

Manejo diagnóstico y terapéutico de un niño afecto de una Leishmaniasis visceral refractaria al tratamiento con Anfotericina B liposomal.

Autores: Olbrich P., Hurtado Mingo A., Baltasar Navas C., Anchóriz Esposito M., Neth O.

Centro: Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.
Hospital Infantil, Hospital Universitario Virgen del Rocío

Dirección corresp.: Peter Olbrich [peterpolbrich@gmx.de]

Recibido: 18-05-2010 **Aceptado:** 17-06-2010

RESUMEN: El tratamiento actualmente recomendado para la Leishmaniasis visceral por *L. infantum* es Anfotericina B liposomal (ABL), a una dosis de 4 mg/kg durante 5 días consecutivos y una dosis de recuerdo al décimo día. Este tratamiento presenta baja toxicidad, alta eficacia y costes más bajos en comparación con otros fármacos debido a estancias hospitalarias más cortas. La PCR específica de *Leishmania* es una técnica reciente con alta especificidad y sensibilidad.

Caso clínico:

Paciente diagnosticado previamente de LV y tratado con ABL según la pauta previamente descrita con evolución clínica y analítica favorable. Reconsulta por reaparición de esplenomegalia marcada, fiebre y afectación del estado general. Serología: *Leishmania* IgG e IgM positivas. El resultado positivo de PCR específica de *L. infantum* en sangre periférica permite finalmente establecer el diagnóstico de persistencia de Leishmaniasis visceral. Recibe un segundo ciclo de ABL, añadiendo una séptima dosis al día 14 consiguiendo remisión clínica y analítica completa, sin signos de recaída durante el seguimiento.

Discusión:

La resistencia o respuesta incompleta al tratamiento con ABL en pacientes inmunocompetentes es infrecuente. En su caso se recomienda modificar la pauta del tratamiento añadiendo una dosis adicional el día 14 y descartar una posible coinfección con VIH. La PCR específica tiene gran utilidad en pacientes con sospecha de persistencia de infección con *leishmania* y pacientes inmunodeficientes ya que estos últimos presentan con cierta frecuencia falsos negativos en la serología.

Palabras claves: *Leishmania* visceral, *Leishmania infantum*, Anfotericina B liposomal, parásitos, caso clínico.

Vox Paediatrica 2010; 17(2):63-66

INTRODUCCIÓN

La Leishmaniasis visceral (LV) sigue siendo una patología de gran importancia a nivel mundial con una incidencia de 500.000 casos al año, causando 50.000 muertos al año. Afecta predominantemente a países como India y el Sudan.

En los países mediterráneos *L. infantum* es una enfermedad endémica que afecta principalmente a niños menores de 4 años. La incidencia de la enfermedad activa en estas regiones varía de 5-200 casos al año y país (1,2).

El reservorio principal es el perro y el vector *phlebotomo*. El vector ingiere el parásito en forma de amastigotas, en su intestino se transforma en las formas infecciosas, las promastigotas metacíclicas, que el vector transmite posteriormente al hombre donde provoca la enfermedad, multiplicándose en el sistema fagocítico-mononuclear (Figura 1).

La presentación clínica típica consiste en un síndrome febril de varios días de evolución, hepatoesplenomegalia y astenia.

Las pruebas complementarias iniciales muestran típicamente pancitopenia y alteraciones de las proteínas como una hipergammaglobulinemia causada por la activación de las células B e hipoalbuminemia (1).

Los métodos diagnósticos específicos para la detección del parásito se dividen en métodos tradicionales, como la visualización del parásito con el microscopio, bien directamente en el tejido como médula osea, bazo o nódulo linfático con una sensibilidad de >95%, 55-97% y 60% respectivamente, o bien utilizando el cultivo de Novy-McNeal-Nicolle (1-2).

La serología antileishmania es una técnica que detecta los títulos de IgG e IgM, es de fácil acceso y presenta una alta sensibilidad.

Como método molecular se usa la PCR de sangre periférica o del aspirado de la médula osea para la pequeña subunidad de rRNA n-PCR (358 bp) o para la ADN del quinetooplasto con sensibilidad y especificidad excelente (97-100%) (4,5).

El diagnóstico diferencial incluye enfermedades infecciosas, hematológicas y metabólicas (1-3). (Tabla I).

Tratamiento: En España están aprobados para el tratamiento de la leishmaniasis visceral las sales antimoniales y la anfotericina B liposomal (ABL). En las últimas recomendaciones la mayoría de los autores recomienda ABL por su buena tolerancia, baja toxicidad, alta eficacia y estancias hospitalarias más cortas. Los esquemas de administración de ABL varían entre los diferentes auto-

res. Las pautas más frecuentemente empleadas consisten en la administración de ABL a una dosis de 3-5mg/kg/día durante 5 días consecutivos y una sexta dosis al día 10, llegando a una eficacia de 95-97% en pacientes inmunocompetentes (6-8).

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un lactante de 18 meses de edad. Nacido en España sin enfermedades de base conocidas. El paciente nunca ha viajado a países extranjeros. Vive con su familia en ámbito rural donde existe contacto con perros, cabras, etc.

Antes de su primer ingreso el paciente acude a su pediatra por tos seca y fiebre de 25 días de evolución. Se trata con antitusígenos con mejoría escasa apareciendo decaimiento progresivo, inapetencia y distensión abdominal. Se realiza un hemograma que resulta patológico por lo que es derivado al hospital para estudio.

Al ingreso presenta regular estado general, palidez cutánea, fiebre de 38°C y distensión abdominal con hepatoesplenomegalia importante, moderadamente dolorosa a la palpación.

En el hemograma destaca una pancitopenia con anemia importante. El proteinograma muestra hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. El frotis de sangre periférica y la radiografía de tórax son normales. La ecografía abdominal muestra una marcada hepatoesplenomegalia (bazo: 19,5cm) sin lesiones focales. En la serología se detecta títulos de antileishmania IgG 1/512 e IgM 1/40, lo que permite establecer el diagnóstico de una leishmaniasis visceral.

Se administra la pauta previamente descrita con ABL a 4mg/kg/día durante 5 días consecutivos y una 6ª dosis al día 10 con buena tolerancia clínica, salvo algún pico febril tras la administración. Al alta presenta mejoría significativa con persistencia de hepatoesplenomegalia leve y discreta pancitopenia. Se le cita en las consultas externas para seguimiento.

No acude a las citas de la consulta y vuelve a ingresar 3 meses después del primer ciclo del tratamiento, por presentar un síndrome febril con temperatura máxima de 38,2 °C de 4 días de evolución, esplenomegalia en aumento en los últimos 20 días, acompañado de una ligera pérdida de peso. Destacan el aspecto de desnutrición, adenopatías cervicales e inguinales y una esplenomegalia de 10 cm por debajo del reborde costal sin detectar hepatomegalia ni otras masas.

Vuelven a observarse alteraciones en la analítica similar al primer ingreso con pancitopenia marcada, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia (Tabla II).

En el aspirado de médula ósea no se observa linfocitosis ni imágenes de hemofagocitosis ni parásitos. Se descartan otras patologías infecciosas como la tuberculosis o infección por VIH. En la serología, el paciente presenta los mismos valores de los títulos para la leishmania como en el primer ingreso, motivo por lo que se solicita una PCR para *L. infantum* en sangre periférica para con-

firmar el diagnóstico de sospecha de persistencia de LV.

Con el resultado de PCR positiva se administra un segundo ciclo de ABL con una pauta modificada administrándole 7 dosis a 4 mg/kg/día durante 5 días consecutivos la siguiente al 7º día y una dosis adicional al día 14 (1-5, 7, 14). El paciente evoluciona favorablemente presentando mejoría clínica considerable, disminución ligera de la esplenomegalia y normalización de las alteraciones analíticas aunque persiste una leve pancitopenia.

En las revisiones en las consultas externas el niño evoluciona favorablemente estando más activo y contento, recuperando su peso inicial, observándose un descenso progresivo de la esplenomegalia y normalización progresiva del hemograma.

COMENTARIO

Como posibles explicaciones para la persistencia del parásito a pesar del tratamiento con ABL consideramos tres variables principales. La primera variable es la actuación médica-terapéutica con posible fallo de administración del medicamento. La segunda variable incluye características del parásito como carga inicial elevada, virulencia aumentada o una posible resistencia parcial a ABL. La tercera variable consiste en características del huésped como edad, estado nutricional y enfermedades de base, especialmente trastornos del sistema inmune como VIH y desequilibrio de los dos grupos IL-12 /IFN-gamma y GF-beta/IL-10.

En nuestro caso parece improbable la primera variable habiendo revisado las hojas de enfermería, prescripciones e historia clínica.

La segunda variable es difícil de determinar porque no disponemos de datos ni métodos adecuados para medir la carga parasitaria inicial, ni virulencia ni resistencia a determinados fármacos en nuestro laboratorio de rutina.

Nuestro paciente es un niño previamente sano y VIH negativo. En su historia clínica no había enfermedades infecciosas frecuentes haciéndonos pensar en un trastorno del sistema inmune.

Actualmente se considera ABL el tratamiento de elección en la mayoría de los países mediterráneos. Varios estudios sugieren que aunque ABL tiene un precio muy elevado en comparación con las sales antimoniales, la corta duración del tratamiento y por lo tanto la corta estancia hospitalaria, consigue bajar los costes del tratamiento global considerablemente y aumenta a la vez la calidad de vida del paciente y de su familia (6-8). Un estudio reciente ha mostrado buenos resultados aplicando una sola monodosis de ABL en India donde *L. donovani* es endémico y los recursos económicos son escasos (9). En el futuro habrá que valorar si en nuestro ámbito este esquema terapéutico puede ser válido o si necesitamos pautas terapéuticas prolongadas para resolver el cuadro clínico y prevenir las posibles recaídas. En España hay pocos casos descritos sobre el fracaso del tratamiento de leishmaniasis visceral con este medicamento. La mayoría de estos trabajos hablan de pacientes VIH posi-

vos, siendo el fracaso terapéutico en pacientes inmunocompetentes una excepción (8). Según las recomendaciones de la literatura revisada, es aconsejable en caso de persistencia inicial del parásito, repetir el ciclo con ABL y algunos autores recomiendan añadir un día más al protocolo inicialmente aplicado (6, 8,10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366: 1561–77.
2. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27: 305–18.
3. Davies, EG. *Manual of childhood infections*. UK, London. Saunders Ltd.; 2010. Capítulo: Leishmaniasis. Olbrich P, Neth, O (aceptado pendiente de publicación).
4. 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(7):2343-7.
5. Antinori S, Calattini S, Longhi E, Bestetti G, Piolini R, Magni C I, et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leish-

maniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1602-10.

6. Figueras Nadal MC, García de Miguel MJ, Asensi Botet I, Velasco Bernardod R, Canals Baeza A, Ausín Aoz I. Tratamiento de corta duración de la leishmaniasis visceral con anfotericina B liposómica en pacientes inmunocompetentes. *An Pediatr (Barc)* 2003;59(6):535-40.
7. Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki AG, Sereti E et al. Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):560-6.
8. Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H, Dakkak A, Toz SO, Jaffe C, et al. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. *Trop Med Int Health*. 2008;10:1272–1276.
9. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010;362(6):504-12.
10. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN et al. Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis. *CID*. 2006;43:917-924.

Figura I (3)

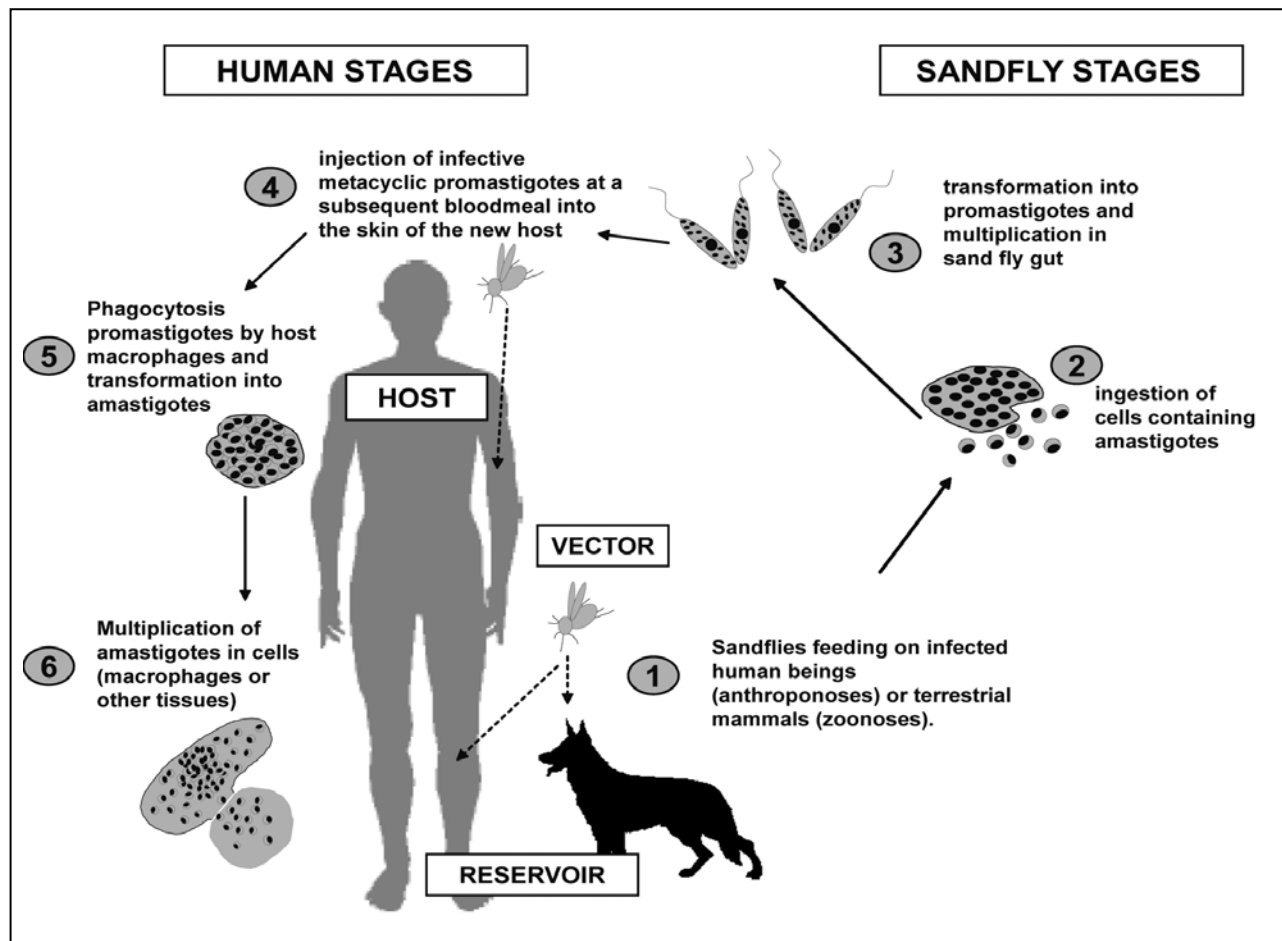


Tabla I Diagnóstico diferencial (1-3)

Frecuencia/ Importancia	Infecioso	Hematológicas	Metabolopatías
Alta	EBV CMV VIH	Leucemia Linfoma	
Intermedia	Toxoplasma TBC		
Baja	Chagas Brucelosis	Síndrome hemofagocítico	Niemann-Pick Gaucher

Tabla II Valores analíticos

	Primer Ingreso	Final primer tratamiento	Segundo Ingreso	Final segundo tratamiento	Revisión
Hematías	2,7	2,96	3,33	3,58	4,6
Hb	6,1	6,8	8,1	8,1	10,3
Hcto	20%	23,5%	25,1%	27,0%	33%
Plaquetas	42.000	102.000	75.000	113.000	176.000
Leucocitos	2,15	3,47	3,91	5,83	4,3
Neutrófilos	230 (10,7%)	1800 (50,7%)	400 (9,4%)	600 (9,6%)	990 (23,2%)
Linfocitos	1700 (80%)	1400 (40,9%)	300 (76,7%)	4600 (79,4%)	2700 (62,7%)
Monocitos	200 (8,8%)	300 (7,5%)	500 (12,8%)	600 (10,3%)	500 (11,6%)
LDH	593	---	1431	---	566
PCR	80,5	---	27,8	---	2,9
VSG	84	---	75	---	16