

A. Pérez Brea, M. Ruiz Moreno,
A. Leal Orozco, R. Escorihuela Esteban,
M. Otero Fraguas

An Esp Pediatr 1996;44:161-163.

Introducción

La leishmaniasis visceral está causada por un protozoo intracelular del género *Leishmania*. Su distribución es mundial, siendo zonas endémicas la cuenca mediterránea (Sureste de Europa), Africa, América y Asia. Según datos de la OMS se estima una incidencia de 400.000 casos al año.

Durante más de 60 años, los compuestos de antimonio pentavalente ha sido el tratamiento de elección, proporcionando curación en el 85-90% de los casos. Sin embargo, entre 10 y 15% de los pacientes afectados son resistentes al mismo.

En los últimos años se han utilizado, en los pacientes resistentes, diversos tratamientos alternativos: pentamidina, etambutol, isoniazida, rifampicina, cotrimoxazol, metronidazol y alopurinol, con eficacia diferente en cada caso, aunque, en conjunto, un 10% de pacientes no mostraba respuesta eficaz al tratamiento.

Algunos autores han comunicado cierta eficacia del interferón gamma en los casos rebeldes a la terapia antimonial⁽¹⁾. Asimismo, la anfotericina B ha demostrado ser eficaz, aunque debido a su potencial tóxico, se utiliza como último recurso^(2,3).

Presentamos un paciente de 3 años de edad, diagnosticado de leishmaniasis visceral a los 7 meses. Recibió varios ciclos de tratamiento con antimonio pentavalente, solo o combinado con otras drogas, sin erradicar el parásito, respondiendo finalmente al tratamiento con anfotericina B y mostrando buena tolerancia.

Caso clínico

Paciente de 24 meses de edad, que ingresa por fiebre, esplenomegalia y anemia. Es un varón de raza gitana. Padres no consanguíneos y sanos. Una hermana de 6 años sana.

La historia comenzó a los 7 meses de edad con fiebre, vómitos y diarrea de 20 días de evolución, palidez, micropoliadenopatías, esplenomegalia (7 cm), con bazo de consistencia dura y hepatomegalia de 2 cm. El estudio analítico mostraba anemia y leucopenia (hemoglobina: 5 g/dl, hematócrito: 17%, leucocitos: $4,6 \times 10^3$ (70% de linfocitos). Bioquímica sanguínea. ALAT: 180 U/L, ASAT: 168 U/L, proteínas totales: 7,9 g/dl y aumento de gammaglobulina (IgG: 3.350 mg/dl). Hemocultivos,

Leishmaniasis visceral refractaria al tratamiento: Eficacia de anfotericina B

anticuerpos frente al virus de Epstein Barr, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, virus herpes simple y test de *Leishmania* (reacción de Montenegro): negativos. En la ecografía abdominal aparecía esplenomegalia. La punción de médula ósea objetivaba abundantes leishmanias extra e intracelulares. Ante el diagnóstico de leishmaniasis visceral se inició tratamiento con antimonio de N-metil glucamina (Glucantime^R), vía intramuscular, 20 mg/kg/día y durante 20 días, con aparente buena respuesta clínica.

A los 17 meses de edad ingresó en otro centro sanitario por fiebre, bazo de 4 cm e hígado de 2 cm, pancitopenia e hipergammaglobulinemia. En médula ósea se objetivaron leishmanias. Fue tratado con un nuevo ciclo, similar al anterior, pero incrementando la dosis a 100 mg/kg/día, con lo que nuevamente mejoró y fue dado de alta.

Tres meses más tarde (20 meses de edad) vuelve a precisar otro ingreso por fiebre y gran esplenomegalia. Se asoció alopurinol al antimonio, en dosis de 10 mg/kg/día, vía oral y durante 30 días. Con este tratamiento se obtuvo reducción del bazo de aproximadamente 7 cm.

Dos meses después (22 meses de edad) reingresó con la misma sintomatología anterior, recibiendo pentamidina, 4 mg/kg/día, vía intramuscular, y alopurinol, 10 mg/kg/día, vía oral, durante 21 días, sin respuesta satisfactoria.

A los 24 meses de edad ingresa en este centro. Destacaba en la exploración física: peso, 13,300 kg; talla, 89 cm (ambos en percentil 50); temperatura, 36,5°C, palidez cutáneo-mucosa, soplo sistólico I/VI precordial, hepatomegalia a 3 cm y esplenomegalia a 17 cm del reborde costal, ambas de consistencia dura. En el estudio complementario realizado destacaba: hemoglobina, 8,9 g/dl; leucocitos, $2,6 \times 10^3$ (neutrófilos totales, 17%); plaquetas, 70×10^3 ; VSG, 60-90; proteínas totales, 7,8 g/dl; con gammaglobulina de 2,7 g/dl. Anticuerpos anti-*Leishmania* por inmunofluorescencia indirecta, positivos a título de 80. En tejidos obtenidos de biopsias hepática y esplénica se visualizaron abundantes amastigotes de *Leishmania*. La punción de médula ósea, sin embargo, fue negativa. El estudio inmunológico fue normal, con anti-VIH negativo.

Se trató inicialmente con antimoniales a dosis de 100 mg/kg/día, vía intravenosa, durante 45 días. A partir del decimoquinto día, y durante un período de 30 días, se asoció interferón gamma (2 millones de U/m²/día) por vía subcutánea. Al finalizar el tratamiento el paciente presentaba buen estado ge-

Servicio de Pediatría de la F.J.D.
Clínica de «Ntra. Sra. de la Concepción». Madrid.
Correspondencia: Aurora Pérez Brea.
Servicio de Pediatría, F.J.D. Avda. de los Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid.
Recibido: Junio 1994
Aceptado: Octubre 1994

neral y un bazo palpable a 5 cm, aunque de consistencia blanda. Tenía 8,7 g/dl de Hb, $2,7 \times 10^3$ leucocitos y 130×10^3 plaquetas.

Un mes después reingresó con palidez marcada, hepatomegalia de 3 cm y bazo palpable en fosa ilíaca izquierda y a 3 cm a la derecha de la línea alba. Seguía con pancitopenia. Fue tratado con anfotericina B intravenosa, 1 mg/kg/día a días alternos, recibiendo un total de 30 dosis. Los efectos adversos fueron: fiebre de 38°C en los primeros días de tratamiento y leve hipopotasemia, que tras terapia sustitutiva, remontó sin complicaciones.

Al concluir este tratamiento, clínicamente, el niño presentaba buen estado general, esplenomegalia a 3 cm y no se palpaba hígado. El estudio del material aspirado por punción esplénica no reveló leishmanias. Tenía $4,5 \times 10^3$ leucocitos, con 48% neutrófilos, 10 g/dl de Hb y 125×10^3 plaquetas. Al ser dado de alta siguió tratamiento domiciliario con ketoconazol, 5 mg/kg/día, vía oral, 30 días. No se observaron efectos secundarios.

Después de 12 meses de finalizar la terapia expuesta el paciente estaba asintomático y su exploración física era normal. Tanto la biopsia esplénica como el estudio de otro nuevo aspirado de médula ósea, realizado a los 6 meses de concluido el tratamiento, no revelaron leishmanias.

Discusión

Desde que el paciente salió de alta, tras el primer ingreso, transcurrieron 17 meses en los que estuvo asintomático. Este tipo de reacción subclínica está descrito en un amplio número de pacientes, sobre todo de zonas endémicas, y evidencia cierta capacidad inmunológica del enfermo frente al desarrollo del parásito.

La patogénesis de la leishmaniasis visceral no es bien conocida, así como tampoco los mecanismos que determinan la progresión de la infección. Quizá sean dependientes de la especie de parásito y de la inmunidad celular del huésped. Está claro que la leishmaniasis visceral activa es una parte del espectro de la enfermedad causada por infección de *Leishmania donovani*, ya que la mayor parte de los sujetos infectados no desarrollan la enfermedad.

Se sabe que, en el desarrollo del ciclo vital del parásito, los promastigotes de leishmania se fijan a la superficie de los fagocitos mononucleares y, una vez adheridos, entran por fagocitosis (amastigotes), replicándose por división binaria, y rompiendo la célula con invasión de los macrófagos vecinos. Cuando estas células mononucleares se activan pueden inhibir la replicación del parásito e inducir su muerte. Esta defensa del huésped es resultado del contacto entre linfocitos efectores y macrófagos infectados, así como de la secreción linfocitaria de linfocinas activadoras de los macrófagos, tales como interferón gamma.

Que existe una disfunción inmunológica en el desarrollo de la enfermedad es evidente. Así, se conoce que en la leishmaniasis visceral hay ausencia de respuesta a la prueba intradérmica inducida por antígenos específicos; por otra parte, la transformación linfocítica frente al antígeno *Leishmania* está de-

primida y se detectan inmunocomplejos circulantes e hipergammaglobulinemia policlonal, con aumento de susceptibilidad a infecciones.

Algunos autores han encontrado niveles elevados de interleuquina 10 e interferón gamma en pacientes con leishmaniasis visceral activa⁽⁴⁾. Estos hallazgos sugieren que la interleuquina 10 (potente supresor de todas las funciones microbicidas de los macrófagos) puede contribuir a la patogénesis del Kala-azar, inhibiendo la activación de los macrófagos por las citoquinas, que son necesarias para el control de la infección.

Sin embargo, en estos pacientes, el principal sitio de disfunción inmunológica dependería de interleuquina 2 e interferón gamma, ya que los linfocitos de enfermos con leishmaniasis visceral activa no producen estas linfocinas al ser estimulados con el antígeno *Leishmania*^(5,6). La interleuquina 2 es importante para la consecución de varias funciones linfocitarias y el interferón gamma es la linfocina encargada de activar los macrófagos que destruirán intracelularmente las leishmanias. El interferón no parece ejercer efecto directo, inhibidor o citotóxico sobre los parásitos, y sí parece intervenir en ciertos mecanismos inmunológicos que controlan la multiplicación de los mismos. Es inductor de los antígenos de histocompatibilidad clase II (HLA-II) que aparecen en las membranas de las células tisulares, activa las células T cooperadoras y promueve la diferenciación de las células B.

La utilización del interferón gamma exógeno tiene como objeto mejorar el reconocimiento del antígeno *Leishmania* y activar los macrófagos para su colaboración en la destrucción del patógeno intracelular.

La asociación del interferón gamma con antimoniales ha demostrado ser eficaz en la destrucción del parásito. Aunque es probable que este efecto sea debido a una acción correctora por parte del interferón del defecto inmunosupresor, no se descarta que la destrucción del parásito se deba a un efecto sinérgico entre ambas drogas, bien por alteración en la farmacocinética del antimonio o por acúmulo intracelular del mismo⁽¹⁾.

La situación clínica de nuestro paciente en el último ingreso estaba muy afectada, con gran alteración del sistema monocítico fagocitario y repercusión funcional (neutropenia intensa y gran esplenomegalia). A pesar del tratamiento previo, asociando antimoniales e interferón gamma, sólo se obtuvo una respuesta clínica parcial, por lo que se optó por seguir tratamiento con anfotericina B.

La anfotericina B es un fármaco con conocida actividad fungicida. Su función frente a parásitos se debe a la capacidad de unión con un resto de esterol, presente en la membrana celular. En virtud de esta interacción, los polienos aumentan la permeabilidad de la membrana formando poros en la misma y favorecen la pérdida de diversas moléculas pequeñas. Debido a su potencial tóxico y efectos secundarios descritos, esta droga se utiliza como último recurso en el tratamiento de leishmaniasis^(2,3).

El ketoconazol, agente antifúngico con igual mecanismo de acción que la anfotericina B, ha demostrado ser eficaz frente a la leishmaniasis visceral y por ello se utilizó después de la an-

fotericina, con objeto de prolongar la remisión de la infestación^(7,8). A las dosis empleadas no se observaron efectos tóxicos.

Este paciente respondió favorablemente al tratamiento con anfotericina B y los efectos adversos fueron mínimos (febrícula y leve hipopotasemia), por lo que parece importante considerar esta terapia en casos de resistencias a los antimoniales.

Conclusión

La anfotericina B es bien tolerada en niños en la dosis utilizada (1 mg/kg/día, a días alternos), aunque debe acompañarse de un control riguroso para detección precoz de efectos secundarios. Por ello creemos que debe ser tenida en cuenta como terapia de elección en casos de resistencia a pentamidina y antimoniales.

Bibliografía

- 1 Badero R, Falcoff E, Badero F y cols. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Engl J Med* 1990;**322**:16-21.
- 2 Mishra M, Biswas UK, Jha DN, Khan AB. Amphotericin versus pentamidine in antimony unresponsive Kala-azar. *Lancet* 1992;**340**:1256-1257.
- 3 Thakur CP, Sinha GP, Pandey AK, Barat D, Sinha PK. Amphotericin B in resistant Kala-azar in Bihar. *Natl Md J India* 1993;**6**:57-60.
- 4 Karkp CL, El-Safi SH, Wynn TA, Santti MM, Kordofani AM y cols. 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.
- 5 Carvalho EM, Badaro R, Reed SG y cols. Absence of gamma-interferon and interleukin 2 production during active visceral Leishmaniasis. *J Clin Invest* 1985;**76**:2066-2069.
- 6 Murray HW, Rubin BY, Rothermel CD. Killing of intracellular *Leishmania donovani* by lymphokine stimulated human mononuclear phagocytes. Evidence that interferon-gamma is the activating lymphokine. *J Clin Invest* 1983;**1506**-1510.
- 7 Wali JP, Aggarwal P, Gupta U, Saluja S, Singh S. Ketoconazole in treatment of visceral leishmaniasis. *Lancet* 1990;**336**:810-811.
- 8 Wali JP, Aggarwal P, Gupta U, Saluja S, Singh S. Ketoconazole in the treatment of antimony and pentamidine resistant Kala-azar. *J Infect Dis* 1992;**166**:215-216.