



LEISHMANIASIS VISCERAL NIÑOS ARGENTINA



- Dra Arce Liliana
 - Hospital Fernando Barreyro Posadas Misiones
-

Leishmaniasis



- Enfermedades causantes por distintos tipos de parásitos **familia tripanosomatidae, del género leishmania** transmitida al hombre por insectos llamados flebótomos (vectores)
- *Los flebótomos difieren de acuerdo a la especie de Leishmania*

**LEISHMANIASIS VISCERAL
ZONOSIS GRAVE -ENFERMEDAD DE LA POBREZA- DESATENDIDA(ONU 2011)**

Especies de *Leishmania* Causando Enfermedad en Humanos

OPS Medellín 2008

Familia

Trypanosomatidae

Género

Leishmania

En América

Subgénero

Viannia

Leishmania

Complejo

L. braziliensis

L. guyanensis

L. mexicana

L. donovani

L. tropica

L. major

L. aethiopic

Especies

L. braziliensis

L. guyanensis

L. mexicana

L. donovani

L. tropica

L. major

L. aethiopic

L. peruviana

L. panamensis

L. amazonensis

L. chagasi

L. killicki

L. lainsoni

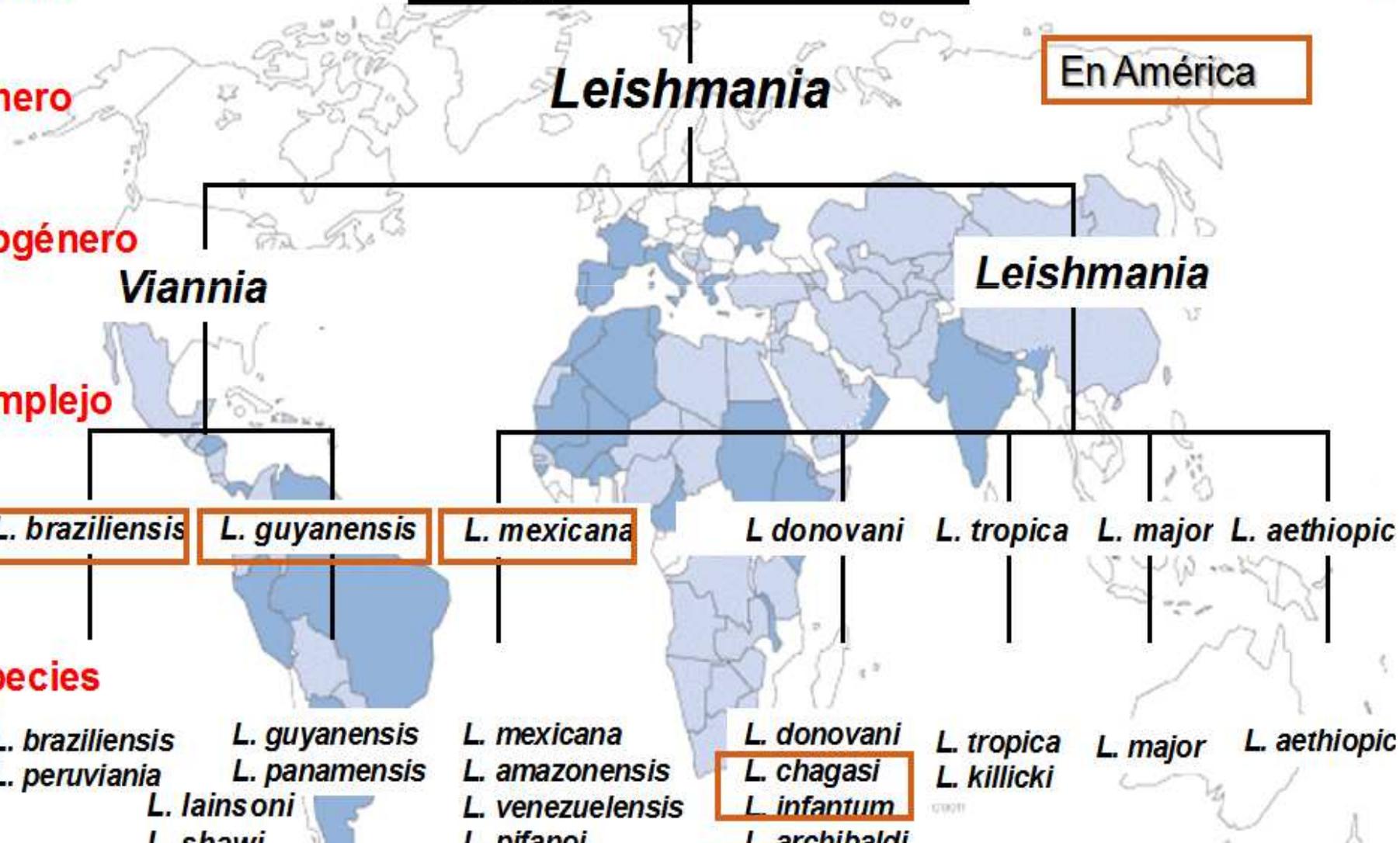
L. venezuelensis

L. infantum

L. shawi

L. nifanoi

L. archibaldi



FORMAS CLINICAS DE LEISHMANIASIS

CUTANEA (LC)



MUCO-CUTANEA (LMC)



DERMICA POST KALA-AZAR



NO EN AMÉRICA

VISCERAL



Distribución

La Leishmaniasis es endémica en 88 países de 4 continentes.

Más del 90% de la **leishmaniasis cutánea** ocurre en Algeria, Etiopia, Sudan, Irán, Afganistán, Siria, Arabia Saudita, Brasil y Perú.

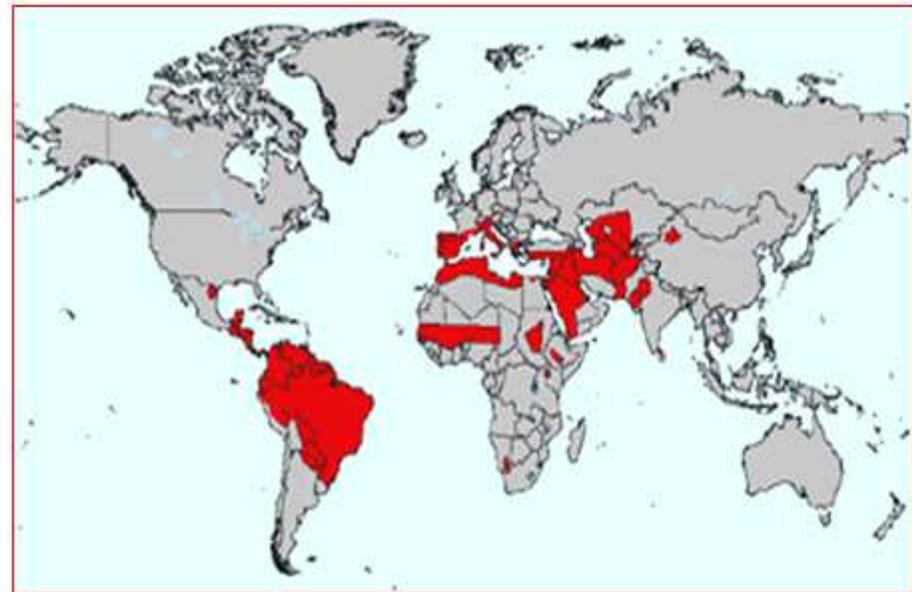
Más del 90 % de los casos de **leishmaniasis visceral** ocurren en Nepal Bangladesh, India, Sudán, Etiopia y Brasil.



Distribución mundial de la **leishmaniasis cutánea**.

1 500 000 casos/año

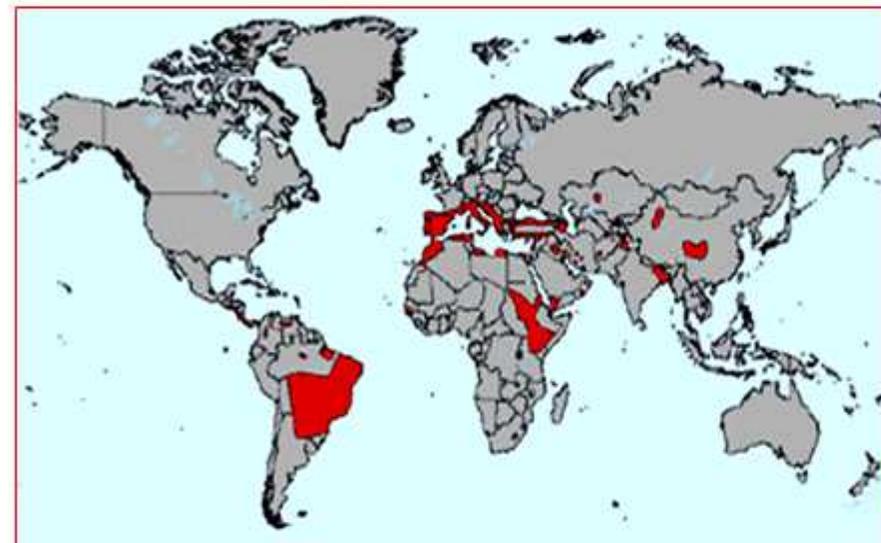
(Area endémica Arg.: Salta, Chaco, Jujuy, Catamarca, Tucumán, Formosa, Santiago, Corrientes y Misiones)



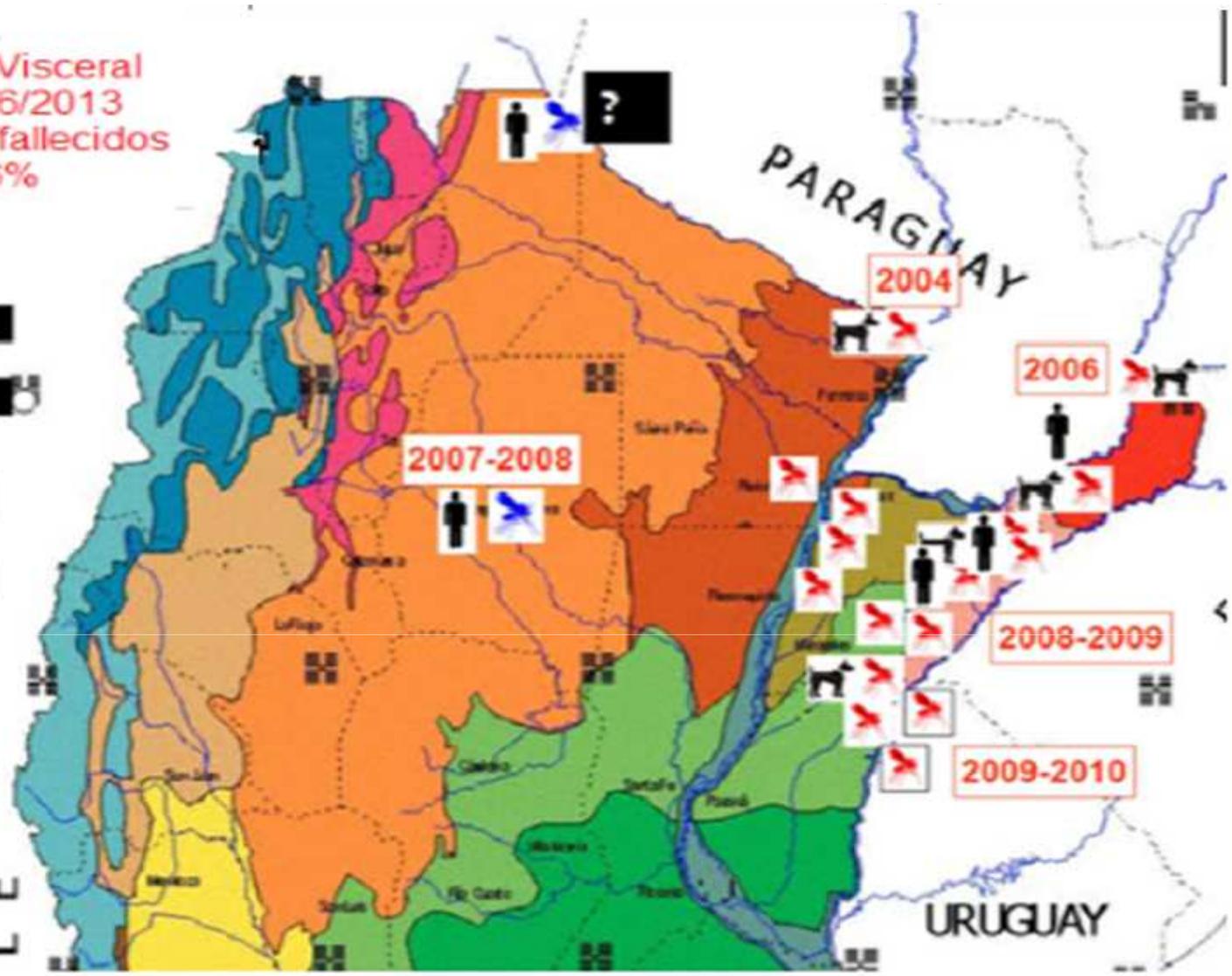
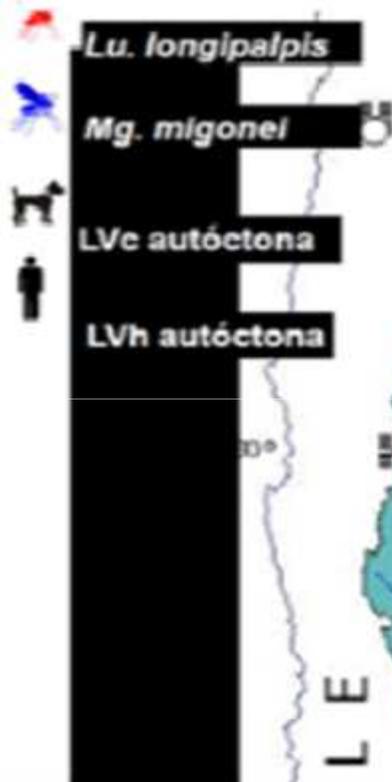
Distribución mundial de la **leishmaniasis visceral**.

500 000 casos/año

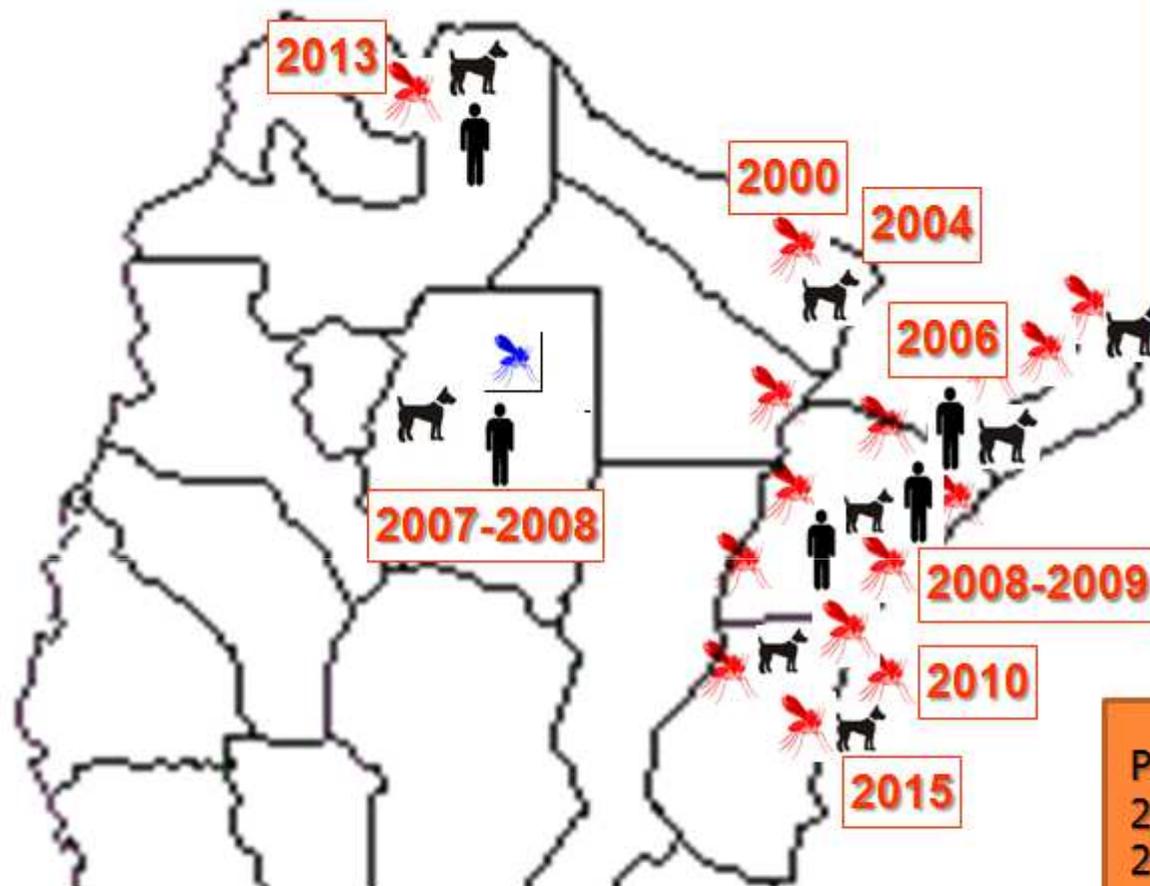
(Salta, Stgo del Estero, Misiones, Corrientes)



Leishmaniasis Visceral
Argentina 2006/2013
113 casos 12 fallecidos
mortalidad 10,6%



Fuente: O.D Salomón Programa Nacional de Leishmaniasis Ministerio de Salud Nación



2000 Primeras citas de presencia del vector (Formosa)

2004 LVC

2006 LVH Posadas Misiones

2008-2009 LVH y LVC. Corrientes

2010 Salto R. O. Uruguay

2013 LVH y LVC. Salta.

2015, LVC. Concordia, Entre Ríos

 *Mg. migonei*

 *Lu. longipalpis*

 LV humana

 LV canina

País: 154 casos LVH **acumulados** 2000-2015.

2015: +3 hasta S.E. 18 + 1 S.E. 20

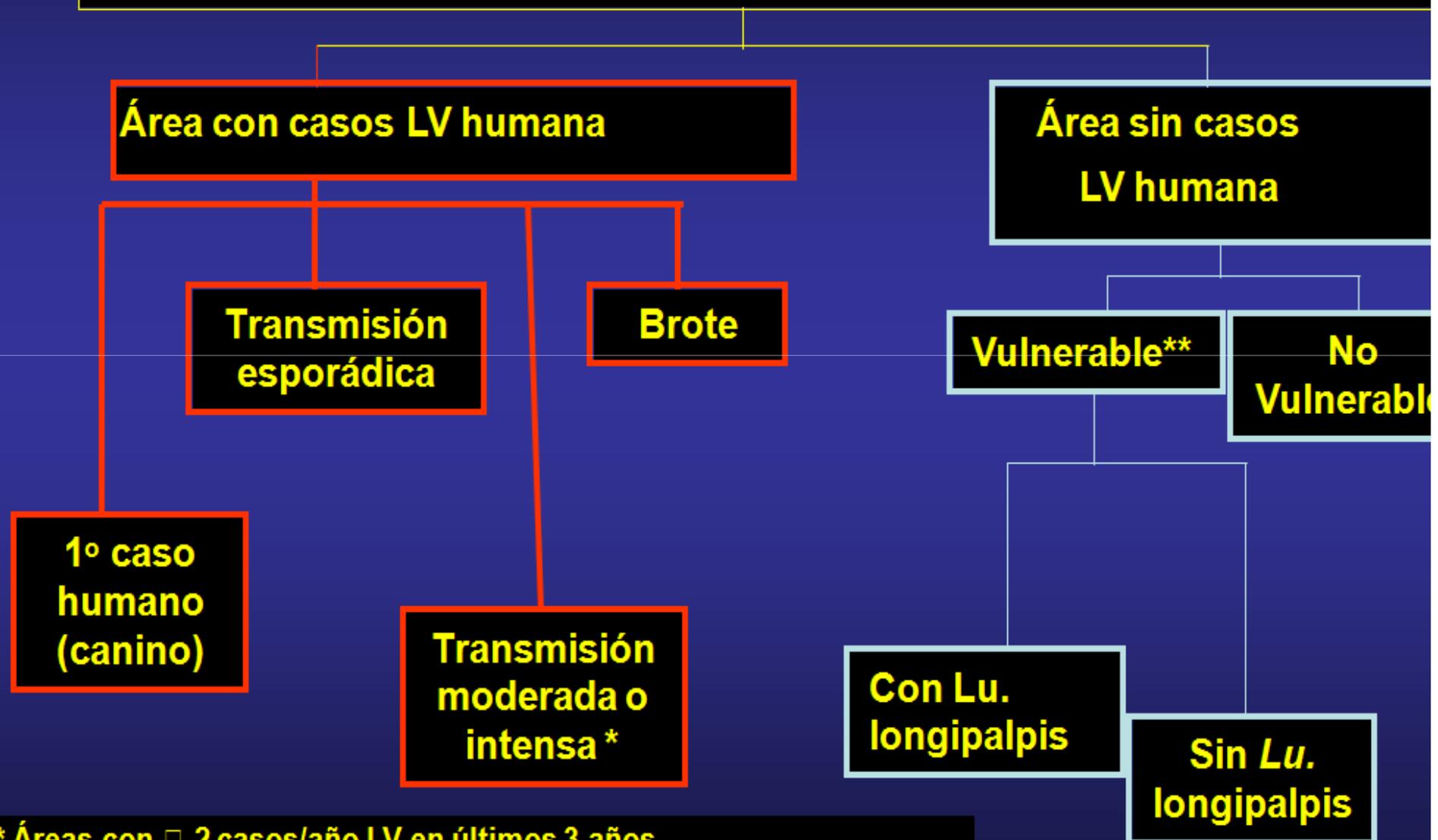
LV. Distribución de *vectores* y secuencia de casos

Oscar D Salomón, Yester Basmajdian, M Soledad Fernández, M Soledad Santini (2011) *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 106(3): 381-382.

Salomón OD, Fernández M S, Santini MS, Saavedra S, Montiel N, Ramos MA, Rosa JR, Szelag E A, Martínez MF.

Leishmaniasis Visceral

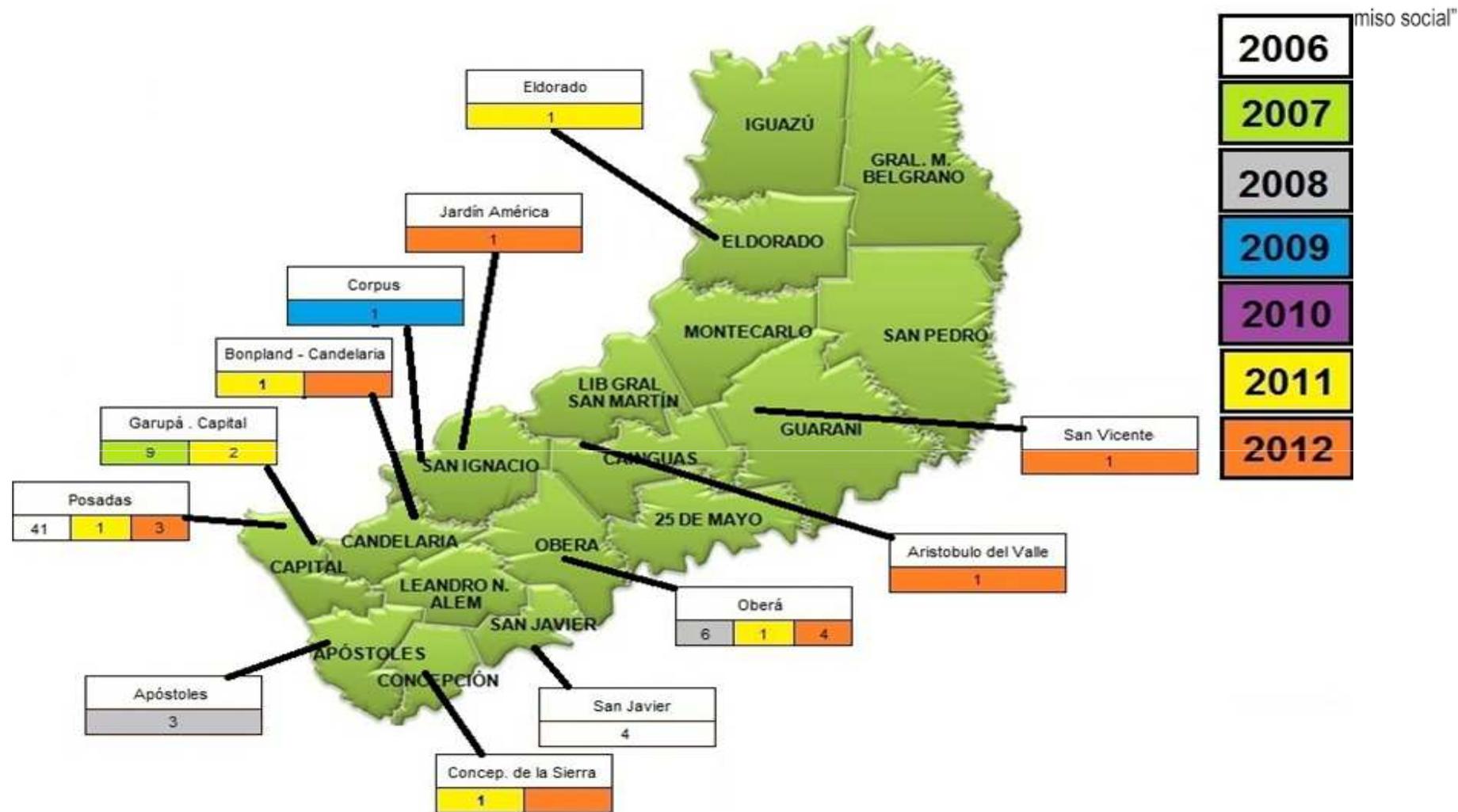
Clasificación de áreas según perfil de transmisión



* Áreas con \geq 2 casos/año LV en últimos 3 años

** Contiguas, con tránsito intenso con áreas con LV, o con LV canina

Misiones casos L.V. (2006/2012)



Los casos avanzan del sur de la provincia al norte

Ministerio de Salud Misiones IES

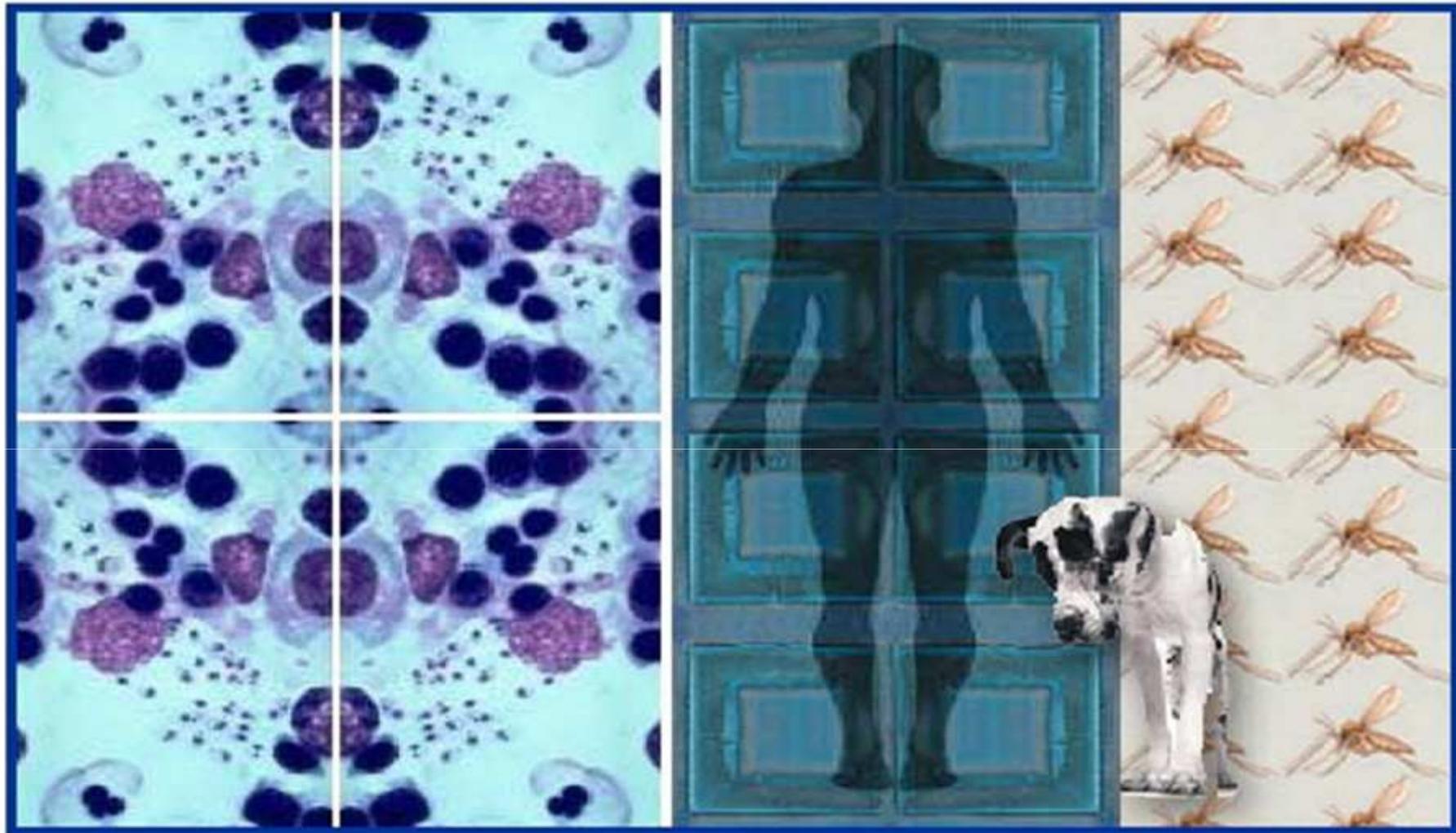
En la SE 05 no se han notificados un nuevos casos de LV.



AÑOS	CASOS
2006	2
2007	13
2008	19
2009	18
2010	15
2011	11
2012	16
2013	5
2014	8
2015	2
2016	7

Total:116 /43:pediátricos fallecidos 13: 11.2% fuente :Ministerio de Salud Misiones Epidemiología
IES

Leishmaniasis Visceral- Ciclo Urbano



Leishmania infantum

Huésped

Reservorio Vector

Leishmaniasis Visceral en Argentina

AGENTE ETIOLÓGICO: ***Leishmania infantum-chagasi***



VECTOR: *Lutzomyia longipalpis*
Lutzomyia migonei
Lutzomyia cortelezzi



RESERVORIO
perro
sintomático
asintomático



Huésped



Migración: urbanización desorganizada



DE DIA EN SITIOS DE REPOSO



HEMATOFAGIA NOCTURNA



PHLEBOTOMINAE



**LARVAS I-IV
TERRESTRES**



VECTORES

Leishmaniasis Tegumentaria Americana (Leishmaniasis cutánea)

- *Lutzomyia whitmani*,
 - *Nyssomyia neivai*,
 - *Lutzomyia migonei*,
 - *L. intermedia*,
- ...entre otras.

Leishmaniasis visceral

- *Lutzomyia longipalpis*

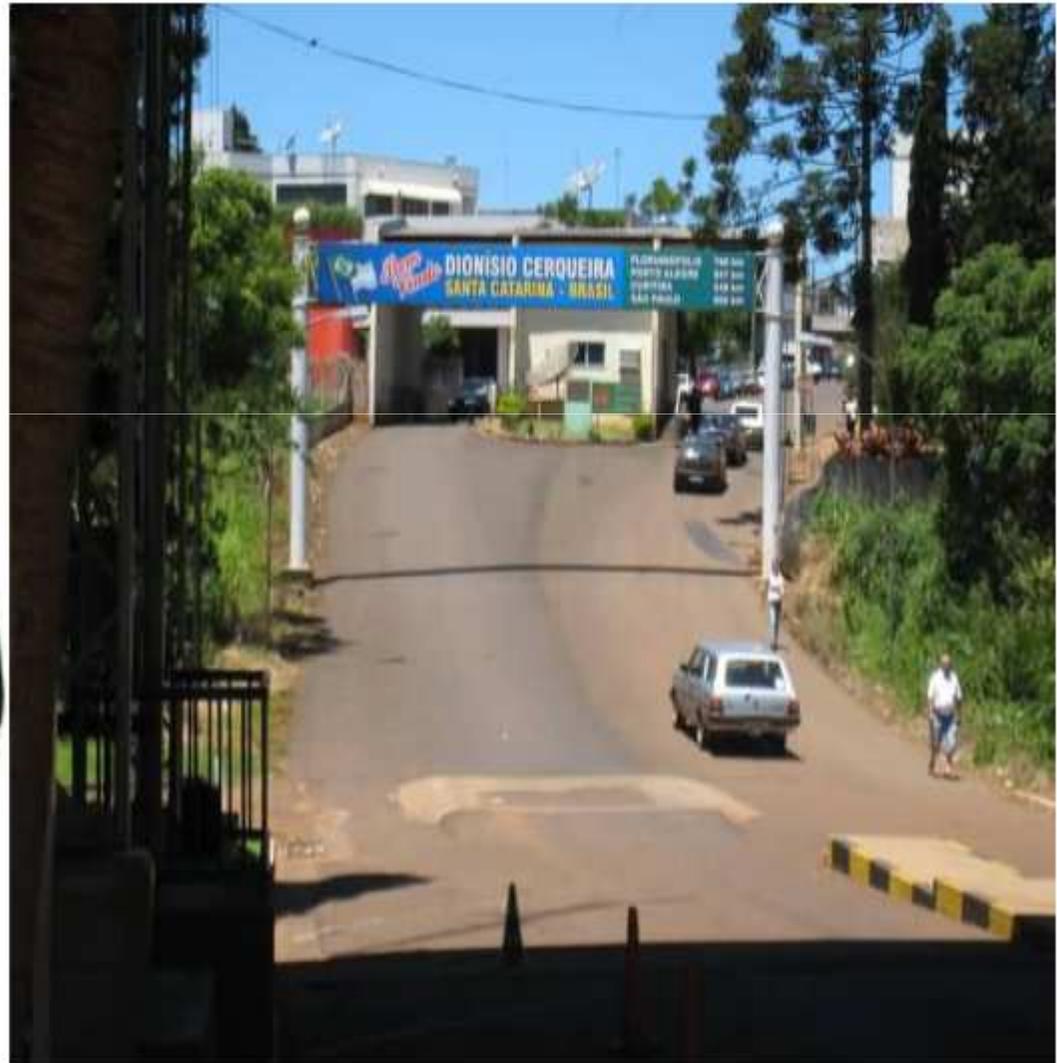


Tenencia responsable de mascota



Tránsito y tráfico perros Fronteras

social"

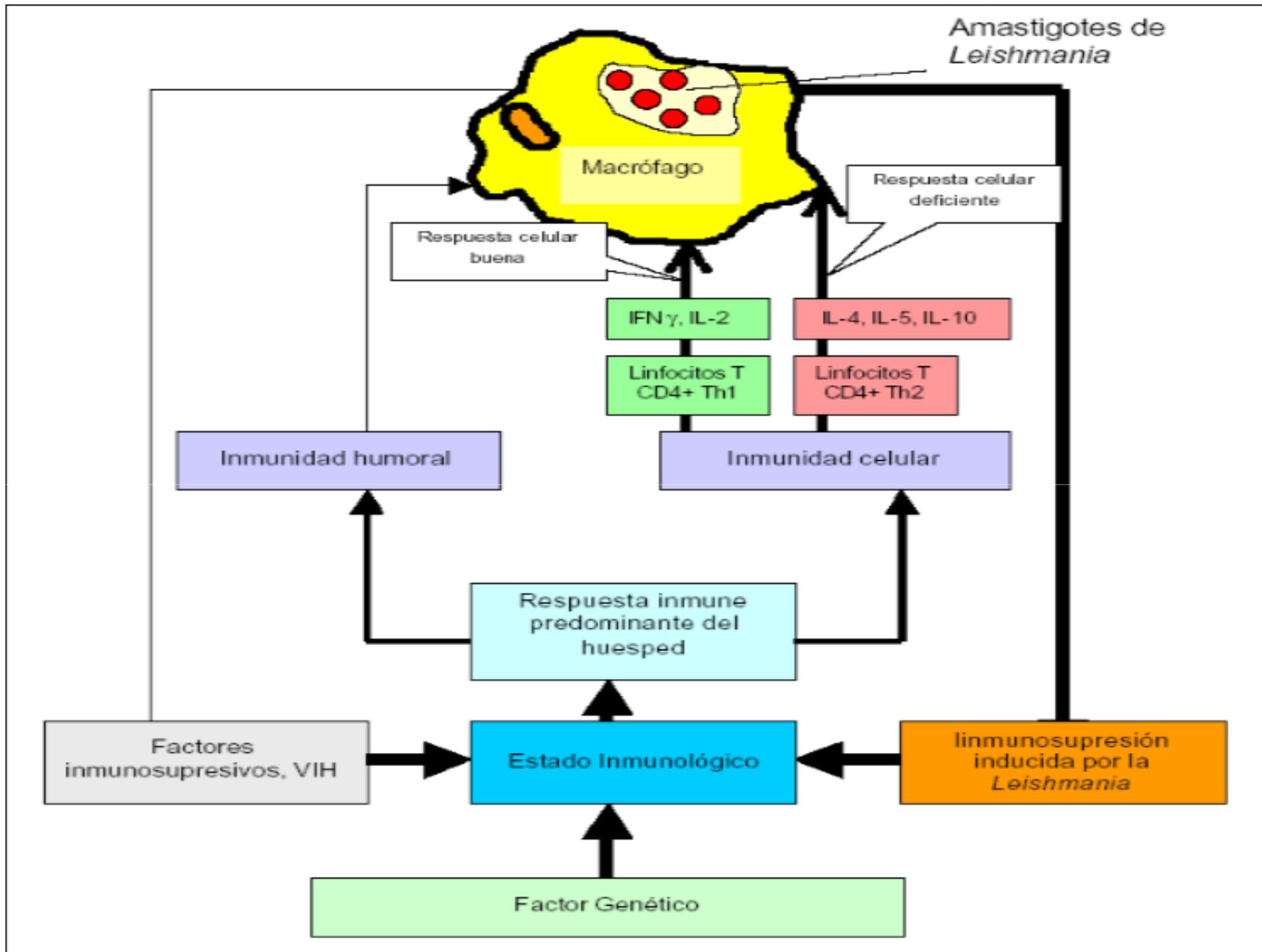


Caso sospechoso:

Toda persona que proviene de un área endémica o de otra donde esté ocurriendo un brote y presenta **fiebre de más de 2 semanas de duración, con o sin otras manifestaciones clínicas.**

Caso confirmado:

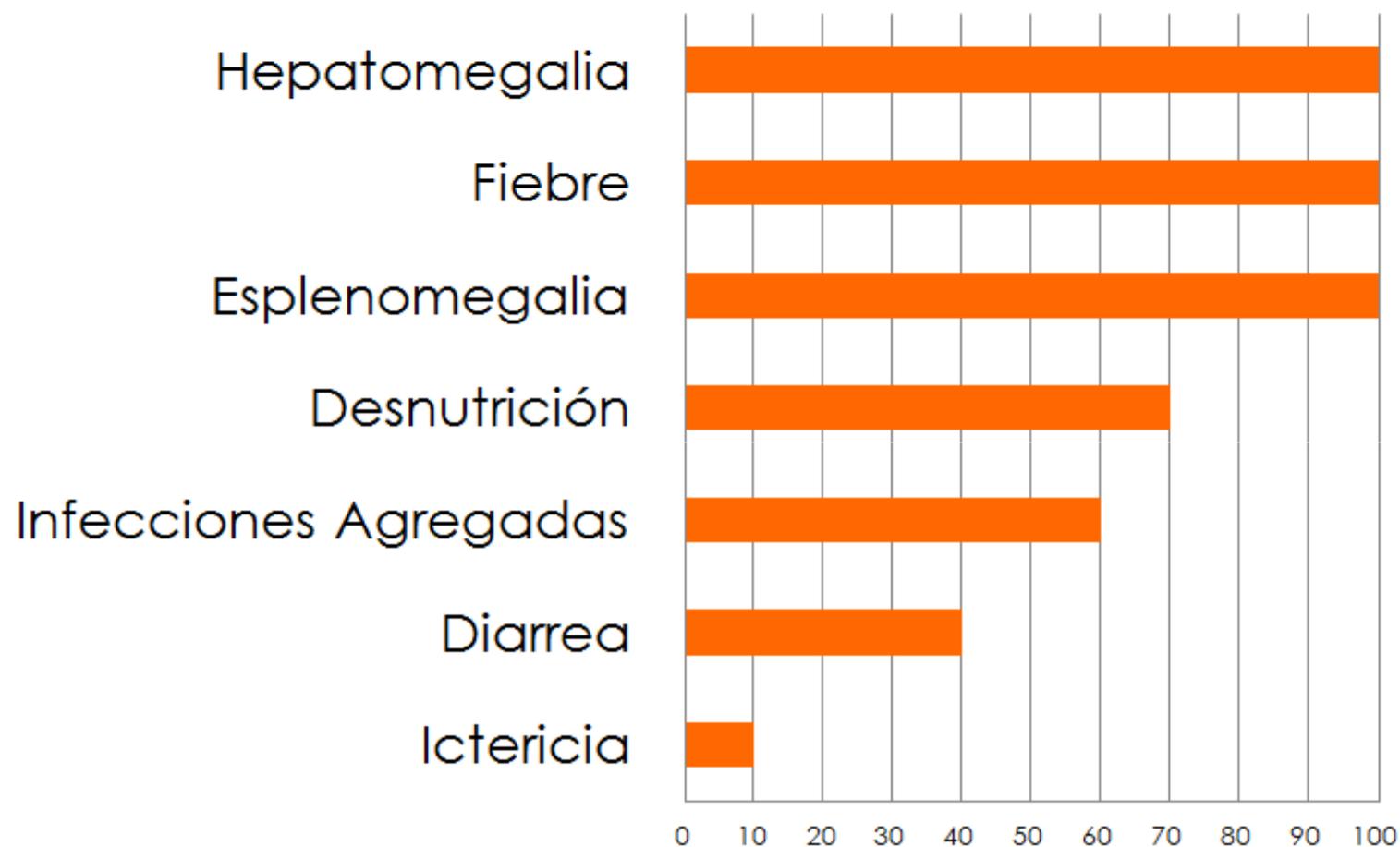
Toda persona que presenta signos clínicos con confirmación parasitológica. En casos de leishmaniasis visceral puede usarse serología específica (rk 39) como método de diagnóstico.



PRESENTACIÓN CLÍNICA

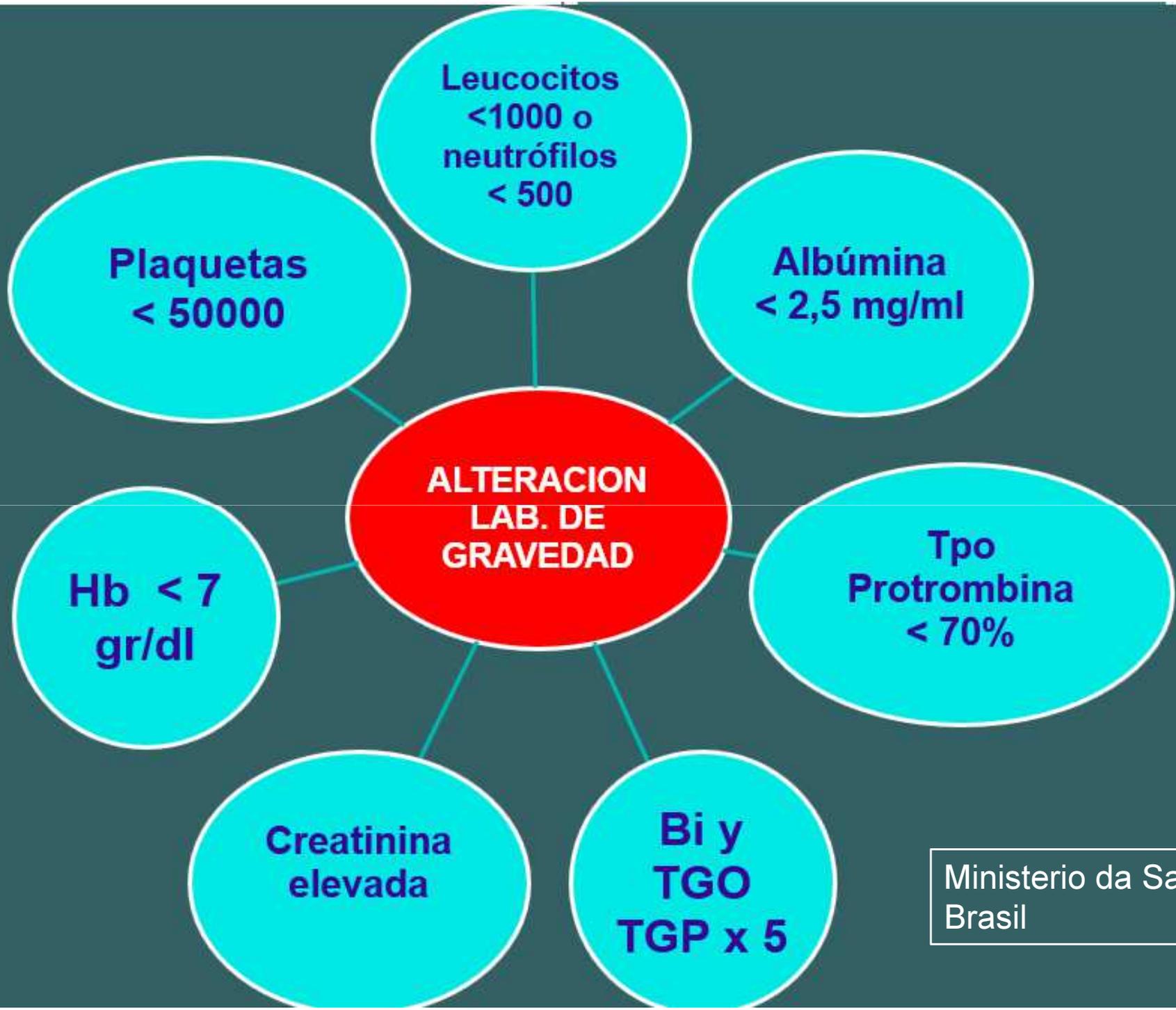


Sígnos y Síntomas L.V. Pacientes Pediátricos Estudio Multicéntrico Argentina(2006-2012)









Leishmaniasis Visceral -Síndrome Hemofagocítico Argentina 2006-2012

PROVINCIA	LV casos TOTALES (n)	SH secundario a LV (n;%)
Misiones	16	6 (37.5)
Corrientes	3	1 (33.3)
Santiago del Estero	4	0 (0)
TOTAL	23	7 (30.4)

Fuente: Síndrome hemofagocítico como forma de presentación de Leishmaniasis visceral en niños en Argentina: Estudio Multicéntrico. RUVINSKY, S; ARCE, L; LOPEZ PAPUCCI, S ; PAULIN, P ;et al. Congreso SADI 2010. Póster n° 2682. 13 y 14 de mayo, Sheraton Hotel, Mar del Plata, Argentina.

Diagnóstico Diferencial

Infecciosas

- Paludismo
- Fiebre tifoidea
- Enfermedad de Chagas Aguda
- Histoplasmosis
- Brucelosis
- HIV - SIDA
- TBC
- Síndrome Mononucleósico

No Infecciosas

- Linfoma
- **Leucemia**
- Síndrome Hemofagocítico Primario
- Hepatitis crónica con cirrosis
- Enfermedad de deposito (Enfermedad de Gaucher)
- Anemia Hemolítica

Leishmaniasis Visceral Canina

◉ SIGNOS

- HEMORRAGIA EN EL HOCICO
- LINFADENOPATIAS
- ULCERAS
- NODULOS SUBCUTANEOS
- DERMATITIS Y PERDIDA DE PELO
- UÑAS DEFORMADAS Y ALARGADAS (ONICOGRIFOSIS)
- ANEMIA
- EMACIACION



DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Inmuno/serológico

Parasitológico

rK39
ELISA
IFI
IDRM

Biopsia/aspirado

Médula Ósea
Bazo
Ganglio linfático
Hígado
Piel/Mucosa

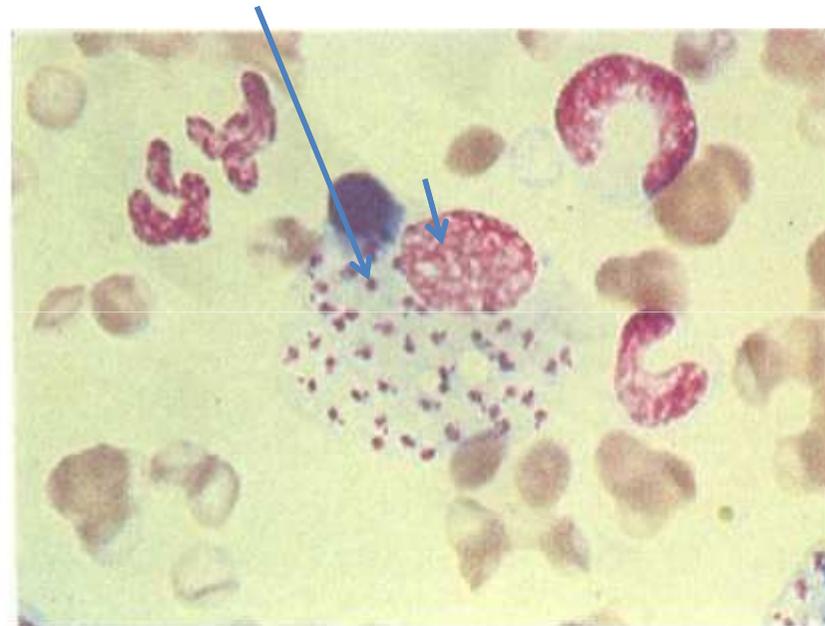
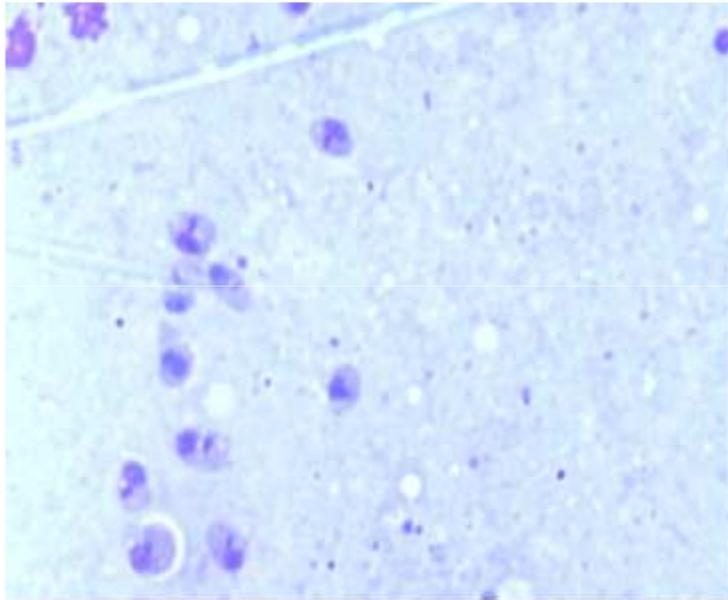
Frotis-Cultivo-Inoculación
hámsters –Histopatología–
PCR

DIAGNÓSTICO DIRECTO



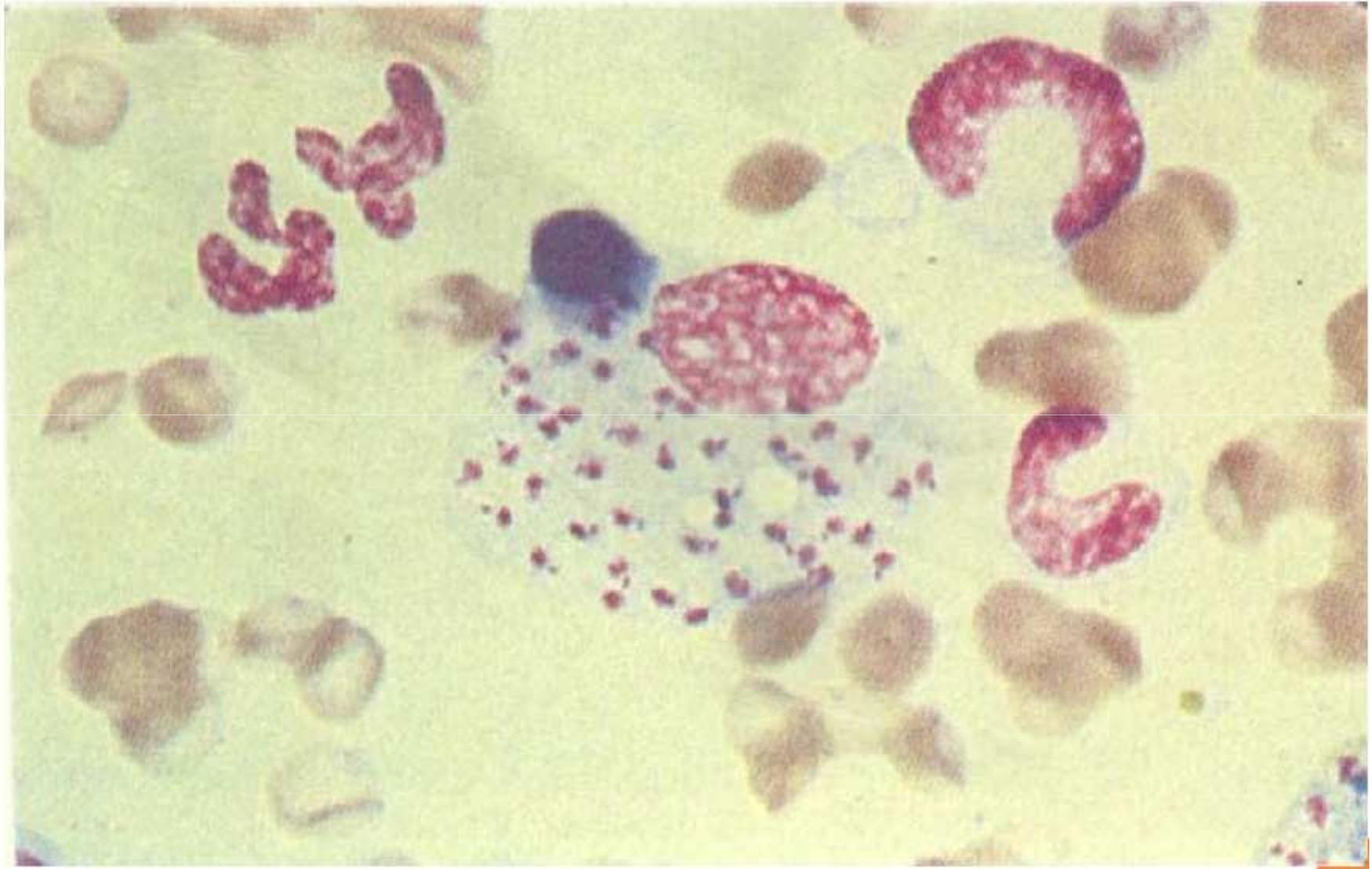
Métodos parasitológicos: constituyen *la base fundamental del diagnóstico confirmatorio de la enfermedad o la infección activa.*

Se basan en la visualización del parásito, en sus formas amastigote en la lesión, o promastigote en cultivos.



- o Los amastigotes de *Leishmania* pueden hallarse dentro o fuera del macrófago

AMASTIGOTES



Diagnóstico L.V.

al"

STORAGE

- Store strips in cooler temperature (20°C -28°C)
- Refrigerate chase buffer at 4°C for long term storage.
- Before using, equilibrate strips, chase buffer, plasma or serum to the room temperature.

MATERIALS NEEDED

- Flat bottom well/ strips or similar device (not provided)
- Chase buffer (provided)
- Pipettor or dropper to apply 20 µl samples (not provided)
- Stop watch (not provided)

SAMPLE APPLICATION

01. Do not use chase buffer vials (shows false positive results).
02. Do not use less than 20 µl of serum (may show false positive results).
03. Lay the strip on a flat surface before performing an assay (you can lay a number of strips at a time).
04. Low humidity (> 80%) & high temperature will destroy the assay. If the strips are left out for longer than one minute you will need to observe flow of liquid through the membrane before chase buffer is added.
05. If the liquid flows quickly through the membrane before the addition of the chase buffer, it means that either too much samples have been added or the test is being performed as described in 4.
06. Under high humidity, temperature, & conditions, run fewer samples (no more than 3 strips) at a time.



Parasitologico” Gold estándar”

PAMO sensibilidad: (53-86%)

PCR: sensibilidad (98%)

Cultivo

Método serológico sensibilidad (85-93%)

InVivo International, Inc. 562 First Ave South Suite 600 Seattle, WA 98104 USA
Toll Free 1.866.288.2221 | Telephone 206.394.5871 | Fax 206.394.5823

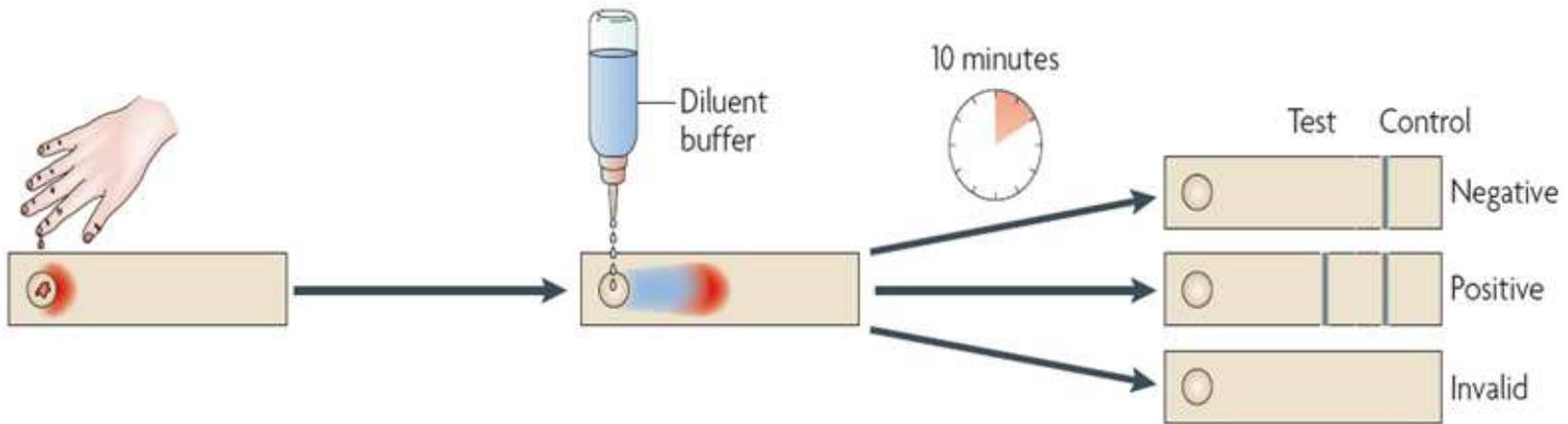


Figure 4 | Serological tests for for visceral leishmaniasis. a | The direct agglutination test. b | The rK39 immunochromatographic test strip.

LV: DIAGNÓSTICO INDIRECTO

rK39 (KALAZAR DETECT INBIOS)

- o es un antígeno recombinante que presenta una secuencia repetitiva de 39 aminoácidos; se expresa predominantemente en amastigotes y está altamente conservado en las especies que causan LV.
- o la presentación en tiras para inmunocromatografía es de rápida y sencilla utilización .

S = 93.9% (87.7% – 97.1%)

E = 90.6% (66.8% – 97.9%) (OMS, 2008)



PCR (Polymerase Chain Reaction)

- es una técnica rápida, altamente sensible y específica para el diagnóstico.
- permite obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular.
- permite identificar diferentes especies de leishmanias (“enzimas de restricción”).
- el riesgo de contaminación es la principal desventaja de la PCR.



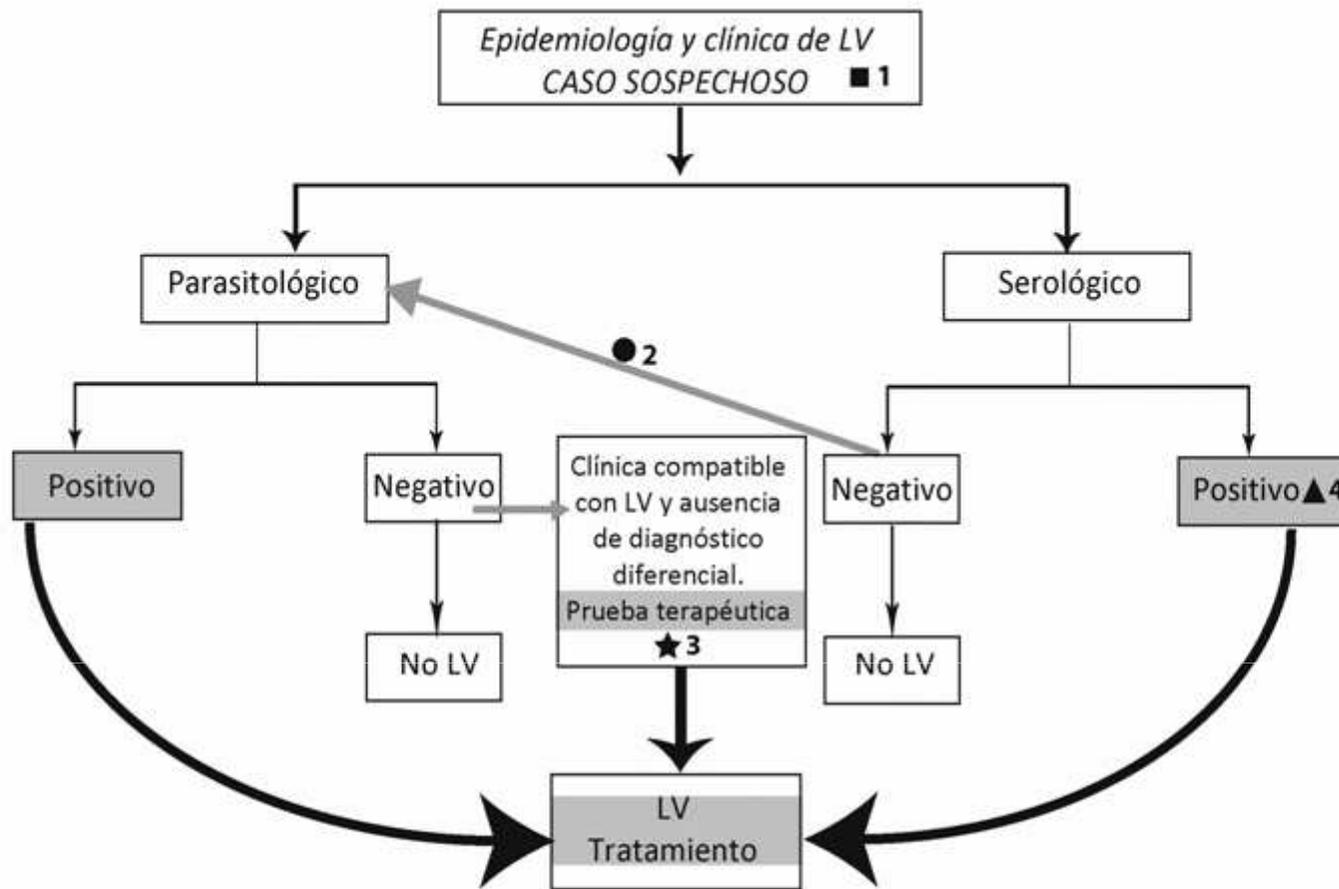
Características en el Laboratorio

Anemia, plaquetopenia, leucopenia,
hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia,
aumento enzimas hepáticas ,urea, creatinina ,
tiempo de protombina prolongado

SINDROME

HEMOFAGOCITICO: Hb:<9g, leucocitos: < 1.000 ,
plaquetas:<100.000,
hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia
aumento de ferritina
visualización en la PAMO

Se debe solicitar: Serología: HIV Chagas Toxoplasmosis



■ 1. De ser factible todo paciente con sospecha clínica y nexo epidemiológico debe ser estudiado por métodos serológicos y parasitológicos.

● 2. En pacientes inmunocomprometidos la serología tiene una baja sensibilidad (pacientes transplantados o infectados con VIH). En estos pacientes el diagnóstico parasitológico es el indicado (→).

★ 3. La prueba terapéutica puede realizarse en aquellos pacientes con clínica compatible con LV y en ausencia de diagnósticos diferenciales.

▲ 4. En situación de brote, en casos graves con epidemiología, cuadro clínico sospechoso y rk39 reactiva, se puede administrar tratamiento específico.

Tratamiento Drogas recomendadas

❖ Primera elección:

*Antimoniales pentavalentes: 20 mg/kg/d (hasta 850 mg/d)
20 a 40 días. IM*

Anfotericina B : 1 mg/kg/d (hasta 50 mg/d). E.V.

❖ Segunda elección:

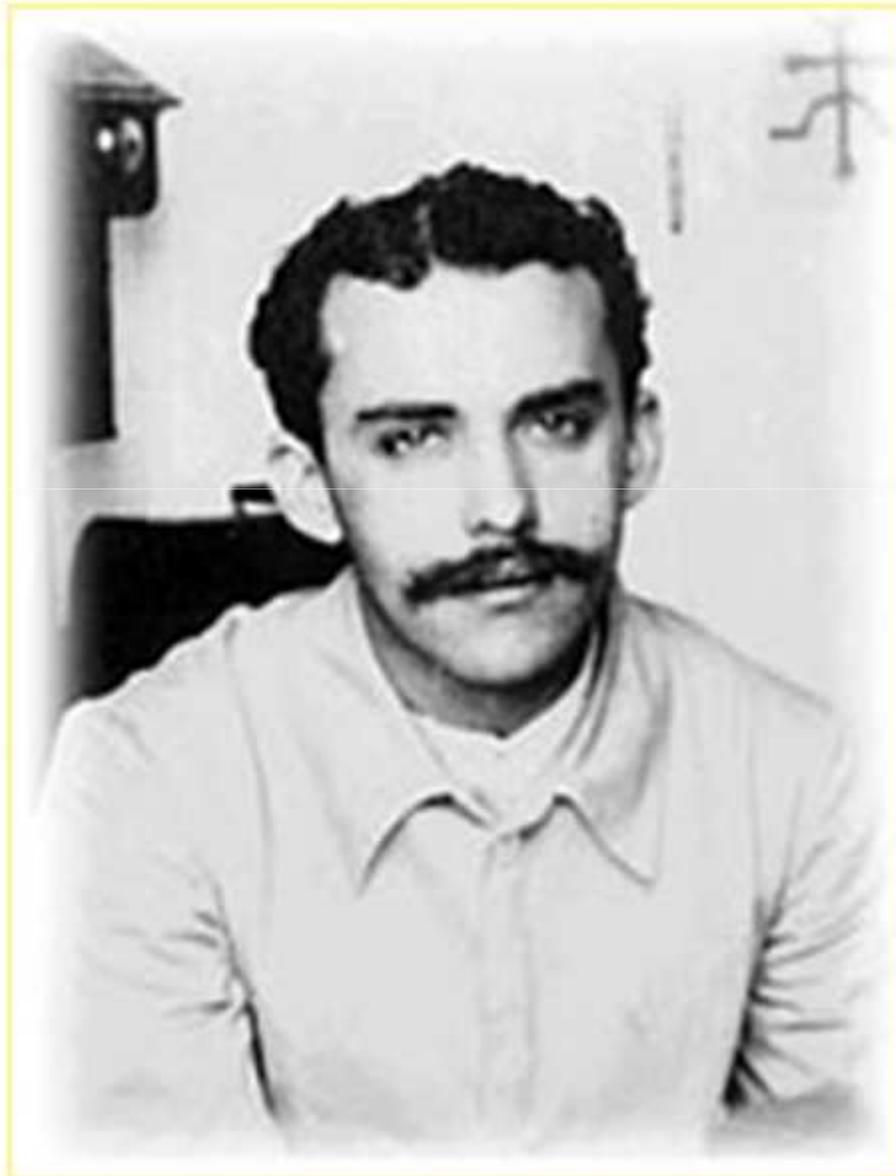
Anfotericina B liposomal: 3/5 mg/kg/d por 7 días.

Anfotericina complejo lipídico

*Miltefosina**

*:Paramomicina**

LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA



GASPAR VIANNA

Año 1911

Leishmania braziliensis

Año 1912

**Uso de Tártaro Emético
(sales de antimonio)**



CRITERIOS DE CURACIÓN

- Desaparición de la fiebre
- Aumento de peso
- Disminución de la hepatoesplenomegalia (promedio de recuperación tamaño normal: 1 año)
- Laboratorio: Normalización de la pancitopenia, función hepática y renal, albumina
SHF: normalización de triglicéridos y fibrinógeno

Table 2 Diagnostic accuracy of swab and aspirate samples compared with the reference diagnostic standard of microscopy and/or culture positive (TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; CI, confidence interval)

Sample type	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Swab-Qiagen	78	4	2	21	97.5% (CI 91.2–99.6%)	84% (CI 63.9–95.4%)
Swab-Isohelix	74	4	6	21	92.5% (CI 84.4–97.2%)	84% (CI 63.9–95.4%)
Aspirate-Qiagen	64	2	16	23	80% (CI 69.6–88.1%)	92% (CI 73.9–98.8%)
Aspirate-Boil/Spin	49	1	31	24	61.3% (CI 49.7–71.9%)	96% (CI 79.6–99.3%)



PMC texto completo: [Infecta a la Pobreza](#). 2016; 5: 19.

Publicado en línea 2016 Mar 8. doi: [10.1186/s40249-016-0112-2](https://doi.org/10.1186/s40249-016-0112-2)

[Copyright / Licencia](#) ▶ [Pedir permiso para reutilizar](#)

Cuadro 4

Estudios sobre la terapia combinada para VL en la India

Autores	Año	Droga	Tipo de estudio	Pacientes (N)	Esquema de tratamiento	Curación definitiva (IC del 95%)	Referencia
Thakur et al.	1991	SSG y Pentamidina	Ensayo comparativo controlado aleatorio	312	Grupo 1: Pentamidina (iv) 4 mg / kg / día tres veces por semana hasta que se logró la cura parasitológica Grupo 2: Pentamidina (iv) 4 mg / kg / día tres veces por semana + SSG (im) 20 mg / kg / día durante 20 días Grupo 3: Pentamidina (iv) 4 mg / kg / día tres veces por semana hasta que se logró la cura parasitológica + SSG (im) 20 mg / kg / día durante 20 días	Grupo 1: 78% Grupo 2: 84% Grupo 3: 98%	[128]
Thakur et al.	1992	Paramomicina y SSG	Estudio no comparativo	22	Paramomicina (iv) 12 mg / kg / día + SSG (im) 20 mg / kg / día durante 20 días	81,8%	[47]
Thakur et al.	2000	SSG y Paramomicina	Estudio comparativo aleatorizado	149	Grupo 1: Paramomicina 12 mg / kg / día + SSG (im) 20 mg / kg / día durante 21 días Grupo 2: Paramomicina 18 mg / kg / día + SSG (im) 20 mg / kg / día durante 20 días Grupo 3: SSG (im) 20 mg / kg / día durante 21 días	Grupo 1: 92,3% Grupo 2: 93,8%, Grupo 3: 53,1%	[141]
Das et al.	2001	Pentamidina y alopurinol	Ensayo comparativo controlado aleatorio	158	Grupo 1: Pentamidina (im) 2 mg / kg / día en días alternos + alopurinol (oral) 15 mg / kg / día durante 30 días	Grupo 1: 91,2%, Grupo 2: 74,3%	[67]

Thakur et al.	1992	Paramomicina y SSG	Estudio no comparativo	22	Paramomicina (iv) 12 mg / kg / día + SSG (im) 20 mg / kg / día durante 20 días		
Thakur et al.	2000	SSG y Paramomicina	Estudio comparativo aleatorizado	149	Grupo 1: Paramomicina 12 mg / kg / día + SSG Grupo 2: Paramomicina 18 mg / kg / día + SSG Grupo 3: SSG (im) 20 mg / kg / día durante 20 días		
Das et al.	2001	Pentamidina y alopurinol	Ensayo comparativo controlado aleatorio	158	Grupo 1: Pentamidina (im) 2 mg / kg / día en días alternos + alopurinol (oral) 15 mg / kg / día durante 30 días Grupo 2: Pentamidina (im) 2 mg / kg / día en días alternos durante 30 días	Grupo 1: 91.2%, Grupo 2: 74.3%	[67]
Sundar et al.	2008	L - AmB y Miltefosina	Estudio aleatorio no comparativo, secuencial de grupo	226	Grupo 1: L-AmB (iv) 5 mg / kg dosis única Grupo 2: L-AmB (iv) 5 mg / kg dosis única + miltefosina 100 mg / día durante 10 días Grupo 3: L-AmB (iv) 5 mg / kg dosis única + miltefosina 100 mg / día durante 14 días Grupo 4: L-AmB (iv) 3,75 mg / kg dosis única + miltefosina 100 mg / día durante 14 días Grupo 5: L-AmB (iv) 5 mg / kg dosis única + miltefosina 100 mg / día durante 7 días	Grupo 1: 91% (78 - 97); Grupo 2: 98% (87 - 100); Grupo 3: 96% (84 - 99); Grupo 4: 96% (84 - 99); Grupo 5: 98% (87 - 100)	[142]
Sundar et al.	2010	L - AmB, Miltefosina	Ensayo multicéntrico no aleatorizado	135	L-AmB (iv) 5 mg / kg para dosis única + miltefosina (oral) 2,5 mg / kg / día durante 14 días	91,9%	[143]
Sundar et al.	2011	AmB, L - AmB, Paramomicina, Miltefosina	Ensayo de control aleatorio de no-inferioridad de etiqueta abierta	634	Grupo 1: AmB (iv) 1 mg / kg en días alternos durante 30 días Grupo 2: L-AmB (iv) 5 mg / kg para dosis única + miltefosina (oral) 50 mg / kg durante 7 días Grupo 3: Paramomicina (im) 11 mg / kg / día durante 10 días Grupo 4: Miltefosina (oral) 50 mg / día durante 10 días + paramomicina (im) 11 mg / kg / día durante 10 días	Grupo 1: 93% (88 - 96); Grupo 2: 98% (93 - 99) Grupo 3: 98% (93 - 99); Grupo 4: 99% (95 - 100°C);	[144]

**ENSAYOS CLINICOS
Paromomicina// SSG
Pentamidina /alopurinol
L-AmB/Miltefosina
amBLI paromomicina mitelfosina**

ESCAZES DE OPCIONES TERAPEUTICAS QUE CAUSAN GRAN TOXICIDAD ONU 2010

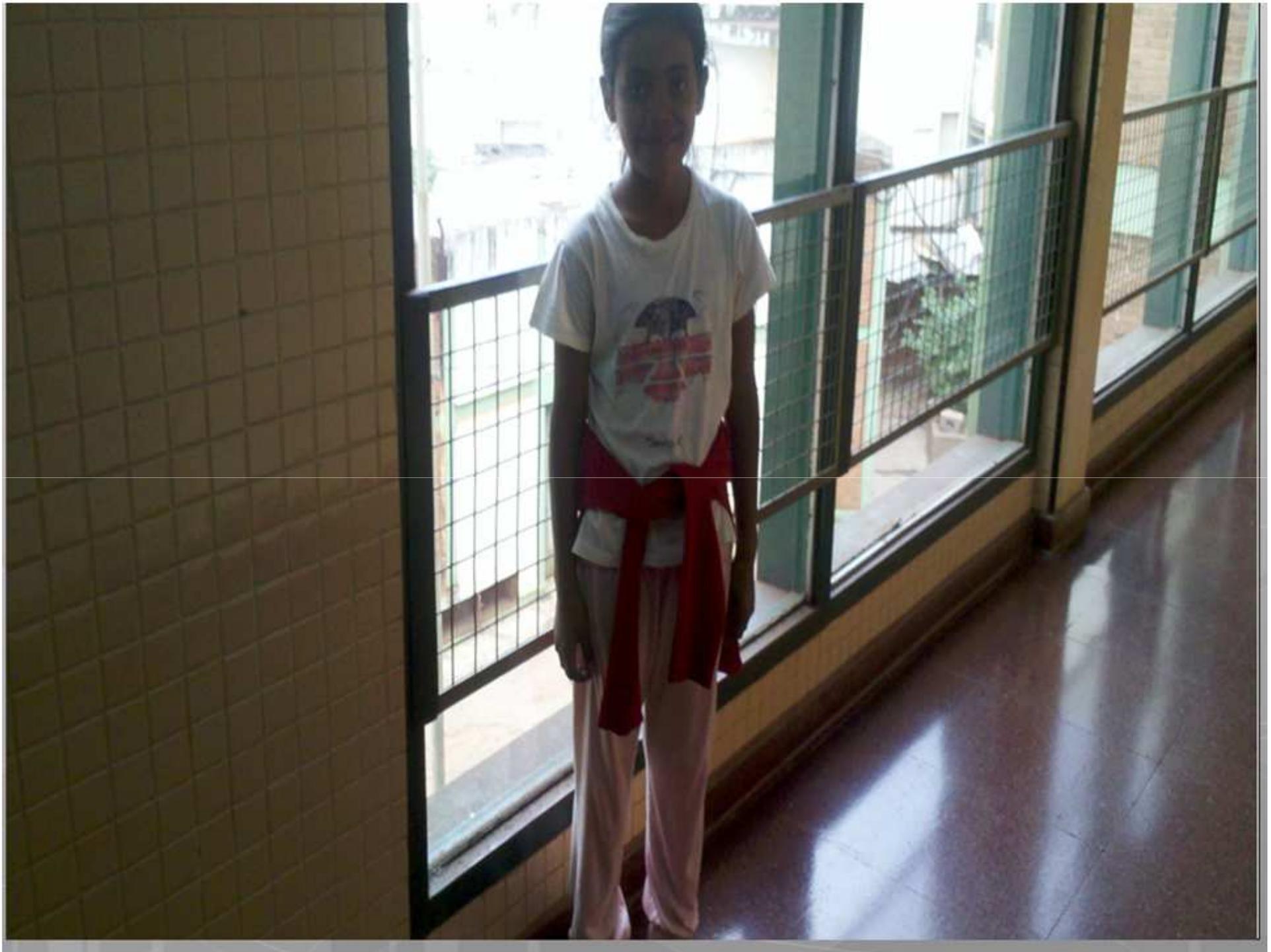
Respuestas inmunes e actividad inmunomoduladora de fármacos antileishmanianos

Go to:

Uno de los principales obstáculos para desarrollar una vacuna eficaz para la VL, así como los fármacos y terapias más seguros y apropiados, ha sido una comprensión limitada de los mecanismos inmunes precisos requeridos para controlar el crecimiento del parásito (revisado en la referencia [69]). Se ha pensado que la eficacia clínica del tratamiento de la enfermedad no sólo depende del efecto directo de los fármacos solos, sino que una respuesta inmune eficaz también juega un papel crítico en el curado final (Tabla 1). El uso de moléculas o compuestos biológicos para estimular o modular la inmunidad innata y mediada por células para alcanzar el objetivo terapéutico ha sido probado tanto en estudios preclínicos como clínicos en el tratamiento de la leishmaniasis (revisado en la referencia [69]). Por ejemplo, Sb^V no fue capaz de eliminar los parásitos en células T deficientes ratones BALB / c [70], así como IFN y IL-12 gen knockout ratones [71 , 72]. El tratamiento con IL-12 exógena junto con Sb^V resultó en una eliminación rápida de *parásitos de L. donovani* (Tabla 1). Posteriormente, en un estudio separado posterior, se informó que el tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IL-10 de dosis única y dosis bajas diarias de Sb^V potencian dramáticamente los efectos terapéuticos de Sb^V en modelo experimental de ratones [73]. Estos hallazgos apoyaron firmemente la idea de que los mecanismos inmunológicos juegan un papel importante en el resultado clínico de la enfermedad. Esto se demostró aún más por los estudios sobre VL humana, donde se han observado una cura parasitológica y clínica más fuerte con IFN γ humano recombinante junto con SSG en comparación con el fármaco SSG solo de la India, Brasil y Kenia [74 - 76]. Basu *et al.* informó que SAG induce la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO) dependientes matanza de parásitos a través de la fosforilación de ERK1 / 2 y p38 MAPK [77]. Similar actividad inmunomoduladora también se informa con miltefosina que induce IFN- γ , TNF- α y la producción de IL-12 de los macrófagos [78]. En la PKDL, la miltefosina induce un aumento significativo de los niveles de citoquinas proinflamatorias con disminución concomitante de las citocinas antiinflamatorias mediante la regulación de los marcadores de activación CD16 y CD86 y la regulación a la baja de CD14 en los monocitos circulantes 79 . Se ha demostrado que AmB induce la producción de TNF- α [80], IL-6 [81 , 82], IL1 β [83-85] y M-CSF [86] a partir de macrófagos y monocitos y la supresión simultánea de la expresión de ARNm de IL -10 y TNF- β [87]. Por lo tanto, las terapias inmunes basadas en combinación con la quimioterapia que realzan respuestas inmunes para luchar

LAS TERAPIAS INMUNES BASADAS EN COMBINACION CON LA QUIMIOTERAPIA SON DE INTERES CLINICO SIGNIFICATIVO- ENFOQUES NOVEDOSOS PUEDEN SER MUY UTILES EN LAS TERAPIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS LEISHMANIASIS VISCERAL







Conclusiones

- Demora en el diagnóstico : forma de presentación al ingreso crónica: Kala-azar
- Múltiples consultas en Atención primaria antes del diagnóstico de sospecha
- Buena respuesta al tratamiento instituido
- Alta mortalidad
- Presentación G.I. Duodenitis en 1 paciente
- Fiebre hepatoesplenomegalia lo más frecuente en la presentación
- Alta incidencia de presentación como SHF

Estudio Multicéntrico SHF como presentación de de L.V. pacientes 2006/12 pediátricos Argentina

Ambas leishmaniasis son de denuncia obligatoria por el médico, el veterinario y el laboratorista (Ley Nacional 15.465/1960)



Sociedad Argentina de Pediatría
Dirección de Congresos y Eventos



**SEMANA de CONGRESOS
y JORNADAS NACIONALES 2017**

!!! Muchas gracias

COSTANERA

Posadas, Misiones,
Argentina

