

Trabajos Originales

Leishmaniasis visceral en el adulto. Experiencia en el Hospital de Clínicas

Visceral Leishmaniasis in Adults. Experience in the Hospital de Clínicas

Dr. Aníbal Ricardo Silva¹

Dra. Ana de Hollanda²

Prof. Dr. Jorge Tadeo

Jiménez³

Prof. Dr. Andrés Canese⁴

1 Residente de tercer año – Cátedra de Semiología Médica – Hospital de Clínicas

2 Residente de segundo año – Cátedra de Semiología Médica – Hospital de Clínicas

3 Jefe de la Cátedra de Semiología Médica – Hospital de Clínicas – U.N.A

4 Jefe del Laboratorio Central del Hospital de Clínicas – U.N.A

1 silvarodriguez@yahoo.com

2 anidehollanda@hotmail.com

RESUMEN

Leishmaniasis visceral es una enfermedad parasitaria, transmitidas al hombre por flebótomos infectados por protozoos del género *Leishmania*. Se estima 2 millones de casos/año en todo el mundo y prevalencia de 12 millones de infectados. El diagnóstico de la infección puede llevarse a cabo por muchos métodos, en la actualidad de mayor uso son las pruebas serológicas como la prueba ELISA basada en un antígeno recombinante de 39 aminoácidos de *Leishmania chagasi* (rK39). Derivados antimoniales pentavalentes, como el antimonio de meglumina; figuran como primera línea de elección en el tratamiento.

Estudio retrospectivo, observacional, entre enero de 1996 y diciembre de 2006. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis Visceral ingresados en los servicios de Clínica Médica del Hospital de Clínicas.

Se llegó al diagnóstico de leishmaniasis visceral en 9 pacientes. Más frecuente en hombres de nivel socioeconómico bajo. Fiebre, astenia, hepatoesplenomegalia, anemia y leucopenia estuvieron presentes en todos los casos. El método diagnóstico más sensible fue el ELISA- rK39, positivo en 9 (100%), la tinción del aspirado de médula ósea resultó inicialmente positiva en 7 (78%) de los casos. El antimonio de meglumina, fue indicado inicialmente en 8 pacientes (88.8%) en una dosis de 20mg/kp/día, completaron 28 días de tratamiento 7 (87.5%), sin presentar efectos colaterales, 1 (12.5%) presentó rash cutáneo por lo cual se decidió emplear en dicho caso Anfotericina B liposomal 1mg/kp/d. En 1 (11.2%) se indicó el uso del estibogluconato de sodio 10mg/kp/día. Evolucionaron de manera favorable 7 pacientes (77.7%) y 2 (22.3%) fallecieron, uno coinfectado con el VIH, el otro por sepsis intrahospitalaria a *staphylococo* meticilino resistente.

Palabras claves: leishmaniasis, zoonosis, lutzomyia

SUMMARY

Visceral Leishmaniasis is a parasitic disease, transmitted to human by flebotomus infected by protozoos of the *Leishmania* genus. It is estimated 2 million cases per year worldwide with a prevalence of 12 million of infected people. The diagnosis of the infection can be carried out by many methods. Currently, the use of

serum tests are most frequently, such as ELISA test, based on a recombinant antigen of 39 amino acids of *Leishmania chagasi* (rK39). Antimonial pentavalent derivatives, such as antimoniate of meglumina, appear to be the cutting edge treatment selection.

A retrospective and observational study was completed between January of 1996 and December of 2006. Patients with diagnosis of Visceral Leishmaniasis were admitted to the Medical Clinic services at Hospital de Clínicas.

It was arrived to the diagnosis of visceral leishmaniasis in 9 patients, more frequent in people of low socioeconomic level. Fever, asthenia, hepatosplenomegalia, anemia and leucopenia were present in all the cases. The most sensitive diagnosis method was ELISA- rK39, positive in 9 (100%), and bone marrow aspiration was initially positive in 7 (78%) of the cases. The antimoniate of meglumina was initially indicated in 8 patients (88,8%) with a 20 mg/kp/day dosage. Seven patients (87,5%) completed 28 days of treatment without presenting side effects. One patient (12,5%) presented cutaneous rash reason why it was decided to use liposomal Anfotericina B 1 mg/kp/day in this case. In 1 patient (11,2%) the use of the stibogluconato of sodium 10mg/kp/day was indicated. Seven patients (77,7%) evolved satisfactorily and 2 (22,3%) passed away, one co infected with HIV, the other with intrahospitalary sepsis produced by staphylococcus meticilin resistant.

Key words: leishmaniasis, zoonosis, lutzomyia.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis visceral es endémica en 65 países, en América latina cerca de 90% de los casos humanos han sido registrados en Brasil. La urbanización de esta enfermedad se vio favorecida por la modificación del medio ambiente, el hacinamiento y la presencia de animales domésticos que facilita la interacción reservorio-vector-huésped (1-2-3).

Los perros (*Canis familiaris*) y los animales silvestres como los zorros (*Lycalopex vetulus*), marsupiales (*Didelphis albiventris*) son los principales reservorios; la transmisión es fundamentalmente zoonótica. Personas co-infectadas por *Leishmania* y VIH presentan cargas altas de parásitos en sangre y se convertirían en reservorios, lo que ha originado dificultad diagnóstica, terapéutica y aumento del riesgo de brotes antroponóticos. En los últimos 4 años aumentó el registro de coinfección *Leishmania*/HIV, pasando de 25 casos en el 2001 a 78 casos en el 2004 (3-4).

Para delimitar las áreas de riesgo para leishmaniasis visceral se deben considerar los siguientes factores: la presencia del vector (como indicador de receptividad); la ocurrencia de casos caninos (indicador de riesgo potencial); y el registro de casos huma-

no, que define el riesgo real de la transmisión. Asimismo, se deben considerar como agravantes la alta prevalencia de personas inmunosuprimidas o con comorbilidades asociadas; desnutrición; movimientos migratorios y alteraciones ambientales (3-4).

Los vectores de la enfermedad, del género *Lutzomyia* se desarrollan a temperaturas moderadas, poca luz, alta humedad, alto contenido de materia orgánica, las hembras entran en las viviendas a la noche sobre todo, pican y regresan a su hábitat, realizan vuelos cortos como máximo 500 m del lugar de reposo. El agente causal en Paraguay es *Leishmania chagasi* y el vector *Lutzomyia longipalpis*. El 90 % de los casos se concentra en dos áreas, departamento Central y en la capital (distrito de Asunción).

La leishmaniasis visceral se caracteriza por accesos irregulares de fiebre, pérdida de peso, astenia, anemia, hepatosplenomegalia, linfadenopatías, se constata por lo general pancitopenia periférica y la plaquetopenia puede cursar con hemorragias a distintos niveles

Se habla de caso sospechoso cuando un paciente proveniente de áreas de transmisión presenta fiebre de más de dos semanas de duración y esplenomegalia asociada o no a hepatomegalia. Se habla de caso confirmado cuando existe un caso sospechoso con observación directa del parásito o cultivos positivos o PCR positiva o serología positiva por el método rK39 (criterio clínico laboratorial) (5-6-7).

Las técnicas de diagnóstico parasitológico siguen siendo el instrumento de confirmación de caso de leishmaniasis visceral, se estudian muestras tomadas por aspirado de bazo o de médula ósea. Los métodos de diagnóstico por detección de anticuerpos específicos ofrecen la posibilidad de diagnóstico presuntivo, resultan útiles en la fase inicial del diagnóstico. Se obtendría mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico al emplear formatos de ELISA con un antígeno recombinante compuesto por una secuencia repetitiva de 39 aminoácidos de *Leishmania chagasi* (ELISA-rK39), ofrece resultados cualitativos (positivo o negativo) en solo 20 minutos (8-9).

El perfil farmacológico de las drogas disponibles es inadecuado, no existen medicamentos que coliguen eficacia, seguridad y bajo costo. Existen evidencias de la eficacia del antimoniate de meglumina, estibogluconato de sodio y anfotericina B. Sin embargo, no hay estudios comparativos controlados y es necesario contar con datos de tratamiento a enfermos graves y coinfectados con *Leishmania*/HIV (6-10).

Actualmente se considera de primera elección al antimoniate de meglumina: 20 mg/Kg/día por 20 a 40 días, de segunda elección la anfotericina B 1mg/Kg/día por 14 a 21 días. En enfermos con signos de gravedad, embarazadas, y coinfección con VIH la primera elección es la anfotericina B (10).

MATERIALES Y METODOS

Estudio retrospectivo, observacional realizado en los Servicios de Clínica Médica del Hospital de Clínicas, periodo comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2006

Criterios de Inclusión

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de ingreso de Leishmaniasis Visceral. Se revisaron las historias clínicas de pacientes internados en las Cátedras de Clínica Médica del Hospital de Clínicas

Variables

Se confeccionó un formulario donde se consignaron siguientes variables: sexo, nivel socioeconómico, síntomas y signos clínicos, estudios laboratoriales de valor, tratamiento empleado y evolución durante la internación

Análisis estadístico

Sistema operativo Microsoft Word y Excel 2000

RESULTADOS

En el periodo de tiempo de 10 años (enero de 1996 y diciembre de 2006) se ha hecho el diagnóstico de Leishmaniasis visceral en 9 pacientes, llamativamente 7 casos en los años 2005 y 2006, lo que demuestra un aumento de la incidencia de esta enfermedad

El sexo masculino fue el más afectado 7 (78%) de los casos, en cuanto al nivel socio económico 5 (56%) fueron de nivel bajo y 4 (44%) de nivel medio. Cabe destacar que 8 (89%) provenían del departamento Central. **Tabla 1**

La fiebre y astenia fueron síntomas referidos por 9 (100%), presentaron un índice de masa corporal <19.5 6 (67%) y >19.5 3 (33%), edema en 4 (44%), hepatoesplenomegalia 9 (100%). **Tabla 1**

Al ingreso presentaron anemia severa 5 pacientes

(56%) y anemia moderada 4 (44%), todos se hallaban leucopenicos, con recuento de glóbulos blancos <5000 1 (11%) y <2500 8 pacientes (89%), se constató además descenso del número de plaquetas encontrándose $<100.000/ml$ en 5 (56%) y >100.000 4 pacientes (44%), la eritrosedimentación en la primera hora fue $>100mm$ en 7 (78%) y $<100mm$ en 2 (22%), por último la relación albúmina globulina fue anormal (<0.9) en 6 pacientes (67%). **Tabla 1**

En cuanto al diagnóstico de leishmaniasis visceral el método más sensible fue el ELISA- rK39 el cual fue positivo en 9 (100%), mientras que la tinción del aspirado de médula ósea resultó inicialmente positiva en 7 pacientes (78%). **Tabla 2**

El antimonio de meglumina (GlucantimeR), fue indicado como tratamiento inicial en 8 pacientes (88%) en una dosis de 20mg/kp/día por un periodo de 28 días, 1(12%) presentó rash cutáneo generalizado con dosis iniciales por lo cual se decidió emplear en dicho caso Anfotericina B liposomal 1mg/kp/d, 8 (89%) completaron 28 días de tratamiento sin presentar efectos colaterales atribuibles a la medicación. En 1 caso(11%) se indicó el uso del estibogluconato de sodio (Pentostán R) 10mg/kp/día. **Tabla 3**

Evolucionaron favorablemente 7 (78%), desapareciendo fiebre, astenia, y mejorando progresivamente pancitopenia periférica, en 4 (44%) se decidió transfundir concentrados de glóbulos rojos en una ocasión, 2 pacientes (12%) fallecieron, uno de ellos recibió estibogluconato de sodio por 12 días pero se constató luego coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana, el otro sufrió una neumonía intrahospitalaria a staphylococo meticilino resistente

DISCUSIÓN

En este trabajo los pacientes con leishmaniasis visceral se caracterizaron por presentar fiebre, astenia, hepatoesplenomegalia, constatándose en todos la presencia de pancitopenia periférica y eritrosedimentación mayor a 50mm en la primera hora

Se constató un aumento en la incidencia de esta enfermedad en los últimos años, así en el periodo entre 1996 y 2003 no se ha llegado al diagnóstico de ésta patología, sin embargo en el año 2004 aparece el primer caso confirmado por tinción de médula ósea, en el 2005 un caso y en el 2006 7 casos, éstos últimos con diagnóstico confirmado por medio de ELISA – rK39

El tratamiento de elección en 88%

Tabla 1: Características clínicas de la Leishmaniasis Visceral. n=9

Sexo	Masculino	7 (78%)	Femenino	2 (22%)
Nivel SE	Bajo	5 (56%)	Medio	4 (44%)
Procedencia	Central	8 (89%)	Otros	1 (11%)
Fiebre	Presente	9 (100%)	Ausente	0 (0%)
IMC	<19.5	6 (67%)	>19.5	3 (33%)
Astenia	Presente	9 (100%)	Ausente	0 (0%)
Edema	Presente	4 (44%)	Ausente	5 (56%)
Hepatomegalia	Presente	9 (100%)	Ausente	0 (0%)
Esplenomegalia	Presente	9 (100%)	Ausente	0 (0%)
Anemia (Hb)	<8	5 (56%)	<10	4 (44%)
Leucopenia (GB)	<5000	1 (11%)	<2500	8 (89%)
Plaquetopenia	<100.000	5 (56%)	>100.000	4 (44%)
VSG	>100	7 (78%)	<100	2 (22%)
Relación A/G	<0.9	6 (67%)	>0.9	3 (33%)

Tabla 2: Métodos de diagnóstico para Leishmaniasis Visceral. n=9

	Positivo	Negativo
Antígeno RK39 - ELISA	9 (100%)	0 (0%)
Tinción de Médula Ósea	7 (78%)	2 (22%)

Tabla 3: Tratamiento de la Leishmaniasis Visceral. n=9

Primera elección	GlucantimeR	8 (89%)
	PentostánR	1 (11%)
Segunda elección	Anfotericina B	1 (11%)

de los pacientes fue el antimonio de meglumina a razón de 20mg/kg/día, con duración del tratamiento de 28 días, presentándose en un solo caso rash cutáneo generalizado, el cual se tuvo en cuenta como efecto secundario de la medicación. En este último caso se empleó anfotericina B liposomal 1mg/kg/día pero el paciente presentó una coinfección intrahospitalaria que derivó en el fallecimiento. Por último el primer caso fue tratado con estibogluconato de sodio 10mg/kg/día con mala evolución, constatándose luego coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana

Se observó evolución favorable en 7 pacientes (78%), mejorando de manera progresiva síntomas iniciales, disminución progresiva de hepatoesplenomegalia y mejoría de pancitopenia periférica; cabe resaltar que 2 (12%) de los casos recibieron transfusión de glóbulos rojos concentrados por anemia severa. Completaron satisfactoriamente el tratamiento

7 (78%) quienes fueron dado de alta en buen estado general. Fallecieron 2 pacientes (12%), uno secundario a sepsis intrahospitalaria a staphylococo aureus meticilino resistente y el otro coinfectado por el virus de la inmunodeficiencia humana.

CONCLUSIÓN

Se constató un aumento de la incidencia de leishmaniasis visceral en los últimos años, un caso en el 2004, otro en el 2005 y 7 casos en el 2006

La mayoría de los pacientes provienen del departamento Central, ubicándose la mayoría de éstos en el Gran Asunción. Se observó que el sexo masculino fue el más afectado, todos los pacientes pertenecen a un grupo socioeconómico medio a bajo

La leishmaniasis visceral en el adulto se presenta con fiebre, astenia, hepatoesplenomegalia, pancitopenia periférica y eritrosedimentación acelerada

El método diagnóstico con mayor sensibilidad resultó ser el ELISA-rK39 que confirmó diagnóstico en todos los casos, en segundo lugar la tinción del aspirado medular que ayudó en el diagnóstico en 7 pacientes (78%) de los casos

El antimonio de meglumina, distribuida por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de manera gratuita a casos confirmados de leishmaniasis visceral; fue el tratamiento de elección en 8 pacientes (88%), de éstos culminaron 28 días de tratamiento sin efectos secundarios 7 pacientes (87.5%)

La evolución desfavorable de pacientes con leishmaniasis visceral a pesar de un adecuado tratamiento se asoció a coinfección intrahospitalaria a gérmenes multirresistentes y a coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Velasco-Castrejón O, Savarino S, et al. Los agentes etiológicos de las leishmaniasis en México. Presencia de *L. braziliensis*. Rev Latinoamer Microbiol(Méx)31:231-234, 1989
- 2) Gállego M, Riera C. Las Leishmaniasis humana. Unidad de Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. En www.seimc.org/control/revi_Para/leish.htm
- 3) Organización Panamericana de la Salud. Boletín Epidemiológico 2002; 23(3). En www.paho.org/spanish/sha/be_v23n3-eishmaniasis_viseral.htm
- 4) Cupolillo E, Grimaldi G, Momen H. A general classification of New World *Leishmania* numerical zymotaxonomy. Am J Trop Med Hyg. 1994; 50:296-311
- 5) Advances in leishmaniasis. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG The Lancet – Vol. 366, Issue 9496, 29 October 2005; 1561-1577
- 6) Leishmaniasis y HIV co-infection. World Health Organization. Disponible en http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection
- 7) Sundar S, Reed S, Singh V, Kumar P, Murray H. Rapid accurate field diagnosis of Indian visceral leishmaniasis. Lancet 1998; 351:563-565.
- 8) Metaanálisis del desempeño de las pruebas de aglutinación directa y de la tira reactiva rK39 en el diagnóstico de la leishmaniasis visceral. Rev Panam Salud Publica. 2006;20(5):347. Disponible en: journal.paho.org/index.php?a_ID=793-12k
- 9) Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980–2004. Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, et al. The Lancet Infectious Diseases – Vol. 5, Issue 12, December 2005; 763-774