

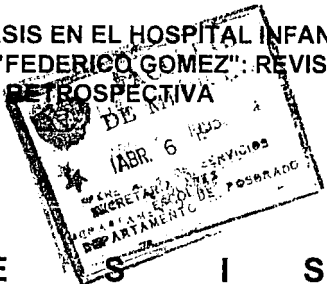
11237
97
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

LEISHMANIASIS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ": REVISION



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

P E D I A T R A P R E S E N T A

DRA. ANA MARIA MONTALVO VAZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE LUIS ROMERO ZAMORA



SUBDIRECCION DE ENFERMERIA
V.O. [Signature]



MEXICO, D.F.

1955

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“Mi mayor satisfacción será dar a unos padres,
un niño sano que me entregaron enfermo”.**

Dr. Federico Gómez

Abril 1943

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por darme el don de vida, salud y sabiduría.

A mis padres:

Por brindarme la oportunidad de superarme, por su cariño y apoyo.

A mis hermanos:

Por compartir mi ilusión de ser Pediatra y estar siempre conmigo.

A mis sobrinos:

Por su entusiasmo, por sus palabras "Ánimo", "¡Tu puedes!"

A mis amistades:

Por compartir los grandes momentos y tener una mano "amiga" en los momentos difíciles.

A mis maestros:

Por sus enseñanzas y estímulo para superarme cada día.

A mi asesor:

Por su apoyo y colaboración en la realización de mi tesis.

A los niños:

A los sanos que me impulsan a crear un mundo mejor para ellos y a los enfermos por demostrarme el valor de la vida aún en las adversidades.

ÍNDICE

	Pág.
Justificación de la Investigación.....	1
Antecedentes.....	1
Planteamiento del problema.....	38
Objetivos.....	38
Hipótesis.....	38
Material y Métodos.....	39
Resultados.....	39
Discusión.....	42
Bibliografía.....	49
Cuadros.....	57

JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION

El término Leishmaniasis comprende las infecciones parasitarias por Leishmania, a las cuales se les ha dado muy poca importancia debido a su presentación poco frecuente, al desconocimiento de la patología, a su difícil diagnóstico y escasa información existente, limitante sobre Leishmaniasis en zonas endémicas. La Leishmaniasis visceral afecta a niños y adultos y es de alta mortalidad sino se trata adecuadamente y oportunamente. Sus manifestaciones clínicas características son fiebre, hepatoesplenomegalia, hipergammaglobulinemia y pancitopenia importante. Recientemente, en la literatura mundial se conoce más sobre Leishmaniasis, permitiendo su diagnóstico temprano y tratamiento adecuado.(1,3,4,5,6,7)

ANTECEDENTES

Historia:

La Leishmaniasis afecta a vísceras, piel y membranas mucosas,(1,7). Se conoce desde hace tiempo. En 1882, Clarke realizó la primera descripción de Leishmaniasis visceral en habitantes de los montes Garo en Assam, India, conociéndose con el nombre de Kala-azar porque éste significaba fiebre negra, por el oscurecimiento de la piel de los enfermos con evolución prolongada (2). Su alta letalidad e identificación en regiones vecinas, promovió mucho el interés en la etiología de la enfermedad. En 1903, Leishman descubrió por primera vez los cuerpos ovals de Leishmania en el bazo de un soldado que había muerto por esta enfermedad. Donovan corroboró el descubrimiento del parásito en sangre obtenida por punción esplécnica en otros pacientes. Ross lo consideró un nuevo género y lo denominó Leishmania y a la especie en particular Donovanii. Rogers, en 1904, logró el cultivo de Leishmania y observó que en las formas cultivadas se hacía aparente un solo flagelo. Posteriormente se documentó su existencia en China, Sudán, Kenia, Senegal, en la cuenca del Mediterráneo y en la del Mar Caspio. En 1912, la Leishmaniasis cutánea fue descrita por primera vez en México (9). El Dr. Harald Sedellin de la Escuela Tropical de Liverpool, Inglaterra, demostró la presencia de Leishmania en 6 úlceras dérmicas en el estado de Yucatán (4). Y desde entonces su existencia

repetitiva confirmada en regiones forestales de la Península de Yucatán, hasta con una incidencia de 508 casos por 100000 habitantes. (4) En 1913, el Dr. Diego Hernández Fajardo publicó su trabajo "de las leishmaniasis de Yucatán" en la Revista Médica de Yucatán (4). En este mismo año, Migone de Paraguay descubrió el primer caso de Leishmaniasis visceral en América: un inmigrante italiano que había vivido en Brazil durante varios años. Posteriormente otros casos de Leishmaniasis visceral fueron descritos en el norte de Argentina, en Brazil, Bolivia y Venezuela. En 1951, se presentó en México el primer caso de Leishmaniasis visceral infantil. Se presentó en el Instituto Nacional de Nutrición, un niño de 5 años de edad con problema de fiebre prolongada y esplenomegalia. El Dr. Báez Villaseñor y cols. hicieron el diagnóstico por la biopsia del bazo y lográndose su cultivo en medio de N.N.N. y su inoculación en el criceto.

Incidencia:

Se desconoce la prevalencia real de Leishmaniasis en México, por ejemplo, referente a la Leishmaniasis visceral en niños, hasta 1988 sólo se tienen reportes en la literatura médica de 5 casos en un periodo de 30 años (6). En Septiembre de 1993, se reportan 2 nuevos casos en 2 niños de Chiapas (6). Recientemente, las leishmaniasis han sido clasificadas en formas viscerales, cutáneas, mucocutáneas y cutáneas difusas. (7) Han sido descritas en 4 continentes (Oceanía es la excepción) con incidencia mundial estimada en 600000 casos clínicos por año y una población de riesgo calculada en 350 millones de personas (3,7). Y una estimación de 12 millones de personas en los trópicos y subtropicales tienen Leishmaniasis (10).

Etiología:

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades zoonóticas causadas por al menos 20 especies y subespecies de parásitos protozoarios del género *Leishmania* (7). *Leishmania* es un parásito protozoario intracelular obligado que tiene la morfología típica de las celdillas eucariotas. Biológicamente tiene 2 formas o etapas amastigote y promastigote. En el huésped vertebrado, varias especies de *Leishmania* existen solamente en la etapa de amastigote. Las especies que infectan a los humanos son usualmente indistinguibles una de otra morfológicamente con el microscopio de luz y nivel ultraestructural. En su etapa amastigote, *Leishmania*

mide de 2 a 4 μm = micromilímetros de diámetro y son de forma ovoide o redondeada. Tiene un solo núcleo y cinetoplasto y carece de un flagelo libre. El protozoario está revestido por una unidad de membrana, con 2 capas electrodensas y una capa media electrolúcida; por debajo de la membrana se encuentran los microtubulillos subpeliculares. El núcleo es muy prominente, limitado por una membrana doble con gránulos de cromatina dispersa que representan al DNA nuclear. El cinetoplasto es una estructura discoidal, compuesta por microfibrillas de DNA extranucleares, ordenadas perpendicularmente en relación al eje longitudinal de lum; íntimamente asociada con el cinetoplasto está la mitocondria única con crestas internas visibles en algunas preparaciones. En el citoplasma del parásito se han podido observar microvesículas, ribosomas granulares del retículo endoplásmico, granos densos de lípidos y los microtubulillos del aparato de Golgi. Los amastigotes son fagocitados por los macrófagos, y de acuerdo a observaciones recientes, residen dentro de la vacuola parasitaria del macrófago huésped. Ellos son subsecuentemente fagocitados y el proceso ocurre repetidamente. No hay evidencia de que las especies de *Leishmania* activamente penetren las células huésped, como ha sido reportado para *Trypanosoma cruzi*. En su etapa de promastigote, *Leishmania* son flagelos elongados de 10 μm = micromilímetros de largo y 1.5 μm = micromilímetros de ancho, con un flagelo anterior libre, localizado en la cara cóncava del cinetoplasto, con 2 pares de microtubulillos centrales y nueve pares periféricos. El flagelo mide de 15 a 18 μm = micromilímetros de longitud. Se reproduce por fisión binaria en grandes cantidades, moviéndose gradualmente hacia la faringe, y cavidad oral y partes de la boca del vector "papalotilla" o flebótomo. A los 8 ó 20 días, dependiendo de la temperatura y las especies del vector (flebótomo) las partes de la boca del vector puede estar parcialmente o completamente bloqueada por cantidades enormes de promastigotes, los cuales son descargados en la herida de la picadura cuando el flebótomo toma el siguiente alimento sanguíneo. La transmisión se cree que también ocurre por contaminación de la herida de la picadura. Una vez que los promastigotes han sido inoculados, muchos de ellos no sobreviven debido a que algunos líquidos tisulares de mamíferos contienen sustancias citolíticas. Aquellos promastigotes que son fagocitados se transforman en amastigotes e inician su replicación.

Ciclo biológico de Leishmania:

El ciclo biológico de la Leishmania en el organismo del vertebrado infectado, inicia cuando la Leishmania patógena se multiplica en el interior de los macrófagos. Las cepas virulentas se dividen repetidamente por división asexual binaria, hasta el momento en que el citoplasma de la célula huésped queda ocupada por los amastigotes (cuerpos de Leishman-Donovan) y finalmente se desintegran. Los parásitos englobados dentro de otros fagocitos o bien, son destruidos por la respuesta inflamatoria y la inmunidad celular, aunque la temperatura tiene una influencia significativa sobre la multiplicación del amastigote y la capacidad leishmanicida de los fagocitos, puesto que se multiplican mejor a 35 °C que a 37 °C. El parásito completa su ciclo vital en el tubo digestivo de un díptero hematófago, vulgarmente conocido en América como "papalotilla o flebotomo" de los géneros *Lutzomyia* (*Nyssomia*) o *Psychodopygus*. Estos artrópodos se reconocen por su tamaño pequeño, tiene 3 pares de patas relativamente largas, con pelillos abundantes distribuidos sobre las alas y cuerpo. En el intestino del insecto se forman los promastigotes de forma alargada y provistos de flagelos, los cuales se dividen rápidamente ocupando la porción intestinal anterior y cuando la papalotilla chupa la sangre, algunos promastigotes están ya presentes en su proboscis, escapando hacia el organismo de su nuevo huésped en el momento mismo de la picadura (1,3).

Métodos de identificación de las Leishmaniasis:

Anteriormente la clasificación del género *Leishmania* se basaba en las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad y en aspectos epidemiológicos, por ejemplo, la distribución geográfica. La identificación de la especie y subespecie no es solamente de importancia académica sino práctica, ya que el pronóstico, el tratamiento y los métodos de control pueden depender de la correcta identificación. Los estados intracelulares (o amastigote) de las distintas leishmaniasis son indistinguibles entre sí. Recientemente se han descrito diferencias morfológicas entre ciertas especies de leishmaniasis pero otros autores han puesto en duda la existencia de tales diferencias. Tampoco es imposible identificar las especies de leishmania por medio de las reacciones serológicas relativamente comunes, como inmunofluorescencia indirecta y reacción de fijación de complemento. Al progresar en el campo se introdujeron nuevos criterios como el tipo de crecimiento de cultivo, el desarrollo en el hámster, la preferencia del parásito por desarrollarse en ciertas

partes del intestino, según la especie. Por ejemplo, la *Leishmania braziliensis braziliensis* casi no se multiplica en medios de cultivo y produce pocas lesiones en el hámster en comparación con la *Leishmania b. guayanensis*, *L. b. panamensis* y las leishmanias de las variedades mexicanas, las cuales crecen mejor o abundantemente en medio N.N.N y causan notables lesiones en el hámster. A pesar de las anteriores innovaciones, permanecían los problemas en la identificación de las especies y subespecies de las leishmanias, debido a que los métodos anotados no siempre producen resultados fáciles de interpretar o reproducir. En los últimos años, se han ideado otros métodos, que han sido bien aceptados por estar basados en características físicas y químicas y porque pueden reproducirse. Por ejemplo, los nuevos métodos bioquímicos de clasificación incluyen la determinación de isoenzimas, análisis del coeficiente de sedimentación del DNA nuclear y del cinetoplasto, radiorrespirometría, por endonucleasas de restricción para digestión del DNA del cinetoplasto y anticuerpos monoclonales (1,4,12,13). Algunos métodos modernos de identificación son:

1. Densidad flotante del ADN. Se basa en que la densidad flotante del ADN en un gradiente de cloruro de cesio depende de la composición de bases del ADN y por lo tanto, es específica para cada especie y subespecie. El método es especialmente apropiado para las leishmaniasis, por tener estos protozoarios dos fracciones de ADN, una correspondiente al núcleo y otra al cinetoplasto, con lo cual se aumenta la variabilidad del parámetro.

2. Isoenzimas de los promastigotes. Fundamentalmente consiste en separar, por medio de electroforesis, ciertas enzimas de promastigotes cultivados de cepas de leishmanias y hacer los estudios comparativos. Se han utilizado la deshidrogenasa láctica, esterasa, fosfatasa y muchas otras. Con las enzimas mencionadas se han relacionado leishmanias, en grupos que concuerdan estrechamente con las identificaciones obtenidas con el método de la densidad flotante del ADN.

3. Factores de excreción. Los promastigotes de leishmaniasis producen en cultivo metabolitos precipitantes, conocidos como factores de excreción. Para este método se producen en conejos antiseros contra los promastigotes de diferentes leishmanias y luego se difunden esos sueros en gel de agar contra los

factores de excreción obtenidos en cultivo. La reacción de precipitación se producirá con los sueros homólogos. Este método es el más apropiado para diferenciar los distintos grupos de leishmanias.

4. Método de la inmunoferritina. Consiste fundamentalmente en lo siguiente: se inmunizan conejos contra varias cepas de leishmanias. Los sueros hiperinmunes se marcan con ferritina y se utilizan para tratar los promastigotes de la cepa leishmania que se desea identificar. El microscopio electrónico se demuestra que los promastigotes tratados con el suero homólogo presentan numerosas partículas de ferritina adheridas a la superficie del parásito, indicando que en el suero hiperinmune existían anticuerpos específicos contra esos promastigotes.

5. Método de Adler. Esta prueba se basa en el hecho de que los promastigotes de leishmanias en cultivo, en presencia de suero hiperinmune, presentan cambios en sus actividades. Estos incluyen disminución del movimiento y aglutinación de los estados flagelados, que forman masas reticuloides. Aunque se considera un proceso laborioso, la prueba de Adler se reconoce como bastante sensible para la identificación de las leishmanias.

Clasificación de Leishmania:

Los parásitos del género Leishmania son tan heterogéneos que actualmente están agrupados en complejos, y a cada uno de ellos pertenecen diferentes subespecies; algunas de éstas se enlistan a continuación:

1. Complejo de Leishmania donovani:

a) **Leishmania donovani donovani.** Provoca en el hombre el kala-azar de la India, y ocasionalmente leishmaniasis cutánea difusa poskala-azar. Afecta a adultos; no se le conoce reservorios. El transmisor es Phlebotomus argentipes. Se le encuentra distribuida en India, China, Burma, Sumatra, Paquistán, Tailandia y algunos países de Africa.

b) Leishmania donovani infectum. Causa el kala-azar infantil. Tiene como reservorios principalmente a los perros. Sus transmisores son Phlebotomus chinensis, Phlebotomus martini. Se encuentra distribuida en las costas del Mediterraneo y algunos países de Asia y África.

c) Leishmania donovani chagasi. Provoca Leishmaniasis visceral en América. Afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes. Tiene como reservorio a perros y zorros. Su transmisor es Lutzomyia longipalpis. Se encuentra en Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Guatemala, México, El Salvador, Surinam y Venezuela.

2. Complejo de Leishmania tropica:

a) Leishmania tropica tropica. Causa el Botón de oriente tipo seco. No se le conocen reservorios. Sus transmisores son Phlebotomus papatasi y Phlebotomus sergenti. Se le encuentran en algunas zonas urbanas de algunos países de la costa del Mediterraneo, en Libia, Armenia, Afganistán, India y norte de África.

b) Leishmania tropica major. Causa el Botón de oriente tipo húmedo. Tiene como reservorio algunos roedores silvestres. Los transmisores son Phlebotomus papatasi (antropofílico) y Phlebotomus cucasicus (mantiene el ciclo silvestre). Tiene una distribución semejante a L. t. tropica, pero se encuentra en zonas rurales de tipo desértico.

c) Leishmania aethiopia. Provoca lesiones semejantes al tipo Botón de oriente tipo seco, pero de más larga duración, y con frecuencia leishmaniasis cutánea difusa. Tiene como reservorios algunos hiracoides. Es transmitida por Phlebotomus longipes. Se encuentra en Etiopía y Kenia.

3. Complejo Leishmania mexicana.

a) Leishmania mexicana mexicana. Provoca la úlcera de los chicleros o "Bay sore", rara vez produce leishmaniasis cutánea difusa. Tiene como reservorios roedores selváticos. Su transmisor es Lutzomyia

olmeca olmeca. Se encuentra en Yucatán, Tabasco, Chiapas e Istmo de Tehuantepec, región de los Tuxtlas, Guatemala y Belice.

b) Leishmania mexicana amazonensis. Es rara la infección en el hombre porque el transmisor, *Lutzomyia flaviscutellata*, tiene hábitos nocturnos, no es antropofílico y se encuentra en bosques bajos muy húmedos, poco frecuentados por el hombre. Cuando infecta al humano, provoca leishmaniasis amazonensis (úlcera localizada) y leishmaniasis cutánea difusa. Tiene como reservorios a roedores selváticos, marsupiales y zorros.

c) Leishmania mexicana pifanoi. Causa leishmaniasis cutánea difusa en el hombre. Los posibles reservorios son roedores selváticos y el transmisor probablemente sea *Lutzomyia flaviscutellata*. La etiología de este parásito no se ha esclarecido todavía. Se ha encontrado en Venezuela, cuenca del Amazonas y Brasil.

4. Complejo *Leishmania brasiliensis*:

Las subespecies de este complejo son responsables de la mayor parte de leishmaniasis cutánea en América, y al menos una de las subespecies está relacionada con la forma mucocutánea de la enfermedad.

a) *Leishmania brasiliensis brasiliensis*. Es una de las subespecies más importante; provoca la Espundia o Leishmaniasis mucocutánea. No están bien determinados sus reservorios y tiene varias especies de transmisores, entre ellos: *Lutzomyia pessoai*, *Psychodopygus wellcomei*, *Lutzomyia intermedia* y *Psychodopygus amazonensis*. Se encuentra distribuida en Perú, Ecuador, Bolivia, Venezuela, Paraguay y Colombia (13).

Factores de riesgo para leishmaniasis:

Los factores de riesgo para la adquisición y presentación de Leishmaniasis incluyen la edad, el sexo, el lugar de procedencia, clima, la ocupación y el estado nutricional e inmunológico del paciente. La leishmaniasis afecta a niños y adultos. De acuerdo a la literatura mundial, hay mayor afección en niños, principalmente en menores de 5 años con Leishmaniasis visceral. No se conoce la explicación para este fenómeno pero el hallazgo es similar en diversas partes del mundo (Mediterráneo, América latina...etc).

La leishmaniasis cutánea en sus diversas formas también afecta en la edad pediátrica, por ejemplo, en los niños del noroeste de México, se han observado lesiones circunscritas en forma de placas eritematosas únicas y en los niños del sureste de México existe la úlcera de los chicleros. Aunque este tipo de lesión es más frecuente en los adultos por el tipo de actividad de trabajo que realizan. La enfermedad no tiene predilección por el sexo. En algunos países se ha visto un leve predominio del sexo masculino, como en el caso de Leishmaniasis visceral en India e Italia. En México, la leishmaniasis cutánea se ha presentado más frecuentemente en los varones, trabajadores chicleros. Por lo que se puede considerar que cuando hay predominio del sexo masculino, en ocasiones se correlaciona con la ocupación, ya que se ha visto que cazadores viajeros y militares en zonas endémicas, trabajadores de chicle (en su mayoría hombres) tienen mayor predisposición a enfermarse de leishmaniasis (1,3,4,6,7,11).

El lugar de procedencia es de suma importancia ya que hay zonas endémicas para las diversas formas de leishmaniasis a nivel mundial. Y el conocer el lugar de origen del paciente es importante para descartar el diagnóstico de esta enfermedad ya que su distribución geográfica es muy extensa como se mencionó anteriormente. Hay más riesgo para Leishmaniasis en los lugares rurales, regiones paleárticas y neotropicales, con zonas boscosas tropicales (1,4,7). En México, la úlcera de los chicleros es endémica en el Sureste, principalmente en el estado de Quintana Roo, el oriente de Yucatán, Escárcega y Candelaria en Campeche, el oriente tabasqueño, el noreste y sureste de Chiapas y la zona boscosa limítrofe entre los estados de Oaxaca y Veracruz sur que va desde el Istmo de Tehuantepec hasta Huajuapán, San Jerónimo Ixtepéc, Las Choapas, Yaveo, Oaxaca y los Tuxtlas. En el noreste árido de México, se han descrito casos de leishmaniasis cutánea localizadas semejantes al "Botón de oriente", principalmente en la región carbonífera de Coahuila (municipios de Múzquiz, Palau, Mineral de Luz de Aura), en Campeche, Tabasco, Oaxaca, Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila se han confirmado casos de leishmaniasis cutánea difusa prácticamente indistinguible de la lepra lepromatosa. En Jalisco se ha registrado un caso único de leishmaniasis mucocutánea, que parecería rara en México. La leishmaniasis visceral se ha confirmado en las regiones semiáridas cercanas al Río Balsas en los estados de Guerrero, Morelos y recientemente en Puebla y Chiapas. Recientemente se han confirmado nuevos casos de leishmaniasis en Michoacán, Durango, Nayarit, siendo probable que esta zoonosis parasitaria

exista también en otras localidades del occidente de México. Esto es importante y que es necesario profundizar estudios ecológicos, de investigar la biología de los vectores transmisores y aislar la leishmania de cada región para realizar estudios bioquímicos y de virulencia para mejor control de la enfermedad (3,4,6,11).

El clima juega un papel esencial en la presentación de Leishmaniasis ya que la temperatura tiene una influencia significativa sobre la multiplicación del amastigote y la capacidad leishmanicida de los fagocitos, puesto que se multiplican mejor a 35°C que a 37°C, por lo que la leishmaniasis es más frecuente en clima cálido y seco, adecuado para los reservorios domésticos salvajes (3,7).

El nivel socioeconómico tiene influencia en la leishmaniasis. Es una enfermedad ligada a la pobreza. En Sudán, India y Bangladesh, donde las condiciones de vida son malas por la pobreza existente, la leishmaniasis visceral es de alta incidencia que junto con Brasil, aportan el 90% de los casos de leishmaniasis visceral de todo el mundo (7).

Relacionado a un bajo estrato socioeconómico, la desnutrición es otro factor de riesgo para leishmaniasis. Un niño desnutrido tiene mayor predisposición, por ejemplo, en Brasil, un niño con desnutrición es nueve veces más propenso a desarrollar Leishmaniasis visceral (7). La desnutrición es un factor para desarrollar una enfermedad severa después de una infección por un parásito oportunista y aumentar la morbimortalidad de la enfermedad. En algunos casos, niños que desarrollaron leishmaniasis pueden estar comprometidos antes de que se infectaran con el parásito de leishmania debido a su desnutrición. La infección leishmanial entonces progresó a enfermedad severa debido a la incapacidad de controlar la infección. En la mayoría de los casos, la desnutrición puede ser directamente o indirectamente responsable por la disfunción inmune antes de que la infección ocurra. La desnutrición tiene efecto inmunosupresor por lo que hay asociación entre la desnutrición y susceptibilidad aumentada a infección. Por lo que la desnutrición funciona como un factor predisponente a Leishmaniasis en la población humana (8).

La participación del estado inmunológico del paciente es esencial para la presentación de leishmaniasis.

El curso de una infección por *Leishmania* depende de factores tanto del huésped como del parásito, el cual se enfrenta a mecanismos de defensa inespecíficos, celulares y humorales, que dependiendo de huésped y *Leishmania*, pueden ser tan eficaces como para matar una cantidad importante de parásitos y evitar que la enfermedad progrese. También puede suceder que el parásito los evada de alguna manera, y se establezca provocando la respuesta inmune del huésped, la que sólo en muy pocos casos elimina completamente a *Leishmania* (por ejemplo, en infecciones con *Leishmania trópica* y *Leishmania enrietti*); en los demás tipos de la enfermedad, esta respuesta varía en su eficacia, pues si bien no termina la infección completamente, si bien la delimita (lesiones localizadas), o bien el control no es tan efectivo y la enfermedad se disemina.

Entre los factores celulares inespecíficos de defensa se han demostrado que los polimorfonucleares (principalmente los eosinófilos) poseen la capacidad de matar tanto promastigotes como amastigotes de *Leishmania* de manera eficaz mediante mecanismos oxidativos; empero, no sabemos si estas células pueden manifestar dicha capacidad en vivo, por lo que llama la atención que en granulomas producidos por algunas especies de *Leishmania*, su presencia sea constante.

En cuanto a la participación de los anticuerpos y del complemento en la resistencia, se ha demostrado in vitro que ambos son capaces de matar promastigotes, pero sin desempeñar un papel importante in vivo, aunque tal vez participen modulando la respuesta inmune del huésped. Es evidente que hay cierta resistencia innata en algunos individuos aunque no conocemos todavía los mecanismos que operan. En este sentido algunos podrían ser los anticuerpos de reacción cruzada con antígenos de *Leishmania*, por ejemplo, las semejanzas entre antígenos del parásito y de los grupos sanguíneos del sistema ABO. Más tarde estos parásitos se ponen en contacto con los macrófagos del huésped. Se ha especulado que *Leishmania* podría atraerlos mediante una sustancia quimiotáctica para macrófagos o por la capacidad que tienen de activar complemento por la vía alterna; como CS tiene actividad quimiotáctica, el parásito se pondría en contacto con un macrófago, que si pertenece a una especie susceptible, quedaría a salvo (una vez transformado en amastigote es difícil eliminarlo espontáneamente) y se reproduciría, exceptuando algunas especies de *Leishmania*. Esto se debe a que los amastigotes son más resistentes que los promastigotes a la acción de los mecanismos oxidativos del macrófago. El punto crucial es el primer contacto entre promastigotes y

macrófagos; si áquel no es eliminado antes de transformarse , la infección progresará. Puede ocurrir que ambos entren en equilibrio y que la lesión sea delimitada o que con el tiempo el parásito aumente mucho en número y se disemine. En este momento la respuesta celular sería responsable de eliminar o controlar la infección. La respuesta celular, en este caso, ocurría mediante linfocinas que activen macrófagos pues no se ha demostrado que haya citotoxicidad directa contra los macrófagos infectados. Es importante que la célula fagocitaria ya este activada en el momento del contacto; sino, el parásito se reproducirá, y aunque el macrófago se active más tarde, no será capaz de eliminarlo, lo que podría deberse a que el parásito adquiere la capacidad de evadir la acción enzimática del macrófago, sobre todo los mecanismos oxidativos a los que es susceptible; esto es, que el parásito se cubra con algo, por ejemplo con el factor secretor, y que de alguna manera evite la digestión.

En algunos tipos de leishmaniasis, la presencia constante y el número de parásitos en el macrófago alteran la respuesta inmune, sobre todo la de tipo celular, induciendo inmunosupresión que puede ser específica contra antígenos del parásito o contra otra clase de antígenos. Así mismo puede estar mediada por linfocitos T supresores o células adherentes supresores. Sin embargo, no hay duda de que hay factores que controlan la infección y que permiten que el huésped sobreviva (13).

Recientemente con los avances en la Inmunología, se conoce más sobre los cambios en la respuesta inmune en niños infectados con Leishmaniasis. La identificación de los marcadores inmunológicos para el desarrollo de la enfermedad han demostrado que hay depresión de la respuesta inmune celular en pacientes con Leishmaniasis visceral. Los linfocitos de estos pacientes, estimulados con antígeno de Leishmania, no producen interleucina - 2 (IL-2), interferón-gamma y no activan a los macrófagos para matar leishmania. Otras alteraciones en la respuesta inmune celular incluyen una disminución en el número total de células T y cuenta celular de CD4, la presencia de factores supresores séricos de la respuesta celular, la activación de células B policlonales y la presencia de titulaciones elevadas de complejos inmunes en suero, quimiotaxis de neutrófilos disminuida y una capacidad bactericida disminuida de los neutrófilos (16,17,18,19,20,21).

Estas anomalías inmunológicas en Leishmaniasis visceral son revertidas después de un tratamiento exitoso, lo que sugiere que el parásito juega un rol importante en la inmunosupresión. Es decir, después de tratamiento exitoso, los pacientes tienen una respuesta rápida al antígeno de Leishmania, se restaura la blastogénesis de las células T y la producción de interleucina-2 e interferón gamma (16,17,18,20).

Nuevos estudios han descubierto también que la leishmaniasis visceral aguda está asociada con una producción disminuida de interleucina-1 beta y factor de necrosis tumoral alfa. Las linfocinas como interleucina-1 beta y factor de necrosis tumoral son producidas por los monocitos macrófagos en respuesta a antígenos de agentes infecciosos. El defecto del monocito puede ser parte del defecto inmune observado durante leishmaniasis visceral aguda ya que los monocitos son la única célula en la sangre periférica reportada para producir niveles altos de IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa. Los estudios también reportan de que además de que los macrófagos infectados in vitro con leishmania no producen IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa; además, hay una expresión disminuida de las moléculas de la clase II mayor del complejo de histocompatibilidad y una generación aumentada de prostaglandinas E2. La producción disminuida de IL-1 contribuye a la depresión de células T (al analizar la producción de IL-1 y factor de necrosis tumoral durante y después del tratamiento para Leishmaniasis visceral aguda (22).

Otro mecanismo que puede participar en la depresión de la respuesta inmune en leishmaniasis es una producción disminuida de citocinas por una alteración o desequilibrio en los linfocitos T cooperadores (subconjuntos de linfocitos cooperadores 1 y 2) con sobreproducción de citocinas tales como interleucina-4 (IL-4). Las clonas del linfocito cooperador -1 produce interferón gamma e interleucina -2 y las clonas del linfocito cooperador-2 produce IL-4, IL-5, IL-6, y IL-10 (esta última interleucina es un factor inhibidor de síntesis de citocinas). Un predominio de las clonas del linfocito cooperador -2 puede inhibir la respuesta del linfocito cooperador -1 por la generación de IL -10 e inhibir la síntesis de IL -2 y factor de necrosis tumoral alfa y actividad antileishmania del macrófago por la producción por lo menos de IL -4(22).

Por lo que se ha demostrado en estudios recientes que el interferón gamma es importante en la activación de macrófagos para matar leishmania y esta falta de respuesta celular T es de importancia fisiopatológica (22).

En pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo, niños con SIDA, se ha observado un aumento en el número de casos clínicos de Leishmaniasis visceral como ya se ha observado un aumento en el número de casos clínicos de Leishmaniasis visceral como ya se ha observado en Francia, Brazil, India, y Etiopía (7). Y en estos pacientes con HIV positivo, la leishmaniasis visceral se presenta en forma más severa y fulminante (1,35 36).

Cuadro clínico:

Por lo tanto, las manifestaciones clínicas de las leishmaniasis se presentan en función de la edad, la respuesta inmune, la ocupación, el sexo y otras variables del huésped así como de la virulencia de las cepas parasitarias de Leishmania y los hábitos de picadura del vector (4).

Leishmaniasis es una enfermedad cuya manifestación clínica está caracterizada por las especies infectantes de Leishmania y por la respuesta inmune del parásito (23). Su amplio espectro de manifestaciones clínicas permite clasificar las leishmaniasis en las formas visceral, cutánea, mucocutánea y cutánea difusa (7,73).

Leishmaniasis visceral.

La Leishmaniasis visceral o Kala-azar es una parasitosis caracterizada por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipergammaglobulinemia y pancitopenia. Es causada por Leishmania donovani chagasi, a la cual como parte de su ciclo biológico se le reconocen dos estadios morfológicos, el de promastigote que se encuentra en el tubo digestivo de los vectores y el de amastigote que es la forma en que se encuentra en las células reticuloendoteliales. La transmisión es por picadura de insectos del género Phlebotomus y Lutzomya, de la subfamilia Phlebotomina (6,24).

Afecta más frecuentemente a niños de corta edad, menores de 5 años, de predominio de estrato socioeconómico bajo y de procedencia de áreas rurales de clima cálido y seco y de donde abundan reservorios domésticos salvajes. Leishmaniasis visceral es una enfermedad creciente de importancia epidemiológica a nivel mundial (7). Sino es tratada es fatal en el 75-85% en los niños y en el 90% de los casos en adultos.

Y cuando se maneja tempranamente, el 85-90% de los casos pueden ser curados (1).

Las lesiones patológicas principales son el resultado de hiperplasia celular reticuloendotelial, especialmente en el bazo e hígado. Posteriormente los nódulos linfáticos y la médula ósea son invadidos con macrófagos infectados, desarrollándose una leucopenia y anemia. Similarmente los riñones y el tubo digestivo son afectados. El bazo crece. Hay linfadenopatía, especialmente de las glándulas mesentéricas, con Leishmania dentro de los macrófagos. Hay histiocitos parasitados que reemplazan los elementos normales de la médula ósea, ocasionando una anemia mielocística. Los parásitos, en la herida de la picadura del insecto, se localizan en los macrófagos dérmicos y posteriormente se diseminan dentro de los macrófagos hacia el bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos. Si la infección no es eliminada por la respuesta celular del huésped, éste se hace clínicamente evidente. El período de incubación de Leishmania varía ampliamente, desde 6 semanas hasta 6 meses, pero ha sido reportado para ser más temprano, como de 10 a 14 días o tan largo como de 10 años. Un nódulo primario en la piel es poco frecuentemente visto (sin embargo, en la Leishmaniasis africana, éste es una característica común). En la Leishmaniasis visceral en los niños, el cuadro clínico incluye fiebre (la cual puede ser diaria e irregular y llega hasta temperaturas de 40-40.6°C); hay esplenomegalia, hepatomegalia, anorexia, vómitos, palidez, mal estado general, adenomegalias y en ocasiones presentan diarreas o franca disentería, diátesis hemorrágica en casos severos, complexión delgada, con coloración grisácea de la piel (especialmente en la India). Manifestaciones cutáneas del Kala-azar son frecuentes, por ejemplo, en algunos casos de Leishmaniasis visceral tratada, se encuentra la condición denominada Leishmaniasis dérmica post Kala-azar (12-17% en los casos de la India y Africa). Las lesiones son caracterizadas por la presencia de lesiones nodulares, hipopigmentadas, eritematosas de la piel de la cara, cuello, tórax y región glútea (similares a las lesiones de la lepra lepromatosa). A nivel de laboratorio se

encuentra una pancitopenia, generalmente con una anemia con niveles de hemoglobina menores de 8g/dl. La vida media de los eritrocitos es más corta debido a la anemia hemolítica e hiperesplenismo. Leucopenia de 2000 a 3000 células/mm³ con neutropenia, linfocitosis relativa y casi total de eosinófilos y trombocitopenia es frecuente. Hay albúmina sérica menor de 3g/dl y los niveles de globulinas son mayores de 6g/dl, siendo la mayoría IgG, por lo que la hipergammaglobulinemia es importante (1,23,24,67).

Leishmaniasis cutánea

La Leishmaniasis cutánea es endémica en el Viejo Mundo, especialmente en el Sub-Saharan y Norte de Africa, el Mediterráneo, Medio Oeste, Sureste de Asia, China. En el Nuevo Mundo, se entiende desde el Sur de Texas hasta América Central y la mayor parte de América del Sur. En el Viejo Mundo, la Leishmaniasis cutánea localizada puede causar diseminación cutánea extensa o puede producir una recaída crónica pero entidad localizada, referida como una Leishmaniasis cutánea de recaída crónica o Leishmaniasis recidivante. También incluye la variedad de lesión cutánea llamada postkala-azar o leishmaniasis cutánea dérmica (vista después de recuperación de enfermedad visceral) (25). La Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo es una dermatosis polimorfa y asimétrica, que comienza con la aparición de una pápula pruriginosa en el sitio de la picadura; después de uno a dos meses se forma una úlcera oval que mide entre 1-10 cms de diámetro, es poco excavada, indolora y de bordes levantados, sangra fácilmente, con tendencia a la curación espontánea en algunos meses, excepto cuando se le localiza en el pabellón auricular, en cuyo caso puede pasar a la etapa crónica que suele durar hasta 12 años o más, con lesiones residuales destructivas y mutilantes. En la etapa aguda, ocasionalmente se forman adenopatías satélites; algunas lesiones pueden curar dejando cicatrices persistentes (4).

La úlcera del chiclero es un ejemplo de Leishmaniasis cutánea. En el hombre es una enfermedad autolimitante y dura aproximadamente 6 meses. La lesión comienza como un pequeño nódulo más frecuentemente localizada en el lóbulo (pinna) del oído pero algunas veces se encuentra en la mejilla o en la frente y menos frecuente en las áreas expuestas del brazo. El nódulo crece despacio y puede ulcerarse, pero sana espontáneamente después de 6 meses. Cuando la lesión ocurre en el lóbulo del oído, ésta se hace muy

crónica y puede durar muchos años. El lóbulo del oído se edematiza y se destruye la zona, causando la característica apariencia del oído del chiclero. No hay metástasis a los ganglios linfáticos o áreas mucocutáneas. Leishmania puede estar presente en las lesiones tempranas pero puede estar ausente en las lesiones crónicas del oído (11). Otras manifestaciones de Leishmania pueden incluir la órbita. Cuando la lesión está en el canto interno del ojo, la glándula lagrimal se afecta y ocasiona una dacriocistitis. Ocasionalmente una úlcera fagedénica se presenta, la cual destruye el margen orbital. Las lesiones corneales no ocurren al menos que haya alguna inoculación accidental del ojo en el laboratorio (11).

Leishmaniasis mucocutánea.

La extensión metastásica a la mucosa nasal o orofaríngea resulta en la Leishmaniasis mucocutánea, la cual es más frecuentemente (pero ni exclusivamente), un resultado de infecciones cutáneas recientes o pasadas con organismos de Leishmania braziliensis. Por lo tanto, la enfermedad de las mucosas frecuentemente sigue la resolución de lesiones cutáneas localizadas una cicatriz deprimida, hipopigmentada de la lesión primaria es vista característicamente. Se ha reportado que el 14-28% de los pacientes con Leishmaniasis mucocutánea no tienen evidencia de enfermedad cutánea, pero en algunos pacientes con Leishmaniasis mucocutánea, en su mayoría, frecuentemente tienen síntomas de obstrucción nasal, constipación nasal, descarga o epistaxis. La inclusión de la mucosa nasal es documentada en más del 90% de todos los casos (un sitio único de la inclusión es 2/3 partes de los casos) pero la destrucción de tejido liso, cartilago o hueso puede ocurrir a través de las vías aéreas superiores. La deformidad nasal externa usualmente se desarrolla tarde en el curso de la enfermedad. Los factores de riesgo para el desarrollo de las lesiones de la mucosa incluyen la existencia de lesiones cutáneas múltiples o extensas de duración prolongada (mayor de un año) seguidas localizadas en el cuerpo superior; inadecuado tratamiento primario y pobre respuesta a la terapia (23). Un ejemplo clásico de la Leishmaniasis mucocutánea es la Espundia, forma clásica de Leishmaniasis cutánea americana. Después de la lesión inicial, las metástasis ocurren en las áreas mucocutáneas del cuerpo, principalmente la unión oronasal, pero también las áreas de vagina y ano rectales, donde la destrucción tisular ocurre. En Panamá, 2% y en Amazonas, 20% de las lesiones se diseminan de esta manera, después de un periodo latente prolongado. El mecanismo de diseminación se desconoce, sin embargo, se considera la extensión por

área contigua, por linfáticos, por autoinoculación, por inoculación de reinfección de la mucosa o como reacción alérgica a la lesión primaria. Las lesiones son principalmente encontradas en el área oronasal, pero pueden estar presentes en la región anorectal, pene, escroto o vulva. Estas lesiones pueden ser ulcerativas o induradas. La destrucción tisular sigue con destrucción del septum nasal, causando anomalías de la nasofaringe y laringe y produciendo las características de esta leishmaniasis mucocutánea (11).

Leishmaniasis cutánea

La Leishmaniasis cutánea difusa es una forma rara de leishmaniasis. En el Nuevo Mundo es causada por *Leishmania mexicana*, por ejemplo en la República Dominicana y en el Viejo Mundo, causada por *Leishmania aethiops*. Las lesiones de leishmaniasis cutánea difusa son usualmente máculas eritematosas no ulcerativas, pápulas, nódulos y placas que semejan las lesiones de Lepra lepromatosa. Incluyen la cara y las extremidades y en los casos severos pueden incluir la piel completamente. La lesión nodular inicial frecuentemente ocurre en la cara y extremidades durante la niñez. El porcentaje de diseminación de la lesión inicial es variable, pero este proceso generalmente ocurre sobre un número de años (23). También se conoce como Leishmaniasis cutánea diseminada anérgica ya que esta forma de leishmaniasis probablemente representa una respuesta inmune poco frecuente por el huésped a la *Leishmania*, a pesar de que una variedad especial de *Leishmania* haya sido descrita como la causa. Hay un espectro amplio de respuesta celular. La lesión comienza como un nódulo cutáneo pequeño, el cual no se ulcera, pero se extiende despaciosamente a toda la superficie corporal y es cubierta con grandes nódulos de inflamación. La enfermedad es muy crónica y dura muchos años. Periodos de remisión y recidivancia ocurren y el tratamiento es muy difícil. Esta forma de leishmaniasis se parece a la Lepra lepromatosa y su examen dérmico de leishmaniana es negativo, por lo que se le llama Leishmaniasis cutánea anérgica (11).

Diagnóstico:

El diagnóstico de Leishmaniasis se realiza por clínica y con el apoyo de estudios de laboratorio, de inmunología, radiología y de gabinete. El diagnóstico difiere de acuerdo a la forma clínica de Leishmaniasis. En las leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa, las manifestaciones clínicas descritas

anteriormente de cada una de ellas orienta al diagnóstico, principalmente cuando se apoya el antecedente epidemiológico de proceder de una zona endémica de Leishmaniasis. Las reacciones serológicas de la sangre, hemaglutinación y fijación de complemento son negativos en todas las formas de leishmaniasis cutánea. La prueba inmunológica principal para el diagnóstico es la prueba de Montenegro o prueba intradérmica de leishmanina, la cual es una reacción de hipersensibilidad tardía. Esta prueba es importante porque demuestra la existencia de infección asintomática. La leishmanina es una suspensión de formas cultivadas de Leishmania en 0.5% de fenol salino. Cualquier especie o cepa de Leishmania puede ser usado para dar resultados positivos. En la Leishmaniasis cutánea, la dosis del antígeno usado es menor en la del Viejo Mundo que en la forma del Nuevo Mundo. Para la Leishmaniasis del Viejo Mundo, leishmanina es hecha de un millón de organismos por milímetro, y para el Nuevo Mundo, 8 millones de organismos por milímetro. En cada caso, 0.2ml es administrado intradérmicamente y la reacción es leída a las 48-72 hrs. Un resultado positivo es una induración de 5 ó más milímetros. Con una reacción fuertemente positiva, puede haber edema o ampolla. Las falsas negativas son menos del 1% y no reacciones cruzadas ocurren con Tuberculosis, Lepra o Enfermedad de Chagas. En la mayoría de las formas cutáneas de leishmaniasis, la reacción de leishmanina o prueba de Montenegro se hace positiva en las primeras semanas después de la lesión que se ha formado y permanece positiva por varios años después de la curación o convalecencia. En la forma anérgica o difusa, la reacción de Montenegro es negativa probablemente por la falta de resistencia por parte del huésped. Aquí el diagnóstico puede ser excepcionalmente difícil. La prueba puede ser positiva en Leishmaniasis cutánea cuando hay una histología tuberculoide (4,11).

Otro método de diagnóstico para las formas de Leishmaniasis cutánea es el examen microscópico de Tinciones de Giemsa o Wright de tejido obtenido de áreas no necróticas del borde de la lesión o úlcera. Las tinciones son positivas para amastigotes. Además, el material de la biopsia tomada del borde de la lesión puede ser examinado histológicamente después de que los pequeños fragmentos macerados en solución salina y son inoculados en los medios de cultivo N.N.N. o medio insecto Schneider, a los cuales se les ha agregado antibióticos (penicilina y estreptomycin). La inoculación del material debe hacerse intraperitonealmente en hámsters y al animal es sacrificado después de 6 meses (1,11,25,67). Recientemente

se ha observado en este tipo de infección por Leishmania que la prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes puede ser positiva, sin embargo, frecuentemente con bajas titulaciones (1).

Estudios recientes han demostrado que las tinciones de impresión de tejidos o tinciones de aspiración de tejidos son más fáciles y más rápidos para preparar y leer pero sufren de la misma insensibilidad diagnóstica en secciones de tejidos. Los parásitos son raramente visualizados en secciones tisulares o tinciones de impresión de lesiones de mucosa o leishmaniasis cutánea recidivante. Las tinciones directas de secciones de tejidos con anticuerpos monoclonales específicos han sido demostrados en un pequeño número de casos y en el futuro puede proveer un medio rápido y eficiente de diagnóstico en una escala grande. El cultivo del organismo de Leishmania de la lesión constituye un diagnóstico definitivo y permite la identificación de las especies del parásito, información que tiene significado terapéutico y diagnóstico definitivo y permite la identificación de las especies del parásito, información que tiene significado terapéutico y diagnóstico (23). La demostración de organismos de Leishmania en lesiones cutáneas y aún de piel aparentemente normal ha sido ocasionalmente reportado en pacientes con Kala-azar activa. Es posible que esta sea una Leishmaniasis dérmica postkala-azar en individuos que han tenido previamente una infección visceral subclínica (24).

En la enfermedad mucocutánea de la leishmaniasis la titulación de anticuerpos fluorescentes usando antígeno de amastigote es muy útil, siendo positivo en el 75-85% de los casos, con disminución de la titulación después de la curación terapéutica. Un examen de aglutinación directa usando promastigotes es también frecuentemente usado como ELISA (1). Su diagnóstico diferencial incluye la tuberculosis, las micosis profundas, la lepra, la brucelosis, el rinoscleroma y otras infecciones crónicas (3.4).

En los últimos años se han realizado estudios para la aplicación de nuevos métodos de diagnóstico, como en el caso del uso de ELISA en la Leishmaniasis cutánea localizada (úlceras del chichlero) en donde se demostró la sensibilidad y especificidad de ELISA para anticuerpos IgG contra Leishmania mexicana, considerando este método diagnóstico útil en los casos de sospecha de la úlcera del chichlero (45). También se han descubierto la presencia de laminina en la Leishmaniasis cutánea americana al encontrar en el suero de pacientes de diferentes formas clínicas de Leishmaniasis cutánea Americana, contiene inmunoglobulinas

IgG y IgM, anticuerpos que reaccionan con Laminina pero no con otros componentes purificados de tejido conectivo, tales como colágeno tipo I, III, IV y V y fibronectina (46).

Inmunologicamente se está conociendo más referente a la Leishmaniasis, con los estudios se ha estudiado la supresión de monocitos de respuestas de linfocitos específicos de antígeno de Leishmania cutánea difusa (50). Así como también se han hecho demostraciones inmunológicas de células que contienen un antígeno proteico S-100 en Leishmaniasis cutánea crónica. Los hallazgos sugieren que las células que presentan el antígeno se localizan en el infiltrado inflamatorio de Leishmaniasis cutánea (51). Mientras que otros estudios referentes a la respuesta inmune celular, principalmente al estudiarse la prueba de transformación de linfocitos en pacientes con Leishmaniasis Americana con fitohemaglutinina (PHA) se observó que esta prueba no es un indicador adecuado del sistema inmune celular en casos de Leishmaniasis Americana (52).

El diagnóstico de Leishmaniasis visceral por clínica es difícil y en ocasiones pasa desapercibido cuando se desconoce la enfermedad y cuando no se sospecha en su diagnóstico ya que el cuadro clínico es similar al de otras enfermedades, por ejemplo, puede confundirse con paludismo, la histoplasmosis, tuberculosis diseminada, brucelosis, leucemias, y otras síndromes de hipersplenismo (3). Las manifestaciones clínicas características de la enfermedad de Kala-azar son fiebre, hepatoesplenomegalia, hipergammaglobulinemia y pancitopenia importante (1,2,3,4,5,7,16,18,24,26,42,63,73). El cuadro clínico también incluye afección al estado general, anorexia, pérdida de peso, palidez, diarrea, adenomegalias y la presencia de infecciones recurrentes tales como bronconeumonía y disentería amibiana o bacteriana, etc., en más del 90% de los casos (1,2,3,6,7). La Leishmaniasis visceral es diagnosticada por el hallazgo de Leishmanias en las tinciones teñidas de aspirados del bazo, sangre, periferia o médula ósea. La punción esplénica, el aspirado de la médula ósea y la biopsia hepática son los procedimientos más útiles cuando no hay contraindicación para hacerlos. Por lo que el diagnóstico de certeza se hace por la identificación de la forma flagelada o amastigote (cuerpo de Leishman-Donovan) en el interior de las células del sistema fagocítico mononuclear mediante el aspirado de médula ósea o bazo. El aspirado de material esplénico tiene una sensibilidad y especificidad del 98%. Sin embargo, se debe considerar como un procedimiento de riesgo en un paciente con tendencia hemorrágica (7). Las alteraciones en la coagulación en estos niños hacen considerar a la biopsia a cielo

abierto como una alternativa más adecuada (6,7,57). La identificación de Leishmania en frotis de médula ósea es del 50-80% (6). Y en los ganglios linfáticos agrandados es de 64% (57). La tinción de PAS por su utilidad para identificar parásitos intracelulares, la cual de ser negativa permite mantener el diagnóstico de certeza (6). Leishmania puede cultivarse en sangre y en aspirado de médula ósea, en los medios N.N.N. o en el medio de Schneider insect. Los aspirados de médula ósea y bazo deben ser cultivados y teñidos en laminillas y los aspirados diluidos en salina inoculados dentro de la cavidad peritoneal de hámsters (1,67).

Inmunológicamente hay diversos estudios que apoyan el diagnóstico de Kala-azar entre ellos los exámenes inespecíficos que reflejan una marcada elevación de globulinas séricas, por ejemplo, el formol gel y el Sia Water test que son útiles en la enfermedad aguda. El examen de anticuerpos fluorescentes es altamente específico, como lo son la hemaglutinación indirecta y los test de difusión de gel. La prueba de fijación de complemento, sin embargo, es positiva solamente en el 65-70% de los casos. Es importante reconocer que la titulación de anticuerpos fluorescentes disminuye después de la curación completa, por lo que una titulación negativa es considerada como un signo de un tratamiento exitoso. ELISA es una modalidad diagnóstica muy útil en el diagnóstico de Leishmaniasis visceral, especialmente en estudios epidemiológicos debido a su especificidad y sensibilidad. Una serología negativa no excluye el diagnóstico de Leishmaniasis durante las etapas iniciales de la enfermedad porque puede tomar pocas semanas antes de hacerse positiva (1,26,67). Los tests de hibridación DNA-DNA, llamadas técnicas "dot-blot" están siendo probadas ya que prometen especificidad y sensibilidad en el diagnóstico. También se puede utilizar la prueba de Montenegro ya que esta también es positiva en esta forma de leishmaniasis, sin embargo, se debe tener en cuenta que la prueba es negativa durante el período activo de la enfermedad. Y una vez que el control quimioterapéutico inicia y los linfocitos inmunocompetentes son hábiles para responder, la prueba se hace positiva. Por lo que, la curación de la Leishmaniasis visceral está caracterizada por el desarrollo de una inmunidad celular. Por el cambio de negativo a positivo en la prueba de Montenegro en la Leishmaniasis visceral es referido como un signo pronóstico de que el paciente está desarrollando o ha desarrollado una inmunidad protectora (1,67).

En los últimos años se han realizado estudios inmunológicos para conocer más sobre la respuesta inmune de un niño con Leishmaniasis visceral, las anormalidades inmunológicas presentadas durante la enfermedad y

la recuperación posterior al tratamiento. Mediante los estudios con marcadores inmunológicos y estudios en vitro de la producción de interleucina-1, factor de necrosis tumoral durante y después de la curación postratamiento ha demostrado una depresión de la respuesta inmune celular. Los linfocitos de los pacientes con Leishmaniasis visceral por *L. donovan* estimulados con el antígeno de Leishmania no producen interleucina -2,interferón-gamma o su producción es disminuida y no activan a los macrófagos para destruir Leishmania. También hay disminución en el número total de células T, en la cuenta celular de CD4 y la presencia de factores supresores de la respuesta inmune celular en el suero de niños con Leishmaniasis visceral. Así como la blastogénesis de linfocitos ausente y disminución de interleucina-1 en respuesta al antígeno de Leishmania. También se ha demostrado titulaciones altas de anticuerpos antileishmania, parecidamente dependientes de la célula T: Sin embargo, todas estas anomalías remiten con la mejoría con el tratamiento, es decir, la respuesta inmunocelular se normaliza posterior a un tratamiento adecuado (16,17,22).

La electroforesis enzimática ha permitido en el diagnóstico de leishmaniasis la identificación bioquímica y las diferencias entre las especies y subespecies de Leishmania. Estudios han demostrado que hay enzimas diagnósticas intracomplejas múltiples pero la información combinada de solamente GPI, MPI Y 6PGDH pueden ser usadas para separar la mayoría de Leishmania. Esto es importante ya que de la identificación de la Leishmania se basa el diagnóstico y tratamiento (27).

Los estudios de gabinete tales como radiografías (de abdomen, tórax..etc) y el ultrasonido abdominal son de apoyo en la confirmación del diagnóstico, por ejemplo, para la identificación de la masa abdominal que presenta el niño con Leishmaniasis (hepatoesplenomegalia) y descartar otras neoplasias. Los estudios de gabinete dependen del cuadro clínico de cada niño y el uso de ellos depende de su valoración. Actualmente la Leishmaniasis visceral puede diagnosticarse tempranamente para evitar sus complicaciones entre ellas infecciones bacterianas y sangrado. Las infecciones bacterianas se presentan en un 53% de los pacientes con Leishmaniasis visceral. Además se considera una infección bacteriana un hallazgo temprano en el curso de leishmaniasis y frecuentemente es documentada en pacientes con leishmaniasis subclínica (18). De los procesos infecciosos mas frecuentes en un niño con Leishmaniasis visceral son bronconeumonía,

piodermatitis, diarrea, infecciones urinarias. Las infecciones bacterianas son causas importantes en la mortalidad (7). Se observa también una incidencia aumentada de los sitios de infección en la piel, aparato respiratorio, oído, tracto intestinal y mucosa oral. Entre los agentes más comunes se encuentran *Enterobacter* especies, *Pseudomonas aeruginosa*, *Estafilococo aureus*, *Estreptococo viridans*, *Hemofilus influenza*, etc.. La incidencia de las infecciones bacterianas es 4 veces mayor en pacientes con Leishmaniasis visceral, siendo la piel y el aparato respiratorio los sitios mas frecuentes. Y generalmente bacterias gram negativas y positivas son aisladas de las infecciones de estos pacientes. La razón por la susceptibilidad aumentada a las infecciones bacterianas en los niños con Leishmaniasis visceral es probablemente multifactorial, participando algunos factores como la desnutrición, las alteraciones inmunológicas de la inmunidad celular, los defectos en el número y función de los neutrófilos y la anormalidad de la síntesis de anticuerpos. La infección bacteriana prolonga la hospitalización y está asociada como causas principales en la muerte de un niño con Leishmaniasis visceral. Por lo que se recomienda el uso de antibióticos ante cualquier evidencia clinica de una infección bacteriana (18). Otra complicación importante es la diátesis hemorrágica presentada en el niño con Leishmaniasis visceral ya que se ha identificado como una de las causas más frecuentes que llevan a la muerte (1,7,18). La cirrosis hepática mortal, hepatomegalia persistente, fibrosis hepática y cirrosis han sido reportadas en pacientes con Kala-azar (24).

De los nuevos avances en el diagnóstico de leishmaniasis visceral es la caracterización molecular de un antígeno relacionado a Kinesina de *Leishmania chagasi* fue identificado y su gene fue clonado y caracterizado. El análisis de secuencia mostró que el antígeno designado Lckin, contiene secuencias homólogas de proteínas de kinesina. El análisis de Southern blot mostró que la proteína está presente en diversas especies de *Leishmania* a pesar que las secuencias difieren en las diferentes especies. Las secuencias más relacionadas fueron detectadas entre *Leishmania chagasi* y *Leishmania donovani*. Este antígeno de *Leishmania* será útil en el diagnóstico serológico de Leishmaniasis visceral aguda (34).

En los últimos años se han enfatizado estudios referentes a Leishmaniasis visceral en pacientes con infección de HIV ya que es una infección oportunista en pacientes inmunocomprometidos y principalmente durante la infección HIV. La leishmaniasis visceral en estos pacientes difiere del Kala-azar mediterráneo o la

encontrada en otros lugares, por ejemplo, Francia. La Leishmaniasis visceral ocurre en cualquier etapa de la infección de HIV, usualmente en adictos a drogas que usan inyecciones endovenosas. Manifestaciones clínicas, tales como fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y poliadenopatía, y hallazgos de laboratorio (citopenia y síndrome inflamatorio) son generalmente presentes pero no específicas durante el curso de la infección de HIV. Sin embargo, algunas formas gastrointestinales y pleuropulmonares de la coinfección son mal interpretadas. La serología de leishmaniasis es negativa en el 50% de los pacientes. En la mayoría de los casos el diagnóstico está provisto por la detección del parásito en las muestras de médula ósea. El cultivo debe ser sistémico y las muestras deben repetirse si son negativas.

Tratamiento:

El tratamiento de primera elección consiste de antimonio pentavalente. Cerca del 80% de los pacientes responde a este tratamiento pero las recaídas ocurren en el 50% de los casos. Este alto riesgo de recaídas y la conducta oportunista de leishmaniasis justifica una profilaxis de recaída (35). Pilar Martínez y cols. enfatizan la importancia de realizar el diagnóstico de Leishmaniasis visceral en individuos infectados con HIV, usando tinciones de sangre periférica. La visualización directa de amastigotes en leucocitos en tinciones de sangre periférica habilita el diagnóstico de Kala-azar en una alta proporción en pacientes infectados con HIV. Los autores comentan que la Leishmaniasis visceral debe considerarse una infección oportunista del SIDA ya que la leishmaniasis de sangre periférica es frecuentemente detectada en la sangre periférica de pacientes HIV+ con Kala-azar, pero no en individuos inmunocompetentes. La demostración de amastigotes de Leishmania en leucocitos de sangre periférica refleja la incapacidad de mecanismos celulares para erradicar el protozoario. La severa inmunosupresión puede explicar la presencia de leucocitos circulantes acarreado los parásitos no destruidos. Una examinación detallada para todos los pacientes infectados con HIV que presenten síntomas sugestivos de leishmaniasis (36).

El tratamiento de las leishmaniasis va a depender de la forma clínica de leishmaniasis que presente el niño, por ejemplo, con afección visceral o cutánea. Sin embargo hay medicamentos básicos en el manejo tales como los antimoniales que se utilizan para diversas formas de leishmaniasis y están considerados como

medicamentos de primera elección y de los cuales el Estibogluconato de sodio y Meglumina son frecuentemente usados. Existen otros medicamentos considerados de segunda elección tales como Anfotericina B en el manejo de Leishmaniasis visceral. Y en los últimos años, se ha ampliado el cuadro de medicamentos con diferentes opciones, por ejemplo, el uso de Ketonazol o Alopurinol para Leishmaniasis cutánea. En ocasiones se emplea tratamiento quirúrgico, por ejemplo, la esplenectomía en la leishmaniasis visceral o cirugía plástica en leishmaniasis cutánea.

La biología y la localización intracelular de Leishmania en el huésped hace difícil tratar leishmaniasis. Por lo que es importante, en el tratamiento de leishmaniasis, elegir el medicamento adecuado, que pueda entrar a las células fagocíticas infectadas y destruir Leishmania sin dañar al huésped (32). El uso de los antimoniales en el tratamiento de leishmaniasis cutánea y poco después en casos de kala-azar. Las molestias de esta droga llevaron a ensayar otros compuestos trivalentes de antimonio, especialmente tartrato de antimonio y sodio, estibofeno y antiolimina, que resultaron tan efectivos como el tártaro emético y menos tóxicos. Posteriormente, la síntesis exitosa de derivados antimoniales pentavalentes del ácido fenilestibónico estuvo seguida de compuestos que reemplazaron los antimonios trivalentes por los pentavalentes, por ejemplo, el estibogluconato de sodio y antimoniato de meglumina, siendo la base del tratamiento de leishmaniasis. El mecanismo de acción de los antimoniales pentavalentes en la leishmaniasis se desconoce, aunque se sabe que reaccionan fácilmente con los grupos sulfidrilos. Las reacciones desfavorables a los antimoniales pentavalentes son cualitativamente similares a las que siguen a la administración de los compuestos trivalentes, pero son menos frecuentes y usualmente menos severas. En general, el estibogluconato de sodio es tolerado bastante bien. Los efectos secundarios incluyen dolor a nivel del sitio de la inyección después de su administración intramuscular, dolor muscular y rigidez de las articulaciones y síntomas gastrointestinales. Las alteraciones del electrocardiograma que pueden aparecer en etapa tardía incluyen la inversión de la onda T y la prolongación del intervalo Q-T; estas alteraciones son reversibles, pero pueden preceder arritmias graves. Se ha notado anomalías de la función renal y de la función hepática, y estos parámetros deben ser controlados periódicamente durante el tratamiento. Rara vez se produce shock y muerte súbita del

paciente. El estibogluconato de sodio se puede administrar por vía endovenosa o intramuscular, a dosis de 10-20 mg/kg/día por 10 días, con buena respuesta para leishmaniasis visceral y cutánea.

La pentamidina pertenece al grupo de las diamidinas y ha resultado útil en el tratamiento de Leishmaniasis visceral. Su mecanismo de acción no ha sido determinado. Su actividad puede ser la consecuencia de interacciones de estos agentes cargados positivamente de DNA o los nucleótidos y sus derivados. Otra posibilidad es que la pentamidina interferiría con la incorporación o con la función de las poliaminas. La pentamidina se administra mejor por inyección intramuscular en dosis individuales de 3-4 mg/kg/día diariamente o en días alternos por 12-15 días para Leishmaniasis visceral. Un segundo tratamiento aplicado después de un intervalo de 1 a 2 semanas, puede ser necesario en áreas donde la infección no responde tan bien al tratamiento. La droga es particularmente útil en casos que no han respondido a los antimoniales o cuando los pacientes son hipersensibles al antimonio. También se ha tenido éxito en el tratamiento de leishmaniasis cutánea. Sus efectos secundarios incluyen disnea, taquicardia, mareos, cefalea y vómitos. Estas reacciones podrían tener relación con la marcada disminución de la presión arterial que sigue a la administración endovenosa demasiado rápida de la droga, y puede deberse en parte a la liberación de histamina. Por lo que se prefiere administrarla por vía intramuscular.

Referente al tratamiento óptimo para Leishmaniasis cutánea, se desconoce. Sin embargo, durante muchos años, se han utilizado los compuestos de antimonio pentavalente tales como estibogluconato de sodio y el antimonio de meglumina. Existe confusión substancial acerca de las dosis de los antimoniales en el tratamiento de leishmaniasis. Por ejemplo, el CDC y la Organización Mundial de la Salud recomiendan un amplio rango de dosis diaria (mínima de 10 o máxima de 20 mg/kg/día de antimonio pentavalente). Y sus recomendaciones referentes a la duración son también variables ya que van desde un mínimo de pocos días hasta un máximo de 3 semanas. Ballou y cols. fueron los primeros en demostrar el efecto terapéutico para un agente antimonial cuando ellos mostraron que el estibogluconato de sodio a una dosis de antimonio de 20 mg/kg/día por 20 días era estadísticamente superior a la mitad de la dosis de Leishmaniasis cutánea en Panamá. Por lo que el manejo de Ballou y col. está recomendado hasta la actualidad (54).

Recientemente ha habido avances en el manejo de la Leishmaniasis cutánea con el surgimiento de diversos medicamentos que pueden también utilizarse en el manejo, sin pertenecer al grupo de antimoniales. Además, se han descubierto combinaciones de los antimoniales con otros medicamentos para mayor eficacia y porcentaje mayor de curación. Tal es el caso de Navin y cols. que recientemente enfatizaron la importancia de la especiación en el tratamiento de leishmaniasis, es decir, el tipo de especie de Leishmania que está causando la enfermedad es importante porque ciertos medicamentos responden mejor a cierta especie de Leishmania, como en su estudio realizado en Guatemala, demostró una mejor eficacia del ketoconazol para la leishmaniasis cutánea causada por Leishmania mexicana. Estimulando investigaciones adicionales para el tratamiento de esta infección con ketoconazol y otros imidazoles (55). Además en algunos estudios sobre el tratamiento de Leishmaniasis cutánea americana en turistas americanos, se mostró una eficacia adecuada del estibogluconato de sodio, considerándolo un medicamento apropiado en el tratamiento de esta enfermedad (28,29). Algunos autores han usado el Alopurinol en el manejo de la Leishmaniasis cutánea americana y han comprobado su eficacia con el antimonial de meglumina o la combinación de ambos medicamentos en el tratamiento y han reportado un mayor porcentaje de curación cuando se utiliza solamente alopurinol. Otra ventaja del alopurinol es que es más barato que el antimonial de meglumina y que es más fácil de obtenerse en aquellos países donde la leishmania es prevalente (30). En la población pediátrica Europea, la glucontamida (antimonio de meglumina) ha sido un tratamiento eficaz en la leishmaniasis cutánea, con efectos secundarios mínimos durante el tratamiento, siendo reversibles después de la terminación del mismo (31). Entre los avances del tratamiento de Leishmaniasis cutánea, investigaciones recientes enfatizan ampliar el cuadro de medicamentos que pueden utilizarse para el manejo, por ejemplo, de los medicamentos que se han estudiado es la Rifampicina ya que tiene un amplio espectro antibacteriano y se ha observado que a altas concentraciones es también activo in vitro contra protozoarios, por ejemplo, diferentes especies de Leishmania. La Rifampicina o dosis mayor o igual a 600mg diario ha sido usada en el manejo de Leishmaniasis cutánea con evolución satisfactoria y curación de las lesiones. Sin embargo, más estudios son requeridos para asesorar el uso de Rifampicina en esta enfermedad (47). Modificaciones de la administración de los medicamentos en el tratamiento de Leishmaniasis cutánea se están llevando a cabo para obtener un mayor éxito de curación (48). Esto se ha logrado con un control de los

efectos secundarios del medicamento empleado y así evitar complicaciones posteriores, como el uso de estibogluconato de sodio, se monitoriza electrocardiográficamente ya que se ha observado que las anomalías electrocardiográficas se presentan en cerca del 50% de los pacientes que son manejados con este medicamento y se documentó que las anomalías del electrocardiograma están relacionadas con la dosis del medicamento y la duración del tratamiento. Durante el manejo, las anomalías más frecuentemente observadas con el aplanamiento o inversión de la onda T, prolongación del intervalo Q-T; y que si se dan dosis mayores de 20 mg/kg día por más de 15 días, hay riesgo de que el paciente presente arritmias importantes (49).

Acerca del tratamiento con vacunas en Leishmaniasis cutánea, el surgimiento de una vacuna antileishmania ha estado presente desde hace tiempo y se han realizado vacunas experimentales para disminuir la incidencia o severidad de Leishmaniasis. En Brazil se preparó una vacuna de promastigotes muertos y atenuados de 5 especies brasileñas de Leishmania y fue usada durante una epidemia de Leishmaniasis cutánea americana en el estado de Espirito Santo, Brazil y la aplicación de la vacuna disminuyó el porcentaje de lesiones dérmicas por leishmaniasis, comparado con los pacientes que no fueron vacunados y mostró que la reserva y administración de la vacuna experimental puede ser el inicio de nuevas vacunas en el futuro (53). Desde hace tiempo se está investigando la obtención de una vacuna para leishmaniasis. Los avances inmunológicos han permitido ampliar la investigación, sin embargo, todavía no se obtiene ya que la vacuna antileishmania necesita producir inmunidad celular mediada por células T contra el protozoo. El objetivo de la vacuna es prevenir la multiplicación del parásito dentro de los macrófagos y las citocinas (principalmente interferón-gamma) liberadas por un antígeno específico CD4+ de las células T estimula la actividad antileishmania de los macrófagos. Los mecanismos leishmanicidas de oxígeno dependiente e independiente han sido implicados, sin embargo, no todo el antígeno específico de CD4+ de las células T producen interferón gamma. Lo más importante con respecto a la producción de la vacuna, Melby y cols. han mostrado por 2 Western blot gel de células T, de que las células de pacientes que se curaron por sí mismos o por medicamentos, proliferan y producen interferón-gamma en respuesta a 50-70 distintos antígenos de leishmania. Una importante pregunta en el desarrollo de la vacuna es como

realizar la inducción del correcto antígeno específico CD8+ de las células T son generados durante la infección leishmanial y son importantes en la respuesta curativa, el camino intracelular para procesar el antígeno del parásito y enlazar las moléculas de la clase I del MHC para la presentación de las células CD8+ no se conoce. Este camino puede ser crucial para el éxito de la vacunación. A pesar de que las vacunas de una sola molécula han tenido éxito en ratones, la investigación para un antígeno protector para la vacunación en contra de la enfermedad en el hombre puede ser no exitosa. Una vacuna recombinada, combinando epitopes de un arreglo de antígenos de proteína debería por lo tanto ser más efectiva. La elección de vehículos apropiados para antígenos de vacuna, simple o recombinado es otra intriga. La más grande preocupación en el diseño de vacunas con antígeno recombinante, el mismo antígeno proteico enlazada a moléculas de un individuo puede estimular una respuesta protectora de células T y en otra una respuesta promotora de la enfermedad. Con la aplicación de las técnicas modernas inmunológicas, mucho más puede aprenderse de la inmunoterapia e inmunoprolifaxis que se están conduciendo con vacunas de parásitos atenuados o completamente muertos. Una variación genética en fenotipos de respuesta y no respuesta a los vehículos de las vacunas podrían tener un impacto más general en la eficacia de la vacuna (61).

Carol Ezzell recientemente refiere la imposibilidad de encontrar si la sangre que succionan los insectos que causa las úlceras en la leishmaniasis pueden ser usadas en una vacuna que podría combatir la enfermedad. El único tratamiento actual para la enfermedad es una sal preparada de sustancias tóxicas, las cuales pueden causar efectos secundarios peligrosos (62).

El tratamiento de Leishmaniasis visceral incluye de primera lección un antimonio pentavalente, ya sea en forma de estibogluconato de sodio o de antimoniato de meglumina, con resultados favorables hasta en un 90% de los casos: La dosis empleada del estibogluconato de sodio y el antimoniato de meglumina es de 10 a 20 mg/kg/día. IM o IV (en base a antimonio pentavalente) recomendándose entre 7 y 30 días. Algunos autores recomiendan repetir un ciclo o 2, 15 días después, para evitar las recaídas. El riesgo de administrar el medicamento por tiempo prolongado es su toxicidad, principalmente a nivel cardíaco. En caso de resistencia a los antimoniales o cuando no se dispone de los mismos existen otros medicamentos que se usan en forma

alternativa como la pentamidina a dosis de 4mg/kg/día durante una semana y Antotercina B a las dosis habituales; la limitación para el uso de ambas es la mayor toxicidad, sin embargo se han reportado buenos resultados. Aunque se ha recomendado la administración de Alopurinol por vía oral en dosis de 10 a 30 mg/kg/día por 15 a 30 días en 3 dosis, la tasa de recaídas es más elevada (hasta el 70%). Se han utilizado combinaciones de los agentes parenterales y orales, pero, la información en eficacia y toxicidad acerca de esta alternativa es aún insuficiente para recomendarlas (6).

Además de las drogas alternativas de la Anfotericina B, pentamidina y alopurinol, recientemente la doxorubicina ha mostrado ser otra alternativa más en el tratamiento de Leishmaniasis visceral. Se utilizan los medicamentos de segunda elección cuando hay imposibilidad de obtener antimoniales pentavalentes y cuando hay mala respuesta clínica documentada (resistencia) con el uso de éstos (6,7).

En ocasiones se realiza tratamiento quirúrgico en la Leishmaniasis visceral. Este consiste en esplenectomía. Desde la última mitad del siglo XIX la esplenectomía se ha convertido en procedimiento quirúrgico y con los avances de las técnicas anestésicas, las indicaciones de la esplenectomía han aumentado, pero recientemente se ha tomado precauciones debido al reconocimiento del papel importante inmunológico del bazo especialmente con respecto al riesgo de una infección severa después de la esplenectomía. Algunas indicaciones de la esplenectomía incluyen sangrado, necesidad quirúrgica en resección de bloque, estadios de linfomas, terapéutica para enfermedades primarias hematológicas,...etc., inmunosupresión y otras condiciones tales como síndrome de Banti, enfermedad de Gaucher. En el caso de leishmaniasis visceral, las indicaciones para realizar la esplenectomía a un niño es cuando se tiene una esplenomegalia sin diagnóstico y la esplenectomía tiene el fin diagnóstico ya que también se realiza biopsia de bazo y otra indicación común en el Kala-azar es la presencia de un hipersplenismo secundario a la esplenomegalia, ocasionando anemia con factores hemolíticos. De las complicaciones importantes que presenta el niño postesplenectomía es una infección severa. Durante los últimos 30 años se ha reportado que a los niños con esplenectomía está asociado con un riesgo a largo plazo prolongado durante la vida de presentar una septicemia potencialmente fatal, siendo la causa más común el *Streptococo pneumoniae* y menos frecuentemente *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli* y *Hemophilus influenzae*. Siendo la mayoría de los episodios infecciosos en los primeros 3

años posterior a la cirugía (63,64). Sin embargo, cuando hay complicaciones no graves, la esplenectomía contribuye a una buena evolución, por ejemplo posterior a ésta, hay mejoría clínica y se demuestra en la mejoría de la pancitopenia (63). Por lo tanto el valor del análisis histológico del bazo no solamente provee un diagnóstico claro sino que también brinda mayor información de la terapéutica y del pronóstico (65).

En las actualidades del tratamiento de Leishmaniasis visceral se ha realizado estudios para evaluar el uso de Anfoterapia B como medicamento de primera elección en el tratamiento de Leishmaniasis visceral aguda y se ha comparado su eficacia con el Estibogluconato de sodio. Los resultados han mostrado que el uso de la Anfotericina B a la dosis de 1mg/kg/día en días alternos, iniciando con 0.05mg/kg/dosis y con incrementos diarios hasta una dosis de 20mg/kg, es eficaz en el tratamiento de Leishmaniasis visceral aguda. Además resultó ser más potente que el Estibogluconato de sodio, con efectos secundarios mínimos y con un porcentaje de curación mayor (100%) por lo que la Anfotericina B puede ser usada en el manejo de Leishmaniasis visceral (37).

Singh y col. en un estudio realizado recomiendan el uso de Oro como tratamiento de la Leishmaniasis visceral. A pesar de que no se conoce claramente como el oro trabaja, éste ha sido usado desde hace tiempo para tratar a los pacientes con Artritis reumatoide. Se basan en que como después de la administración del oro, éste se deposita en órganos ricos en fagocitos mononucleares. La forma amastigote de Leishmania también selecciona macrófagos, es por lo que se podría usar el oro en el manejo. Siempre y cuando se indique en aquellos niños que han tenido recaídas o que han fracasado al tratamiento con Estibogluconato de sodio. El oro se puede usar como aurotiomalate de sodio a dosis de 10mg intramuscularmente en los días alternos hasta una dosis total de 250 mg generalmente sin complicaciones pulmonares, renales o hepáticas por lo que Singh y col. sugieren que el oro puede ser sugerido en el manejo de Leishmaniasis visceral, con buena respuesta ya que ellos obtuvieron excelentes resultados en su estudio (58).

Se ha sugerido que la toxicidad del medicamento puede ser reducida si éste es dado en la forma de liposoma. Los liposomas son pequeñas vesículas de sustancias grasas que pueden ser digeridas por los macrófagos dentro del cuerpo. Desde que los macrófagos son también las células que son paralizadas por los

organismos de Leishmania, los liposomas pueden proveer un medio para enviar un medicamento altamente tóxico precisamente al lugar donde éste es necesitado sin sobrecargar el resto del cuerpo con esta sustancia. Investigaciones previas han mostrado que este método es exitoso en laboratorios de animales infectados experimentalmente. Ahora sin embargo los investigadores han usado liposomas conteniendo Anfotericina B en el tratamiento de Leishmaniasis visceral. El tratamiento es dado despaciosamente durante varias semanas (3 semanas), con excelente erradicación de los organismos de Leishmania, con mínimos efectos secundarios y mostrando que la preparación liposomal de Anfotericina B carece de toxicidad y tiene una efectividad en contra del parásito protozoario. AmBisone, es la primera preparación liposomal comercialmente disponible de la Anfotericina B y es más efectiva y menos tóxica que la Anfotericina en el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas. Teóricamente también adecuada para el tratamiento de Leishmaniasis visceral resistente a medicamentos. La Anfotericina B liposomal tiene una distribución de vida media de menos de 2 hrs., una eliminación de vida media de 8 hrs. y un volumen de distribución de 13 litros aproximadamente. La Anfotericina liposomal es tomada selectivamente por los macrófagos y las concentraciones en el bazo y hígado exceden grandemente aquellas en plasma. Las preparaciones liposomales de Anfotericina B que están disponibles han reportado tener una eficacia mayor y menos toxicidad que la Anfotericina B en ratones, hámsters y changos (43).

Torre-Cisneros y col. en su estudio reciente enfatiza que los liposomas han sido usados para mejorar el index terapéutico de medicamentos como AmB (Anfotericina liposomal) cuya utilidad está limitada por la toxicidad. Sin embargo, debido a la resistencia a la terapia convencional para leishmaniasis en pacientes infectados con HIV, algunos otros medicamentos alternativos tales como Pentamidina, alopurinol y AmB han sido sugeridas. La combinación de interferón-gamma y antimonio pentavalente ha mostrado ser efectiva en pacientes inmunocomprometidos. Anfotericina B liposomal ha sido efectiva en el primer tratamiento de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, incluyendo aquellos infectados con HIV. La acumulación de AmB liposomal en los macrófagos puede explicar su efectividad en situaciones en donde la inmunoterapia con interferón-gamma ha fracasado. Además los autores indican que un protocolo inicial que

incluya un medicamento antimonial y un uso subsecuente de AmB puede ser apropiado. Sin embargo, ensayos al azar prospectivos comparando AmB con otras terapias es necesario(74).

Un estudio clinicoepidemiológico reciente de la resistencia medicamentosa en el kala-azar de la India describe algunos factores predisponentes que interfieren en el tratamiento de Leishmaniasis visceral. El fracaso terapéutico importante del antimonio ha sido una característica sobresaliente del actual kala-azar epidémico de la India. Debido a la ineffectividad de un régimen de Estibogluconato de sodio a 10mg/kg/dosis por 6-10 días, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado una dosis de 20mg/kg por 20 días en los casos nuevos y por 40 días en los casos de recaída. Éxitos iniciales se obtuvieron en estos regímenes, sin embargo, estos no se han mantenido. Se revisaron los factores clinicoepidemiológicos contribuyentes de la nula respuesta del kala-azar de la India a este medicamento y se observó que solamente pocos pacientes reciben el tratamiento antimonial adecuado (aproximadamente el 25%) mientras que los otros pacientes reciben el tratamiento a dosis subterapéuticas, con duración inadecuada, abandono del tratamiento debido a razones económicas o temprana mejoría de los síntomas y a la escasa estimulación del paciente debido a su falta de conocimiento de la enfermedad. Además de que la mayoría de la población afectada, los doctores del área desconocen la necesidad de un tratamiento efectivo y control del kala-azar. Todos estos factores han ayudado a que el parásito desarrolle tolerancia y resistencia al medicamento, haciendo que un tratamiento altamente efectivo sea ineficaz e inútil. Ya hay reportes de que el parásito ha desarrollado tolerancia a la Pentamidina. El estudio demostró también la deficiencia de programas de educación de la salud sobre Kala-azar en la India en las últimas décadas, por lo que es importante una orientación mientras programas de educación hacia la población de riesgo, a los doctores y agencias responsables de controlar y prevenir la Leishmaniasis Visceral, tanto en la India como a nivel mundial (44).

Sinasi en su estudio de tratamiento de Leishmaniasis Visceral en niños enfatiza la importancia del uso de dosis adecuadas cuando se emplean antimoniales ejemplo, Antimoniato de meglumina y, considerando éste antimonio un medicamento eficaz, principalmente si se da el tratamiento con dosis menores del antimonio pentavalente por un período prolongado (hasta 2 semanas después de desaparecer los parásitos de la médula ósea) y, el uso de dosis mayores del antimonio posteriormente. Por ejemplo, el

tratamiento de antimonio de meglumina, con inicio a dosis de 20mg/kg/día por 3 dosis y se aumenta a 30mg/kg/día por 3 días y, después a 60mg/kg/día, resultando una gran eficacia y solamente un 3.2% de fracaso terapéutico (59).

Ragusa y Cols. utilizaron un tratamiento combinado de meglumina y alopurinol en el tratamiento de Leishmaniasis Visceral (Alopurinol 25mg/kg/día y meglumina 100mg/kg/día por 21 días) y encontraron evolución satisfactoria sin efectos secundarios. La razón de la combinación del tratamiento se basa en que el alopurinol inhibe el crecimiento de Leishmania Donovanii in vitro y su efecto antileishmania puede ser revertido por adenina. El efecto citotóxico es debido a su metabolito, alopurinol ribonucleósido, el cual es producido en especies de Leishmania pero no en mamíferos. El ribonucleósido de alopurinol es análogo a adenina y, es incorporado en el RNA leishmanial. Debido a que el mecanismo de acción del alopurinol es diferente del antimonio pentavalente, el uso de ambas drogas puede resultar en un aumento de los efectos terapéuticos, con efectos tóxicos mínimos. Además con la combinación de medicamentos el tratamiento se da a dosis menores (21) en lugar de 30 y el costo es menor, haciendo de este tratamiento una buena elección de primera, particularmente en los países subdesarrollados, donde el porcentaje de resistencia o recaída después de la administración de antimonio pentavalente es alto (60).

En otro estudio comparativo se ha demostrado nuevamente la eficacia de anfotericina B en el tratamiento de Kala-azar cuando la enfermedad no responde al tratamiento con antimoniales. Al compararse con el isetonato de pentamidina en el tratamiento, la anfotericina B se usó a dosis de 0.5mg/kg en infusión con dextrosa al 5% por 14 días y, el isetonato de pentamidina a 4mg/kg/dosis IM en días alternos por 20 días. Siendo la anfotericina B efectiva y segura a dosis bajas y, con una curación al 100%, con superior eficacia a la pentamidina en una Leishmaniasis visceral sin respuesta a antimoniales (38). La eficacia del antimonial de meglumina para el tratamiento de Kala-azar ha sido confirmada en la última década principalmente en la población pediátrica iraní, en la cual se ha empleado este medicamento con evolución satisfactoria y con una mortalidad mínima en los niños tratados (39).

A nivel mundial, diversos autores han reportado la presencia y evolución de la enfermedad de Kala-azar en diversos países tales como Sudán, China, Francia, enfatizando la tardanza y dificultad en hacer un diagnóstico correcto debido a largo período de incubación, los síntomas clínicos inespecíficos y, la identificación de Leishmania. Por varias maneras se puede identificar Leishmania actualmente, en muestras de médula ósea, bazo, hígado (biopsias, aspirados) si están presentes. Si no se puede aislar la leishmania por cultivo o inoculación, el uso de pruebas inmunológicas tales como la toma de anticuerpos inmunofluorescentes, E.L.I.S.A., entre otros. Esto ha permitido ampliar el conocimiento sobre leishmaniasis. En algunos lugares el pentavalente de antimonio ha sido exitoso para la resolución de la leishmaniasis visceral, sin embargo, se ha observado que los medicamentos antimoniales pentavalentes tienen un 15% de fracaso en el tratamiento, por lo que hay necesidad de nuevos medicamentos, especialmente cuando hay infección por HIV asociada, ya que ésta aumenta el riesgo de fracaso al tratamiento. Recientemente Badaro y Cols. reportaron una combinación de antimonio pentavalente e interferón gamma para curar niños con Leishmaniasis visceral previamente tratada o recidivante (40,41,42,54) la dosis empleada en tratamiento combinado por Badaro y cols. fue de 100-400 mcg/m²/día de interferón gamma y antimonio pentavalente a 20mg/kg/día por 10 días. Si no disminuía la sintomatología se repetía el tratamiento por 10 días más, (hasta 40 días total de tratamiento). El interferón gamma administrado exógenamente aumenta la capacidad de los macrófagos para eliminar la infección de leishmania en modelos in vitro y, actúa sinérgicamente con pentavalente de antimonio. El Interferón gamma en su presentación como Interferón Gamma Humano Recombinante, es producido por una cepa de E. Coli transfectada con un plásmido dentro del cual el gene codificado para la síntesis de interferón gamma humano ha sido insertado. La proteína es monoglicosilada que tiene 143 aminoácidos, su peso molecular es de 17,000 por electroforesis de gel de sulfato de dodecil de sodio. La actividad específica es de 2X10⁷ U/mg. El único efecto secundario durante el tratamiento con Interferón ha sido fiebre. La fuente principal fisiológica de interferón es las células T y, ha sido demostrado para inhibir el crecimiento celular en la presencia de linfocina, induce la expresión de mayor compatibilidad del complejo Clase I y II, macrófagos primarios para células tumorales asesinas y, aumenta la citotoxicidad natural. Además de su actividad antiviral, aumenta la acción antimicrobiana de los macrófagos y una variedad amplia de células del huésped

contra 20 patógenos microbianos diferentes, incluyendo bacterias y protozoarios. Por lo que en su estudio, Badaron y Cols. demostraron la eficacia potencial del Interferón Gamma para estimular la matanza de Leishmanias ya, que aumenta la habilidad de los macrófagos para eliminar los patógenos intracelulares (54). En otros estudios, algunos autores han encontrado un fracaso terapéutico del 20% con Interferón Gamma (59).

Bacellar y Cols. en su estudio muestra la relación de la producción de Interferón Gamma y la infección de Leishmaniasis visceral al estudiar la producción de Interferón gamma por los linfocitos de niños infectados con Leishmania Chagasi. Los resultados mostraron que los niveles de interferón gamma en niños asintomáticos o con infección subclínica fueron mayores que aquéllos observados en niños, desarrollando Leishmaniasis visceral. Por lo tanto hay una asociación entre los niveles de interferón gamma y, el curso clínico de Infección por Leishmania (72). En recientes estudios también se ha demostrado la eficacia del uso de Interferón Gamma combinado con un antimonio pentavalente, comprobándose que es muy efectivo el interferón gamma a la terapia convencional con antimonio (70). así como además, se continúa utilizando el estubogluconato de sodio en Saudi-Arabia con una excelente respuesta y una menor mortalidad (menor del 1%) en niños con Leishmaniasis visceral (71). En los últimos avances en la India, se ha tenido mucho éxito con uso de Interferón gamma en el manejo de Leishmaniasis visceral refractaria. Los resultados apoyan el tratamiento combinado por 30 días y, consideran al IFN-Gamma como una alternativa inmunomoduladora en niños con Kala-azar quienes han tenido fracasos repetitivos del tratamiento convencional (68).

Benjamin B. y Cols. en su estudio sobre los problemas de diagnóstico y tratamiento sobre Leishmaniasis visceral en niños de Saudi-Arabia. Ellos enfatizan la importancia del diagnóstico temprano y manejo adecuado para evitar el curso progresivo con complicaciones múltiples y, así poder disminuir la morbi-mortalidad en los niños con Leishmaniasis visceral (69).

Un estudio reciente referente a un corto tratamiento de Leishmaniasis visceral con bajas dosis de INF-Gamma y Antimonio pentavalente mostró en sus resultados que una inmunoterapia combinada con éstos

dos medicamentos para Leishmaniasis visceral es seguro y altamente efectivo. La dosis utilizada, fue de antimonio pentavalente (Pentostam) 10mg/kg/día por 10-20 días INF-Gamma de 50-100 mcg para los primeros 3 días de cada tratamiento. La combinación de la terapia estimula actividad antimicrobiana y, parcialmente restituye la respuesta a antimoniales. La dosis baja de INF-Gamma dado en éste estudio probó ser suficiente para estimular la función antimicrobiana de los fagocitos in vivo y por tanto puede ser recomendada (73).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se desconoce la incidencia de Leishmaniasis por lo que se realiza una investigación retrospectiva para correlacionar los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura nacional e internacional; realizar una actualización en el diagnóstico y tratamiento, haciendo énfasis en antecedentes clínicos y epidemiológicos.

OBJETIVOS

1. Conocer la incidencia de pacientes con Leishmaniasis en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de 1943 a 1994.
2. Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
3. Conocer los métodos de diagnóstico empleados en los casos de Leishmaniasis vistos.
4. Conocer el tratamiento brindado en los casos de Leishmaniasis, evaluando el tipo, dosis y respuesta.

HIPOTESIS

1. Comparar la incidencia del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con la incidencia nacional e internacional.
2. Antecedentes clínicos y epidemiológicos de los pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" comparados con los reportados nacional e internacionalmente.

3. Comparencia del diagnóstico, tratamiento y evolución de los pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con la literatura internacional.

MATERIAL Y METODOS

Estudio de expedientes de niños del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que cursaron con cuadro sugerente de Leishmaniasis, con datos de expedientes clínicos del Archivo de Bioestadística del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y con información de la investigación: antecedentes, sintomatología, diagnóstico (clínico, resultados de laboratorio y gabinete) y tratamiento así como la evolución del paciente.

RESULTADOS

El total de casos revisados de Leishmaniasis fue de 5 casos en 50 años (1943-1994), los cuales todos fueron de Leishmaniasis visceral, como se observa en el cuadro 1, observándose un leve predominio del sexo masculino (60%) en relación al femenino (40%) y con una relación de masculino/femenino de 1.5:1. En cuanto a la edad de presentación (cuadro 1) una mayoría significativa que comprendió 4 casos, se presentó en niños menores de 5 años, lo que representa el 80% de los casos. Y el período de presentación más frecuente es el comprendido entre un año 6 meses - y 2 años 11 meses de edad. Considerando el tiempo de evolución del cuadro clínico, se observó que 3 pacientes (60%) presentaron una evolución de 2 a 4 meses antes de ingresar al hospital y solamente 2 pacientes (40%) presentaron evolución de más de 6 meses (cuadro 2). Entre los antecedentes de importancia, se encontró la presencia de factores de riesgo en los 5 casos (100%). Los 5 pacientes (100%) provenían de lugares de procedencia conocidas como zonas endémicas de Leishmaniasis (Puebla, Oaxaca, Guerrero) Solamente ningún paciente (0%) tenía su origen en la reciente zona endémica de Chiapas. También se observó que todos los niños procedían de zonas rurales (100%) y de nivel socioeconómico bajo (100%). Y también todos presentaban desnutrición (100%), la cual

varió de primer grado hasta tercer grado (24.6% a 41% de déficit). Así como demás, los 5 pacientes (100%) presentaron alteración en su estado inmunológico, manifestado por la presencia de pancitopenia periférica importante e infecciones agregadas (cuadro 2). Los síntomas predominantes de Leishmaniasis visceral se presentan en el cuadro 3, siendo: fiebre en 5 casos (100%), sudoración en 4 casos (80%), escalofríos en 1 caso (20%), astenia y adinamia en 2 casos (40%). Entre los signos predominantes de Leishmaniasis visceral se presentan en el cuadro 3 y se encontró disminución de peso (desnutrición) en los 5 casos (100%), hepatomegalia en 5 casos (100%), adenomegalias en 4 casos (80%), red venosa colateral en 3 casos (60%), presencia de infección agregada en 3 casos (60%) y soplo cardíaco en 3 casos (60%), edema en un caso (20%).

Los métodos diagnósticos utilizados en los casos estudiados se presentan en el cuadro 9. Por medio de la impronta de bazo removido y biopsia de hígado se realizó el diagnóstico de Leishmaniasis visceral en 2 casos (40%) solamente por biopsia de hígado en un caso (20%) y por medio de aspirado de médula ósea se hizo el diagnóstico en 2 casos (40%). Otros métodos de diagnóstico empleados fueron la formogélicación en 1 caso (20%) reacción de Brantam chari en 1 caso (20%), cultivo en medio N:N:N en 3 casos (60%), tinción de aspirado de médula ósea en 1 caso (20%), inoculación por cricetos (20%), reacción de fijación de complemento en 1 caso (20%), inmunofluorescencia en 2 casos (40%), considerando positividad a partir de una dilución de 1:8 por FC. Los métodos de apoyo diagnóstico se presentan en los cuadros 4 y 6, éstos incluyeron la biometría hemática y cuantificación de globulinas. Se observó en los resultados de la biometría hemática una pancitopenia importante en los 5 casos (100%), leucopenia de 1400 leucocitos/mm³, neutropenia de 179 a 930 neutrófilos totales/mm³, y trombocitopenia de 20,000 a 130,000 plaquetas/mm³, y una anemia de 2.5 g/dl a 7.4 g/dl. en los 5 casos (100%). Se encontró además un aumento de la titulación de las globulinas en los 5 casos (100%). Observándose que la pancitopenia presentada y la titulación de globulinas aumentada, desaparecían en los 5 casos (100%) posterior al tratamiento, como se aprecia en los cuadros 5 y 7.

En lo referente los diagnósticos de ingreso, como se muestra en el cuadro 8, basados en el criterio clínico, no se tenía el conocimiento del diagnóstico en los 5 casos (100%) y se ingresaron todos los niños para su

estudio integral con los diagnósticos de: Hepatomegalia en estudio en 3 casos (60%), tumoración abdominal de etiología a determinar en 2 casos (40%), Uncinariasis intestinal en 1 caso (20%), hipertensión total en un caso (20%), observándose importantemente que en el único nunca se sospechó el diagnóstico de Leishmaniasis visceral y que de los diagnósticos diferenciales o de sospecha se consideró los siguientes diagnósticos (cuadro 8): proceso infiltrativo en 5 casos (100%), proceso hemolítico (incluyendo anemia hemolítica congénita) en 4 casos (80%). Proceso infeccioso (incluyendo infeccioso, parasitario, por ejemplo, Paludismo, Mononucleosis infecciosa): Tuberculosis en 3 casos. Toxoplasmosis en 2 casos (40%). Síndrome de Banti en 1 caso (20%) y solamente en 3 casos se sospechó de leishmaniasis conforme el abordaje diagnóstico y se iban descartando otras patologías. (60%).

Respecto al tratamiento previo, administrado antes de su ingreso al Hospital Infantil de México Federico Gómez, solamente se administró tratamiento en un solo caso (20%) basado en ácido fólico y complejo B a dosis inespecificadas por 15 días y tratamiento antiparasitario no especificado por 15 días. Los otros 4 casos (80%) sin antecedente de haber recibido manejo previo. Referente al tratamiento empleado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, ver cuadro 10, el cual consistió en antimoniales en antimoniles en los 5 casos (100%), utilizándose en 2 casos (40%), antimonales trivalentes del tipo Estibofén a dosis de 8.5mg/kg/día Im por 15 días, posteriormente a la esplenectomía y en 3 casos (60%) se administraron antimoniales pentavalentes de tipo antimoniato de meglumina a dosis de 60mg/kg/día por 15 días Im, en 2 de los casos (40%) y a 100mg/kg/día Im por 15 días en un caso (20%). Solamente en 2 casos (40%) se dieron 2 ciclos de tratamiento antimonial. En ninguno de los pacientes (0%) se presentó complicaciones secundarias al tratamiento médico y quirúrgico. En 4 de los casos (80%) se obtuvo la curación y el otro caso presentó defunción (20%) ya que presentó complicaciones infecciosas. De las complicaciones presentadas durante la leishmaniasis visceral en 4 de los casos (80%) fueron procesos infecciosos y una defunción (20%). El fallecimiento fue secundario a proceso infeccioso. Solamente se conoce la evolución posterior de uno de los casos (20%), siendo favorable hasta la actualidad sin presentar recaídas de su leishmaniasis visceral.

DISCUSION

En el presente estudio retrospectivo, se aprecia una baja incidencia de leishmaniasis en el Hospital Infantil de México Federico Gómez a que solamente se presentaron 5 casos en 50 años y de éstos casos, todos fueron de la forma de Leishmaniasis visceral (100%). Y aunque estadísticamente no es significativa la frecuencia de leishmaniasis visceral clínicamente es muy importante ya que si no se diagnostica tempranamente y se trata adecuadamente, puede presentar complicaciones graves, como se ha descrito en la literatura internacional, especialmente infecciones, sangrado o muerte (1,2,3,4,5,6,7,8,18). Se encontró de acuerdo a la presentación de la enfermedad por sexo una relación de masculino a femenino de 1.5: 1, lo que simular a lo reportado (1,3,4,6,7,8,11,13,16,17,18,20,22) estuvieron presentes de igual manera que en el 100% de los casos. Los pacientes (100%) en su totalidad provenían de lugares de procedencia conocidos como zonas endémicas de Leishmaniasis visceral (Puebla, Guerrero y Oaxaca). Solamente ningún paciente (0%) tenía su origen de la reciente zona endémica de Chiapas. También todos los niños provenían procedían de zonas rurales (100%) y de nivel socio-económico bajo (100%) y todos presentaban desnutrición, la cual varió de primer a tercer grado de desnutrición (100%). Así como además los 5 pacientes (100%) presentaron alteración en su estado inmunológico manifestado por la presencia de pancitopenia severa, procesos infecciosos agregados e hipergammaglobulinemia (1,6,23,24). En relación al tiempo de evolución del cuadro clínico de la enfermedad, se observó que 3 pacientes (60%) presentaron una evolución de 2 a 4 meses antes de ingresar al hospital y solamente 2 pacientes (40%) presentaron evolución de más de 4 meses, con similitud a los descritos en la literatura internacional a que la evolución es variable, debido a que el período de incubación puede ser de varios días (10-14 días) hasta de varios años (10 años) y las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis se presentan en función de la edad, de la respuesta inmune celular y otras variables del huésped así como la virulencia de las cepas parasitarias de leishmania y los hábitos de picadura del vector (1,3,4,6,7,8,22,67). En lo que respecta al cuadro clínico, de la mayoría de la literatura (1,2,3,5,6,7,16,18,26,63,67), se informa que las manifestaciones clínicas características de Leishmaniasis visceral son fiebre, hepatoesplenomegalia, hipergammaglobulinemia y pancitopenia importante que se describen en la mayor parte de los pacientes y lo cual se encontró en un 100% en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Además también se menciona en la literatura internacional (1,2,3,6,7)

que el cuadro clínico incluye afección al estado general, anorexia, pérdida de peso, palidez, diarrea, adenomegalías la presencia de infecciones agregadas, corroborándose en la revisión del estudio con una presentación de la siguiente manera; en la historia clínica (interrogatorio) se encontró fiebre en 5 casos (100%), comparado con el 100% referido, disminución de peso en 3 casos (60%) comparada con el 90%, anorexia en 1 caso (20%) presencia e infección agregada en 3 casos (80%), palidez en 2 casos (40%) distensión abdominal en 3 casos (60%), palidez en 2 casos (40%). Y entre los signos predominantes se encontró una disminución de peso (desnutrición) en los 5 casos (100%) y con un déficit de 24.6% hasta 41% hepatoesplenomegalia en los 5 casos (100%), adenomegalias en 4 casos (80%), red venosa colateral en 3 casos (60%), presencia de un soplo cardíaco en 3 casos (60%) y edema en un caso (20%). Por lo tanto se concluye que las manifestaciones clínicas encontradas en el estudio concuerdan con lo reportado en la literatura y enfatiza que ante la presencia de fiebre, hepatoesplenomegalia, hipergammaglobulinemia y pancitopenia reportadas en los estudios de laboratorio, se debe considerar a la leishmaniasis visceral como una posibilidad diagnóstica hasta que no se demuestre lo contrario.

El método específico y definitivo del diagnóstico de leishmaniasis visceral es observar las leishmanias en las tinciones y cultivos en medio N.N.N. de aspirados de bazo y hígado, sangre periférica o médula ósea y en ganglios, teniendo una positividad del 98% cuando se realiza el aspirado espécnico, de un 50-80% de la médula ósea y un 64% de los ganglios linfáticos (7,16,57,63), afortunadamente en nuestros casos fue posible realizar el diagnóstico utilizando estos métodos. Por medio de impronta de bazo removido y biopsia de hígado se realizó el diagnóstico en 2 casos (40%), solamente por biopsia de hígado en un caso (20%) y por medio de aspirado de médula ósea se hizo el diagnóstico en 2 casos (40%). Otros métodos aceptados para llegar al diagnóstico son los estudios inmunológicos tales como una elevación de globulinas séricas, la formogelificación, el Sia Water test, los anticuerpos fluorescentes, hemaglutinación indirecta, los test de difusión de gel, reacción de fijación de complemento, ELISA, la prueba de Montenegro y actualmente mediante los estudios marcadores inmunológicos y estudios in vitro de la producción de interleucina-1 y factor de necrosis tumoral puede estudiarse la respuesta inmune celular en un niño con Leishmaniasis visceral. También el avance en la electroforesis enzimática permite el diagnóstico de leishmaniasis con su

identificación bioquímica y las diferencias de especies y subespecies de *Leishmania* (1,3,6,7,16,17,18,22,27,57,67) de esos métodos de diagnóstico empleados en los casos estudiados fueron la formogelificación en 1 caso (20%), la reacción de Braham chari en 1 caso (20%), cultivo en medio N.N.N. en 3 casos (60%), reacción de fijación de complemento en un caso (20%), tinción de aspirado de médula ósea en un 20% (un caso). Inoculación en cricetos en un caso (20%), inmunofluorescencia en 2 casos (40%), considerándose también como métodos de apoyo indirecto la biometría hemática con pancitopenia importante y la hipergammaglobulinemia presentadas, las cuales remitieron posterior al tratamiento como se menciona en la literatura internacional(1,3,6,7,17,18,22,57). La realización del diagnóstico de Leishmaniasis visceral fué difícil ya que al igual que en la literatura internacional (1,3,4,5,6,7) se dió poca importancia a la Leishmaniasis como diagnóstico debido a su presentación poco frecuente, al desconocimiento de la enfermedad, su escasa información existente, limitante sobre las leishmaniasis en zonas endémicas y principalmente porque de primera instancia, no se tenía el conocimiento del diagnóstico exacto por la complejidad y similitud del cuadro clínico con otras enfermedades, por ejemplo Paludismo, Histoplasmosis, Tuberculosis diseminada, leucemias y otros síndromes de Hiperesplenismo (1,3,6,7,24,63). Por lo que nunca se sospechó de Leishmaniasis en los 5 casos (100%) y se ingresaron a todos los niños para su estudio integral con los diagnósticos de: hepatoesplenomegalía en 3 casos (60%), tumoración abdominal en estudio en 2 casos (40%), Uncinariasis intestinal en 1 caso (20%), Hipertensión portal en 1 caso (20%), sudamina en 1 caso (20%) y de los diagnósticos diferenciales o de sospecha se consideró los siguientes: proceso infiltrativo en 5 casos (100%), proceso hemolítico (incluyendo anemia hemolítica congénica o adquirida) en 4 casos (80%), proceso infeccioso incluyendo proceso viral, parasitario por ejemplo, paludismo, mononucleosis infecciosa), tuberculosis en 3 casos (60%), toxoplasmosis en 2 casos (40%), síndrome de Banti en 1 caso (20%) solamente se hizo la sospecha de leishmaniasis visceral (60%), 2 de los cuales fueron de los diagnósticos más recientes. Conforme se iba haciendo el estudio integral, se fueron descartando otras patologías hasta llegar al diagnóstico definitivo de leishmaniasis. Esto demuestra que la incidencia de leishmaniasis visceral es baja y que a nivel nacional e internacional su frecuencia es esporádica, pero hace meditar que a lo mejor, no es muy confiable por la posible existencia de otros casos no diagnosticados. Como tratamiento de primera elección, se recomienda antimonials con resultados favorables hasta un 90% de los casos

(1,3,4,5,6,7,63,66,67). Actualmente se utilizan los antimoniales pentavalentes, ya sea en forma de Estibogluconato de sodio y el antimonio de meglumina a dosis de 10-20mg/kg/día IM o IV) en base a antimonio pentavalente) por 7-30 días. Algunos autores recomiendan repetir un ciclo o dos, 15 días después para evitar recaídas (1,6,7,66). En caso de resistencia a los antimoniales o cuando no se dispone de los mismos existen otros medicamentos que se usan en forma alternativa, como la Pentamidina a dosis de 4mg/kg/día durante una semana y la Anfotericina B a dosis habituales. La limitación para el uso de ambas es la mayor toxicidad, sin embargo, se han reprobado buenos resultados. Actualmente se tienen diversos avances en el manejo médico de leishmaniasis visceral ya que mediante estudios se ha demostrado que la Anfotericina B puede usarse de primera elección con una gran eficacia e inclusive en nueva presentación tipo liposomal para disminuir su toxicidad. Otros estudios han mostrado la eficacia de diversos medicamentos para esta enfermedad, por ejemplo, el Alopurinol, el oro, la combinación de los antimoniales con otros medicamentos para mejorar la eficacia y obtener mayor curación tales como el uso combinado de antimonio pentavalente (meglumina) con interferón gamma o de meglumina con alopurinol. También se han modificado los esquemas de dosificación, empleando antimonio de meglumina a dosis menores, las cuales se van incrementando paulativamente con buena evolución. Y recientemente se ha incluido la quimioterapia en el manejo de la leishmaniasis visceral, como en el caso de la Doxirubicina que ha mostrado ser otra buena alternativa. En ocasiones se realiza tratamiento quirúrgico en la leishmaniasis visceral. Éste consiste en esplenectomía, la cual está indicada en esta patología cuando se tiene el fin diagnóstico ya que también se realiza biopsia de bazo y otra indicación común en el kala-azar es la presencia de hiperesplenismo secundario a la esplenomegalia, ocasionando anemia con factores hemolíticos (1,3,4,6,7,38,39,40,41, 42,43, 44,54,58,59,60,63,65,66,67). Respecto al tratamiento empleado en el HIMFG, el manejo de los casos fue de acuerdo con lo mencionado en la literatura y éste consistió en antimoniales en los 5 casos (100%), utilizándose en 2 casos antimoniales trivalentes del tipo Estibofén a dosis de 8.5mg/Kg/día I.M. por 10 días, posteriormente a la realización de la esplenectomía; y en 3 casos (60%) se administraron antimoniales pentavalentes del tipo antimonio de Meglumina a dosis de 60mg/Kg/día en 2 casos (40%) y a 100mg/Kg/día I.M. por 15 días, en 1 caso (20%). En ninguno de los casos (0%) se presentaron complicaciones secundarias al tratamiento médico o quirúrgico. La curación se obtuvo en 4 casos (80%),

solamente, ya que el otro caso (20%) presentó defunción debido a complicaciones infecciosas. En la literatura se refiere una curación del 85 al 90% cuando se trata en etapa temprana (1, 3, 4, 5, 6, 7). De las complicaciones presentadas durante la Leishmaniasis visceral en 4 de los casos (80%) se presentaron procesos infecciosos de tipo viral y bacteriano. En la literatura se reporta hasta un 90% de infecciones agregadas en la Enfermedad de Kala-azar. Y en un caso (20%) se presentó defunción, la cual se menciona en la literatura que puede tener una mortalidad del 75 al 80% en los niños y del 85 al 90% en los adultos con leishmaniasis visceral, siendo las causas de muerte principalmente infecciones y diátesis hemorrágica (1, 3, 4, 6, 7, 63, 67).

CONCLUSIONES

1. La incidencia de Leishmaniasis en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" fue baja ya que solamente se presentaron 5 casos de Leishmaniasis visceral en un periodo de 50 años (1943-1994).
2. La relación sexo masculino/femenino fue de 1.5:1.
3. La edad más frecuente de presentación fue en menores de 5 años (1 año, 6 meses a 2 años 11 meses).
4. Todos los pacientes tuvieron los factores de riesgo para Leishmaniasis: procedencia de zona endémica conocida (Puebla, Guerrero y Oaxaca) y ninguno provenía de la reciente zona endémica de Chiapas. Todos procedían de zonas rurales, de nivel socioeconómico bajo y también todos presentaban desnutrición y alguna alteración en su estado inmunológico.
5. El tiempo de evolución de la Leishmaniasis visceral fue de 2-4 meses en el 60% de los pacientes y más de 6 meses en el 40% de los pacientes.
6. Las principales manifestaciones clínicas encontradas en todos los pacientes fueron fiebre, hepatoesplenomegalia, hipergammaglobulinemia y pancitopenia importante.
7. El diagnóstico de Leishmaniasis visceral fue difícil ya que clínicamente se confundió con otras enfermedades y no se sospechó en Leishmaniasis en el diagnóstico.
8. El diagnóstico de Leishmaniasis visceral se realizó mediante la identificación de Leishmania en improntas de bazo, aspirado de médula ósea, biopsia de hígado así como también se corroboró el diagnóstico con la inmunofluorescencia, reacción de fijación de complemento así como la pancitopenia importante y la hipergammaglobulinemia.
9. El tratamiento en todos los casos fue con antimoniales y solamente en 2 casos se realizó esplenectomía sin complicaciones.

10. El éxito del tratamiento fue del 80% ya que 4 niños se curaron y hubo una defunción debido a las complicaciones infecciosas agregadas.
11. En la actualidad hay nuevos métodos de diagnóstico de Leishmaniasis tales como los nuevos métodos inmunológicos para Leishmaniasis visceral y nuevas oportunidades de tratamiento tales como la combinación de los antimoniales con otros medicamentos tales como el interferón-gamma, el uso de la Anfotericina B, inclusive en forma liposomal.
12. La sospecha clínica y tratamiento oportuno son importantes para disminuir la morbi-mortalidad de Leishmaniasis.
13. Ante un niño con fiebre, hepatoesplenomegalia, hipergammaglobulinemia y pancitopenia importante, y antecedente de procedente de zona endémica, incluir a Leishmaniasis visceral en el diagnóstico hasta que no se demuestre lo contrario.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin R. Pediatric infectious disease. 3a. ed. Filadelfia: W.S. Saunders, 1992: 2036-2041.
2. Dorantes Mesa S. Cinco pasos de kala-azar colectados en México. Bol. Med. Hosp. Infantil Mex. 1988; 45: 546-551.
3. Carrada-Bravo T. La leishmaniasis en los niños. Bol. Med Hosp. Infantil Mex. 1984; 41: 356-362.
4. Carrada-Bravo T. La leishmaniasis en los niños. Bol. Med Hosp. Infantil Mex. 1988; 45: 191-195.
5. Raghu-Raman TS, Ahuja SA, Mani KVS, Jalpota YP, Adaval SK. Kala-azar diagnostic dilemma. Indian Pediatr 1992; 29: 1036-1039.
6. Trejo-Pérez JA, Miranda-Navales MG, Solórzano-Santos F, Cabrera-Muñoz L, Díaz-Ponce H. Kala-azar en México: informe de dos casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1993; 50: 662-665.
7. Bueso-Engelhardt A, Ortega-Iglesias JC, López-Aguilar A, Lanza-Fernández TO, de León-Lozano LC. Leishmaniasis visceral en Honduras: estudio de 54 casos en un hospital de referencia. Bol Med Hosp Infant Mex 1994; 51: 15-21.
8. Barry J., Jones R, Cert T, Badaro D, Sampaio R, Teixeira WD. Malnutrition as a risk for severe visceral leishmaniasis. J Infect Dis 1987; 156: 1030-1033.
9. Andrade-Narvaez FJ, Simmonds-Díaz E, Rico-Aguilar S, Andrade-Narvaez M, Palomo-Cetina A, Canto-Lara SB y col. Incidence of localized cutaneous leishmaniasis (chiclero's ulcer) in Mexico. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84: 219-220.
10. Magill AJ, Gasser RA, Oster CN. Viscerotropic leishmaniasis in persons returning from operation desert storm: 1990-1991: Morbidity and mortality weekly report. Infectious Disease SVC, Walter Reed Army Medical Center; 1992 Feb 28: 131-135.
11. Stickland GT, editor. Chulay, JD. Cutaneous leishmaniasis. EN: Hunter's Tropical Medicine.

12. Marinkelle CJ, Rodríguez E. Progresos en leishmaniasis. *Tribuna médica* 1981; LXIII: 1-6.
13. Monroy-Ostria A. relación huésped-parásito de leishmaniasis. *Infectología* 1986; 230-236.
14. Kreutzer R, Souraty N, Semko M. Biochemical identities and differences among leishmania species and subspecies. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 35: 22-32.
15. Karp CL, el-Safi SH, Wynn TA, Satti MM, Kordofani AM, Hashim FA y col. In vivo cytokine profiles in patients with kala-azar: marked elevation of both interleukin-10 and interferon-gamma. *J Clin Invest* 1993; 91: 1644-1648.
16. Carvalho E, Barral A, Pedral-Sampaio D, Barral-Netto M, Badaro R, Rocha H y col. Immunologic markers of clinical evolution in children recently infected with leishmania donovani chagasi. *J. Infect Dis* 1992; 165: 535-540.
17. Karp CL, el-Safi SH, Wynn TA, Satti MM, Kordofani AM, Hashim FA y col. In vivo cytokine profiles in patients with kala-azar. Marked elevation of both interleukin-10 and interferon-gamma. *J Clin Invest* 1993; 91: 1644-1648.
18. Andrade TM, Carvalho EM, Rocha H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *J. Infect Dis* 1990; 162: 1354-1359.
19. Zwingenberger K, Harms G, Pedrosa C, Omena S, Sandkamp B, Neifer S. Determinants of the immune response in visceral leishmaniasis: evidence for predominance of endogenous interleukin 4 over interferon-gamma production. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 57: 242-9.
20. Carvalho EM, Bacellar O, Barral A, Badaro R, Johnson WD. Antigen-specific immunosuppression in visceral leishmaniasis is cell mediated. *J Clin Invest* 1989; 83: 860-4.

21. Haldar JP, Ghose S, Saha KC, Ghose AC. Cell-mediated immune response in Indian kala-azar and postkala-azar dermal leishmaniasis. *Infect Immun* 1983; 42: 702-707.
22. Ho JI, Badaró R, Schwartz A, Dinarello CA, Gelfand J, Sobel J y col. Diminished in vitro production of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α during acute visceral leishmaniasis and recovery after therapy. *J Infect Dis* 1992; 165: 1094-1102.
23. Melby PC, Kreutzer RD, Mc Mahon-Pratt D, Gam AA, Nevo Fa. Cutaneous leishmaniasis: review of 59 cases seen at the National Institutes of Health. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 924-937.
24. Hervas J, Albert P, Ferragui J, Canet R. Acute hepatitis as presenting manifestation of kala-azar. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 409-410.
25. Ponce C, Ponce E, Harrison A, Cruz A, Kreutzer R, Mc Mahon-Pratt D y col. Leishmania donovani chagasi: new clinical variant of cutaneous leishmaniasis in Honduras. *Lancet* 1992; 337: 67-70.
26. Galea P, Goel KM. Visceral leishmaniasis in a Scottish child. *Arch Dis Child*; 65: 1269-1270.
27. Kreutzer R, Souraty N, Semko M. Biochemical identities and differences among leishmania species and subspecies. *Am J Trop Med Hyg* 1987: 22-32.
28. Herwaldt B, Stokes S, Juranek D. American cutaneous leishmaniasis in U.S. travelers. *Ann Intern Med* 1993: 770-785.
29. Herwaldt B, American cutaneous leishmaniasis in U.S. travelers. *JAMA* 1993: 1800-1801.
30. Martínez S, Marril J. Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med* 1992: 741-745.
31. Mattot M. Visceral and cutaneous leishmaniasis in a European paediatric population. *JAMA* 1993: 741.

32. Mahmoud AA. The challenge of intracellular pathogens. (Leishmania invades blood cells which makes treatment difficult). *N. Engl J Med* 1992: 761-763.
33. Man-Ying Chan M, fong il D. Inhibition of leishmanias but nos host macrophages by the antitubulin herbicide trifluralin. *Science* 1990: 924-927.
34. Burns J, Shreffler WG, Benson DR, Ghalid H, Badaro R, Reed SG. Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that defects specific antibody in African and american visceral leishmaniasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*: 1993 Jan 15: 775-780.
35. Cable A. Visceral leishmaniasis and HIV infection: a fully opportunistic infection. *JAMA* 1993: 741-742.
36. Martínez P, de la Vega E, Laguna F, Soriano V, Puente S, Moreno y col. Diagnosis of visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals using peripheral blood smears. *AIDS* 1993; 7: 227-230.
37. Thakur CP, Evaluation of amphotericin B as a first line drug in comparision to sodium stibogluconate in the treatmente of fresh cases of kala-azar. *JAMA* 1993: 2546-2547.
38. Mishra M, Biswas UK, Sha DN, Khan il AB. Amphotericin versus pentamidine in antimony un responsive kala-azar. *Lancet* 1992: 1256-1258.
39. Soleimanzadeh G, Edrissian GH, Movhned-Danesh, Nadim A. Epidemiological aspects of kala-azar in Meshkin Shahr Iran: human infection. *Bulletin of the World Health Organization* 1993 Nov-Dec 759-763.
40. Lockwood DN. Sudan: kala-azar should be in the news (visceral leishmaniasis) *Lancet* 1991: 624-626.
41. Li-ren il G. Current status of kala-azar and vector control in China. *Bulletin of the World Health Organization* 1991 SepOct 595-602.

42. Jeannel D, Tuppin P, Brucker G, Danis M, Gentilini M. Imported and autochthonous kala-azar in France. *BMJ* 1991; 336-339.
43. Davidson RN, Croft SL, Scott A, Maini M, Moody AH, Brycson. Liposomal amphotericin B in drug resistant visceral leishmaniasis. *Lancet* 1991; 1061-1063.
44. Sundar S, Thakur BB, Tandon AK, Agrawal NR, Mishra CP, Mahapatra TM y col. *BMJ* 1994; 307-.
45. García-Miss MR, Andrade-Narvaez FJ, Esquivel-Viñas RE, Simmonds-Díaz EB, Canto-Lara SB, Cruz-Ruiz AL. Localized cutaneous leishmaniasis (chiclero's ulcer) in Mexico: sensitivity and specificity of ELISA for IgG antibodies to *Leishmania mexicana mexicana*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 94: 356-358.
46. Avila JL, Rojas M, Rieber M. Antibodies to laminin in American leishmaniasis. *Infect Immun* 1984; 43: 402-406.
47. Conti-R, Parenti F. Rifampin therapy for brucellosis, flavobacterium meningitid and cutaneous leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 1983; Suppl 3: 5600-5605.
48. Thakur CP, Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar kala-azar (including postkala-azar dermal leishmaniasis). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78: 391-398.
49. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 702-709.
50. Petersen EA, Neva FA, Barral A, Correa-Coronas R, Bogaert-Díaz H, Martínez D y col. Monocyte suppression of antigen-specific lymphocyte responses in diffuse cutaneous leishmaniasis patients from the Dominican Republic. *J. Immunol* 1984; 132: 2603-2606.
51. Veress B, el-Hassan AM. Immunohistochemical demonstration of S-100 protein antigen-containing cells in chronic cutaneous leishmaniasis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1985; 93: 331-334.

52. Pagnano PM, da-Costa JC, Bechelli LM. Lymphocyte transformation test in patients with American leishmaniasis. *Dermatologica* 1985; 170: 22-226.
53. Myrnik W, Williams P, da-Costa CA, Magalhães PA, Melo MN, Dias M y col. An experimental vaccine against American dermal leishmaniasis: experience in the State of Espírito Santo, Brazil. *Ann Trop Med Parasitol* 1985; 79: 259-269.
54. Badaro R, Falcoff E, Carvalho E, Pedral-Sampaio D. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon-gamma. *N Engl J Med* 1990; 322: 16-21.
55. Navin T, Arana , Arana F, Berman J, Chajón J. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992; 165: 528-534.
56. Lockwood D. Sudan: kala-azar should be in the news (visceral leishmaniasis) *Lancet* 1991; 624-626.
57. Oren R, Schnurg LF, Yehuda B, Mayner V, Okon E, Racmlewitz EA. *J Infect Dis* 1991; 164: 746-749.
58. Singh MP, Mishra M, Khan AB, Ramdas SL, Panjiyar S. Gold treatment for kala-azar. *BMJ* 1989; 299: 1318.
59. Sinasi O. Treatment of visceral leishmaniasis. *AJDC* 1992; 146: 1021.
60. Ragusa R, Di Cataldo A, Samperi P, Chiliro G. Treatment of visceral leishmaniasis with meglumine and allopuriol. *AJDC* 1993; 147: 611.
61. Playfair HH, Blackwell JM, Miller HR. Modern vaccines. Parasitic diseases. *Lancet* 1990; 335: 1263-1266.
62. Ezzeil C. Parasite vaccines: disarming, combating a tropical parasite (sandflies that cause leishmaniasis). *Science News* 1992: 53.

63. Aguirre A, Biagi F, Heernández-Nieto A. Segundo caso autóctono de kala-azar en México: leishmaniasis visceral. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1963; 20, 317-333.
64. Mitchell A, Morris P. Surgery of the spleen. *Clinics in hematology* 1990; 12: 565-589.
65. Lampert Ia. Splenectomy as a diagnostic technique. *Clinics in hematology* 1990; 12: 535-564.
66. Goodman-Bilman A, Goodman LS, Rall T, Murad T. Las bases farmacológicas de la teoría práctica. 7a. 3d. México: Panamericana, 1986: 1014-1017.
67. Mandell G., Gordon R, Bennett J. *Infectología pediátrica*. 3a. ed. Panamericana, Buenos Aires 1991: vol 2: 2193-2203.
68. Sundar S, Rosenkaimer F, Murray HW. Successful treatment of refractory visceral leishmaniasis in India using antimony plus interferon-gamma. *J Infect Dis* 1994; 170: 659-662.
69. Benjamin B, Annobil SH, Bassuni WA. Diagnostic and management problems in childhood visceral leishmaniasis in south-western Saudi Arabi. *Ann Trop Paediatr* 1994; 14: 7-13.
70. Harms G, Zwingenberger K, Sandkamp B, Omena S, Pedrosa C, Richter J, Rosenkaimer F y col. Immunotherapy of visceral leishmaniasis: a pilot trial of sequential treatment with recombinant interferon-gamma and pentavalent antimony. *J Interferon Res* 1993; 13: 39-41.
71. Al-Jurayyan NA, al-Ayed IH, al-Nasser MN, al-Mugeiren MN, Boohene AG, al-Herbish AS y col. Visceral leishmaniasis in infancy and childhood epidemiology and clinicopathological study of 63 cases in Albaha Province, Saudi Arabi. *J Trop Pediatr* 1992; 38: 6-12.
72. Bacellar O, Barral-Netto M, Badaro R, Cavalho EM. Gamma interferon production by lymphocytes from children infected with *L. chagasi*. *Braz J Med Bio Res* 1991 24: 791-795.

73. Van Lunzen J, Kern P, Schmitz J, Brzoska J, Flessenlämper J, Dietrich M. Short term of treatment of visceral leishmaniasis of the Old World with low dose interferon gamma and pentavalent antimony. *Infection* 1993; 362-366.
74. Torre-Cisneros J, Villanueva JL, Kindelan JM, Jurado R, Sánchez-Guijo P. Successful treatment of antimony-resistant visceral leishmaniasis with liposomal omphotericin B in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 625-632.

CUADRO 1

DATOS GENERALES DE LOS CASOS COLECTADOS DE LEISHMANIASIS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ. LOS 5 CASOS FUERON DE LEISHMANIASIS VISCERAL.

NUMERO DE CASOS	LOCALIDAD DE ORIGEN	IDENTIFICACION N.o DE EXPEDIENTE	AÑO	SEXO	EDAD (Años)
1	Llano grande Acatlán, Puebl	J.D.M.F. N.o 297365	1961	Masculino	1 año 6 meses
2	Olinalá Guerrero	A.G.C. N.o 326723	1963	Masculino	2 años 11 meses
3	Chiautla de Tapia, Puebla	J.C.M. N.o 584431	1981	Masculino	2 años
4	Las Petacasa. Niltepec, Oax.	N.L.L. N.o 664957	1989	Femenino	5 años un mes
5	Coetzala del Progreso, Gro.	J.P.A.O. N.o 687307	1992	Femenino	1 año 9 meses

CUADRO 2

FACTORES DE RIESGO PARA LEISHMANIASIS PRESENTES EN LOS CASOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

NUMERO DE CASO	EDAD	SEXO	PROCEDECENCIA ZONA ENDEMICA (SI/NO)	NIVEL SOCIOECONOMICO BAJO (SI/NO)	DESNUTRICION	EDO. INMUNO- LOGICO ALTE- RADO (Infección agregada/Pancitopenia)
1	Lactante mayor	Masc.	PUEBLA (SI)	SI	G-II (24.6%)	PANCITOPENIA
2	Preescolar	Masc.	GUERRERO (SI)	SI	G-III (41%)	ARTRITIS *
3	Preescolar	Masc.	PUEBLA (SI)	SI	G-II (31%)	I.V.R.** VARICELA
4	Preescolar	Fem.	OAXACA (SI)	SI	G-II (34%)	FARINGITIS EXANTEMA VIRAL, GEPI CANDIDIASIS, CONJUNTIVITIS
5	Lactante mayor	Fem.	GUERRERO (SI)	SI	G-I (20%)	C.M.V.***

*Artritis séptica de rodilla derecha

**IVR= Faringoamigdalitis y Bronconeumonía

***CMV=Citomegalovirus

CUADRO 3

CUADRO CLINICO DE LOS CASOS COLECTADOS DE LEISHMANIASIS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

NUMERO DE CASO	EVOLUCION PREVIA AL INGRESO (MESES)	SINTOMAS	SIGNOS
1	2	Fiebre continua o intermitente, sudoración profusa, pérdida de peso, palidez	Peso 8.3 Kgrs (*Normal 11Kgr), Palidez accentuada; Esplenomegalia de 13 cms, consistencia aumentada; Hígado rebasa 1-1.5cms. Ganglios 0.5cms en ingle izq.
2	24	Fiebre elevada, intermitente, escalofríos, pérdida de peso, palidez, masa abdominal, anoréxia, astenia y adinamia. Aumento de volumen y limitación de mov. rodilla der.	Peso 8.3Kgr (Normal 14Kgrs), Palidez accentuada., esplenomegalia (grado IV), duro, doloroso a la palpación., Hepatomegalia moderada, red venosa colateral, Adenomegalias generalizadas, aumento de volumen de rodilla derecha. Sólpo sistólico en mesocordio.
3	18	Fiebre intermitente, elevada, distensión abd. progresiva y diarrea (1 mes de evol.) inquietud.	Peso 8.3Kgrs (Normal 12Kgrs), Palidez, esplenomegalia de 9 cms, hepatomegalia de 3 cms, red venosa colateral, adenomegalias retroauriculares, rinorrea hialina, faringe hiperémica.
4	4	Fiebre continua, sudoración, pérdida de peso, distensión abdominal. astenia y adinamia, (tos, rinorrea de 8 días)	Peso 12 Kgr (Normal 18Kgr), palidez, esplenomegalia de 17 cms, dolorosa y dura; Hepatomegalia de 4 cms, sólpo holosistólico en IV E.I.L., adenomegalias generalizadas, exantema papulo-crimatoso en tórax anterior.
5	4	Fiebre intermitente, sudoración, distensión abdominal progresiva, epistaxis frecuente, edema de cara y miembros inferiores	Peso 9.6Krs (Normal 11.5Kgrs), palidez, esplenomegalia de 8 cms, hepatomegalia de 4-4-5cms DRCD, red venosa colateral, edema de cara y sólpo sistólico plurifocal.

*Normal = Percentila 50 de peso para la edad.

CUADRO 4

BIOMETRIAS HEMATICAS CON RESULTADOS SELECCIONADOS DE LOS NIÑOS QUE PRESENTARON LEISHMANIASIS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ. LAS BIOMETRIAS HEMATICAS SON PREVIAS AL TRATAMIENTO Y REPORTAN LOS VALORES MINIMOS QUE SE PRESENTARON

NUMERO DE CASO	HEMOGLOBINA	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	PLAQUETAS	RETICULOCITOS (%)
1	4.0	2048	341	130,000	---
2	2.5	1400	518	20,000	2
3	6.4	2241	179	71,000	3.2
4	7.4	3100	930	42,000	3.6
5	5.3	2500	615	46,000	1.8

CUADRO 5

BIOMETRIAS HEMATICAS POSTERIORES AL TRATAMIENTO

NUMERO DE CASO	HEMOGLOBINA	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	PLAQUETAS	RETICULOCITOS (%)
1	14.0	10,000	5,000	350,000	---
2	13.8	12,300	5,289	410,000	2
3	13.0	6,350	3,810	250,000	4
4	10.8	4,000	3,280	56,000	0.4
5	12.6	14,300	6,149	208,000	---

CUADRO 6

TITULACION DE ALBUMINA Y GLOBULINAS SERICAS DE LOS NIÑOS CON LEISHMANIASIS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ. LAS TITULACIONES SON PREVIAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO.

NUMERO DE CASO	PROTEINAS TOTALES (mg%)	ALBUMINA (mg%)	GLOBULINAS (mg%)
1	7.23	2.36	4.87
2	9.25	3.38	5.87
3	7.0	2.4	4.6
4	12.44	4.2	8.22
5	8.3	3.4	4.9

CUADRO 7

TITULACIONES POSTERIORES AL TRATAMIENTO

NUMERO DE CASOS	PROTEINAS TOTALES (mg%)	ALBUMINA (mg%)	GLOBULINAS (mg%)
1	---	---	---
2	---	---	---
3	6.0	3.4	2.6
4	7.25	2.75	4.5
5	5.21	3.49	1.72

CUADRO 8

DIAGNOSTICOS DE INGRESO Y DIFERENCIALES EN LOS CASOS DE LEISHMANIASIS ANTES DE CONFIRMARSE EL DIAGNOSTICO DE LEISHMANIASIS VISCERAL.

NUMERO DE CASO	DIAGNOSTICO DE INGRESO	DIAGNOSTICO DE SOSPECHA
1	Hepatoesplenomegalia en estudio	Toxoplasmosis, enfermedad maligna (Ejemplo: Sarcoma de bazo, eritroleucemia, Hodgkin); Proceso hemolítico (Congénito o adquirido); Proceso parasitario (Paludismo, TB,); Mononucleosis infecciosa.
2	Tumoración abdominal de etiología a determinar, uncinariasis intestinal. Anémia secundaria. Artritis de rodilla derecha; Desnutrición.	TBP. Adenitis tuberculosa, proceso proliferativo maligno, Kala-azar, anémia hemolítica congénita.
3	Hepatoesplenomegalia en estudio	Proceso infeccioso (Paludismo, Tuberculosis), Proceso infiltrativo, Anémia hemolítica hereditaria. Síndrome de Banti; Toxoplasmosis.
4	Tumoración abdominal en estudio, síndrome anémico, sudanina, desnutrición.	Proceso infiltrativo agudo y crónico (Síndrome mieloproliferativo), anémia de diversa etiología, Leishmaniasis.
5	Hepatoesplenomegalia en estudio, rinosinusitis.	Infección por Citomegalovirus, Proceso infiltrativo, Leishmaniasis.

CUADRO 9

METODOS QUE PERMITIERON ESTABLECER EL DIAGNOSTICO DE LEISHMANIASIS

NUMERO DE CASO	ESTUDIO QUE MOSTRO PRESENCIA DE LEISHMANIA	OTROS METODOS
1	Improntas del bazo removido y de biopsia de hígado	Formogelificación. Reacción de Braham-Chari
2	Improntas del bazo removido y de biopsia de hígado	Cultivo en medio *N.N.N.; Inoculación en crickets, reacción de fijación del complemento.
3	Biopsia de hígado	-----
4	Aspirado de médula ósea	Cultivo en medio de N.N.N. de aspirado de médula ósea, prueba de floculación del plasma con formol. Anticuerpos anti-Leishmania (1:8)
5	Aspirado de médula ósea.	Tinción de aspirado de médula ósea. Anticuerpos anti-Leishmania brasiliensis y mexicana, inmunofluorescencia 1:32

*N.N.N.= Norway MacNeal Nicolle

CUADRO 10

TRATAMIENTO BRINDADO A LOS NIÑOS QUE PRESENTARON LEISHMANIASIS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

NUMERO DE CASO	TRAMIENTO MEDICO DOSIS Y DURACION	TRATAMIENTO QUIRURGICO
1	Antimonio trivalente (Estibofén) a 8.5mg/kg/día por 10 días I.M. Se inicia el tratamiento 20 días después de la esplenectomía.	Esplenectomía
2	Antimonio trivalente (Estibofén) a 10mg/Kg/día por 10 días I.M.. Se inicia el tratamiento 39 días después de la esplenectomía.	Esplenectomía
3	Antimonial pentavalente (Meglumina) a 60mg/Kg/día I.M. por 15 días. Este tratamiento se repitió al concluir el anterior a la misma dosis y duración.	-----
4	Antimonial pentavalente (Meglumina) a 60mg/Kg/día I.M. por 15 días.	-----
5	Antimonial pentavalente (Meglumina) a 100mg/Kg/día I.M. por 15 días. Se repitió el tratamiento al mes y a los 2 meses.	-----