

Anfotericina B liposomal y leishmaniasis visceral en un paciente inmunocompetente

D. Casellas Vidal, A. Peñas Aguilera, A. Bergadà Masó, A. Ruiz Llobet, E. Jiménez Cañadas, F. Pérez Álvarez, L. Mayol Canals
Servicio de Pediatría. Hospital Universitari «Doctor Josep Trueta». Girona

Resumen

Presentamos el caso de un lactante de 19 meses, previamente sano, con antecedentes de vivir en una zona semirural y de tener un perro como animal de compañía, que presentaba la clínica de fiebre de 2 semanas de evolución y esplenomegalia gigante. La pancitopenia y la hipergammaglobulinemia características de la enfermedad estaban presentes.

En la biopsia de médula ósea no se detectó el parásito, pero la serología para *Leishmania infantum* resultó positiva. Se comenta la sensibilidad del aspirado de médula ósea en el diagnóstico.

El paciente recibió tratamiento con anfotericina B liposomal, y la respuesta fue excelente. Este caso amplía la poca experiencia acumulada respecto al tratamiento de esta enfermedad con anfotericina B liposomal, en particular en niños menores de 2 años.

Palabras clave

Leishmaniasis visceral, Kala-azar, esplenomegalia, pancitopenia, anfotericina B liposomal

Abstract

Title: Liposomal amphotericin B and visceral leishmaniasis in an immunocompetent patient

We report the case of a previously healthy 19-month-old boy whose family lived in the countryside and had a dog. He presented with a two-week history of fever and massive splenomegaly. The characteristic pancytopenia and hypergammaglobulinemia were also detected. Bone marrow biopsy was negative, but serology was positive for *Leishmania infantum*. We point out the sensitivity of the bone marrow aspirate in the diagnosis.

The child was treated with liposomal amphotericin B with an excellent response. This case broadens the limited cumulative experience in treating this disease with liposomal amphotericin B, in particular, in children less than two years old.

Keywords

Visceral leishmaniasis, Kala azar, splenomegaly, pancytopenia, liposomal amphotericin B

44

Introducción

La leishmaniasis está causada por un protozoo intracitoplasmático obligado^{1,2}, la *Leishmania infantum*. Es la única especie endémica en España¹. El vector de la enfermedad es el mosquito *Phlebotomus* sp.¹⁻⁴ y el reservorio más importante en nuestro medio es el perro¹. La infección en humanos es poco prevalente, hecho que puede retrasar el diagnóstico y el inicio del tratamiento adecuado⁵. Para orientar correctamente al paciente, es muy importante detectar los factores de riesgo. La identificación del parásito no siempre es fácil⁶. Actualmente, anfotericina B liposomal parece imponerse como tratamiento de elección⁷⁻⁹.

Existen tres tipos de infección: leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral o Kala-azar^{2,5}, aunque también se han descrito formas subclínicas⁴. En este caso nos centramos en la forma visceral de la enfermedad.

Caso clínico

Presentamos el caso de un lactante de 19 meses, ingresado por un cuadro febril de hasta 40 °C de 2 semanas de evolución. Al iniciarse la fiebre apareció un exantema maculopapuloso en el tronco, que se autolimitó en pocos días. En la exploración física se detectó palidez mucocutánea, hepatomegalia de 2 dedos y esplenomegalia gigante. No presentaba antecedentes patológicos de interés. Entre sus antecedentes personales destacaba que vivía en una zona semirural y que tenía un perro como animal de compañía.

Se practicó un análisis de sangre, en el que se detectó pancitopenia (hematocrito: 0,20%; plaquetas: 80 k/μL; leucocitos: 3,2 k/μL, con neutropenia de 0,5 k/μL) y una discreta elevación de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG]: 77 mm/h; proteína C reactiva [PCR]: 3 mg/dL).

Se inició el estudio con el objetivo de descartar un proceso tumoral linfoproliferativo mediante un examen de médula ósea y pruebas de imagen. Al no obtener hallazgos patológicos en los estudios realizados, y pensando en una posible leishmaniasis visceral como proceso etiológico, se repitió el examen de médula ósea para la investigación de parásitos y se realizaron serologías. Durante este tiempo, se realizó también el estudio de leishmaniasis y otras parasitosis en el perro, con resultado negativo. Se obtuvo el segundo examen de médula ósea normal, pero se determinó un título de anticuerpos en los estudios serológicos por IFI para *L. infantum* de 1/360. La hipergammaglobulinemia característica estaba también presente⁴.

Se inició tratamiento intravenoso con anfotericina B liposomal a 3 mg/kg/día en una única dosis diaria durante los días 1-5, 14 y 21^{4,9}. El paciente presentó una excelente respuesta clínica, y permaneció afebril en las primeras 24 horas, con una rápida reducción del tamaño del bazo. A los 14 días presentaba una completa normalización de los parámetros hematológicos. Se siguen controles mensuales para valorar el estado clínico del paciente y la negativización de los anticuerpos. Actualmente persisten títulos de anticuerpos de 1/160 a los 25 días de terminar el tratamiento, el niño permanece asintomático y el estudio hematológico es normal.

Discusión

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria causada por un protozoo intracitoplasmático obligado, la *Leishmania* sp.^{1,2}. Han sido identificadas más de 20 especies patógenas para el hombre en grandes áreas de todo el mundo^{1,3}. La única especie endémica en España es la *L. infantum*¹. El vector es el mosquito *Phlebotomus* sp.¹⁻⁴. Se conocen 500 especies de flebótomo, de las cuales sólo 30 se han identificado como vectores de esta enfermedad³. En nuestro medio, el principal reservorio es el perro¹. Los humanos se pueden considerar huéspedes accidentales.

Afecta principalmente a niños y a personas mayores o con alteraciones inmunitarias, principalmente de la inmunidad celular. Por tanto, su incidencia ha aumentado en los últimos años debido al incremento en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{1,4}.

La baja incidencia en humanos implica que inicialmente no se incluya la leishmaniasis entre las causas más probables, lo que condiciona un retraso en el diagnóstico¹⁰ y la realización de estudios innecesarios.

En la actualidad, aproximadamente hay 12 millones de infectados en todo el mundo. La incidencia mundial de leishmaniasis cutánea es de aproximadamente 1,5 millones personas/año^{3,4}, mientras que la incidencia de leishmaniasis visceral es mucho menor, aproximadamente de 500.000 personas/año^{3,4}. La incidencia y la prevalencia en España son difíciles de determinar a partir del año 1997¹, en que pasa a ser considerada enfermedad endémica de distribución regional y, por tanto, de

declaración opcional para las Comunidades Autónomas. Durante el periodo que va desde 1983 hasta 1996, la incidencia anual estatal fue de 0,2-0,3 casos/100.000 habitantes^{1,11}. Según el registro de nuestra Comunidad Autónoma, la incidencia durante el año 2003 fue de 0,4 casos/100.000 habitantes¹², sin especificar la edad ni el tipo de infección. Concretamente, en nuestra ciudad, desde 1997 a 2005, se han declarado 14 casos, de los cuales sólo uno se ha detectado en un menor de 14 años de edad, en la forma cutánea de la enfermedad.

La infección en perros es mucho más prevalente. En un estudio realizado durante el año 2001, se constató una prevalencia de infección en perros de hasta un 67%¹³.

El parásito se encuentra en forma promastigota en el mosquito, y se transforma en amastigota en el huésped animal o humano³. Únicamente la hembra de flebótomo puede transmitir el parásito^{3,4}. La inoculación es posible hasta 10 días después de haber picado a un huésped infectado. Las formas promastigotas emigran desde el intestino del insecto a sus glándulas salivales, y se regurgitan cuando pica a un nuevo huésped. Después de la inoculación, el parásito emigra a la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos, infectando el sistema reticuloendotelial (SRE) y viviendo en las organelas lisosomales^{2,4}. La incubación puede durar entre varias semanas y meses hasta la aparición de los síntomas^{3,4}.

La infección se clasifica clásicamente en 3 formas clínicas: leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral o Kala-azar^{3,4}, aunque se han descrito formas subclínicas en países con alta prevalencia⁴. Los síntomas de leishmaniasis visceral suelen aparecer de forma brusca en los niños, mientras que los adultos presentan una clínica más progresiva de astenia, anorexia y debilidad. La tríada típica consiste en fiebre, pancitopenia y esplenomegalia gigante, que también presentaba nuestro paciente. Se puede acompañar de otros síntomas, como manchas cutáneas hiperpigmentadas (raro en niños), tos irritativa, diarrea intermitente, náuseas, adenopatías, abdominalgia o hepatomegalia^{1,4}. Analíticamente, puede aparecer pancitopenia, debido a la infiltración de la médula ósea, y citólisis hepática con posible colestasis por afectación de las células del SRE². Es característica la presencia de hipergammaglobulinemia, y esta afección también puede provocar una elevación de los reactantes de fase aguda⁴. El diagnóstico diferencial de leishmaniasis visceral incluye procesos linfoproliferativos, infecciones virales (también el VIH), infecciones bacterianas, tuberculosis o malaria, entre otros⁵. Para la correcta orientación etiológica, es muy importante identificar los factores de riesgo, como las zonas geográficas endémicas de *Leishmania* sp., que favorezcan el crecimiento del flebótomo, los animales reservorio en el entorno sociofamiliar o los estados de inmunosupresión.

El diagnóstico generalmente se obtiene a través de la visualización del parásito en el órgano infectado mediante biopsia^{2,4,6}. El tejido que presenta mayor sensibilidad es el bazo, pero es importante valorar los riesgos que puede comportar la obtención de la muestra. En el examen de médula ósea, la sensibilidad puede llegar hasta el 95% si se realiza un estudio

minucioso (de hasta 60 minutos⁶); al tratarse de una técnica poco complicada y segura, se puede considerar el estudio de elección⁶. Otras técnicas diagnósticas menos agresivas son los estudios serológicos (IgG para el antígeno de *L. infantum*¹, anticuerpos anti-K-39)^{2,4}, reacción en cadena de la polimerasa^{1,4}, intradermoreacción de Montenegro^{1,5} o la detección de antígenos en orina (actualmente en estudio)^{2,4}. Debido a que es una enfermedad poco habitual en nuestra práctica clínica, nos resulta difícil predecir la evolución de las determinaciones serológicas de nuestro paciente y la posibilidad de recurrencias.

Hasta ahora, el tratamiento se realizaba con antimoniales pentavalentes. Las alternativas eran anfotericina B liposomal y pentamidina. Hoy en día, en Europa, los antimoniales pentavalentes han quedado en un segundo plano debido a sus efectos secundarios y a las resistencias crecientes que presentan *L. infantum* y *L. donovan*^{4,7,8}. Actualmente, se puede considerar la anfotericina B liposomal como el tratamiento de elección^{5,7,9}. En la bibliografía médica se han publicado diversas pautas de tratamiento con este fármaco^{2,4,7,9}. En este caso, se realizó tratamiento con anfotericina B liposomal.

El pronóstico es generalmente excelente si se realiza el tratamiento apropiado⁴. Con la terapia precoz se reduce al 5% la mortalidad por leishmaniasis visceral. Si no se trata, ésta puede elevarse hasta un 74-95% en un periodo de 2 años^{2,3}. Es importante tener presente que, aunque la respuesta inicial sea muy buena, existe la posibilidad de que aparezcan recurrencias⁴. ■

Bibliografía

1. Garrote JI, Gutiérrez MP, López R, Dueñas MA, Zarzosa P, Cañabate C, et al. Seroepidemiologic study of *Leishmania infantum* infection in Castilla-León, Spain. Am J Trop Hyg. 2004; 71: 403-406.
2. Cruz I, Chicharro C, Nieto J, Bailo B, Cañavate C, Figueras MC, et al. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric Mediterranean visceral leishmaniasis. J Clin Microbiol. 2006; 44: 2.343-2.347.
3. World Health Organization. Leishmaniasis. The disease and its epidemiology. Ginebra: World Health Organization, 2006.
4. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. Lancet. 2005; 336: 1.561-1.577.
5. Malik AN, John N, Bruce AD, Lockwood DN. Changing pattern of visceral leishmaniasis, United Kingdom, 1985-2004. Emerg Infect Dis. 2006; 12: 1.257-1.259.
6. Da Silva MR, Stewart JM, Costa CH. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2005; 72: 811-814.
7. Thakur CP, Narayan S. A comparative evaluation of amphotericin B and sodium antimony gluconate, as first line drugs in the treatment of Indian visceral leishmaniasis. Ann Trop Med Parasitol. 2004; 98: 129-138.
8. Minodier P, Retornaz K, Horelt A, Garnier JM. Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in immunocompetent patients. Fundam Clin Pharmacol. 2003; 17: 183-188.
9. Kafetzis DA, Velissariou IM, Stabouli S, Mavrikou M, Delis D, Liapi G. Treatment of paediatric visceral leishmaniasis: amphotericin B or pentavalent antimony compounds? Int J Antimicrob Agents. 2005; 25: 26-30.
10. American Academy of Pediatrics. Leishmaniasis. En: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases, 26.^a ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003; 398-401.
11. Centro nacional de epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (España). Centro nacional de epidemiología, 2004. Disponible en: <http://www.isci.es>
12. Butlletí Epidemiològic de Catalunya. Malalties de declaració numèrica. BEC. 2003; 24: 188. Disponible en: www.gencat.net
13. Solano G. *Leishmania infantum* and dog: immunological and epidemiological studies about infection and disease [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, 2001.