

# LEISHMANIASIS VISCERAL

**Dra. Salha Abdul-Hadi S.**

## DEFINICION

La leishmaniasis visceral (Kala-azar) es una enfermedad infecciosa causada por un parásito viscerotrópico del género *Leishmania*, *L. donovani*. Es usualmente una zoonosis de cánidos y roedores ampliamente extendida en las regiones tropicales y subtropicales, la cual es transmitida por mosquitos de los géneros *Phlebotomus* o *Lutzomyia*. En el ser humano, la enfermedad ocurre esporádicamente, cuando éste interrumpe el ciclo natural de transmisión.

Se trata de una enfermedad crónica severa del Sistema Reticuloendotelial (SRE), con elevada mortalidad, caracterizada por fiebre de larga duración, hepato-esplenomegalia, pérdida de peso pronunciada, anemia, leucopenia e hiper gammaglobulinemia.

En la India es conocida como "Kala-azar" (fiebre negra) o fiebre dum-dum. En el Mediterráneo se conoce como leishmaniasis visceral o leishmaniasis infantil. En el pasado, también fue denominada Esplenomegalia Tropical.

## DATOS HISTORICOS

En el siglo pasado se le conoció en Grecia como "ponos" o "haplopinakon" y en la India era identificada como Malaria Maligna o Ancylostomiasis. El parásito fue descrito en 1.903 por Laveran y Mesnil, en material de autopsia, casi al mismo tiempo que Leishman y Donovan. En 1908, en Túnez, Nicolle confirmó al perro como reservorio doméstico de la infección y en 1.915 Mackie, en la India, identificó al flebótomo como vector. En

1.936, Evandro Chagas señala al *Phlebotomus longipalpis* (*Lutzomyia longipalpis*) como vector en Brasil. En el mismo país, Deane y Deane encuentran en 1.956 al zorro común (*Dusicyon [Lycalopex] vetulus*) naturalmente infectado y en 1.957, Deane y Alencar aconsejan el uso del DDT para la profilaxis, junto con la eliminación de los perros enfermos.

En 1.941, con motivo de la comprobación del primer caso de Kala-azar en Venezuela por los Drs. Martínez y Pons, el M.S.A.S. realizó una encuesta en el área de Las Mercedes, Edo. Guárico, llevando a efecto punciones esplénicas en enfermos de la región que se complementaron con investigaciones entomológicas. Los exámenes de pulpas esplénicas fueron negativos para leishmaniasis y fue igualmente negativa la búsqueda de flebótomos.

En 1.944, Pífano, Mayer, Anduze y Peñalver realizaron investigaciones de campo en Yagua, al sur de la Sierra La Vigirima, Distrito Guacara, del Edo. Carabobo, región de donde provenía el caso de Kala-azar comprobado por el Dr. Miguel Franco Palacios. En 1.951 se llevaron a efecto otras investigaciones epidemiológicas en la región de Mariara, Edo. Carabobo con motivo de la comprobación de un nuevo caso de Kala-azar en área por el Dr. Jorge Lizarraga.

En 1.976, Pífano, Rodríguez, Romero, Ortiz y Alvarez, realizaron un estudio sobre un foco de leishmaniasis visceral en el área de Chuao, Edo. Aragua. Estos autores en colaboración con Gomez y Torres, efectuaron el estudio

epidemiológico de un nuevo foco en la Sabana, área costera oriental del Distrito Federal.

## ETIOLOGIA

El agente etiológico de la Leishmaniasis visceral es *L. donovani*, un protozooario perteneciente al Orden *Kinetoplastida*, familia Trypánosomatidae. Presenta dos estadios en su ciclo vital. La forma amastigota es encontrada en el vertebrado y se caracteriza por ser redondeada u ovalada, de 4 a 6 micras de largo por 2 micras de diámetro, con núcleo, cinetoplasto y una vacuola. Esta forma es fagocitada por las células retículo histiocitarias de los tejidos en los cuales pueden ser encontradas esas células, principalmente el bazo, el hígado, la médula ósea, ganglios y piel. La forma promastigota es la observada en el tubo digestivo de los flebótomos o en los medios de cultivo apropiados; es fusiforme y mide de 15 a 25 micras de longitud por 1,5 a 3,5 micras de diámetro. Su cuerpo muestra un citoplasma con núcleo, cinetoplasto y flagelo libre. Ambas formas del parásito presentan un proceso de división binaria similar. Los estudios de taxonomía bioquímica de *Leishmania* (patrón de producción de isoenzimas, análisis del DNA) han sido de gran valor, junto con los métodos serológicos y epidemiológicos, para la diferenciación de especies. Utilizando la reacción de Feulgen, se ha visto que la cromatina nuclear de las formas amastigotas y promastigotas, se encuentra distribuida alrededor de la membrana del núcleo y en un pequeño cariosoma localizado centralmente. Cuando son tratados con ribonucleasa, estos cromosomas aparecen en forma de puntos generalmente en número de 6. En el cinetoplasto ha sido demostrada la presencia de DNA, como este último es característico de las estructuras nucleares, lo más apropiado sería llamarlo quinetonúcleo.

## Ciclo evolutivo:

El ciclo biológico de la *L. donovani* en el organismo del huésped definitivo es el siguiente: los parásitos se encuentran bajo la forma aflagelada o amastigota en el interior de las células fagocitarias (histiocitos y monocitos), donde se dividen abundantemente hasta romperlas, van a la circulación, donde son nuevamente fagocitadas o ingeridas con la sangre circulante por los flebótomos. En el tubo digestivo del vector, las formas amastigotas se transforman en formas móviles flageladas o promastigotos (antes denominadas leptomonas), allí se multiplican rápidamente por división binaria, bloqueando el proventriculo del tubo digestivo del flebótomo. Los promastigotos son encontradas en el intestino medio, faringe y cavidad bucal. Este bloqueo hace que la sangre ingerida del animal u hombre sano sea regurgitada y reinoculada con las formas flageladas. Este ciclo dura aproximadamente 7 días.

Al llegar al organismo del huésped vertebrado, se transforman en amastigotas, las cuales son fagocitadas por células del Sistema Fagocitario Mononuclear (S.FM ó SRE) y se dividen rápidamente por división binaria, hasta romper la célula parasitada. Si la fagocitosis es por medio de leucocitos neutrófilos, los promastigotos son destruidos.

## EPIDEMIOLOGIA

A nivel global, la OMS estima en 12 millones el número de casos de infección con *Leishmania* spp en Africa, Asia y Latinoamérica, con un número igual de casos de la enfermedad. Alrededor de 400.000 nuevos casos de leishmaniasis son diagnosticados cada año, de los

cuales 300.000 corresponden a la variedad cutánea y 100.000 a la visceral, con aproximadamente 5.000 muertes.

El Kala-azar constituye una infección adquirida gracias a la acción hematófaga de insectos vectores pertenecientes a la familia *Psychodidae*, conocidos genéricamente como flebótomos. Estos pequeños dípteros propician la multiplicación del parásito en el interior de su tubo digestivo y la subsecuente inoculación en el nuevo vertebrado a través de la picadura. De esta manera, el Kala-azar es una enfermedad metaxénica.

La cadena de transmisión de la enfermedad está constituida por la fuente de infección, los transmisores y los huéspedes susceptibles. El huésped vertebrado lo constituyen caninos o roedores diversos. De la acción de múltiples factores sobre: los elementos de la cadena epidemiológica aunados a la influencia del ambiente resultan varios tipos epidemiológicos que caracterizan a los focos endémicos de la enfermedad en el mundo.

#### Kala-azar tipo Indiano o clásico:

Ocurre en la India y China Oriental, se caracteriza por ser el hombre, aparentemente el único reservorio (antroponosis). La transmisión se hace de modo fácil por la alta tasa en circulación de las formas amastigotas del parásito y la existencia de lesiones cutáneas frecuentes, con abundancia de parásitos (leishmaniasis dérmica post Kala-azar). Es una enfermedad que típicamente afecta a adultos jóvenes con menos de 20 años. Los transmisores son el *P. argentipes* y el *P. chinensis*. El agente etiológico es la *L. donovani donovani* (Laveran y Mesnil, 1.903).

#### Tipo Mediterráneo o Kala-azar infantil:

Es observado, en los países del área del Mediterráneo, tanto en Europa como en Africa o Asia, también en el noroeste de China. El perro es el principal reservorio. Los parásitos no están en número suficiente para permitir la infección significativa del flebótomo. Es una zoonosis típica (antropozoonosis). La transmisión es del vector al perro, y de éste al hombre. En este caso el protozooario determina un parasitismo uniforme de la dermis del perro y el flebótomo se infecta cuando pica a éste. El transmisor es el *P. perniciosus* en el área del Mediterráneo y *P. chinensis* en China. El parásito es designado como *L. donovani infantum* (Nicolle, 1.908). Más del 95% de los casos se presenta por debajo de los 5 años.

#### Kala azar tipo Sudanés:

Ocurre en Sudán y Africa Oriental. Incide en los mismos grupos etáricos que el Kala-azar Indiano. No se encuentra infección natural del perro y tiene como reservorios principales a roedores salvajes. Determina en el hombre además, de lesiones viscerales, lesiones cutáneas y mucosas. Las infecciones del hombre son accidentales. La transmisión de los roedores silvestres al hombre es por medio del *P. orientalis*. La subespecie de parásito involucrada es denominada *L. donovani nilótica* (Brumpt, 1.913).

#### Kala azar tipo Asia Central:

Encontrado en las regiones meridionales de la U.R.S.S. En esta variedad además del perro como reservorio, existe el chacal, y el zorro silvestre. La prevalencia etaria es intermedia entre la del kala-azar Mediterráneo y la del kala-azar Americano. Determina frecuentemente lesiones cutáneas. La transmisión de los carnívoros al hombre es por medio de flebótomos. No se ha descrito variedad para el equite etiológico.

Kala azar tipo Americano o del neotrópico :

Ocurre en Brasil, Venezuela, Argentina, Bolivia, Colombia, Paraguay, Perú, Guayana Holandesa, Guatemala, El Salvador y México. En América, el Kala-azar es una zoonosis de cánidos: el perro doméstico y el zorro común (*Cerdocyon thous*). Estos animales presentan un intenso parasitismo cutáneo lo cual garantiza la infección del flebótomo transmisor, *L. longipalpis*. Además puede haber transmisión directa por mordedura de zorros enfermos por perros. La transmisión se hace del perro al hombre. Afecta a niños menores de 4 años en un 60% y en un 40%, jóvenes y adultos. Hay una prevalencia mayor para el sexo masculino. El parásito es denominado *L. donovani chagasi* (Cunha y Chagas, 1.937).

El Kala-azar Americano incide en áreas de clima tropical, con densa vegetación en los piedemontes y faldas de serranía, así como también en valles cubiertos de formaciones herbáceas y bosques generalmente en las inmediaciones de ríos y arroyos. Algunos casos han sido comprobados en zonas de transición de clima tropical de sabana en selvas veraneras o deciduas. La mayoría de los focos se sitúan en zonas con humedad media > 70%, pluviosidad < 1.000 mm<sup>3</sup> de media anuales, incide en altitudes < 800 metros, temperatura media 25 °C. Se trata de una enfermedad de prevalencia rural y silvestre y de incidencia esporádica, sin asumir el carácter epidémico observado en el Kala-azar Indiano.

El Dr. Witremundo Torrealba describió tres focos de Kala azar en Venezuela:

Central: noroeste de Guárico, Cojedes, Carabobo y Aragua.

Oriental: este de Guárico, norte de Anzoátegui y sudoeste de Sucre

Occidental: noroeste de Portuguesa, sudoeste de Lara, norte de Trujillo, este de Zulia.

En el Cuadro 1 (ver anexo), se aprecia que aproximadamente el 50% de los casos diagnosticados proceden del Edo. Sucre luego, sigue Guárico. Debe destacarse que la cifra de casos registrados en el país, no representa la incidencia real de la enfermedad, puesto que existe un importante sub-registro.

La Leishmaniasis visceral en su aspecto epidemiológico nunca debe considerarse como una enfermedad estática y su extensión depende de la concurrencia en un área determinada de la serie de factores que condicionan su endemidad.

Solamente cuando sean bien conocidos estos factores, es cuando se estará en condiciones de poder estimar el potencial epidemiológico de la Leishmaniasis visceral en una región.

De acuerdo con las observaciones hasta ahora publicadas, la mayoría de los casos de Kala-azar en América, han recaído en niños, aunque se observa también en adultos.

Desde el punto de vista de la morboletalidad, pueden observarse habitualmente dos tipos de la enfermedad: 1) enfermedad en la cual los síntomas de una infección aguda se instalan de un modo más o menos rápido con término letal en un plazo comprendido entre 3 a 6 meses, 2) enfermedad en la cual los síntomas de una infección crónica predominan en las fases iniciales y la enfermedad tiene una tendencia evolutiva prolongada, alcanzando a veces de 1 a 2 años y en ocasiones más.

## **PATOGENESIS:**

La *Leishmania donovani* es un parásito exclusivo de las células del SFM (Sistema Fagocitario Mononuclear), principalmente de aquellas localizadas en el hígado, bazo y médula ósea, además mucosa intestinal y ganglios mesentéricos, riñones, cápsulas suprarrenales, pulmón y meninges. Los parásitos inoculados por el flebótomo infectado son tomados por los macrófagos, multiplicándose en su citoplasma, distendiendo las células hasta su ruptura.

La resistencia a la infección depende del desarrollo de inmunidad celular específica. Cuando esta respuesta es eficiente, la enfermedad es moderada o poco sintomática y la patología está limitada a pequeños granulomas tuberculoideos en el hígado y posiblemente otros órganos.

Una vez instalada la enfermedad, la inmunidad celular falla o es suprimida tempranamente en la infección y los parásitos se diseminan a través de la sangre a las vísceras.

Los parásitos liberados son fagocitados por nuevas células reticulares y este ciclo continúa indefinidamente. Es ocurre tanto en la piel como en las células endoteliales de los capilares de las vísceras.

El SFM responde con intensa proliferación celular y diferenciación plasmocitaria. De ahí resultan dos consecuencias principales: 1) aumento de volumen de los órganos ricos en células del SFM: Hígado, espleno-megalia (daño e hiperplasia de estos órganos causa bloqueo reticuloendotelial y parasitemia crónica), 2) elevación de la fracción gammaglobulina especialmente IgG en el plasma (disproteíemia) por bombardeo reticuloendotelial. No son anticuerpos específicos y ninguno es protector. Algunos son autoanticuerpos. Se ha

sugerido que esta hipergammaglobulinemia puede contribuir a la patogénesis de la anemia hemolítica, nefritis y amiloidosis.

Las anormalidades hematológicas en la leishmaniasis visceral son de etiología compleja y se deben a varios factores: hiperesplenismo, hemofagocitosis y lesiones granulomatosas de la M.O, inflamación crónica y factores dietéticos como los más importantes.

En la Médula Ósea hay hiperplasia de las tres series en el 90% de los casos, pero la función principal de las células reticulares es la macrofágica. En consecuencia y por hiperesplenismo surge un cuadro hematológico representado por pancitopenia especialmente leucopenia con neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Otros factores son apuntados para la interpretación de la anemia: la falta del factor de maduración de las células sanguíneas por hipoclorhidria; aumento del volumen plasmático por la gran esplenomegalia (anemia dilucional).

Puede ocurrir sangramiento por trombocitopenia, y por la alteración del endotelio capilar por el intenso parasitismo, por esto último inclusive existe la posibilidad de coagulación intravascular diseminada.

La disproteinemia hace que las pruebas de floculación del plasma se hagan positivas. La destrucción celular acarreada por los parásitos provoca fiebre con caída progresiva del estado general y adelgazamiento por compromiso del SFM y además de una disminución de la síntesis de albúmina y consecuente baja de las proteínas plasmáticas, en parte por causa de defectos de absorción o por pérdida, debido a los fenómenos inflamatorios catarrales de los intestinos.

El bloqueo progresivo del SFM disminuye las defensas del organismo parasitado haciendo a los pacientes muy sensibles a infecciones bacterianas y micóticas de los aparatos respiratorio y digestivo.

## INMUNOPATOLOGIA

La incapacidad del huésped de controlar la infección, ocurre en virtud de dos factores principales: el grado de virulencia del parásito, el cual depende de su capacidad de evadir la destrucción por los macrófagos y de la ineficacia de la respuesta inmune, esta última manifiesta por la incapacidad de las células T para producir factores de activación de los macrófagos, tales como interleuquina 2 ( IL-2 ) e interferón gamma (  $INF\chi$  ) para la eliminación de los amastigotes intracelulares. Es decir la respuesta inmune protectora mediada por células Th1 está ausente.

La respuesta humoral está casi siempre elevada durante la enfermedad activa , al lado de los anticuerpos específicos para *Leishmania*. Existen altos niveles de inmunoglobulinas, los cuales reflejan la ocurrencia de una marcada respuesta policlonal de los linfocitos B del hospedero. Se producen de esta manera factores reumatoideos y complejos inmunes circulantes, lo que explicaría en parte la ocurrencia de anemia hemolítica inmune, glomerulonefritis y amiloidosis.

Las *Leishmanias* son capaces de inducir un aumento en la producción de factor de necrosis tumoral alfa (  $FNT\alpha$  ) por los macrófagos. El único estímulo no es el parásito, su penetración dentro del macrófago ayuda a explicar el elevado nivel del  $FNT\alpha$  en la leishmaniasis visceral. El  $INF\chi$  presenta un sinergismo con el  $FNT\alpha$  e inducen mecanismos efectores citotóxicos en los macrófagos; tales efectos llevan a la destrucción de

los macrófagos parasitados. El  $FNT\alpha$  tiene efectos catabólicos y anoréxicos, lo cual explica la caquexia que se presenta en los pacientes con leishmaniasis visceral en la fase final.

Los niveles elevados de  $FNT\alpha$  son un marcador de actividad de la enfermedad. Después de la terapia efectiva estos niveles disminuyen o persisten elevados en enfermos refractarios a la terapia.

En años recientes, se ha reconocido la leishmaniasis visceral como una importante enfermedad oportunista en personas con infección por el VIH, especialmente en España, Francia e Italia. En estos pacientes la actividad macrofágica está disminuída por la incapacidad de las células T para producir IL-2 e  $INF\chi$  para la eliminación de los amastigotes intracelulares. La presentación del antígeno a las células B por los macrófagos, una vez bloqueadas debido a la infección viral, pudiera explicar el alto porcentaje de pacientes coinfectados que no tienen anticuerpos anti- *Leishmania*. No se sabe si la inmunosupresión provoca un desbalance entre el parásito y la respuesta inmunológica o si la infección por *Leishmania* activa el VIH.

La *L. donovani* parasita células del SFM (o SRE) en cualquier parte del cuerpo; es encontrada en gran cantidad en-aquellos órganos que son particular-mente ricos en este tejido y su presencia lleva a la proliferación masiva de células de tipo mecrófagos, con poca o ninguna respuesta linfocítica. En el bazo tanto las células de revestimiento de los senos venosos como de los cordones esplénicos aparecen distendidas por numerosos parásitos. En el centro de los folículos linfoides, también se ven células parasitadas.

En el hígado son las células de Kupffer y algunos macrófagos localizados en los espacios porta que contienen los

parásitos. Ocasionalmente las células parenquimatosas están parasitadas. En casos crónicos no tratados hay degeneración celular no parenquimatosa, la cual puede ser seguida después de años por fibrosis y aun cirrosis con evidencia clínica y bioquímica de disfunción hepática, pero ésta probablemente es causada por cambios nutricionales y no directamente por la acción del parásito. Esta formación de tejido fibrótico no es el cuadro histológico típico del Kala-azar y posteriormente, el hígado y el bazo retornan al tamaño y estructura histológica normal después de tratamiento efectivo.

La médula ósea está infiltrada con macrófagos parasitados. La eritropoyesis y granulopoyesis son normales en los estadios tempranos de la enfermedad pero luego pueden estar deprimidos. Ciertos cambios ocurren en sangre periférica. Hay una leucopenia por debajo de 4.000/mm<sup>3</sup>, debido a una marcada disminución de los granulocitos neutrófilos con una linfomonocitosis relativa. La neutropenia en los últimos estadios de la enfermedad, puede llevar a una agranulocitosis total y ésto es seguido por complicaciones de tipo infeccioso, sobre todo en aparato respiratorio y digestivo que resultan fatales. Los eosinófilos en general están ausentes y cuando presentes, no sobrepasan el 2%; aun cuando en la médula ósea puede observarse eosinofilia. Hay una anemia progresiva, los glóbulos rojos (GR) pueden llegar a disminuir hasta 2 y 3 millones/mm<sup>3</sup>. La anemia puede ser normocítica, normocrómica, pero también, puede ser macrocítica; los normoblastos son inusuales en sangre periférica. La fragilidad ósmótica de los GR está incrementada, hay reticulocitosis moderada. El conteo de plaquetas está reducido, usualmente por debajo de 200.000/mm<sup>3</sup>. La velocidad de sedimentación globular (VSG) está siempre acelerada.

Los ganglios linfáticos, el tejido linfoidal de la nasofaringe e intestino aumentan y los macrófagos contienen parásitos.

Además pueden encontrarse macrófagos parasitados en pulmones, tejido intersticial del testículo, en la dermis y en el revestimiento de los sinusoides de las suprarrenales.

Las proteínas plasmáticas totales pueden estar bajas o aumentadas, hay hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia, inversión del índice albúmina/globulina. La hipergammaglobulinemia provee la base para que la formol-gel y otras pruebas de floculación del plasma, estén positivas.

Las Inmunoglobulinas y el complemento se depositan en la membrana basal del glomérulo. En casos fatales hay engrosamiento del mesangio glomerular. En casos crónicos puede desarrollarse amiloidosis secundaria en el tejido conjuntivo de varios órganos.

La piel, aunque normal en apariencia contiene muchos parásitos intracelulares. En la leishmaniasis dérmica post Kala-azar, hay infiltración variable con linfocitos, histiocitos y parásitos.

## CLINICA

El periodo de incubación del kala-azar varía grandemente. Períodos tan cortos como 2 semanas y tan largos como 18 meses han sido registrados. El periodo promedio es entre 3 y 6 meses después de la infección, pero algunas veces puede ser entre 1 y 2 años.

Aunque el inicio comúnmente es insidioso, en algunos casos es agudo y simula el comienzo de una enteritis o de una malaria.

En sus estadios tempranos el kala-azar no es fácil diagnosticar cuando su presencia no se sospecha.

La enfermedad comienza con fiebre, la cual, puede ser intermitente, remitente (recurrir irregularmente) o continua; un carácter peculiar de ella, es que el paciente raramente está postrado y no sufre de los síntomas subjetivos de la fiebre; se mantiene generalmente por largo tiempo: semanas a meses. El delirio, aun en los últimos estadios de la enfermedad, es inusual.

En cerca de 80% de los casos, la fiebre eventualmente desarrolla un patrón característico con doble elevación diaria, alcanzando 38°C a 40°C y puede ser ondulante como en la Brucelosis. Estos períodos febriles pueden durar desde algunos días a pocas semanas; pueden ser seguidos por períodos de apirexia también de duración irregular.

Los signos físicos más notables son: aumento progresivo del bazo y en una extensión menor, del hígado. El bazo usualmente crece progresivamente en sentido vertical u oblicuo y llegar en casos extremos hasta la fosa ilíaca derecha. A la palpación, el bazo es de consistencia aumentada y no doloroso, a menos que haya infarto subcapsular.

El hígado crece en menor proporción y más lentamente, pero comúnmente alcanza la media de la línea que va desde el reborde costal derecho al ombligo; es de borde fino, firme y no doloroso.

Linfadenopatía generalizada es común en pacientes del Mediterráneo, África o Asia pero no es una forma de la enfermedad en otras partes. Casi siempre hay polimicroadenopatías, mas comúnmente cervicales e inguinales.

Aunque el apetito generalmente es bueno hay adelgazamiento progresivo,

en el tiempo el paciente está emaciado, con un abdomen protuberante debido a la hepato-esplenomegalia.

La piel es seca y áspera. La palidez es consecuencia de la anemia, se intensifica con la evolución de la enfermedad. La hiperpigmentación de manos, pies y abdomen que dió origen en la India, a la denominación de Kala-azar (esto es fiebre negra), no es frecuente. algunas veces hay ictericia especialmente en el periodo final de la enfermedad. El pelo se torna seco, sin brillo y quebradizo.

Los pulmones están invariablemente comprometidos. Una tos irritativa es usual. Bronconeumonía y complicaciones debidas a infecciones sobreañadidas son comunes; ellas son probablemente atribuidas a resistencia disminuida a la infección debido a la leucopenia.

Diarrea y disentería son también comunes; es probable que éstas resulten de susceptibilidad incrementada a infección secundaria y no por invasión masiva de los tejidos de la pared intestinal por parásitos.

Son frecuentes las hemorragias que aparecen en las diversas fases de la enfermedad: epistaxis, gingivorragias, púrpura, hemorragias intestinales.

En la fase final, el paciente se encuentra caquético, surgen con frecuencia edemas en los miembros inferiores y a veces ascitis.

En pacientes con infección concurrente por el VIH, la clínica es la misma que en la leishmaniasis visceral convencional, puede ser la primera enfermedad oportunista en un paciente infectado previamente por VIH asintomático o puede ocurrir en los estadios avanzados del SIDA. En otros, se presenta más



bien en forma atípica, siguiendo un curso recurrente o tórpido.

Las recaídas son frecuentes aun en aquellos pacientes que han sido correctamente tratados. Hay recaídas tan comunes como las causadas por otro microorganismo oportunista y el cuadro hematológico que los acompaña puede disimular la leishmaniasis.

La mayor parte de las infecciones generalizadas en los pacientes coinfectados por el VIH, son ocasionadas por especies de *Leishmanias* originalmente causantes de infección cutánea o mucocutánea (*L. trópica*, en el caso de Europa y *L. braziliensis* o *L. mexicana*, en el caso del nuevo mundo).

Recientemente, un inusual síndrome viscerotrópico debido a *L. trópica* ha sido observado en soldados americanos estacionados en una zona de alta endemicidad de Africa. Los síntomas incluyeron febrícula, malestar, fatiga y en algunos casos, diarrea. Ninguno desarrolló un Kala-azar típico.

## COMPLICACIONES Y PRONOSTICO

Las infecciones intercurrentes son la causa de la muerte en el 90% de los casos.

Las más comunes son: úlceras necróticas de la boca, neumonía, tuberculosis pulmonar, disentería bacilar y en Africa se describe, brucelosis.

Hemorragias gastrointestinales masivas ocurren en 1 a 2%. En los casos graves aparecen también las complicaciones dependientes de avitaminosis, desnutrición y deshidratación.

Un 75 a 90% de los pacientes con enfermedad establecida, no tratados mueren. Los tratados se recuperan

completamente. La mortalidad de pacientes con enfermedad avanzada tratados con dificultad está sobre el 25%.

Signos de mal pronóstico incluyen emaciación extrema y toxemia, agranulocitosis y la ausencia de linfocitosis.

## SECUELAS

Una pequeña proporción de pacientes recuperados desarrollan cirrosis posteriormente. Otra porción puede recaer, pero la gran mayoría se recupera completamente, adquiriendo inmunidad para la reinfección probablemente de por vida.

**Leishmaniasis Dérmica Post Kala-azar:**  
Cerca del 20% de los pacientes en la India, desarrollan de 1 a 2 años después de curados por tratamiento específico, lesiones de la piel las cuales contienen gran número de parásitos. Se desarrollan lentamente y pueden permanecer por varios años. En Africa la erupción se desarrolla en 2% de los casos usualmente durante el tratamiento y no persiste.

Comúnmente se inicia como máculas hipopigmentadas o eritematosas en la cara y algunas veces en los brazos, piernas y tronco. En la cara la erupción se hace gradualmente papular o nodular, especialmente en la frente, las mejillas y lóbulos de las orejas recordando la lepra lepromatosa. En 25% de los casos, las lesiones se resuelven espontáneamente.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico clínico diferencial debe ser hecho con varias entidades, pues tanto las enfermedades agudas como las crónicas y hasta las neoplásicas pueden presentar en sus períodos evolutivos, cuadros clínicos semejantes

bajo varios aspectos al Kala-azar. Estas enfermedades son principalmente: Malaria, Esquistosomiasis mansoni, en su forma toxémica y hepatoesplénica, Enfermedad de Chagas en su forma aguda, Toxoplasmosis, Fiebre Tifoidea, Brucelosis, Tuberculosis miliar, Mononucleosis infecciosa, Hepatitis viral con cirrosis postnecrótica, Histoplasmosis sistémica, Paracoccidioidomicosis, Leucemias, Linfomas, Síndrome hemofagocitario asociado a virus o tuberculosis, reticuloendoteliosis, septicemias incluyendo la Endocarditis bacteriana.

## DIAGNÓSTICO

El Kala-azar se sospecha por los antecedentes epidemiológicos (enfermos provenientes de zonas endémicas de la protozoosis) y síntomas presentados por el paciente (proceso febril de evolución prolongada, acompañado de hepatoesplenomegalia, anemia con leucopenia, neutropenia, linfomonocitosis relativa, trombocitopenia, hiperglobulinemia y enflaquecimiento progresivo); pero tiene que ser confirmada demostrando la presencia de la *L. donovani* o indirectamente mediante cambios inmunológicos característicos (reacciones humorales).

### Métodos Directos :

#### Diagnóstico Parasitológico :

La presencia de la *L. donovani* puede ser comprobada en los órganos o tejidos donde ella se encuentra con mayor frecuencia, es la única manera indiscutible de diagnosticar el Kala-azar. La frecuencia del encuentro del parásito en tales órganos es el siguiente: bazo (95 a 97%), médula ósea (90%), hígado (75%), ganglios linfáticos (64%), la búsqueda en piel, sangre y mucosa nasal no es usada entre nosotros ya que la posibilidad de encontrarla en estos tejidos es muy pequeña.

La punción-aspiración de la médula ósea es el método de elección, debido a su fácil técnica y ausencia de riesgo. Se prefiere practicarla previa antisepsia y anestesia local, en la espina ilíaca postero-superior en adultos y niños mayores de 2 años. En menores de 2 años se realiza en la región supero-interna de la tibia.

Con el material obtenido se procede de la siguiente manera:

1) Se preparan extendidos que se colorean con Giemsa o Wright. Examinados con objetivo de inmersión, se observan amastigotas dentro de macrófagos o extracelulares por ruptura de ellos al preparar el extendido, con citoplasma azul claro, núcleo grande de color rojo y blefaroplasto en forma de un punto o de bastón de color violeta oscuro. deben diferenciarse de las plaquetas.

2) Se siembra en medios apropiados, más frecuentemente NNN (Novy-MacNeal-Nicolle) constituido de agar y sangre desfibrinada de conejo. Se conservan a temperatura de 22 a 25°C y se examina el líquido sobrenadante con intervalos de 2 semanas. Las *Leishmanias* se transforman en el medio artificial en promastigotas.

3) Inoculación de animales sensibles: método de gran utilidad, especialmente cuando los otros han fallado. Tiene la dificultad que requiere tiempo y es laborioso. El animal más usado es el hamster, al cual se le inocula por vía intraperitoneal el material a investigar; se sacrifica a los 30 ó 40 días y se hace frotis por aposición de bazo e hígado, en los cuales debemos observar la *L. donovani*, en su forma amastigota.

En los últimos años se ha utilizado para el diagnóstico del Kala-azar sintomático, la reacción en cadena de polimerasa (RCP o PCR) usando sangre periférica

o aspirados de tejidos, mediante la extracción del ADN para identificación taxonómica del parásito. Este procedimiento provee un diagnóstico parasitológico fácil, altamente sensible y específico, antes de la terapia y después de ella, reduciendo así la necesidad de practicar exámenes invasivos.

En la coinfección con el VIH, en la cual las pruebas serológicas no permiten demostrar anticuerpos anti-*Leishmania* en muchos pacientes, puede utilizarse este método.

#### Métodos Indirectos :

##### Electroforesis de proteínas :

Revela elevación acentuada de la fracción IgG de las globulinas y disminución de la albúmina. La IgM aumenta ligeramente en algunos casos, pero esto es transitorio. Las proteínas séricas totales aumentan inclusive hasta cifras de 10gr/dl.

##### Alteraciones hematológicas :

En la casi totalidad de los casos ocurre : anemia, leucopenia con neutopenia , eosinopenia, linfomonocitosis relativa y trombocitopenia.

##### Formol-gelificación de Napier :

Se realiza fácilmente por adición en un tubo de ensayo, de 2 gotas de formalina(al 35%) a 1ml de suero del paciente sospechoso. Cuando es positiva, ocurre opacificación y gelificación del suero en el transcurso de 1 y 24 horas después.

Se comprueba que en casos de Kala-azar de más de 3 meses de evolución, la formol-gelificación es positiva en 1 hora. Esta a pesar de ser muy sencilla, no es específica ya que se basa en el aumento de las gammaglobulinas. Representa una prueba de orientación útil sobretodo en el medio rural.

Las pruebas de funcionalismo hepático como las transaminasas pueden aumentar discretamente o encontrarse dentro de los límites superiores de la normalidad. La cifra de bilirrubina aumenta a expensas de la bilirrubina indirecta.

#### Pruebas Inmunológicas :

Varias pruebas han sido usadas para detectar anticuerpos anti-*Leishmania*.

Las pruebas de Inmunoensayo enzimático (ELISA) e Inmuno-florescencia Indirecta(IFI) han sido las más ampliamente usadas.

En Venezuela se usa la Contra-inmunolectroforesis, una prueba de gran sencillez, altamente específica y sensible para detectar anticuerpos anti-*L. donovani*. En pacientes con infección por VIH, los anticuerpos anti-*Leishmania* pueden no ser detectados.

## **TRATAMIENTO**

Los compuestos antimoniales penta-valentes son las drogas de elección para el tratamiento del Kala-azar.

De las preparaciones accesibles contamos con el Antimoniato de N-metilglucamina, Glucantime®. Se presenta en ampollas de 1,5 gr en solución de 5 ml.

Dosis: 50-100mg/Kg/d, lo cual corresponde a 20mg/Kg/d de antimonio administrada por vía intramuscular profunda o intravenosa lenta durante 10-12 días.

No sobrepasar la dosis de 6gr por día en un adulto de más de 60Kg.

El tratamiento se repite de acuerdo a la tolerancia con intervalos de 1 ó 2 semanas de descanso hasta la curación clínica general , esta se consigue generalmente con 2 series.

El antimonio de esta solución se excreta lentamente por la orina, de tal manera que existe toxicidad acumulativa. Sin embargo los efectos colaterales son raros, entre ellos se describen :anorexia, náuseas, vómitos, malestar, mialgias, cefalea, letargia, urticaria, bradicardia y cambios electrocardiográficos como son : inversión de la onda T, aumento de la onda P e intervalo QT prolongado, extrasístoles; pueden ser acompañados por un aumento de las transaminasas por cierto grado de hipofunción hepática. Un efecto tóxico reportado menos frecuentemente es disfunción tubular renal.

No se sabe exactamente como el antimonio destruye las Leishmanias, esta droga actúa sobre las formas amastigotas. Se habla de la posibilidad de un mecanismo estimulogénico del antimonio sobre el SFM. Existe además la hipótesis que tanto los liposomas como el parásito, son englobados por la misma célula, por lo tanto los liposomas pueden ser útiles como portadores de la droga, reduciendo la dosis necesaria para lograr la efectividad y disminuir los efectos tóxicos.

Antes de iniciar cada serie de tratamiento se deben practicar : hematología, ECG, descartar ña existencia de hepatopatía con determinación de transaminasas y evaluación renal con sedimento urinario, urea y creatinina.

Debe evitarse el uso de Glucantime® o administrarse con cuidado en pacientes con hepatitis y/o ictericia, nefritis y miocardiopatías.

La mayoría de los pacientes con Leishmaniasis visceral responden rápidamente al tratamiento con antimoniales. Un porcentaje variable de ellos pueden ser resistentes

probablemente por dosis o duración inadecuada del tratamiento.

La droga de segunda línea corrientemente accesible es la Anfotericina B. Se presenta en frasco - ampollas que contienen 50mg del antibiótico en forma de polvo liofilizado.

Dosis : Comenzar con una dosis inicial de 5 a 10 mg diluída en 100 a 150 ml de solución glucosada isotónica y administrar por infusión EV lentamente en 1 a 2 horas. Esta dosis por vez se aumenta gradual y rápidamente hasta alcanzar una dosis de 0,60 a 0,75 mg/Kg y esta se mantiene en forma interdiaria hasta lograr la cantidad total para la serie, de 1.500 a 3.000 mg. La duración del tratamiento depende de la respuesta . La gran mayoría de las veces es suficiente sólo una serie .

La eliminación de la anfotericina B por la orina , también es muy lenta y con tratamiento interdiario, persisten concentraciones sanguíneas de 0,5 - 2 mg/L

Los pacientes pueden presentar de inmediato escalofríos, fiebre y cefalea, malestar, pérdida del apetito, náuseas y vómitos. Para contrarrestar estos efectos se puede indicar estos efectos por un analgésico o un antihistamínico previo a la administración del tratamiento.

Es aconsejable antes de iniciar el tratamiento y luego semanalmente, practicar : hematología, determinación de urea y creatinina, pues es mielotóxica y nefrotóxica.

Recientes estudios sugieren que las preparaciones de Anfotericina B asociada a lípidos incluyendo la Anfotericina B liposomal y la Anfotericina B colesteroil, son efectivas y potencialmente menos tóxicas que la Anfotericina convencional, en el tratamiento de la leishmaniasis.

La combinación de  $\text{INF}\gamma$  y antimoniales pentavalentes ha sido utilizado para tratar a los pacientes que no responden a estos últimos o a los que recaen después del tratamiento y en número limitado de pacientes. En algunos pacientes con infección concurrente por el VIH, se ha asociado con éxito el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (Leucomax()) a los antimoniales pentavalentes, a fin de incrementar la capacidad de los macrófagos para destruir *L. donovani* y otras especies de *Leishmania*.

El Allopurinol ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de leishmaniasis experimental.

Ketoconazole e itraconazole también han sido usados en un limitado número de pacientes.

El tratamiento de soporte debe tratar de corregir las manifestaciones de la enfermedad, tales como la anemia, la desnutrición, hemorragias y además las interurrencias infecciosas y las parasitosis crónicas.

Un paciente con leishmaniasis visceral puede considerarse curado cuando la mejoría clínica se acompaña de la desaparición de parásitos en la médula ósea y los parámetros hematológicos regresan a la normalidad.

Las recaídas pueden aparecer hacia el tercer mes de finalizado el tratamiento. Los pacientes deben ser examinados mensualmente durante un año después del último curso del tratamiento. Las pruebas serológicas como la contra-inmunolectroforesis pueden hacerse negativas.

## **PROFILAXIIS**

Se hace en base a la ruptura de la cadena epidemiológica en uno o más de sus elementos : reservorios, vectores y ambiente.

Tratamiento de casos humanos, control de perros infectados , control del vector mediante la aplicación de insecticidas residuales . Otras medidas :control de perros domésticos, uso de repelentes y mosquiteros, alimentación adecuada y educación sanitaria de la población.

Cuadro 1.

Entidad Federal	1961-69(1)	1970-79(2)	1980-83(2)	1984-87(2)	1988-91(3)	1992-94(2)	TOTAL
SUCRE	6	191	39	64	55	13	368
GUÁRICO	53	1	0	9	9	25	97
ANZOÁTEGUI	3	32	13	11	0	0	59
LARA	15	8	3	0	7	25	58
COJEDES	24	0	6	3	6	3	42
ARAGUA	7	0	1	9	7	9	33
TRUJILLO	4	0	0	14	4	3	25
PORTUGUESA	19	0	0	0	2	1	22
CARABOBO	21	0	0	0	0	0	21
OTROS	22	0	0	2	5	5	39
<b>TOTAL</b>	<b>174</b>	<b>232</b>	<b>62</b>	<b>112</b>	<b>154</b>	<b>84</b>	<b>818</b>

**Fuentes:** (1) Torrealba, J.W. (1970). Tesis Doctoral. Valencia.

(2) García, L. & Rassi, E.(1970 - 1987). Archivo del Departamento de Dermatología Sanitaria, M.S.A.S. Caracas.

(3) Datos tabulados en el Departamento de Parasitología, Universidad de Carabobo (Valencia) a partir de comunicación personal de García, L. (1994) Departamento de Dermatología Sanitaria, M.S.A.S., Caracas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Al-Jurayyaan, N.A.M. et al. (1995). The haematological manifestations of visceral leishmaniasis in infancy and childhood. *J. Trop. Ped.*, **41**: 143 - 148.
- 2.- Alvar, J. 1994. Leishmaniasis and AIDS Co-infection : The Spanish Example *Parasitology Today*, **10** (4): 160-163
- 3.- Barral-Netto, M et al. 1991. Tumor necrosis factor (Cachectin) in human visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis.*, **163**: 853 - 857.
- 4.- Corbett, C.E.P. ; Duarte, M.I.S. and Bustamante, S.E. 1993. Regression of diffuse intralobular liver fibrosis associated with visceral Leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **49**(5) : 616 - 624.
- 5.- Davidson, R. N. and Croft, S.L. 1993. Recent advances in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **87** : 130 -131.
- 6.- De Górgolas, M. ; Castrillo, J.M. and Fernández G., M. L. 1993. Visceral leishmaniasis in patients with AIDS : Report of three cases treated . *Clin. Infect. Dis.* **17** : 56 - 8
- 7.- Hernández, D. ; Rodríguez, N. ; García, L. and Convit, J. 1993. *L. braziliensis* causing visceral leishmaniasis in a patient with human immunodeficiency virus infection, identified with the aid of the polymerase chain reaction. *Trans. R. Trop. Med. Hyg.*, **87**: 627 - 628.
- 8.- Kager, P.A. , et al. 1981. Allopurinol in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **75** (4) : 556 - 559.
- 9.- Martins, J. ; Alencar, J. ; Magalhaes, V. 1965. The anemia of Kala-azar. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, **7** : 47 - 64.
- 10.- Mathis, A. & Deplazes, P. 1995. PCR in vitro cultivation for detection of *Leishmania* spp. in diagnostic samples from humans and dogs. *J. Clin. Microbiology*, 1145 - 1149.
- 11.- Nuzum, E. et al .1995. Diagnosis of symptomatic visceral leishmaniasis by use of the polymerase chain reaction on patient blood. *J. Infect. Dis.* **171** : 751 -4.
- 12.- Olliaro, P.L. and Bryceson, A.D.M. 1993. Practical Progress and New Drugs for changing patterns of leishmaniasis. *Parasitology Today*, **9**(9) : 323 - 328.
- 13.- Pearson, R. ; De Queiroz, A. *Leishmania* species: visceral (Kala - azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. In : Mandel, G.L. ; Bennett J.E. and Dolin, R. ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Edition. New York, Churchill Livingstone 1994. pp.2428 - 2441.
- 14.- Pifano, F. 1954. Estado actual del Kala-azar en Venezuela. *Arch. Venezol. Patol. Trop. y Parasit. Med.*, **2** (2) :213 - 219.

15.- Rodríguez, A. 1976. Revisión de los procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la leishmaniasis visceral. Re. Inst. Nac. Hig., **9**(3): 239 - 248.

16.- Torrealba, J. W. 1970. Observaciones sobre diagnóstico, terapéutica y evolución de la leishmaniasis visceral humana y canina. Tesis de Ascenso.

17.- Report of a WHO Expert Committee, 1984. The leishmaniases.