/dl	Ac. Úrico: 3.36 mg/dl	Cr: 1.07 mg/dl
Glicemia: 69 mg/dl	Ca: 9.9 mEq/l	Fosf: 4.9 mg/dl
Na: 130 mEq/l	K: 4.5 mEq/l	Mg: 2.3 mg/dl
Bilirrubinas Totales: 1.7 mg/dl	Prot. Totales: 8.3 g/dl	
Alb: 3.4 g/dl	Glob: 4.9 g/dl	TGO: 46 U/ml

TGP: 37 U/ml DHL: 323 U/ml. M.O. "NORMAL, con Hemofagocitosis ++.", y en BH. de control se reporta HB: 5.3 g/dl y Hto: 16% por lo que se trasfunde con GRE aunque previamente se extrae muestra para solicitar otros estudios como lo es la Serología Viral.

Durante su estancia se encuentra febrícula de 37.8°C, de presentación vespertina y dolor faríngeo. A la EF, se corrobora hiperemia faríngea, no hay fiebre, y sin cambios en visceromegalias, además de Hb de control de 10.6 g/dl, se decide continuar estudio por la C.Externa.

Reingresa 3 días después, por presentar FIEBRE, cuantificada en 39°C, de presentación vespertina, con diaforesis profusa. VOMITO: en número de 4 en 15 hrs. de contenido alimentario y gástrico, precedido de náusea y arqueo. CONSTIPACION: de 48 hrs. A la EF: se encuentran huellas de sangrado por narinas, hiperemia faríngea con descarga blanquecina. El hígado a 5-5-5 cm. debajo líneas convencionales y Bazo a 7-8 cm., resto de la exploración sin cambios. Se ingresa al servicio de Medicinas I para continuar estudio.

Durante este ingreso se toman los siguientes exámenes:
BH, la cual reporta Leucocitos: 3,000/mm³ Linfocitos: 56
Monocitos: 4 Segmentados: 40 Plaquetas: 58,000
TP: 68% TTP: 43" vs 35" Fibrinógeno: 253 vs 267

(8)

Urea: 18 mg/dl Cr: 0.5 mg/dl Ca: 9.9 mEq/l
Fósforo: 1 mg/dl TGO: 18 U/ml TGP: 14 U/ml FA: 105 U
Bilirrubinas totales: 0.6 mg/dl Proteínas Tot: 8.72 g/dl
Alb: 3.78 g/dl Glob: 4.94 g/dl Na y K nls.
REACCIONES FEBRILES: Negativas GOTA GRUESA: negativa
"No se observaron parásitos". EGO: normal. UROCULTIVO:
con 13,000 de E.Coli. NUEVA MEDULA OSEA: "Normal"
SEROLOGIA VIRAL: la que reporta Epstein Barr: 1:10 x IR.
Citomegalovirus: 1:64 x HRP IgG, la IgM (+) x HRP,
Adenovirus: 1:8 x IF.

Se decide el inicio de Ganciclovir a 5mg/Kg/día, además se solicitan Potenciales auditivos, Ultrasonido Abdominal, Precipitinas y Anticuerpos Antileishmania, nueva Gota gruesa, también Rx de huesos largos y cráneo, Estudio de Fondo de Ojo, nuevos controles de BH, Química Sanguínea, Coombs Directo a 3 temperaturas, determinación de proteínas por electroforesis y se aplica PPD.

Los exámenes se reportaron:

POTENCIALES AUDITIVOS: "Hipoacusia superficial bilateralmente, que puede ser compatible con la infección por Citomegalovirus, conducción bioeléctrica a nivel central de la vía auditiva conservada."

ULTRASONIDO ABDOMINAL: "Se observó imagen de hígado aumentada de tamaño con patrón ecográfico homogéneo, los

vasos porta de distribución y calibre normales, vesícula biliar normal, vías biliares normales. El bazo moderadamente aumentado de tamaño, sin cambios en su patrón ecográfico, los riñones son de tamaño normal con ecogenicidad y contornos de características normales. No existe dilatación de sistemas colectores. DX. Hepatoesplenomegalia.

SEROLOGIA PARA LEISHMANIA: pendiente su reporte.

GOTA GRUESA: "No se observaron parásitos" en dos ocasiones.

RX DE CRANEO Y HUESOS LARGOS; "Sin alteraciones. Normales"

FONDO DE OJO: "Se reportó como NORMAL"

COOMBS A 3 TEMPERATURAS: a 4°C, 22°C y 37°C negativos.

DETERMINACION DE PROTEINAS POR ELECTROFORESIS: Proteínas totales: 5.61 g/dl Albúmina: 1.7 g/dl Alfa I:0.42 g/dl, Alfa II:0.72 g/dl BETA: 0.54 g/dl y GAMA: 2.23 g/dl.

El P.P.D.: Se reportan las lecturas a las 48 y 72 hrs. como negativos. IgG: 268 IgA: 215 IgM: 363

La evolución de las Biometrías hemáticas de control durante esta 2a. estancia, son reportadas con Leucopenias de 2,000 mm³ y 2,700 mm³, plaquetopenias de hasta 36,000 mm³ y Hb: de 7.7 g% y 8g% motivo por el que amerita nueva transfusión con GRE y el reporte de las Químicas sanguíneas. Se encuentra nuevamente con Proteínas totales de 8.72 q/dl, 8.3 q/dl y 7.3 q/dl, el resto de los

reportes dentro de los valores normales.

La evolución clínica, es con picos febriles, de predominio nocturno, llegando hasta 39°C, palidez, así como, incremento en el tamaño del Bazo, llegando a los 11 cm. y el hígado se mantiene en 7-8 cm. debajo de líneas convencionales.

Se decide nueva toma de M.O. y aún está pendiente el reporte de la Serología para Leishmania. "La M.O. se ve incrementada de células plasmáticas e histiocitos, algunos binucleados, en el citoplasma de algunos histiocitos y en menor cantidad libre se observan estructuras (con núcleo y citoplasma) compatible con Leishmanias. Interpretación: M.O. reactiva con Leishmania".

Así mismo, la valoración por parte del servicio de Infectología nos dá las siguiente opinión "Por antecedente de Guerrero en el último año y padecimiento de 6 meses de evolución, caracterizado por distensión abdominal, fiebre, hiporexia, habiéndose detectado crecimiento de bazo e hígado. La paciente ha sido transfundida en 7 ocasiones, 5 de ellas fuera de esta institución. Dentro del abordaje cuenta con el antecedente de una determinación serológica de Ac. anticitomegalovirus y el reporte de un estudio de M.O. con imágenes sugerentes de leishmania, sin embargo, deberá de considerarse otras patologías como lo son las

de tipo micótico, por lo que se realizará estudio completo que incluirá pruebas serológicas del tipo de la Intradermorreacción (Montenegro), Reacción de fijación de complemento, Inmunofluorescencia indirecta, ELISA, así como, cultivos en medios específicos como es el medio de NNN de aspirado de M.O. y la realización de nuevos frotis con tinciones específicas para parásitos y Hongos (Grocott, Pass, HE, Glemsa).

Clinicamente sin cambios en la exploración física, Bazo a 10 cm. e Hígado a 5 cm. y algunos picos febriles.

Se revisa el frotis de M.O. por los Servicios de Hematología y Patología, quienes están de acuerdo con el Dx. de Leishmaniasis Visceral, teniendo pendientes las tinciones de PAS y Gro para el Dx. Diferencial de Histoplasma, siendo poco probable por el área endémica.

Se concluye tratamiento con Ganciclovir, y concomitantemente se recibe Serología con positividad 1:32 titulación con INMUNOFLUORESCENCIA indirecta para LEISHMANIA BRAZILIENSES Y MEXICANA. Clínicamente sin cambios Bazo palpable a 10 cm., hígado a 5 cm., así como, adenomegalias axilares e inguinales de 1.5 cm. Se inicia tratamiento a base de Antimoniato de Meglumina (GLUCANTIME) a dosis de 100 mg/Kg/día I.M.

Otros reportes de exámenes ya solicitados que se

reciben son Precipitinas para Mycobacterium Tb. siendo positivas, el cual por considerarse la posibilidad de un falso positivo se refuerza con el PPD solicitado, siendo negativo y se solicita HIV ya que ha cursado con varios procesos infecciosos e inmunidad suprimida, y pudiendo considerar a la Leishmaniasis como una enfermedad oportunista, recibiendo el reporte como negativo para HIV.

Recibe tratamiento por 15 días con Glucantime, sin complicaciones, decidiendo su alta y se cita 1 mes después para administrar 2o. ciclo de Glucantime. Bazo a 7 cm. al egreso.

En su estancia durante el segundo ciclo, cursa con Rinosinusitis, clínicamente se encuentra con Bazo a 10 cm. y el hígado a 8 cm. Recibe segundo ciclo concomitante con amoxicilina a 50/Kg y se policultiva, reportándose Klebsiella Pneumoniae en Exudado Faringeo, Urocultivo con más de 100 mil colonias de E.COLI, solicitando sensibilidad, la cual se reporta con sensibilidad únicamente a cefotaxime, ceftazidime y ticarcilina/ac. clavulónico.

A la EF se le encuentra mejoría del cuadro faríngeo, remisión del cuadro de IVU y a la palpación de Bazo al egreso se encuentra a 3 cm. y el Hígado a 2 cm. resto OK. Por expulsión de ascaris, se egresa con tratamiento de

Piperazina y se cita para valoración de 3er. ciclo de Glucantime.

Por evolución se cita para tercer ciclo con Glucantime, presentado a su ingreso a la palpación Bazo a 5 cm. e Hígado a 4 cm., su estado general es adecuado, sin más datos.

Durante esta tercera estancia su evolución es satisfactoria sin infecciones agregadas y evolución favorable. Se egresa al concluir tercer ciclo y a la E.F.
Peso: 10 Kg, Bazo a 2 cm., Hígado no palpable.
Ultima Bh: HB 11 g%, Leucocitos de 6,700 mm ,
Plaquetas 243000 mm , Bilirrubinas totales 0.5 mg/dl,
Proteínas totales 6.84 g/dl, Alb: 2.78 g/dl
Glob: 4.06 g/dl, TGO: 16 U/ml TGP: 10 U/ml FA: 105 U
Urea: 24 mg/dl Cr: 0.6 mg/dl Colesterol 160 mg/dl
Ca: 12 mEq/l Na: 139 mEq/l K: 4 mEq/l Cl: 106 mEq/l.

ANTECEDENTES HISTORICOS

En el viejo mundo al parecer, la primera descripción de la leishmaniasis tegumentaria es atribuida a El-Razi en Irak, alrededor del año 1500 de nuestra era. En 1903 Leishman describió los parásitos causantes del Kala-azar, en el mismo año, pero dos meses después, Donovan los describe nuevamente en el mismo padecimiento. Ross creó el género *Leishmania*, en honor a Leishman. (1)

En 1904, Roger logró cultivar los parásitos del Kala-azar en sangre humana citratada, describiendo la forma flagelar o promastigote. Cuatro años más tarde, Nicolle y Siere lograron obtener los cultivos a partir del "botón de Oriente". (1)

Vianna en 1911, al notar las diferencias clínicas de la leishmaniasis americana con las del "botón de oriente", creó una nueva especie, la *Leishmania braziliensis* para definir al agente etiológico específico de la leishmaniasis americana. En 1912, Aragao logró la transmisión experimental de los parásitos por inoculación de un triturado de flebotomos infectados. Este mismo año, Vianna utilizó por vez primera el tártaro emético en el tratamiento de la leishmaniasis americana consiguiendo que los antimoniales sean el tratamiento de elección hasta

nuestros días. En 1926, Montenegro usó para el diagnóstico promastigotes muertos de *L. braziliensis* inyectados por vía intradérmica. El primero que describió la leishmaniasis tegumentaria en Yucatán y por ende en México, fué Seidelin en 1919, quien le llamó úlcera de los chicleros. El primer estudio epidemiológico mexicano sobre esta zoonosis fué realizado en 1942 por Beltrán y Bustamante. (1)

En 1952, Báez-Villaseñor y col., publicaron el primer caso de Leishmaniasis visceral mexicano: un niño nacido y residente del Municipio de Huitzucó, Gro., en la cuenca del Río Balsas. (1)

En 1953, Biagi, durante su servicio médico social en Escárcega, Campeche, observó que la úlcera de los chicleros se comportaba en forma más parecida a la leishmaniasis cutánea causada por *L. tropica* que a la producida por *L. braziliensis*, que se suponía entonces era la única especie que producía leishmaniasis tegumentaria en América, y considerándola una subespecie de aquella, la llamó *L. tropica mexicana*. Este criterio fué avalado por Garnham y Aldler quienes la convirtieron en una nueva especie: *L. mexicana*. Desde entonces, se creía que junto a *L. chagasi* eran las únicas especies existentes en México, hasta que en 1987, Velasco y col. describieron a *L. braziliensis* en el Istmo de Tehuantepec. (1)

DEFINICION

La Leishmaniasis es la denominación genérica que se aplica a un grupo de entidades clínicas causadas por varias especies de protozoos flagelados pertenecientes al género *Leishmania*. (2)

Es una parasitosis del sistema reticulohistiocitario causada por un protozoo y caracterizado por fiebre, esplenomegalia, leucopenia con monocitosis, hipergamaglobulinemia y emaciación con debilidad progresiva. (3)

Puede ser dividida en 3 síndromes clínicos: Leishmaniasis cutánea o "Botón de Oriente" (Borowsky, 1900), Leishmaniasis cutaneomucosa (Vianna, 1911) y Leishmaniasis visceral o Kala-azar (Leishman y Donovan, 1903).

SINONIMIAS

La leishmaniasis visceral también es conocida como: Kala-azar, Fiebre Dum-Dum, Fiebre negra, Enfermedad negra, Kala-azar infantil, Anemia esplénica infantil, Fiebre Assam, Mal del bazo, Bazo de leche. (1,3)

EPIDEMIOLOGIA

La leishmaniasis visceral (L.V.) se encuentra en áreas ampliamente diseminadas en todo el mundo. Constituye una de las seis enfermedades tropicales de mayor importancia para la Organización Mundial de la Salud. (1)

La leishmaniasis es, en gran medida, una enfermedad propia de las regiones tropicales y subtropicales, ya que el insecto que la transmite exige un hábitat muy húmedo y con temperatura elevada. Su distribución es cosmopolita, afecta a 12 millones de individuos, pertenecientes a 80 países de los cuales enferman cada año alrededor de 400 mil y ponen en riesgo a más de 350 millones, incrementándose año con año el número de afectados.

La relación entre la enfermedad y la infección ha sido estimada en el orden de 1 a 6.5 en las regiones con una prevalencia máxima de kala-azar. (1)

La prevalencia de la enfermedad en el Brasil es del 31% para los niños menores de 15 años, con una incidencia anual de 4.3 casos por 1,000 niños, el número de pacientes afectados varía anualmente y estacionalmente, así como, la distribución varía según el área endémica. (4)

DISTRIBUCION GEOGRAFICA

La leishmaniasis es una enfermedad propia de las regiones tropicales y subtropicales. Se encuentra en áreas ampliamente diseminadas en todo el mundo, existe en los países mediterráneos, Balcanes, Africa, Pakistán, Rusia, China, España, Sudamérica, Asia y en la India. (Fig.1)

Se presenta el siguiente cuadro en el cual tenemos las localizaciones geográficas de la enfermedad en el mundo.

T A B L A 1

DISTRIBUCION MUNDIAL DE LA LEISHMANIASIS. MAPA OMS (1984)

Agente etiológico	Huésped reservorio	Area Geográfica
Leishmaniasis cutánea Viejo Mundo. L. trópica minor (seca o urbana, úlcera oriental). L. trópica mayor (húmeda o rural).	Hombre (huésped principal). Perro (reservorio no infeccioso) Gran gerbil, erizo, rata de arena.	Cuenca mediterránea y países vecinos. Africa: Argelia, Marruecos, Túnez (ciudades de los oasis) desierto del Sáhara Egipto, Sudán, Chad Nigeria, Níger, Alto Volta, Man, Senegal. Asia; desiertos de Siria, Karakum y Kyzyl-kum; Israel, Jordán, Irán Repúblicas Soviéticas de Turkmenistán, Kazak y Uzbek.
Nuevo Mundo L. mexicana (úlcera del chiclero "bay sore")	Roedores de los bosques	Belice, Guatemala México, Yucatán.

L. mexicana pinafoi	Roedores de los bosques	Cuenca del Amazonas y estado de Mato Grosso (Brasil), Venezuela.
L. peruviana (uta)	Perro	Andes peruanos.
L. brasiliensis guayanesis (pianbois)	Desconocido	Guayanas y norte del Brasil.
Leishmaniasis mucocutáneas L. brasiliensis (espundia)	Roedores de los bosques	Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Venezuela.
Leishmaniasis viscerales (kala-azar) L. donovani	Sólo el hombre en el subcontinente hindú; ardillas y gerbiles (rara vez); roedores salvajes en Sudán.	Asia: Birmania, noroeste de China, India, Este de Pakistán, Sumatra, Tailandia. Africa: República del África Central, Chad, Etiopía, Gabón, Gambia, Kenia, Níger, República de Somalí, Sudán, Norte de Uganda
L. infantum	Perro, puerco espín, zorro, chacal, lobo, niños (huéspedes accidentales)	Zona del litoral mediterráneo. Asia: N. de China, S. de Asia, URSS, Oriente Medio, Israel, Irán, Iraq, Jordania, Kuwait, Líbano, Siria, Yemen. Africa: Argelia, Libia, Marruecos, Túnez
L. chagasi	Perro, gato, zorro niños (huéspedes accidentales)	América Latina: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Guatemala, México, El Salvador, Surinam, Venezuela.

* Distribución mundial de la Leishmaniasis. Mapa OMS (WHO Technical Report, 1984) Ver Fig. 1

.FIGURA 1



DISTRIBUCION DE LA LEISHMANIASIS VISCERAL

*De la Rev. Publicación Técnica del I*N*D*R*E* 1991

La distribución en México, la encontramos al menos en 17 entidades, desde Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas por el norte, hasta la península de Yucatán y Chiapas al sureste. Por el Golfo involucra los estados de Tamaulipas, Veracruz, Tabasco, Campeche, Yucatán y Quintana Roo y por el Pacífico los de Chiapas, Oaxaca, Guerrero, Michoacán, Jalisco y Nayarit. También afecta estados mediterráneos como San Luis Potosí, Morelos y Puebla. (Ver Fig. 2 y 3). (1)

CADENA EPIDEMIOLOGICA

El grupo de mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad progresiva parece constituirse por niños pequeños y desnutridos.

La transmisión de la enfermedad depende de tres factores:

- 1.- Un RESERVORIO apropiado de infección.
- 2.- Un VECTOR adecuado, y
- 3.- Una POBLACION susceptible.

La adopción de la presentación clínica dependerá de la especie del parásito, del estado inmunológico del huésped, así como, de su transfondo genético y nutricional. (2)

Analizaremos cada uno de los componentes de la cadena epidemiológica:

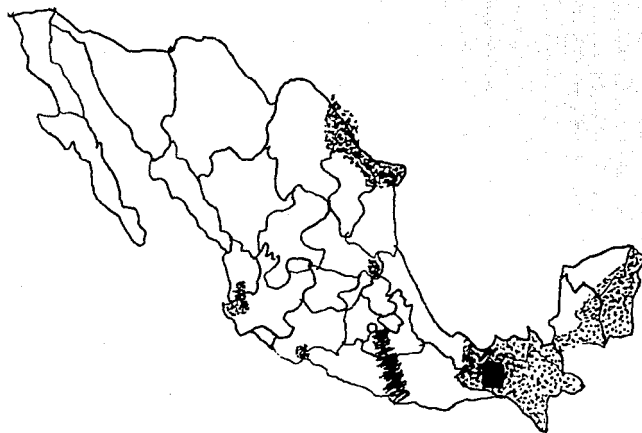
FIGURA #2






• DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LA LEISHMANIASIS
VISCERAL EN LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

*Tomado de la Revista del I*N*D*R*E* 1991

FIGURA #3



* DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LAS ESPECIES
DE LEISHMANIA EN LA REPUBLICA MEXICANA.

-  LEISHMANIA MEXICANA MEXICANA
-  LEISHMANIA BRAZILIENSIS BRAZILIENSIS
-  LEISHMANIA DONOVANI CHAGASI

*Tomado de la Revista del I.N.D.R.E. 1991

RESERVORIO

Mantiene el agente causal, infectando las células macrófagas. Los principales son los canidos ya sea silvestres o domésticos, los roedores y mamíferos (zorros, gatos, tejones y puerco espín).

En general se considera que los roedores son los reservorios de la leishmaniasis tegumentaria y los canidos de la leishmaniasis visceral. Un reservorio significativo durante las epidemias lo es el hombre. (5)

La leishmaniasis visceral en la India se caracteriza por el hecho de que no se ha identificado ningún otro reservorio aparte del hombre, por lo que, a excepción de la India, esta enfermedad es una Zoonosis (Ver tabla 1).

En nuestro medio los principales reservorios son el perro y los roedores. Del 2% al 7% de los perros son portadores de Leishmaniasis. Los síntomas clínicos de la leishmaniasis canina son: seborrea con pérdida areata del pelo y úlceras cutáneas, adelgazamiento, conjuntivitis y queratitis. (3)

AGENTE ETIOLOGICO

La leishmaniasis es causada por varias especies y subespecies de complejos de Leishmania, protozooario que no

sólo parasita al hombre, sino también a mamíferos domésticos y silvestres.

El género se divide en varias categorías taxonómicas expuestas en el cuadro 2 (ver cuadro 2).

La taxonomía del género leishmania aún no está plenamente establecida y cambia a medida que se proponen nuevos criterios para la identificación de las especies y subespecies.

Esta separación de especies se basa en factores tales como:

- 1) El comportamiento de los parásitos en el cuerpo humano.
- 2) Diferencias epidemiológicas asociadas con la distribución geográfica.
- 3) Presencia de reservorios animales específicos.
- 4) Transmisión por parte de distintas especies de moscas.
- 5) Patrones de las isoenzimas de las leishmanias separadas por electroforesis.
- 6) Análisis por densidad de floculación del DNA nuclear y cinetoplástico.
- 7) Diferencias antigénicas en los factores excretados por los promastigotes.
- 8) Anticuerpos monoclonales específicos de especie.
- 9) Hibridación del DNA cinetoplástico K-ADN y ADN nuclear.

Ciertos criterios taxonómicos adicionales incluyen

reacciones inmunológicas de antígenos de superficie y antígenos solubles (factores EF) con antisueros mono y policlonales. (2,5)

Se han empleado la electroforesis con gradiente de campo en pulsos para separar los cromosomas de algunas especies de Leishmania. (5)

Sin embargo la taxonomía de las especies se encuentra aún en un estado continuamente cambiante. Se encuentra desglosado en el cuadro No. 2 la taxonomía de las especies conocidas que parasitan al hombre. (Ver cuadro 2).

El agente etiológico es un protozoo de la subclase zoomastigofara, que se presenta bajo dos formas:

1.- PROMASTIGOTES

2.- AMASTIGOTAS

El mecanismo de transmisión es el siguiente.- en los huéspedes mamíferos, las leishmaniasis son halladas en células de origen reticuloendotelial en la forma de AMASTIGOTA, la cual posee una longitud de 2-3 micras, con una configuración ovalada o redonda, carece de flagelo exteriorizado, núcleo grande. Su multiplicación por fisión binaria. Además del núcleo, estas formas están dotadas de una organela que contiene ADN extracelular denominada cinetoplasto que se tiñe intensamente con Giemsa y resulta de gran importancia para su identificación

CUADRO 2 (*)

TAXONOMIA DE LAS ESPECIES CONOCIDAS DE LEISHMANIA QUE PARASITAN AL HOMBRE

PROTOZOA

PHYLUM	SARCOMASTIGOPHORA
SUBPHYLUM	MASTIGOPHORA
CLASE	ZOOMASTIGOPHORA
ORDEN	KINOTOPLASTIDA
SUBORDEN	TRIPANOSOMATINA
FAMILIA	TRIPANOSOMATIDAE

GENEROS

Crithidia	Herpetomonas	Trypanosoma	Phytomonas
Leptomonas	Blastocrithidia	LEISHMANIA	Endotrypanum
L. Major		L. Aethiopica	L. Paruviana
L. Donovanii	L. Tropica	L. mexicana	L. braziliensis
L.d. Donovanii		L.m. mexicana	L.b. braziliensis
L.d. Chagasi		L.m. amazonensis	L.b. guyanensis
L.d. Infantum		L.m. pifanoi	L.b. panamensis
		L.m. garhami	
		L.m. venezuelensis	

(24)

* Revista "Publicación Técnica del INDRE 1991"

morfológica, este cinetoplasto consta de blefaroplasto y cuerpo basal de donde nace un rizoplasto que se convierte en flagelo en el promastigote. Esta etapa sólo se observa en los tejidos de los vertebrados parasitados y algunas veces en los medios de cultivo. (2)

El PROMASTIGOTE, antes denominado leptomonas, posee un cuerpo de dimensiones variables, de forma de pera, uso o fusiforme, sus dimensiones promedio son de 10-20 micras de longitud, con un núcleo situado aproximadamente en la parte central del parásito y un flagelo anteronuclear que nace de un cuerpo basal situado por delante del cinetoplasto y sale del cuerpo por el polo anterior, carece de membrana ondulante y mide aproximadamente 15-28 micras. (2)

Después de la inoculación por parte del vector, se cree que los promastigotas se fijan a los macrófagos de la piel.

Se han identificado dos moléculas superficiales en el parásito que aparentemente desempeñan un papel importante en las interacciones entre los organismos y los fagocitos; una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 63kD (gp63) y un lipofosfolucano. (5)

Los promastigotes activan al complemento a través de la vía alternativa y en consecuencia son opsonizados.

Estas formas parasitarias se fijan a los receptores de

los macrófagos para iC3b, manosa/fucosa, productos avanzados de la glucosilación y/o fibronectina.

Los promastigotes son fagocitados y convertidos en amastigotas intracelulares en el interior de las vacuolas parasitóforas. (5)

VECTOR

El vector es el segundo eslabón en la cadena epidemiológica, se trata de dípteros de pequeño tamaño, pilosos, de la familia: Psychodidae y subfamilia Phlebotominae, que posee unas 600 especies y subespecies, con 70 transmisoras de leishmaniasis.

En el Viejo Mundo, éstas pertenecen al género *Phlebotomus* y en América a *Lutzomyia*. No hay evidencias concluyentes que especies de otros géneros (*Sergentomyia*) puedan transmitir la leishmaniasis al hombre. (1)

En México, se les llama popularmente papalotillas del náhuatl, papaloti que significa mariposa y en la Península de Yucatán huatl que tiene en maya el mismo significado, en zonas no indígenas se les suele llamar "jejenes" y en otras zonas se les denomina *Culicoides* spp. (1)

Estos artrópodos se distribuyen en todo el país, pero son importantes sólo en las áreas de endemia de leishmaniasis.

CUADRO 3

CLASIFICACION DE LA FAMILIA DEL VECTOR TRANSMISOR DE LEISHMANIASIS (*//**)		
GENERO	SUBGENERO	ESPECIE
<i>Brumptomya</i>	-----	<i>galindoi</i>
<i>Lutzomyia</i>	<i>Coromyia</i>	<i>atroclavata</i> <i>beltrani</i> <i>deleoni</i> <i>steatopyga</i>
	<i>Dampfomyia</i>	<i>anthophora</i> <i>dodgei</i> <i>permira</i> <i>delpozoi</i>
	<i>Helcocyrtomyia</i>	<i>oppidana</i> <i>paterna</i> <i>pratti</i> <i>stewarti</i> <i>trinidadensis</i> <i>vexator</i> <i>vindicator</i> <i>invisitata</i>
	<i>Lutzomyia</i>	<i>cruciata</i> <i>diabolica</i> <i>gomezi</i> <i>longipalpis</i> <i>oraliesi</i>
	<i>Micropygomyia</i>	<i>cayennensis</i> <i>chiapanensis</i> <i>ctenidophora</i> <i>durani</i> <i>farilli</i> <i>hardisoni</i> <i>wirthi</i>

GENERO	SUBGENERO	ESPECIE
	Nyssomyia	olmeca ylephitor
	Pifanomyia	serrana
	Psathyromyia	cratifera shannoni undalata
	Psychodopygus	panamensis
	Trichopygomyia	humboldt1 vargasi
	Trichophoromyia	adidifera carpentesi intermedis texana desymera

* Clasificación de Martins, Falcao, 1978.

** Sólo especies mexicanas

Tomado de la revista del I.N.D.R.E. 1991

En este país, México, donde existen 38 especies distribuidas prácticamente en todo el territorio, el único transmisor comprobado es *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *olmeca*, este insecto demostró su capacidad vectorial transmitiendo la úlcera de los chicleros por picadura al humano, sin embargo se supone que *L. longipalpis*, *L. diabolica* y *L. cruziata* transmiten respectivamente el kala-azar en la cuenca del Balsas. La leishmaniasis cutánea localizada y difusa en el

norte de México, así como la úlcera de los chicleros en Oaxaca y en la Chontalpa tabasqueña.

Pueden describirse como mosquitos de 3-5 mm. de longitud con cuerpo y alas muy pilosos las que mantienen erectas durante el reposo y cuando se alimentan, realizan su translación mediante vuelos cortos de aproximadamente 6-10 m.

Las hembras son las únicas hematófagas, los adultos se refugian en cuevas, en rincones oscuros y húmedos o en matorrales, también se les encuentra en los huecos de los árboles, madrigueras de roedores, hendiduras entre las rocas, etc., y suelen penetrar en las casas situadas cerca de la selva, atraídos en la noche por la luz artificial. (1)

Las hembras, al picar al ser humano o a otros mamíferos infectados ingieren macrófagos dérmicos que contienen amastigotas. En el intestino medio del insecto los amastigotas abandonan los macrófagos y se transforman en promastigotes (24-36 hrs), estos se multiplican por fisión binaria, migran a la trompa (7 días) y son inyectados por regurgitación a una persona o animal con la siguiente picadura, transformándose de nuevo en amastigotas, cerrando así la cadena epidemiológica.

Anecdóticamente se han descrito transmisiones

independientes de este vector, como kala-azar post-transfusional, posterior a exposición en laboratorio, transmisiones congénitas, por vía transplacentaria e interpersonales directas, pero muy raras. (2,6)

POBLACION SUSCEPTIBLE

El hombre, es el tercer eslabón en la cadena, y éste desarrollará alguna forma clínica de la enfermedad dependiendo de:

1.- La especie de leishmania.- se han obtenido datos crecientes que indican que la mayoría de las infecciones por *Leishmania Chagasi* ó *Leishmania Donovanii* son asintomáticas y autolimitadas. (5)

2.- La especie del flebotomo en el viejo mundo y a la *Lutzomyia* en América. En el siguiente cuadro se expone la especie y el tipo de leishmaniasis.

VECTORES CONOCIDOS DE LEISHMANIASIS

ESPECIE	TIPO DE LEISHMANIASIS	REGION
<i>Lutzomyia olmeca</i>	Cutánea	Península de Yucatán
<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Kala-Azar	Cuenca del Balsas
<i>Lutzomyia cruzi</i>	Cutánea	Oaxaca
<i>Lutzomyia diabolica</i>	Cutánea	Noreste de México

* Tomado de la Revista INDRE 1991.

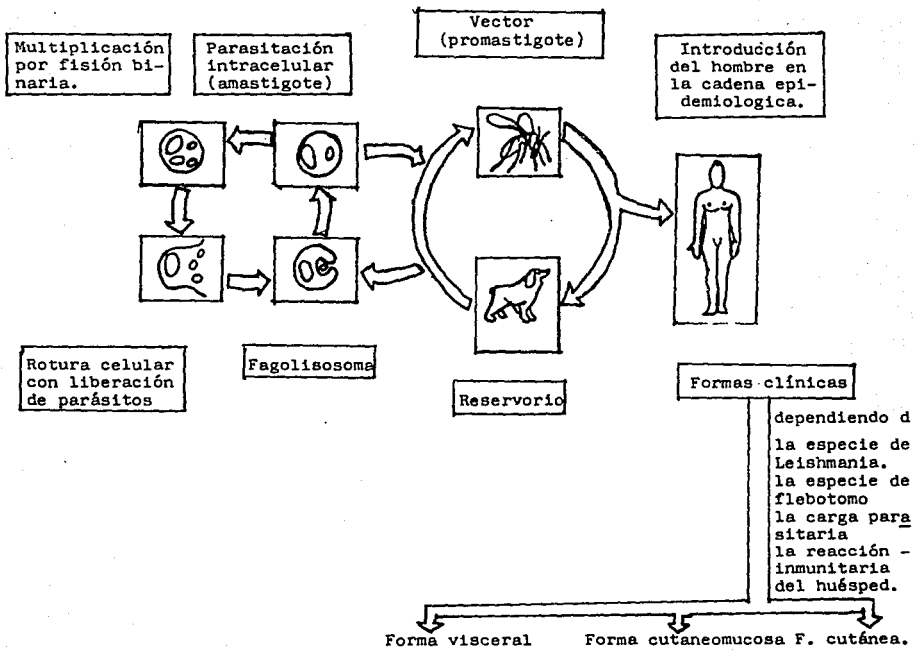
3.- La carga parasitaria, y

4.- La reacción inmunitaria del huésped que desarrollaremos adelante.

Hay dentro de la Leishmaniasis Visceral grupos de mayor riesgo, teniendo a los niños y adultos jóvenes. En la leishmaniasis progresiva, el grupo de mayor riesgo lo forman los menores de 10 años y los desnutridos, haciendo mayor referencia a los menores de 3 años. (1,2,4,5,7)

Los viajeros, personal militar e inmigrantes también serán considerados susceptibles de desarrollar la infección, aunque en su país no se presentaran casos. (6)

Se ha tomado a la Leishmaniasis Visceral como una enfermedad oportunista en pacientes en los que se esté llevando a cabo un tratamiento con inmunosupresores o en pacientes que sean portadores del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (2,5,8,9), presentando evolución fulminante y mala respuesta al tratamiento (Fig.4).



*Tomado de la Rev. Medicine Agosto 92.

INMUNIDAD

La leishmaniasis pertenece al grupo de enfermedades con un déficit adquirido de células T y en general se acompaña de un importante déficit de los fenómenos de inmunidad celular, mientras que se mantiene la capacidad de reproducción de anticuerpos. (10)

El desarrollo de enfermedad se produce por la ausencia de eliminación espontánea del parásito a través de los mecanismos naturales de defensa contra la infección.

a) La situación intrafagosomial los protege de la acción de anticuerpos específicos, del comportamiento y de los linfocitos asesinos (células NK). (2)

b) La desnutrición de los parásitos requiere la activación de los macrófagos por los linfocitos T y más concretamente por el Gammainterferón que producen los linfocitos T auxiliares (CD4) (2). Se han detectado niveles de Interferón-Gamma en niños con leishmaniasis visceral hasta de 7 unidades/ml y en niños asintomáticos con unidades que llegan hasta 90 unidades/ml. (8)

c) Disminución en los niveles de Interleucinas 1 y 2, pudiendo correlacionar esta baja en su producción como un contribuyente en la inmunosupresión observada en los pacientes con leishmaniasis (11).

d) En estudios recientes, Pavel sugiere que el Factor de Necrosis Tumoral alfa se encuentra elevado y sirve como un importante antígeno-independiente, como un mecanismo de defensa del huésped (12). Sin embargo, Jhon Ho. encuentra una disminución en su estudio (1991). (11)

Además corroboran que el Factor de Necrosis Tumoral es un producto secretado por monocitos y por macrófagos, linfocitos granulares, activa a los linfocitos de la sangre periférica, tiene un rol importante en la inflamación, en la inmunidad microbiana, efecto benéfico antitumoral, con activación de neutrófilos, inducción de la destrucción de candida mediada por neutrófilos, inducción de la muerte del esquistosoma mediada por eosinófilos, potenciación de la coagulación, estimulación en la reabsorción del hueso y de el cartilago, inducción en la secreción de interleucina-1, como factor estimulante en las colonias granulocíticas, de prostaglandina E2, protección contra algunos virus in vitro, y protección contra parásitos de la malaria en ratones, como mediador en la patogénesis del shock séptico.

Sin embargo, aún se conoce poco su rol en relación a enfermedades humanas. (12)

La leishmaniasis como ya se refirió, cursa con una depresión de la inmunidad celular, teniendo ausencia casi total de reacciones de hipersensibilidad retardada en el

curso de su evolución incluso excepcionalmente un déficit de linfocitos CD4 con inversión del cociente CD4/CD8 en ausencia de infección por HIV (2).

En modelos animales experimentales, se han obtenido datos importantes como: el que la resistencia está determinada por un gen autosómico único presente en el cromosoma 1, el cual ha sido denominado Lsh. Este locus probablemente idéntico que el que controla la resistencia a la *Salmonella thymurium* y al bacilo de Calmette-Guerin (BCG). Otros datos indican que tanto los macrófagos como los subgrupos fenotípicos de células T auxiliaadoras podrían contribuir a la progresión de la enfermedad y a la evolución de la infección, dependiendo ésta de la capacidad de los linfocitos T para activar a los macrófagos de modo que destruyan a los parásitos. (5)

Paradójicamente, durante la enfermedad se elaboran anticuerpos antileishmania y existen indicios de que la activación policlonal de los linfocitos B serían responsables de la hipergammaglobulinemia observada. (5,10)

En los sujetos con infecciones asintomáticas y autolimitadas llegan a predominar las células T protectoras aunque una inmunosupresión que tenga lugar años más tarde puede traer como consecuencia el desarrollo de una enfermedad sintomática.

En general, las alteraciones de la respuesta inmunológica se normalizan después de los tratamientos curativos. Después de la curación espontánea o terapéutica se manifiesta inmunidad en la reinfección con el parásito homólogo exclusivamente. Recientemente se han encontrado ciertas evidencias sobre el efecto protector de *L. brasiliensis* contra *L. mexicana* y de *L. major* contra *L. trópica*, pero no a la inversa. (1)

PATOGENIA

En el sitio donde la Leishmaniasis es inoculada por la mosca hematófaga se forma un pequeño granuloma. La lesión inicial es poco visible, pero puede observarse una pequeña pápula, las lesiones ulcerosas extensas son poco frecuentes. (5)

La leishmaniasis se fija a las superficies de los fagocitos mononucleares mediante un proceso complejo que implica varias uniones y requiere probablemente la participación activa del parásito. Los receptores del macrófago para los componentes del complemento, manosa, fibronectina y (en presencia de anticuerpos) la porción Fc de la inmunoglobulina G puede jugar un papel en el proceso. Una vez adheridos, los parásitos entran por fagocitosis y se rodean de una vacuola parasitófora derivada de la membrana plasmática del huésped. Los lisosomas secundarios se fusionan con esta vacuola formando un fagolisosoma (cuerpos de Leishman Donovan) bajo forma de amastigote, no afectándose por las enzimas lisosómicas. (2)

Las diferentes especies de leishmania tienen temperaturas óptimas de crecimiento diferentes, lo que puede explicar por que algunas especies se diseminan a través del sistema reticuloendotelial hacia el bazo,

higado, la médula ósea y los ganglios linfáticos, mientras que otras están restringidas a las partes más frías del cuerpo como es la piel. (1)

MANIFESTACIONES CLINICAS

En la actualidad se conoce que la mayoría de las infecciones por *Leishmania Donovanii* y *L. Chagasi* son asintomáticas u oligosintomáticas y autolimitadas.

Aunque no conozcamos las tasas de prevalencia, incidencia anual, morbilidad y mortalidad en México, hay zonas donde la prevalencia es muy elevada y otras donde es muy baja e inclusive se puede decir que la enfermedad está en proceso de extinción natural, como ocurre en el noreste de México, donde aparentemente no existen casos nuevos desde hace unos diez años. (1)

En áreas de mayor prevalencia de kala-azar, la tasa enfermedad/infección es de 1/6.5 (2) y de infección subclínica corroboradas por serología, la tasa se eleva hasta 1:18.5. (4)

Las edades más afectadas como ya se refirió son los niños de menos de 14 años, con un pico máximo a los 1-4 años. Estudios realizados en áreas de alta incidencia se encuentra un 40% de afección a niños de menos de 14 años y

40% a los jóvenes de 15 a 34 años con sólo un 20% a los mayores de 35 años (13). Datos similares se encuentran reportados en la revisión de Jeannel (14). En Brasil, la prevalencia es del 3.1% para niños menores de 15 años, con incidencia anual del 4.3 por 1,000 niños y 7.5% fueron infectados cada año. Dentro del factor de riesgo que es la desnutrición se ha encontrado que en modelos experimentales la replicación de las leishmanias está incrementada en roedores con deficiencia de piridoxina además que las deficiencias de ésta puede alterar las respuestas inmunes. (4)

En cuanto al sexo, se encuentra una presentación igual en mujeres y hombres en pacientes de menos de 8 años. (14) Sin embargo, la mayoría encuentra un predominio del sexo masculino (2,13). En América Latina hay predominio en el sexo masculino 2:1 en la presentación epidémica los casos son de 4 a 3 (hombres:mujeres). (1)

Formas clínicas.— Ciertas formas merecen destacarse en razón de su presentación.

1] Formas agudas.— se suele dar en los niños pequeños y lactantes. Son rápidamente progresivas y pueden acabar con la vida en pocos días.

2] Formas crónicas.— Más frecuentes en el niño mayor y en el adulto. Son poco febriles y pueden durar varios años

por el retraso en su diagnóstico.

3] Formas asintomáticas u oligosintomáticas y autolimitadas

4] Formas hemorrágicas.- evocan una leucemia.

5] Formas apiréticas.- en el niño caquéctico.

6] Formas esplenomegálicas febriles sin modificaciones hematológicas.

7] Formas oculares.- esencialmente hemorrágicas retinianas, espontáneamente regresivas con la terapéutica, más raramente iritis y queratitis.

8] Formas hepáticas.- la hepatomegalia predomina sobre la esplenomegalia y en casos raros únicamente se presenta como hepatitis. (15)

9] Leishmaniasis dérmica post-kala-azar, que abordaremos adelante.

Todas estas formas de Leishmaniasis, en ocasiones son consideradas en forma errónea y equívoca, por lo que deben tomarse en consideración. (2)

El kala-azar puede presentarse en tres modalidades:

ENDEMICA.- es común en América Latina, afecta primordialmente a los niños entre 1 y 4 años y predomina en el sexo masculino 2:1, el periodo de incubación oscila de 10 días a más de un año, cuadro clínico que se inicia gradualmente En México es la modalidad que existe, aunque

aquí afecta tanto a los niños como a los adultos. (1)

ESPORADICA.- se observa en individuos no nativos que penetran en un área endémica. El cuadro clínico generalmente es de comienzo brusco a las 3 semanas a 2 años después de la exposición y puede evolucionar en forma aguda. Estos pacientes con frecuencia desarrollan complicaciones poco comunes.

EPIDEMICA.- se observa en áreas endémicas, involucra a todos los grupos etarios, particularmente del sexo masculino 4:3, habitualmente cursa en forma crónica (1).

En el cuadro clásico de Kala-Azar, rara vez se observan lesiones en el sitio de inoculación, sin embargo ocasionalmente se presenta una lesión en el sitio de la picadura, que precede a las manifestaciones sistémicas.(16)

PERIODO INICIAL

Los síntomas son inespecíficos, con un comienzo incidioso y progresivo, caracterizado por fiebre en episodios acompañada de sudoración y rara vez de escalofríos (temblores), asociada a síntomas generales como astenia, anorexia, pérdida de peso y adelgazamiento,

palidez, malestar abdominal con esplenomegalia progresiva, tos y diarrea. (2)

PERIODO DE ESTADO

Está caracterizado por la triada sintomática de fiebre, palidez y esplenomegalia.

Fiebre.- Es irregular, intermitente, habitualmente remitente con dos o tres picos diarios, cuantificada hasta 40°C ó más, generalmente es bien tolerada, se acompaña de sudoración, sin escalofríos (temblores), aunque presenta cierto patrón éste no es característico para el diagnóstico. Se encuentra en el 100% de los pacientes (13). Menos comunmente puede ser continuada y en ocasiones moderada. Generalmente es el motivo de ingreso hospitalario.

Palidez.- Resulta típica y llamativa una coloración especial cérea, con el tiempo muy acentuada, está ligada a el síndrome anémico. La anemia es un hallazgo casi universal, puede llegar a ser severo, generalmente es normocítica y normocrónica, parece ser multifactorial, debida a hemolisis, invasión de la Médula ósea por fagocitos mononucleares infectados de Leishmanias, a las hemorragias, a el secuestro esplénico de eritrocitos, así como, a la hemodilución, es generalmente progresiva y se

asocia también a otros síntomas como lo es la debilidad, mareos, soplos funcionales, así como, taquicardia.

Esplenomegalia.— La distensión abdominal es progresiva y es debida a la existencia de esplenomegalia, además de hepatomegalia. El bazo es francamente palpable al cabo de 3 ó 4 semanas. Es el hallazgo más importante dentro de la exploración física, siendo esta entidad la que da el crecimiento más grande que se puede apreciar (17). En niños pequeños puede ser la única manifestación inicial de la parasitosis y en adolescentes ocasionalmente puede estar ausente (2), se encuentra firme, liso, móvil e indoloro, se encuentra en un 85% de los pacientes (13), rápidamente alcanza la línea media y puede descender hasta pubis. Cuando la evolución es aguda o subaguda, el bazo no es duro, sin embargo, deberemos tomar en consideración una evolución crónica, en el que la consistencia es de una dureza notable. Por lo que en casos clásicos y agudos o subagudos una consistencia dura nos sugerirá la existencia de un trastorno hematológico, un bazo leucémico o una esquistosomiasis.

Otro hallazgo relativamente frecuente lo es la Hepatomegalia; refiriéndose de hasta un 35% de los pacientes la presentará (13), ocasionalmente es la única manifestación dentro de la exploración física (15), la

hepatomegalia presenta características similares, pero es más discreta, menos frecuente, el borde generalmente es filoso, la consistencia blanda y la superficie lisa. En algunos casos se acompaña de ictericia, con elevación de las enzimas hepáticas levemente considerando este hallazgo como un signo de pronóstico desfavorable (5). Ascitis también ha sido descrita.

Otras manifestaciones.— Síntomas Generales: a medida que avanza el cuadro, la afección al estado general se acentúa con marcada astenia, anorexia, adelgazamiento a veces enmascarado por edemas, puede llegar a situación extrema como es la caquexia.

Adenopatías: De tamaño moderado, móviles y duras, generalmente son tardías y ocasionalmente hay severas linfadenopatías 6%. (13)

Alteraciones de piel y faneras: Puede existir hipertrichosis inicialmente y después hay pérdida del cabello. En ocasiones con la progresión de la enfermedad la piel se vuelve seca y descamada, adquiriendo un aspecto gris y cenizo, además aparecen manchas oscuras bronceadas en cara, manos, pies y abdomen, que destacan sobre un fondo gris pizarra difuso que adquiere la piel, observándose esto en adultos principalmente, así como, en personas de piel blanca. En los negros puede haber erupciones verrugosas o

úlceras cutáneas. Estos cambios en la piel dan el nombre a la enfermedad Kala-azar=Fiebre negra. (16)

En mucosa bucal y otras localizaciones hay presencia de úlceras, expresión del déficit inmunitario secundario que presentan estos pacientes.

Alteraciones hematológicas: Cursan con anemia la cual ya fué descrita, también con Leucopenia, siendo otro signo prominente con recuentos leucocitarios que pueden llegar hasta 1100/mm³. No se sabe si la Neutropenia observada se deba a un aumento de la marginación, al secuestro esplénico, a un proceso autoinmune o a una combinación de estos mecanismos. En ocasiones hay neutropenia severa que puede contribuir al desarrollo de infecciones bacterianas secundarias. Trombocitopenia, también observada, la que contribuye a la diatesis hemorrágica de estos pacientes. Ocasionalmente se presentan Epistaxis y Gingivorragias, hasta un 7% (13), y en las extremidades puede apreciarse petequias y equimosis. Rara vez púrpura trombocitopénica. (2) No se observó el desarrollo de anemia ni leucopenia en pacientes con leishmaniasis visceral sometidos a extirpación del bazo o quienes previamente ya se les había extirpado (5).

Manifestaciones Digestivas: Son relativamente frecuentes las crisis diarréicas con moco y sangre, la que

puede deberse a la acción de las leishmaniasis sobre el tubo digestivo o a las infecciones intercurrentes. Vómitos que pueden presentarse en momentos de elevación febril y la Anorexia que suele ser la regla.

Manifestaciones renales: Se han descrito ligera albuminuria, hematuria leves. Se han descrito glomerulonefritis de tipo mesangial con depósitos de inmunocomplejos y C3 con proteinuria y hematuria microscópica. El síndrome nefrótico es raro y la insuficiencia renal no es una manifestación de la enfermedad. (2)

Manifestaciones respiratorias: Se ha descrito la presencia de tos la cual es intermitente, no productiva que acompaña a la enfermedad aguda. Han sido señaladas en forma de sobreinfección bacteriana las manifestaciones respiratorias pero también como neumopatía intersticial con la presencia del parásito en tejido pulmonar.

Manifestaciones cardiológicas: Es frecuente encontrar soplos, taquicardias y ocasionalmente dilatación cardíaca. (17)

Otras: El edema encontrado en estos pacientes generalmente es periférico y es una manifestación ocasional de una fase avanzada de la enfermedad, presentándose sobre todo en niños. (5)

PATOLOGIA

Considerando la distención de los fagocitos y su proliferación, es lógico que haya gran aumento de volumen de los órganos afectados. Se observan fagocitos mononucleares infectados en la médula ósea, los ganglios linfáticos, la piel y otros órganos.

Las alteraciones más graves son en el bazo, que puede pesar 3 kg. y más, la cápsula está engrosada y el órgano hiperémico, rojo oscuro y duro; se pierden por completo los detalles anatómicos, macroscópicos y microscópicos. El cuadro histológico predominante es de su fusión completa del parénquima esplénico por los fagocitos distendidos. (18)

El hígado está aumentado de volumen, pero menos que el bazo. Las células de Kupffer presentan las principales alteraciones patognomónicas, con hiperplasia del sistema kupferiano, granulomas (siendo estos característicos de una reacción tisular como respuesta del huésped a infecciones causadas por diferentes patógenos, y es inducido en respuesta a varios agentes, dependientes de células T y aparentemente es crítico para la resolución de la infección por leishmania donovani hepática (19)) o infiltraciones leucocitarias típicas y alteraciones parenquimatosas del tipo de la fibrosis y esteatosis. (17)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la Leishmaniasis visceral no resulta sencillo como en otras formas de la enfermedad. La orientación diagnóstica debe estar basada en una buena historia clínica, la cual, en la mayoría de los casos, permite reducir el espectro de posibilidades diagnósticas (20). Debemos recordar que es una enfermedad característicamente pediátrica, cuyo diagnóstico es preciso considerar cuando existen antecedentes de viajes o residencias en zonas endémicas de leishmania, en cualquier paciente (preferentemente niños menores de 5 años) con cuadro febril, pérdida de peso progresivo, debilidad, esplenomegalia significativa, hepatomegalia, anemia, leucopenia, hipergammaglobulinemia y niveles séricos reducidos de albúmina, siendo altamente sugestiva de leishmaniasis visceral. (2)

No debemos olvidar que el período de incubación puede ser muy prolongado, por lo que el contacto con el reservorio del parásito, fundamentalmente el perro, puede no ser registrado en la historia clínica del paciente. Además de las manifestaciones clínicas señaladas, el diagnóstico viene sugerido por la presencia de una serie de hallazgos de laboratorio inespecíficos pero característicos

de la enfermedad, y el diagnóstico definitivo dependerá de la demostración de amastigotas en los tejidos o el aislamiento de los organismos en los cultivos. (2)

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los trastornos más frecuentemente encontrados se refieren al sistema hematopoyético, siendo característica la pancitopenia en el hemograma.

La leucopenia es habitual, con cifras de 4,000 a 1500 leucocitos/mm³, a expensas básicamente de la línea celular granulocítica con eosinopenia (a diferencia del paludismo), pareciendo que estos han desaparecido, e incremento de linfocitos y monocitos; a veces se asocia a formas inmaduras (mielocitos y metamielocitos). La granulocitopenia es muy pronunciada, con una proporción de neutrófilos menor incluso del 15%, siendo quizás la principal responsable del trastorno inmunitario. Esto puede deberse a un aumento del pool marginal, secuestro esplénico, disminución de la vida media del granulocito o, más bien, a una combinación de estos mecanismos. (2,17)

La anemia es un dato constante, pudiendo ser severa, y se considera debida a una asociación de factores que

incluyen secuestro esplénico de eritrocitos, hemólisis de tipo autoinmune (Coombs positiva), hemorragias, hemodilución, eritrofagocitosis intramedular y desplazamiento en médula ósea por fagocitos mononucleares infectados por Leishmania. Habitualmente es normocítica, normocrómica, encontrándose los reticulocitos en número normal o discretamente aumentados, con cuentas de uno a dos millones de hematies. La trombopenia hiperesplénica es constante, al menos al inicio del cuadro, y generalmente moderada. (2,5)

Los tiempos de coagulación y de sangrado pueden estar prolongados y en ocasiones se comenta una elevación de los productos de degradación del fibrinógeno que se debe interpretar como un defecto de aclaramiento por el sistema reticuloendotelial y no como consecutivo a una fibrólisis aumentada. La médula ósea suele mostrar un aumento de la cuota eritroblástica y una reacción histiomonocitaria con plasmocitosis medular. (5)

La velocidad de sedimentación globular se encuentra muy elevada, por encima de 100 mm/h a la primera hora y consituye un índice evolutivo.

Alteraciones bioquímicas, como la disproteïnemia, sin llegar a ser patognomónica, es muy característica. La proteinemia global es variable, pudiendo existir elevación

de la misma con valores hasta 80-100 g/l a expensas de un aumento muy considerable de las gammaglobulinas (30-40 g/l). El perfil electroforético sérico pone de manifiesto como este incremento se debe fundamentalmente a la elevación de las IgG, y en menor grado a la IgM, consecuencia de la activación policlonal de linfocitos B (2,5).

La albúmina suele presentarse disminuida y existe una clara inversión del cociente albúmina/globulina, con valores de 0.5 - 0.8

Se detectan también inmunocomplejos circulantes, positividad del factor reumatoide, crioglobulinas y aunque de modo excepcional, niveles descendidos del complemento.

Otros datos biológicos comunes en la enfermedad son la disminución del colesterol total y de la fracción esterificada, la hipertrigliceridemia, la hipocalcemia, la hiperbilirrubinemia indirecta y la elevación moderada de transaminasas y DHL.

Ha sido descrita la hiponatremia secundaria a secreción inadecuada de ADH. (2)

DIAGNOSTICO SEROLOGICO

Se han propuesto y utilizado numerosas técnicas inmunológicas en el diagnóstico de la Leishmaniasis

Visceral para evidenciar la existencia de anticuerpos anti-Leishmania circulantes.

Las pruebas serológicas desarrolladas para el diagnóstico del kala-azar lo constituyen pruebas de anticuerpos fluorescentes, pruebas de hemaglutinación indirecta, pruebas de aglutinación directa, pruebas convencionales de ELISA y pruebas dot-ELISA, todas de alguna manera dependen de la especie de leishmania empleada como antígeno y de el método utilizado en la preparación de antígenos.

Pueden observarse reacciones cruzadas con la lepra, la enfermedad de Chagas, el paludismo, la esquistosomiasis y la leishmaniasis cutánea. Lamentablemente ninguno de estos procedimientos se encuentra estandarizado en "kits" comercialmente disponibles y los resultados de las pruebas solamente proporcionan datos diagnósticos presuntivos (1,2)

La técnica más utilizada es la INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.- siendo la más generalizada constituye un método sencillo, con una sensibilidad excelente (90-95%) suele dar falsos negativos en lactantes menores de 4-5 meses e inmunocomprometidos. Su especificidad es muy satisfactoria si exigimos valores de positividad $\geq 1/100$. Su objetivo es la búsqueda de anticuerpos específicos para leishmania.

La FIJACION DE COMPLEMENTO sólo reuslta positiva en el 65-70 % de los enfermos y la HEMAGLUTINACION INDIRECTA presenta falsos negativos, considerándose positivos valores a partir de 1/64. (2)

El ENZIMOINMUNOANALISIS (ELISA) es el que presenta una alta sensibilidad y especificidad, es muy útil para trabajos de tipo epidemiológicos. La asociación de cualquiera de estas técnicas a una de inmunoprecipitación puede ser un criterio razonable apra evitar falsos positivos.

Otros estudios que aún se encuentran en fases experimentales y que constituyen un mayor avance para el diagnóstico son estudios con la utilización del Western-Blot, sugiriendo superioridad al IFT, con ventajas en su almacenamiento con duración de éste hasta por semanas (21). El uso del serodiagnóstico de antígenos de parásito común, actualmente desarrollado, da una correcta identificación con un 95 % de certeza, rápida realización (hasta 3 horas el estudio completo, sugiriendo su utilización como un tamiz epidemiológico, ya que se está estandarizando, aún en fase experimental. (22)

Los mayores avances en el diagnóstico los constituyen las sondas de ADN para *L. infantum* y la prueba de ELISA dot-blot. que utiliza proteínas purificadas del

parásito, demostrando una sensibilidad del 90-100 % y una especificidad del 93-98 % según se utilice la proteína dp 72 o gp 70-2, respectivamente. (2)

Las técnicas serológicas consisten en procedimientos complementarios a los métodos más invasivos para el diagnóstico de la LV, siendo especialmente útiles cuando la búsqueda del parásito es negativa y para valorar la eficacia del tratamiento al demostrar descenso progresivo de las tasas de anticuerpos anti-Leishmania, debiendo estar incorporadas en todo protocolo diagnóstico de kala-azar.

DIAGNOSTICO PARASITOLOGICO

Constituye el argumento definitivo y nos proporciona el diagnóstico de certeza con la visualización del parásito por examen directo demostrando los amastigotas en los tejidos o por medio del aislamiento de los organismos en los cultivos.

El examen de los frotis del material recogido teñidos con May-Grunwald-Giemsa es el método más utilizado para el diagnóstico de leishmaniasis. Utilizando estos tejidos y cultivos, los aspirados esplénicos son positivos en el 98% de los casos, los aspirados de médula ósea en un 54-86%, la biopsia hepática en el 70% y los aspirados linfáticos hasta

de un 60%. (3)

A la microscopia óptica, los amastigotes aparecen en las células infectadas teñidas con Giemsa como formas redondas que miden 2-4 micras de diámetro, con una masa grande característica de DNA extracromosómica asociada a la mitocondria (el cinetoplasto).

La obtención de material por aspiración de médula ósea es el procedimiento de elección, debido a que posee escaso riesgo.

La punsión esplénica es el método diagnóstico más sensible, no obstante el riesgo de rotura esplénica contraindica su realización en pacientes en los que el bazo sea menor de 3 cm. debajo del reborde costal, tener trastornos en los tiempos de coagulación (protombina nunca mayor de 5 segundos en relación con la del testigo), cuenta de plaquetas deberá ser superior a 40,000 por mm³. La técnica deberá ser realizada por un médico muy experimentado, con la realización durante la inspiración completa entre los espacios intercostales noveno y décimo de la línea medioaxilar. Una vez realizada deben vigilarse estrechamente los signos vitales cada 30 minutos por 4 horas y luego cada hora durante 6 horas. El paciente permanecerá encamado por lo menos por 12 horas. La hiperplasia reticular observada por si sola apoya el

diagnóstico de sospecha. (24)

La biopsia hepática se asocia a menores probabilidades diagnósticas que la punsion esplénica y también se asocia con el riesgo de hemorragias potencialmente fatales. La aspiración o biopsia de ganglios linfáticos pueden ser diagnósticas en presencia de linfadenopatias.

El material aspirado u homogenizado de la biopsia deberá cultivarse hasta por 4 semanas en medios especializados como es el medio de Novy-McNeal-Nicolle (MNN), un medio bifásico, o en uno de los diversos líquidos que no contienen sangre (por ejemplo el medio de insectos de Schneider) y mantenidos a una temperatura de 22-28°C. Identificándose los promastigotes en un plazo de 5 días hasta 4 semanas, éstos se observan como cuerpos oblongos (de 20mm de longitud) intensamente móviles. El cultivo debe practicarse en todos los casos, aunque la sensibilidad es menor, puede ser el único dato positivo aún siendo negativos los otros métodos (en especial en inmunodeprimidos). (2)

La inoculación intraperitoneal al hámster dorado carece de utilidad práctica.

PRUEBA DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

Con el propósito de indagar la respuesta dependiente

de linfocitos T se cuenta con la prueba cutánea de hipersensibilidad tardía con el uso de leishmania, hecha de *Leishmania sp* muertas por formol o por un extracto total de leishmanias crecidas en condiciones *in vitro*. Esta prueba se conoce como Reacción de Montenegro, es altamente específica por lo que no se encuentran resultados falsos positivos, solamente se manifiesta en sujetos que estén o hayan estado en contacto con el agente infeccioso, manifiesten o no sintomatología clínica, a excepción de aquellos que cursan con anergia para el agente. Esta generalmente se positiviza en 4 a 6 semanas después de la infección y persiste durante años, pero es negativa durante la leishmaniasis visceral activa y por lo general solamente se positiviza después de 6 a 8 semanas de tratamiento satisfactorio. (1,23)

Posee gran utilidad en los estudios epidemiológicos y no posee valor para documentar una enfermedad activa, siendo su valor exclusivamente epidemiológico y pronóstico al poner de manifiesto el desarrollo de inmunidad celular protectora. Es invaluable para describir nuevas áreas de endemias. (1,2)

OTROS

La prueba terapéutica propuesta por J. Olmer es en la

actualidad un recurso excepcional, y no debe ser utilizado más que cuando la sospecha clínica es alta y fracasan la totalidad de los métodos diagnósticos referidos. (2)

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones que presentan estos pacientes se encuentran:

- A) Complicaciones digestivas, como son las crisis de enterocolitis disenteriforme, que en lactantes contribuye junto con la repercusión de la enfermedad general a producir rápidamente desnutrición. En la boca se producen ulceraciones diversas, e incluso Estomatitis Gangrenosa (noma) que llega a ocasionar una grave destrucción de los tejidos blandos de la boca y cara. También es posible una Amigdalitis Ulcero-Necrótica.
- B) En el Aparato Respiratorio destacan las Bronconeumonias con el habitual curso larvado propio de los niños desnutridos.
- C) Los procesos Sépticos son muy comunes como la Septicemia y la Osteomielitis, favorecidos por el trastorno de la inmunidad que conlleva el bloqueo del Sistema ReticuloEndotelial.
- D) En el Aparato Urinario se han visto cuadros de Nefrosis y menos veces Glomerulonefritis Aguda Hemorrágica.
- E) Se han descrito muy excepcionalmente complicaciones nerviosas como Meningitis y Meningoencefalitis por

sobreinfección añadida o por acción directa de la leishmaniasis sobre el S.N.C.

F) En el Aparato Hematopoyético se encuentran trastornos como lo es una Anemia Severa y Leucopenia con neutropenias, pueden existir hemorragias graves no controladas y de mecanismos diversos (trombocitopenias, hipoprotrombinemias).

G) Es relativamente común la Tuberculosis concurrente.

H) La Leishmaniasis Dérmica poskala-azar se desarrolla en el 3-20% de los pacientes después del tratamiento de la infección visceral. Las lesiones van desde máculas despigmentadas en la cara y el tronco, hasta nódulos firmes que aparecen principalmente en la nariz y alrededor de la boca, pueden persistir durante meses o años si no son tratados y pueden confundirse con lesiones leprosas. Este proceso deberá ser tratado de nuevo. (2,5,17,23)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de LV incluye aquellos procesos que cursan con esplenomegalia febril, estos pueden ser: I. Infecciosos: brucelosis, tuberculosis miliar, salmonelosis, rickettsiosis, endocarditis, paludismo, amebiasis, esquistosomiasis, histoplasmosis y síndromes mononucleósicos (virus de Epstein-Barr, toxoplasmosis, citomegalovirus y VIH). II. Hematológicos, leucosis, linfomas y reticulosis malignas. III. Colagenosis: lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil. (2)

Y en general deberán descartarse todas las enfermedades que cursen con Esplenomegalia como signo principal (Ver cuadro No. 4), sin olvidar que son algunas excepciones, las entidades que tienden a causar crecimiento del bazo también producen alteraciones del hígado o viceversa. Esto es debido a la cantidad de tejido reticuloendotelial que ambos órganos contienen, por un lado, y por otro, a su sistema común de drenje venoso. Por lo que se incluyen también las cantidades con Hepatomegalia como signo principal. (20)

C U A D R O 4

ETIOLOGIA DE LAS ESPLENOMEGALIAS EN
PEDIATRIA

INFECCIOSAS	Bacterianas	Salmonelosis, Brucelosis Tuberculosis miliar Sepsis (incluida la neonatal) Sífilis congénita
	Virus	Citomegalia, Rubeola congénita Mononucleosis infecciosa
	Rickettsias	Fiebre botonosa mediterránea
	Hongos	Moniliasis generalizada Histoplasmosis
	Protozoos	Toxoplasmosis, Kala-azar, Paludismo
HEMOPATIAS	Anemias	Carenciales, Talasemias, Hemoglo- binopatias. Morfoeritropatias y anemias enzimoeritropáticas. Morbus hemoliticus neonatorum. Hemolíticas adquiridas y aplásicas (osteopetrosis)
	Leucemias	Leucosis linfoblástica aguda y otras leucosis agudas. Leucosis mieloide crónica
	Enfermedades hemorrágicas	Enfermedad de Werthof (rara) Púrpura trombopénica trombótica
	Policitemias	Policitemia vera esplenomegálica
AFECCIONES EL SRE (SMF) Y LINFATICO	Linfomas	Enfermedad de Hodgkin Linfomas no hodgkinianos

	Reticuloen- doteliosis	Histiocitosis tipo Abt-Lettere- Siwe y Hand-Schüller-Christian Sarcoidosis de Besnier-Boeck- Schaumann
HEPATOPATIAS	Hepatitis	Aguda vírica, Crónica
	Cirrosis	Criptogénica, Postinfecciosa. Metabólica. Biliar
	Hipertensión Portal pre- hepática	Trombosis esplénica Atresia congénita de la porta Pileflebitis crónica
CARDIOPATIAS	Congénitas	Coartación aórtica. Hipoplasia corazón izquierdo. Fibroelastosis endocardica. Atresia tricuspidea. Defectos septales graves con Insuficiencia cardiaca, etc.
	Adquiridas	Hiocardiopatias. Taquicardia paroxística. Pericarditis exudativa aguda y crónica constrictiva Endocarditis lenta. Cor pulmonale. Insuficiencia cardiaca.
INMUNOPATIAS	E. Autoinmunes	Lupus eritematoso sistémico-Artri- tis crónica infantil. Hepatitis crónica activa.
	E. Alérgicas	Pseudomononucleosis. Hemosiderosis pulmonar. Síndrome de Heiner. Enfermedad del suero.
	Inmunodeficiencias	Enfermedad granulomatosa crónica. Enfermedad de Chediak-Higashi.
METABOLOPATIA	Esfingolipoi- dosis	Enfermedad de Gaucher. Enfermedad de Niemann Pick. Enfermedad de Landing.
	Otras	Mucopolisacaridosis. Amiloidosis. Metabolopatias causantes de cirrosis. Enfermedad periódica.

ESPLENOMEGALIAS PRIMITIVAS	Quistes	Hidatídico, epidermoide, colesterínico. Pseudoquiste post-traumático. Absceso esplénico.
	Neoplasias	Carcinoma esplénico. Linfomas, Linfangiomas, angiomas, higromas, hamartoma.
	Infecciones	Tuberculosis y absceso esplénico.
	Circulatorias	Infarto y trombosis esplénica.

** Tomado del Tomo II del Tratado de Pediatría Dr. Manuel Cruz Hernández.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

En ausencia de tratamiento, en general la enfermedad progresa hacia un estado caquéctico similar al kwashiorkor, sobreviniendo la muerte en un 75-85% de los casos infantiles, a menudo en meses ó 1-2 años. Esta suele deberse a infecciones bacterianas intercurrentes o hemorragias masivas. La pancitopenia marcada, diatesis hemorrágica, hepatopatía, asociación a inmunosupresión y ausencia de respuesta en el tiempo a las pruebas de hipersensibilidad retardada ensombrecen notablemente el pronóstico. Adecuada y precosmente tratada, la parasitosis tiene una tasa global de curación del 85-95%. (2)

Los parámetros evocadores de una evolución favorable serán:

- a) Normalización de los signos clínicos, con remisión de la temperatura a la normalidad y desaparición progresiva de la esplenomegalia.

- b) La mejoría de los hallazgos de laboratorio inespecíficos con rápida reticulocitosis, aparición de eosinófilos, recuperación de la anemia, de la trombocitopenia, y algo más tardíamente, del número de leucocitos, velocidad de sedimentación y la disproteinemia (persistente varios meses), y

c) Remisión de los criterios específicos, desaparición del parásito (no debe ser necesariamente buscado y descenso rápido de los títulos de anticuerpos antileishmania (la inmunofluorescencia suele negativizarse a los 12 meses).

En otras ocasiones, la evolución de la enfermedad no es tan favorable, estimándose la tasa de resistencia primaria en un 2-8%, entendiéndose como tal la ausencia de mejoría tras tres tandas de antimoniales a dosis habituales. Las recaídas no son frecuentes (menos del 10%) observándose en general en los 6 meses siguientes al tratamiento, en estos casos el riesgo de resistencia secundaria es del 3-36%.

Dada la dificultad para estimar la curación y la posibilidad de resistencia y recaídas, los pacientes deberán ser seguidos con una periodicidad de 6 meses al menos durante 2 años. (2)

TRATAMIENTO

El tratamiento deberá llevarse a cabo en base a Medidas Específicas y Medidas Generales.

MEDIDAS ESPECIFICAS.- Los preparados antiguos fueron desechados por su toxicidad y menor eficacia (tártaro emético, neostibosan y el solustibosan). (3,25)

Los preparados más eficaces son las sales de antimonio, desde 1913, en que fueron utilizados por vez primera por Vianne, continúan siendo los fármacos de primera línea en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. (2)

Los dos antimoniales pentavalentes (Sb^V) disponibles son el Antimoniato de N-metil glucamina (NMG) o Glucantime, utilizado en los países francófonos y países latinoamericanos y el Stibogluconato Sódico (SGS) o Pentostan en los países anglosajones; ambos son terapéuticamente similares en relación con su contenido en Sb^V que resulta ser del 28.35% para el Glucantime (1 ml = 300 mg de NMG = 85 mg de Sb^V). Es difícil establecer pautas exactas dado que son escasos los estudios comparativos cuidadosamente realizados.

La dosis actualmente recomendada en la Leishmaniasis

visceral es de 20 mg de Sb /Kg/día de peso corporal (algunos sugieren que hasta un máximo de 350mg/día) administrados por vía intramuscular o intravenosa durante 20 días. Aunque actualmente se encuentran en estudios variaciones de dosis sugiriendo 10mg de Sb /Kg/día (13) y duración de hasta 30 días o menos de 20 días. (5,23)

Esta posología se llevará a cabo de modo progresivo dado el riesgo de intolerancias (1/4 de dosis el primer día, 1/2 el segundo día, 3/4 el tercer día y la dosis total a partir del cuarto día).

El antimonio se excreta rápidamente por el riñón (el 80% en unas pocas horas) con poca acumulación en los tejidos.

Los efectos colaterales del tratamiento son relativamente poco frecuentes y menos frecuentes en niños, pero su gravedad puede imponer la supresión del tratamiento y estos son: Anorexia, vómitos, náuseas, malestar general, mialgias, dolores abdominales, artralgias, debilidad, fiebre, erupciones cutáneas, tos paroxística, cefalea y letargia.

La intoxicación por Gb es más tardía, reflejo de una posología excesiva, éstas incluyen: polineuritis, fallo hepático, falla renal y del miocardio, ésta es anunciada por una inversión de las ondas T y alargamiento o

prolongación del intervalo OT, puede haber arritmias y muerte súbita en dosis elevadas.

Por todos estos efectos colaterales deberá realizarse el tratamiento de manera inexcusable en un medio hospitalario con un seguimiento clínico y monitorización cercana, que incluirá: Determinación de urea, creatinina, transaminasas, búsqueda de proteinuria, Electrocardiogramas y en caso de insuficiencia renal deberá considerarse un ajuste en la dosis o en el intervalo. (2,5)

Las contraindicaciones al uso de Glucantime serán la Tuberculosis pulmonar y la insuficiencia cardiaca, renal o hepática.

El tratamiento debe ser continuo. La falta de respuesta primaria, definida como la ausencia de respuesta clínica al curso inicial se ^vSb, varía entre 2% y el 8% en la mayoría de las regiones (5), hasta un 15% (14).

La eficacia del tratamiento depende de la forma de leishmaniasis que se esté tratando y el área geográfica donde se haya adquirido, así como, a la asociación con HIV, se ha observado resistencia, particularmente en el kala-azar adquirido en Africa, Mediterráneo y China. (14,23) La temprana tipificación de la leishmania es determinante en la respuesta, tiempo de respuesta y pronóstico, incluyendo la curación de los pacientes. (26,27)

En los casos de intolerancia, intoxicación o resistencia primaria a los Sb^y pueden emplearse fármacos alternativos, habitualmente muy tóxico como las diaminas aromáticas, anfotericina B, fármacos tuberculostáticos y derivados de los imidazoles como el metronidazol y ketoconazol.

La más eficaz e inofensiva de las diaminas aromáticas es la Pentamidina (Lomidine), que se utiliza como tratamiento de segunda línea, también es activa contra la *L. donovani*. Se administra a dosis que van desde los 2 mg a los 4 mg/Kg/día durante 15 días, éstos pueden ser consecutivos o alternos (en la fase avanzada y con debilidad extrema) (25), pudiendo prolongar su tratamiento hasta por 25 semanas (23), o consecutivos por 2 semanas (5,17). Por vía intramuscular, pero debido a los frecuentes efectos colaterales y tóxicos que incluyen: cefaleas, rubor, lipotimias, vómitos, trastornos abdominales, hipoglucemia, diabetes mellitus insulino dependiente, ocasionalmente colapso vascular y neuritis del trigémino con anestesia facial, su empleo es reservado para pacientes que no responden a los antimoniales. (3,23)

La Anfotericina B es otro pilar en el tratamiento cuando hay resistencias, este fármaco se administra igual

que para las micosis profundas, esto es a dosis habitual de 0.5mg/Kg/día ó 1mg/Kg/cada 2 días, en perfusión intravenosa disuelta en suero glucosado al 5% (no en fisiológico) en infusión gota a gota con duración de 6 horas. Durante la infusión el frasco deberá estar protegido de la luz. Las dosis empleadas habitualmente son, el primer día 0.25mg/Kg; segundo día a 0.50mg/Kg; el tercer día a 0.75mg/Kg y el cuarto día y los sucesivos a 1mg/Kg/día (23). Una vez alcanzada la dosis, puede administrarse en días alternos o 2-3 veces a la semana, ante la posibilidad de una función renal disminuida, debido a su toxicidad. Dentro de sus efectos colaterales se encuentran escalofríos, fiebre, cefalea, tromboflebitis en el lugar de la inyección, anemia por inhibición medular e insuficiencia renal. Esta última depende de una toxicidad directa sobre las membranas lisosomales de los túbulos, pudiendo originar insuficiencia renal irreversible con nefrocalcinosis y reacciones de hipersensibilidad con shock anafiláctico, fibrilación ventricular, edema cerebral e insuficiencia hepática aguda. (23,25)

El allopurinol, el ribonucleósido de allopurinol y la pirazolopirimidinas emparentadas han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la Leishmaniasis Visceral experimental en roedores, y el Allopurinol ha sido empleado

exitosamente junto con los antimoniales pentavalentes en algunos pacientes que no respondieron a los Sb como única modalidad. Sin embargo, la experiencia clínica es insuficiente como para justificar su empleo, excepto en ensayos experimentales controlados. (5) El allopurinol es el más utilizado a dosis de 20-30mg/Kg/día. (2,5,17,23,28)

Otros agentes diversos tales como los antituberculostáticos como la rifampicina, el Trimetropim-Sulfametoxazol, y derivados de los imidazoles como el metronidazol y el ketoconazol han sido también experimentados.

Una alternativa para el tratamiento de la leishmaniasis es el ketoconazol, el cual tiene la ventaja de que produce menos efectos indeseables que los alternativos en resistencias, recaídas, con dosis de 600mg diarios en 3 dosis por cuatro semanas, con resultados muy alentadores. Su efecto es el de inhibir la síntesis de esteroides de la leishmania, rompiendo la membrana y matando al parásito. Vía de administración oral. Actualmente aún en estudio. (26,29)

Otras alternativas de tratamiento son la utilización de la inmunoterapia con ECG, sin embargo, poco alentador el beneficio (11) y el factor de transferencia con beneficios

cuando se ha utilizado FT preparado a partir de leucocitos de sujetos positivos a la intradermorreacción de Montenegro (1).

La terapia adyuvante con Gammainterferón demuestra mayor beneficio, ésta ha demostrado incremento en la actividad antimicrobiana de los macrófagos, aumentando la captación de Sb^v. Esto podría beneficiar a los pacientes inmunodeprimidos y a los que presentan recurrencias. (2,30)

MEDIDAS GENERALES.- Los pacientes con Leishmaniasis Visceral deben ser hospitalizados, guardar reposo, dada la desnutrición habitual se procura que la alimentación sea hipercalórica, hiperprotéica, enriquecida con suplementos vitamínicos. La anemia constante obliga a la administración de hierro, ácido fólico, vitamina B12 y en bastantes ocasiones una transfusión de sangre en caso de anemia severa. Las infecciones bacterianas asociadas obligará a efectuar una antibioticoterapia precoz y enérgica, de acuerdo a las pautas habituales en niños que presentan inmunidad deprimida. (2,25)

En cuanto a una esplenectomía, esta no se encuentra indicada, salvo en los raros casos en los cuales la infección no responde a la quimioterapia o en casos de hiperesplenismo persistente a pesar de una quimioterapia

aparentemente adecuada, y esta esplenomegalia sea masiva y sintomática (generalmente en niños muy pequeños). (2,23)

En caso de recidiva o la presencia de leishmaniasis dérmica-post-kala-azar, se indica repetir el mismo tratamiento a iguales dosis pero con una duración doble. (5)

Para una evaluación en la respuesta obtenida al tratamiento, aún no contamos con pruebas ni con criterios rígidos que permitan documentar una cura con certeza, por lo que es importante valorar los parámetros clínicos, la desaparición de la fiebre, el aumento de peso, la resolución de la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia, la desaparición de la esplenomegalia y la hepatomegalia son elementos sugestivos de curación. Los amastigotas pueden ser detectados en los aspirados de médula ósea y de bazo durante varias semanas después de instaurado el tratamiento adecuado. La restauración de la respuesta a la Leishmania y una caída en los anticuerpos antileishmania son índices útiles de mejoría en el tratamiento del kala-azar. (2)

La recidiva de la leishmaniasis visceral generalmente se producen en el curso de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, con un índice que varía entre el 5% y 36% (5), pero en general es del 10% o menos.

Aunque se han reportado casos de leishmaniasis visceral muchos años después de abandonar las áreas endémicas.

Manténgase al enfermo bajo vigilancia y/u observación cuando menos 12 meses.

LEISHMANIASIS Y SIDA

Merece mención aparte, de acuerdo con la idea básica de lo que es el parasitismo, la aparición de casos de leishmaniasis asociados a situaciones de inmunosupresión, tanto primarias como secundarias (incluido el SIDA) amplificando el problema epidemiológico de la leishmaniasis.

Los pacientes infectados por VIH han demostrado una frecuencia de Leishmaniasis Visceral muy superior a la población en general, cuestionándose su inclusión como criterio de SIDA. (2,14,30)

El diagnóstico puede resultar difícil (fiebre, pancitopenia, esplenomegalia e hipergammaglobulinemia, todos ellos síntomas comunes a la infección por VIH en niños), existiendo presentaciones atípicas (formas gastrointestinales). Formas fulminantes.

Los datos de laboratorio son variables con escasa rentabilidad en las técnicas diagnósticas, resultando imprescindibles los cultivos en medios apropiados. En los casos de recidiva, la terapia preconizada es la asociación de Sb^v con gammainterferón o allopurinol. (2,30,31) Aunque el riesgo de falla terapéutica es alto (14) más del 15%.

PREVENCION Y CONTROL

Además del diagnóstico y tratamiento de los casos humanos las posibilidades de control son escasas, la prevención depende de un conocimiento detallado de la ecología de los reservorios y el vector de las diversas formas de leishmaniasis.

- No se dispone de agentes quimioprolifáticos. En la URSS, ISRAEL e IRAN se ha empleado una forma de vacuna utilizando cultivos vivos de *L. trópica* o *L. major* pero las complicaciones impiden el empleo de esta medida. (23)

- En zonas de alto riesgo se ha utilizado la leishmanización que consiste en la inoculación deliberada de leishmanias vivas atenuadas en sujetos en riesgo y que por razones estéticas se recomienda aplicar en áreas del cuerpo no expuestas.

- Identificación y tratamientos de individuos infectados. No se recomienda el aislamiento del paciente hospitalizado (17).

- Eliminación o reducción de la población de mosquitos simúlidos. Los repelentes de insectos y los mosquiteros de fina malla alrededor de las camas puede disminuir la exposición a los feblotomos (5). La pulverización con insecticidas residuales ha reducido las poblaciones

de flebotomos.

- Destrucción de las madrigueras de los flebotomos (como crían en las heces de las gallinas, se alejarán los gallineros de las moradas humanas). (3)

- Vigilancia de los perros por parte del veterinario, dado que no se logra curación total del perro con la medicación habitual, el criterio sanitario es sacrificar al animal. Aunque persistirá el riesgo de reinfecciones de los animales (perros domésticos sanos previamente) a partir de zorros infectados. (2)

Puesto que la curación de la infección parece conferir protección contra la reinfección por la especie homóloga del parásito, parecería posible el desarrollo de una vacuna eficaz y segura. En ella se encuentra la principal esperanza para la prevención de la Leishmaniasis. (1)

CONCLUSIONES

La leishmaniasis visceral es una enfermedad característicamente pediátrica, teniendo un pico de incidencia entre los 1-3 años de edad, ataca a niños con desnutrición y se encuentra un discreto predominio del sexo masculino.

En México tenemos un área endémica, siendo ésta la Cuenca del Río Balsas, por lo que la importancia de una Historia clínica detallada, que incluya área geográfica, antecedentes y un minucioso examen físico orientará hacia el diagnóstico.

Deberá tomarse en consideración esta posibilidad diagnóstica en todo paciente que curse con Hepatoesplenomegalia, fiebre y anemia, destacando en la exploración física la esplenomegalia, que puede llegar a ser masiva e incapacitante. Recordando que el bazo suele ser normalmente palpable en su parte inferior (polo), hasta los 4 años de edad.

El período de incubación es variable, teniendo una duración media de 6 meses, la fiebre no presenta un patrón característico, sin embargo, su presentación es de prácticamente el 100% de los pacientes, los síntomas generales son difusos. A la exploración física llama la

atención la palidez que da origen al nombre de kala-azar.

Laboratorialmente encontraremos pancitopenia, disproteïnemia que sin llegar a ser patognomónica de la Leishmaniasis visceral es característica. El desarrollo de esta enfermedad se produce por la ausencia de eliminación espontánea de los parásitos a través de los mecanismos naturales de defensa contra la infección. Así el curso de la infección parece depender de la capacidad de los linfocitos T para activar a los macrófagos a eliminar el parásito.

Esta entidad es considerada dentro de los criterios diagnósticos para el SIDA, con una presentación fulminante en estos casos y mala respuesta a los tratamientos quimioterapéuticos.

Es una enfermedad cuyo diagnóstico de sospecha es clínico y el de certeza se realiza por aislamiento o visualización directa del parásito. El tratamiento deberá administrarse a todos los casos, ya que la mortalidad es prácticamente de el 100% en los no tratados. Los medicamentos disponibles tienen reacciones secundarias graves, que pueden obligar a la suspensión del tratamiento, así como, la resistencia primaria observada es de hasta un 10%.

El seguimiento durante el tratamiento es obligado, con

especial atención a la función renal, hepática y del miocardio. La Leishamiasis dérmica post kala-azar es una reacción secundaria como complicación de esta entidad que obliga a un seguimiento durante por lo menos 2 años después del tratamiento, el tratamiento en caso de su presentación será el mismo.

Las posibilidades de control epidemiológico son escasas y deberán dirigirse a la eliminación de los vectores y reservorios, así como, al diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de los casos humanos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Velasco Castrejón Oscar: Las leishmaniasis con especial referencia a México. Publicación Técnica del I.N.D.R.E. 1991;7:6-46.
- 2.- Martínez Valverde A. et al.: Leishmaniasis en la infancia. *Medicine* 1992;44:136-152.
- 3.- Sans-Sabrafen: Medicina Interna-Farreras, Enfermedades Infecciosas. Editorial Marín 1978;9a.edic. Impreso en México;2:949-951.
- 4.- Badaró T C. et al.: A prospective study of visceral leishmaniasis in a endemic area of Brazil. *J.Inf.Dis* 1986;154:639-649.
- 5.- Pearson RD and De Queiroz Souza: Especies de leishmania; Leishmaniasis Visceral (kala-azar), cutánea y mucosa. Enfermedades infecciosas y sus agentes etiológicos-Mandel. John Wiley and Sons 1980;3a:2193-2203.
- 6.- Cohen C et al.: Leishmaniasis acquired in Belgium. *The Lancet* 1991;338:128-129.
- 7.- Peter Georges et al.: Enfermedades infecciosas en pediatría. Red-Book. Edit. Médica Panamericana 1990;20a edic., Impreso en Argentina:229-230.
- 8.- Carvalho Edgar M et al.: Inmunología markers of clinical evolution in children recently infected with leishmania *Donovani* Chagasi. *The J.Inf.Dis.* 1986; 165:535-540.
- 9.- Jeannel D. et al.: Imported and autochthonous kala-azar in France. *B.M.J.* 1991;303:336-338.
- 10.- Herman N. Eisen: Tratado de Microbiología Davis Dulbeco. Inmunidad. Salvat 1980;2a edic, Reimpresión, Impreso en España:604.

- 11.- Jhon L. Ho et al.: Diminished in vitro production of interleukin-1 and tumor necrosis factor-during acute visceral leishmaniasis and recovery after therapy. J. Inf. Dis. 1992;165:1094-1101.
- 12.- Pavel Pisa et al.: Serum tumor necrosis factor levels and disease dissemination in leprosy and leishmaniasis J. Inf. Dis. 1990;161:988-991.
- 13.- De Beer Peter et al.: Outbreak of kala-azar in the Sudan. The lancet 1990;27:224-225.
- 14.- De Jeannel et al.: Imported and autochthonous kala-azar in France. B.M.J. 1991;303:336-338.
- 15.- A. Hervás Juan et al.: Acute hepatitis as a presenting manifestation of kala-azar. Ped. Inf-Dis J. 1991; 10:409-410.
- 16.- Goldsmith R. et al.: Enfermedades Infecciosas causadas por protozoarios. Diagnóstico clínico y Tratamiento Krupp. Manual Médico Moderno 1988;23a edic; Impreso en México:921-924.
- 17.- Ferrer Pi. S.: Enfermedades por protozoos. Tratado de Pediatría Cruz Hernández. ESPAXS 1988;6a edic.;Impreso en Barcelona, España:517-519
- 18.- Robbins Stanley; Enfermedades por protozoos. Tratado de Patología Estructural y Funcional. Edit. Interamericana 1988;Impreso en México: 441-442.
- 19.- Stern John J. et al.: In vitro granuloma formation in experimental visceral leishmaniasis. J.Inf.Dis. 1987; 156:533-534.
- 20.- Legorreta J.: Diagnóstico en el niño con Hepato-esplenomegalia. Diagnóstico y terapéutica en pediatría Ed. Científicas la Prensa Médica Mexicana 1981; reimp. en México:Pag.219-225.
- 21.- Bodgan Christian et al.: Detection of potentially diagnostic leishmanial antigens by western Blot analysis of sera from patients with kala-azar or multilesional cutaneous leishmaniasis. J.Inf.Dis. 1990;162:1417-1418.

- 22.- Jaffe L. Ch. and Zalis Mariano: Use of purified parasit proteins from leishmania donovani for the rapid serodiagnosis of visceral leishmaniasis. J.Inf. Dis. 1988;157:1212-1220.
- 23.- Wyler David J. and Horowitz Harold: Leishmaniasis. Tratado de Pediatría Nelson. Edit. Interamericana 1990;Tomo II;13a.edic.;Impreso en España:792-794.
- 24.- Mota Hernández F.: Diagnóstico en Pediatría. Edit. Fco. Méndez Cervantes 1986;Impreso en México:638-639.
- 25.- García San Miguel: Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Edit. Cuadernos de Medicina Daimon 1980; Impreso en Barcelona, España:82-83.
- 26.- Navin Thomas et al.: Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) Versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J. Inf. Dis. 1992;165:518-527.
- 27.- Herwaldt Barbara L. et al.: The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. The J.Inf.Dis. 1992;165:518-527.
- 28.- Saenz Rolando et al.: Treatment of American cutaneous leishmaniasis with orally administered allopurinol roboside. J.Inf.Dis. 1989;160:153-157.
- 29.- Wali Jyoti et al.: Ketoconazole in treatment of visceral leishmaniasis. The Lancet 1990;336:810-811.
- 30.- Carvalho Edgar et al.: Immunologic markers of clinical evolution in children recently infected with leishmania Donovanii Chagasi. J. Inf. Dis. 1992; 165: 535-540.
- 31.- Hurray Henry W et al.: In vivo killing of intracellular visceral leishmanias donovani by a macrophage-tergeted hydrogen peroxide-generating system. J.Inf.Dis. 1988; 158:1372-1375.