

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina

Leishmaniasis visceral, primer caso tratado con  
anfotericina B en el Hospital Infantil de México  
Federico Gómez

Tesis  
Para obtener el título en la especialidad en  
pediatría

P r e s e n t a

José de Jesús Hernández Flores

Tutor  
Dr. Antonio Zamora Chávez  
Coordinación de hospitalización

México., D.F. Agosto 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

## Agradecimientos

A DIOS POR PERMITIR QUE SUCEDA ESTO EN LA VIDA

A MIS PADRES POR SU INFINITO AMOR  
Y APOYO INCONDICIONAL  
DURANTE TODA MI VIDA

# INDICE

1. Portada
2. Resumen
3. Introducción
4. Presentación de caso clinico
5. Discusión
6. Referencias

Leishmaniasis visceral, primer caso tratado con anfotericina B en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

#### Resumen

*Introducción.* La leishmaniasis es una enfermedad endémica en más de 82 países, con una población en riesgo de más de 350 millones de personas en el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que existen más de 12 millones de casos actualmente, con una incidencia anual de más de 600,000 casos por año y 750,000 muertes. No existen cifras confiables debido al gran número de casos no reportados y a la gran proporción de casos asintomáticos o subclínicos.

*Caso clínico.* Se presenta el primer caso de leishmaniasis visceral tratado con anfotericina B en el Hospital Infantil de México. Se trata de masculino de 1 año 4 meses de edad proveniente del Estado de Guerrero el cual presentó cuadro clínico caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Se inició abordaje de hepatoesplenomegalia más pancitopenia. Se descartaron procesos infiltrativos y etiologías infecciosas, diagnosticándose leishmaniasis mediante serología. Los cultivos y las tinciones resultaron negativas, iniciándose tratamiento con anfotericina B desoxicolato con buena evolución.

*Conclusión.* El tratamiento con anfotericina B es una alternativa al tratamiento habitual con antimoniales, especialmente por la alta resistencia que se reporta a estos últimos. Palabras clave: Leishmaniasis, visceral, kala-azar, anfotericina B, *leishmania*.

## Introducción

En 1903 Leishman y Donovan<sup>1</sup> por separado describen el protozooario aislándolo del bazo, el cual actualmente es llamado *Leishmania donovani*. El término leishmaniasis se refiere colectivamente a una variedad de síndromes clínicos causado por el protozooario intracelular del género *leishmania*. El primer estudio epidemiológico sobre leishmaniasis en México, fue realizado en 1942 por Beltrán y Bustamante<sup>2</sup>. La distribución geográfica en el país es amplia y afecta por lo menos a 17 estados. Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas en el Norte, algunos estados del Pacífico y el centro y todos los estados del Sureste. De 1995 al 2000 se reportaron casos en once estados con presencia regular en ocho de ellos, tan al norte como Nayarit y Sinaloa en el Océano Pacífico; en el Golfo de México se distribuyen desde Veracruz, Tabasco y Campeche, Oaxaca y Chiapas en el Pacífico Sur y en el Caribe mexicano Quintana Roo. La incidencia y prevalencia global de casos de kala-azar por año son de 0.5 a 2.5 millones respectivamente<sup>3</sup>. Mas del 90 por ciento de los casos de leishmaniasis visceral en el mundo se presentan en la India, Bangladesh, Nepal, Sudan y Brasil<sup>4,5</sup>. Cerca de la mitad de los casos de leishmaniasis visceral ocurren en la edad pediátrica. La leishmaniasis es una zoonosis que requiere de un vector, los parásitos son transmitidos por la picadura del mosquito hembra flebotomos (existen más de 30 especies<sup>6,7</sup>), dejando el promastigote en la piel y en la mucosa naso-oro-faríngea respectivamente. Estos promastigotes se unen a receptores macrofágicos, los cuales son fagocitados y transformados en amastigotes siendo liberados posteriormente<sup>8</sup>.

La leishmaniasis puede ser causada por 21 especies diferentes de *leishmania*. Existe tres formas clínicas: cutánea, mucosa y visceral. La leishmaniasis visceral también conocida como kala-azar, es causada típicamente mas no exclusivamente por organismos del complejo *Leishmania donovan* (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*) otros son *L. tropica*,

*L. major*, *L. Aethiopica*, y *L. mexicana*, las cuales se asocian con leishmaniasis cutánea (espundia).

La infección visceral puede permanecer subclínica o seguir un curso agudo, subagudo o crónico con presencia de fiebre, caquexia grave<sup>16</sup>, hepatoesplenomegalia, característicamente predomina la esplenomegalia, es común la presencia de pancitopenia, (anemia, trombocitopenia, leucopenia, y neutropenia), también es posible observar eosinofilia marcada, linfocitosis relativa y monocitosis. La hipergamaglobulinemia se debe a una activación policlonal de células B, observándose predominio de IgG, en estos pacientes también es común el hallazgo de hipoalbuminemia<sup>9</sup>.

Para el diagnóstico definitivo se requiere de la demostración del parásito o la observación del amastigote en tejidos bajo microscopia de luz. Otros métodos indirectos son los inmunológicos como la serología y pruebas de hipersensibilidad retardada, cultivo *in vitro* o inoculación en otros animales<sup>9,10,11,12,13</sup>.

Clásicamente el tratamiento es a base de complejos de amonio pentavalente, estos han sido utilizados desde la década de 1940, estos son estibogluconato sódico (Pentostam, Glaxo Wellcom UK), y antimoniato de meglumine (Glucantime, Rhone-Poulence Rorer, France)<sup>9,14</sup>, la anfotericina B y la pentamidina, consideradas en alguna época como fármacos de segunda línea, están ahora resurgiendo como tratamientos de primera línea<sup>9,15</sup>.

### Presentación del caso clínico

Paciente masculino de 16 meses de edad, originario de San Miguel Totolapan, quien es referido a nuestra institución por fiebre y hepatoesplenomegalia en estudio. Entre sus antecedentes de importancia: padre y madre de 24 y 22 años respectivamente, sanos, analfabetas, con dos hermanos de 6 y 3 años sanos, habitan casa tipo rural, sin servicio intradomiciliario, agua obtenida de pozo, fecalismo a ras del suelo, conviven con un perro, hábitos higiénicos con baño cada tercer día, la alimentación es con dieta a base de frijoles, arroz, leche y tortillas. Previo a este evento el paciente era sano.

El paciente ingresa por cuadro caracterizado por fiebre de 15 días de evolución, cuantificada entre 38° a 39° C, corroborada a su ingreso y persistiendo ésta durante los siguientes 30 días después del ingreso. Epistaxis de dos días de evolución la cual se presentó en solo una ocasión y resolvió espontáneamente. Vómito de 3 días de evolución de contenido gástrico, precedido de náusea y arqueo, el cual cedió con antieméticos no especificados. Edema de miembros inferiores de 3 días de moderada intensidad y adinamia de 15 días de evolución.

La exploración física al ingreso con un peso de 9.7 Kg. (percentil 10), talla de 89 cm. (percentil 90), perímetro cefálico de 48 cm. (percentil 60), perímetro abdominal 47 cm. Frecuencia cardíaca de 130/minuto, frecuencia respiratoria de 40/minuto, tensión arterial 90/60 mm/Hg, temperatura de 38°C. Se observa abdomen globoso, blando, depresible, palpándose hígado a 4-5-5 cm. por debajo del borde costal sobre líneas convencionales, el bazo se palpa a 12 cm. del borde costal, hipoactivo, neurológicamente sin hallazgos anormales agregados, cardiopulmonar sin alteraciones, sin otras anormalidades que comentar.

Los estudios de laboratorio al ingreso muestran una pancitopenia con hemoglobina de 7.6 gr/dl, hematocrito de 23.8%, leucocitos de 3000/ul, (segmentados 19%, bandas 8%, monocitos 4%, linfocitos 69%), plaquetas 30,000/ul. nitrógeno ureico en sangre 9, ácido úrico 3.1 mg/dl, creatinina 0.3 mg/dl, glucosa 71 mg/dl, sodio 133 mEq/L, potasio 4.1 mEq/L, cloro 100 mEq/L, calcio 7.4 mg/dl, fósforo 4.6 mg/dl, bilirrubinas totales de 0.64 mg/dl, indirecta 0.5 mg/dl, directa de 0.14 mg/dl, proteínas totales de 6.1 gr/dl, albúmina

2.1, globulina 4.0 gr/dl, aspartato amino transferasa de 60 UI/L, alanino amino transferasa 29 UI/L, deshidrogenada láctica 433 U/L, fosfatasa alcalina 115 U/L, tiempos de coagulación en rangos normales.

Por los hallazgos de pancitopenia y esplenomegalia masiva, se abordó por los servicios de oncología, hematología e infectología para descartar causas neoplásicas, infiltrativas e infecciosas. Se realizó antigenemia para citomegalovirus, reacción de la polimerasa en cadena para Epstein Barr, serologías para toxoplasma, hepatitis B, hepatitis C, sífilis, búsqueda en gota gruesa de *plasmodium*, bacilo ácido alcohol resistente en jugo gástrico, reacciones febriles y mielocultivo, resultando todos estos negativos, la búsqueda de probables neoplasias y enfermedades de atesoramiento en médula ósea fueron negativas. El aspirado de médula ósea mostró hiperplasia de la serie mieloide con granulaciones tóxicas. No se observaron parásitos intracelulares en la biopsia de médula ósea ni en el aspirado. Los estudios de imagen mostraron en un ultrasonido abdominal hepatomegalia moderada, esplenomegalia e hipertensión portal.

En la biopsia de hígado y bazo se observó parénquima hepático con arquitectura conservada, espacios porta con infiltrado de células inflamatorias mononucleares, hemofagocitosis focal y en el lobulillo se observó esteatosis macrovesicular y dilatación sinusoidal. El bazo mostró congestión de pulpa roja. El tejido linfoide mostró disminución focal de la celularidad, con hemofagocitosis y no se observaron microorganismos ni células neoplásicas. Se recibió el resultado de la inmunofluorescencia indirecta para *leishmania sp* 1:4096 con lo cual se apoyó el diagnóstico de leishmaniasis por la marcada seropositividad aún con la ausencia de amastigotes en el aspirado de médula ósea y se decidió dar tratamiento con anfotericina B convencional a dosis de 1 mg/kg/día (dosis total administrada de 20mg/kg).

Posterior al inicio del tratamiento con anfotericina B, desapareció la fiebre, mejoró el apetito, disminuyó de tamaño el bazo y el hígado (imagen 1-4). Egresándose en buenas condiciones generales, habiendo sido evaluado 6 meses después del egreso y mostrando buen estado de salud y con disminución del tamaño del bazo.

El diagnóstico de leishmaniasis demoró un mes desde el ingreso del paciente hasta que se recibió el resultado de la inmunofluorescencia indirecta.



Imagen 1 Antes del tratamiento



Imagen2 1 semana posterior al tratamiento



Imagen 3 Término del tratamiento



Imagen 4 6 meses después del tratamiento

## Discusión.

En los países pobres no se implementa adecuadamente la prevención, control y tratamiento de leishmaniasis, donde ésta es una enfermedad frecuente. En nuestro medio desconocemos la prevalencia real de esta entidad.

El diagnóstico oportuno y la rápida instauración del tratamiento contra leishmaniasis visceral es de vital importancia, ya que sin tratamiento la enfermedad es irremediablemente fatal<sup>9,17</sup>. Es bien sabido la dificultad que se tiene en diagnosticar la leishmaniasis visceral, en muchas ocasiones no se cuenta con medios de cultivo y aún realizando estos, el microorganismo no crece con facilidad, además de la dificultad que ofrece su observación en muestras de tejidos, cuando el observador es poco experto<sup>11,12,13,18,19,20</sup>. En nuestro caso no tuvimos identificación del parásito por cultivo ni por observación directa en las muestras de tejido hepático y esplénico. El diagnóstico se puede basar en la detección de anticuerpos fluorescentes por hemaglutinación, siendo esta prueba bastante específica y con una alta sensibilidad<sup>21-28</sup>, siendo éste el método diagnóstico mediante el cual se identificó nuestro caso, además de la respuesta clínica al tratamiento.

Clásicamente los pacientes con leishmaniasis visceral o kala-azar presentan pancitopenia, así como hepatomegalia y esplenomegalia, siendo esta última la que más predomina, en algunos casos se observan datos de hemofagocitosis<sup>29</sup>, como la reportada en nuestro caso. Con respecto al tratamiento, ya se había comentado que los compuestos pentavalentes de amonio han sido el estándar de tratamiento por más de 60 años<sup>9,30</sup>, en India se ha observado alta resistencia a estos fármacos (cercana al 100%<sup>9</sup>), sin dejar de mencionar los efectos colaterales tóxicos, aunque reversibles como son: fatiga, mialgias, anormalidades electrocardiográficas, elevación de aminotransferasas, pancreatitis química y la desventaja de una administración prolongada (28 días). Por lo anterior el tratamiento con anfotericina B<sup>31,32,33,34</sup> ha resurgido.

El esquema de tratamiento con anfotericina B a dosis de 0.75-1.0mg/kg por 15 días en días alternos, ha mostrado efectividad de cura por arriba del 97% de los pacientes<sup>31-36</sup>, cabe aclarar que la mayoría de los autores recomiendan el uso de anfotericina liposomal, debido a que presenta menos efectos tóxicos que la anfotericina desoxicolato<sup>33</sup>, sin embargo la experiencia con la anfotericina B convencional también ha mostrado buenos resultados. Por otro lado, la leishmaniasis ocurre generalmente en países donde la posibilidad de contar con anfotericina liposomal es prácticamente nula, por tal razón consideramos que el uso de la

anfotericina B convencional es una alternativa eficaz para el tratamiento de leishmaniasis visceral.

First case of visceral leishmaniasis treated with amphotericin B at the Children Hospital of Mexico Federico Gomez.

*Introduction.* Leishmaniasis is an endemic disease in more than 82 countries worldwide with a risk population of more than 350 million people. The World Health Organization estimate more than 12 million cases annually, with an incidence of more than 600,000 cases per year and 750,000 deaths. The exact number of cases is unknown because not all are reported, and a high number of cases are asymptomatic.

*Case report.* We present the first case of visceral leishmaniasis treated with amphotericin B in the Children Hospital of Mexico Federico Gomez. The patient is a 1 year 4 months old boy from the state of Guerrero, who was admitted at the hospital with history of fever, pancytopenia, liver and spleen enlargement. We rule out infiltrative and infectious etiologies, the diagnosis was made with a positive *leishmania* serology, the bone marrow aspirate was examined looking for amastigotes without success, treatment with amphotericin B was started with improvement.

*Conclusion.* Amphotericin B instead of antimony as treatment for visceral leishmaniasis is a good alternative, mainly for the high resistance reported in the treatment with antimony.

## Referencias

1. Herwaldt Barbara. Leishmaniasis. *Lancet* 1999; 354: 1191-99.
2. Córdova C, Albertos N, Andrade F, Canto S. Leishmaniasis: estudio epidemiológico preliminar en una localidad de la zona endémica del Estado de Tabasco. *Salud Pública, Méx* 1993; 35: 345-350.
3. Life in the twenty-first century: a vision for all. World Health Report 1998. Geneva: World Health Organization; 1998 p. 45.
4. Bora D. Epidemiology of visceral leishmaniasis in India. *Natl Med J India* 1999; 12: 62-8.
5. Desjeux P. Human leishmaniasis: Epidemiology and public health aspects. *World Health Statist Q* 1992; 45: 267-75.
6. Ashford RW. The leishmaniasis as model zoonoses. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; 91: 693-701.
7. Killick-Kendrick R. Phlebotomine vectors of the leishmaniasis: a review. *Med Vet Entomol* 1990; 4: 1-24.

8. Reed SG, Scott P. T-cell and cytokine responses in leishmaniasis. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 524-31.
9. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 684-703.
10. Kalter DC. Laboratory test for the diagnosis and evaluation of leishmaniasis. *Dermatol Clin* 1994; 12: 37-50.
11. Chulay JD, Bryceson AD. Quantitation of amastigotes of *Leishmania donovani* in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32 : 475-9.
12. Sundar S, Kumar K, Singh VP, Mahopatra TM. Diagnostic lag period in Kala-azar: test for early diagnosis hended. *J Assoc Physicians India* 1991; 39: 651.
13. Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 951-8.
14. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 296-306.
15. Berman JD. Editorial response: U. S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 49-51.
16. Seaman J, Mercer AJ, Sondorp HE, Herwaldt BL. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitates patients under wartime conditions and with limited resources. *Ann Intern Med* 1996; 124: 664-72.
17. Ramesh V, Mukherjee A. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 85-91.
18. Kalter DC. Laboratory test for the diagnosis and evaluation of leishmaniasis. *Dermatol Clin* 1994; 12: 37-50.
19. Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 951-8.
20. Lightner LK, Chulay JD, Bryceson AD, Comparison of microscopy and culture in the detection of *Leishmania donovani* from splenic aspirates. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 296-9.
21. Aikat BK, Sehgal S, Mehajan RC, Pathania AG, Bhattacharya PK, Sahaya S, Choudhury AB, Pasricha N, Prasad LS. The role of counter immunoelectrophoresis as a diagnostic tool in kala-azar. *Indian J Med Res* 1979; 70: 592-7.

22. Haldar JP, Saha KC, Ghose AC. Serological Profiles in Indian post kala-azar termal leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981; 75: 514-7.
23. Hockmeyer WT, Wellde BT, Sabwa CL, Smith DH, Rees PH, Kager PA. A complement fixation test for visceral leishmaniasis usin homologous parasite antigen I. *Ann Trop Med Parasitol* 1984; 78: 489-93.
24. Sinha R, Sehgal S. Comparative evaluation of serological tests in Indian kala-azar. *J Trop Med Hyg* 1994; 97: 333-40.
25. Harith AE, Kolk AH, Kager PA, Leeuwenburg J, Faber FJ, Muigai R, Kiugu S, Laarman JJ. Evaluation of a newly developed direct agglutination test (DAT) for serodiagnosis and seroepidemiological studies of visceral leishmaniasis: comparison with IFAT and ELISA. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 603-6.
26. Badaro R, Reed SG, Carvalho EM, Immunofluorescent antibody test in American visceral leishmaniasis: sensitivity and specificity of different morphological forms of two *Leishmania* species. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 480-4.
27. Boelaert M, Rijal S, Regmi S, Singh R, Karki B, Jacquet D, Chappuis F, Campino L, Desjeux P, LeRay D, Kourala S, Van Der Stuyt P. A comparative study of the effectiveness of diagnostic test for visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 72-7.
28. Singla N, Sinh GS, Saundar S, Vinayak VK. Evaluation of the direct agglutination test as an immunodiagnostic tool for kala-azar in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 276-8.
29. Gagnaire Marie-Helene, Galambrun C, Stéphan JL. Hemophagocytic Syndrome: A misleading complication of visceral leishmaniasis in children- A series of 12 cases. *Pediatrics* 2000; 106: 101-6.
30. Herwaldt BL, Berman JD, Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconato (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 296-306.
31. Mishra M, Biswas UK, Jha DN, Khan AB. Amphotericin versus pentamidine in antimony-unresponsive kala-azar. *Lancet* 1992; 340: 1256-7.
32. Thakur CP, Singh RK, Hassan SM, Kumar R, Narain S, Kumar A. Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 319-23.
33. Heimenz J, Walsh TJ. Lipid formulations of Amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 1996; 22: S133-44.

34. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Mishra M, Singh VR, Buffels R. Low-dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis: a multicenter study. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 143-6.
35. Thakur CP. A single dose treatment of kala-azar with Ambisome (amphotericin B lipid complex): a pilot study. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 67-70.
36. Sundar S, Agrewal G, Rai m, Makharia MK, Murray HW. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal Amphotericin B: randomized trial. *BMJ* 2001; 323: 419-22.