

Falla terapéutica del antimonio de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis visceral

Informe de un caso

Therapeutic failure of meglumine antimony in visceral leishmaniasis treatment: Report of a case

Karla P. Escolán,* Maribel Rivera,† Jackeline Alger.‡

RESUMEN. En los últimos años en Honduras se han documentado casos de falla terapéutica al tratamiento con antimonio de meglumina (AM), lo que ha originado dudas sobre su eficacia. El presente caso ilustra el enfoque diagnóstico y manejo terapéutico de un paciente con leishmaniasis visceral (LV) recurrente, cuyo desenlace fue fatal al no responder adecuadamente al tratamiento. El niño de 3 años de edad, procedente de Reitoca, Francisco Morazán, fue ingresado en cuatro ocasiones en el Hospital Escuela durante el período 1999-2002. El diagnóstico de LV (frote de médula ósea y cultivo) se estableció en el tercer ingreso (mayo 2002), ocasión en que se inició tratamiento con AM (medicamento genérico, 30 mg/kg/d sal IM por dos días, seguido por 60 mg/kg/d sal IM por 19 días) más dexametasona (8 mg/día IV) en los primeros 2 días. Su evolución intrahospitalaria fue satisfactoria. Dos meses después reingresó y nuevamente se identificó *Leishmania spp* (frote médula ósea y cultivo). Se inició un nuevo ciclo de AM (medicamento original) pero el

paciente falleció al decimoséptimo día de tratamiento. La respuesta terapéutica en LV depende de la eficacia del medicamento y del estado inmune del paciente. Es necesario estandarizar y evaluar sistemáticamente la respuesta terapéutica al tratamiento antileishmaniásico en Honduras.

Palabras clave. *Gluconato de sodio antimonio. Leishmaniasis. Leishmania infantum. Leishmaniasis visceral.*

ABSTRACT. In the last few years in Honduras cases of therapeutic failure to treatment with meglumine antimoniate (MA) have been documented, which has originated doubts about its efficacy. This case illustrates the diagnostic and therapeutic approach of a patient with recurrent visceral leishmaniasis (VL) whose outcome was fatal with inadequate response to the treatment. The 3-year-old boy, resident of Reitoca district, Francisco Morazán, was attended at the Hospital Escuela in four occasions during 1999 to 2002. The diagnosis of VL (bone marrow smear and culture) was made during the third hospitalization (May 2002), when he received treatment with MA (generic drug, 30 mg/kg/d salt IM x two days followed by 60 mg/kg/d salt IM by 19 days) plus dexamethasone (8 mg/day IV)

* Postgrado de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa. Actualmente Pediatra Hospital Juan Manuel Gálvez, Gracias, Lempira.

† Infectóloga Pediatra. Departamento de Pediatría, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa.

‡ Parasitóloga. Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorios Clínicos, Hospital Escuela, Tegucigalpa.

Dirigir correspondencia a: J. Alger correo electrónico: malaria@cablecolor.hn

in the first 2 days. His evolution in the hospital was satisfactory. Two months later he was re-admitted and again it was identified *Leishmania spp.* (bone marrow smear and culture). A new cycle of MA (original drug) was started but the patient died during the seventeenth day of treatment. We concluded that the therapeutic response in VL depends on drug efficacy and patient immune status. It is necessary to standardize and systematically evaluate the therapeutic response to antileishmanial treatment in Honduras.

Keywords. *Antimony sodium gluconate. Leishmaniasis. Leishmania infantum. Leishmaniasis, visceral.*

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es endémica en 88 países alrededor del mundo produciendo una carga de enfermedad que se ha estimado en unos 2,090,000 años perdidos por discapacidad y muerte prematura (DALY, disability adjusted life years) y 51,000 muertes anuales.¹ El agente etiológico, protozoo del género *Leishmania*, es transmitido a los humanos a través de la picadura de una pequeña mosca del género *Phlebotomus* en Asia, Africa y Europa, y del género *Lutzomyia* en América. Más de 20 especies y subespecies del parásito infectan al ser humano, causando un amplio espectro de cuadros clínicos. La leishmaniasis visceral (LV) es la forma clínica más severa. En individuos inmunocompetentes, la infección permanece asintomática o subclínica en la mayoría de los casos. Si el paciente desarrolla la enfermedad después de un periodo de incubación variable (semanas a meses) y no recibe tratamiento, la LV puede ser fatal.²⁻³ En el continente americano se han informado casos de LV producida por *L. chagasi* en la mayoría de las regiones semiáridas donde se encuentra su vector principal, *Lu. longipalpis*.

El primer caso de LV en Honduras se informó en 1974. Posteriormente, durante el periodo de 1978 a 1990, se describió las características clínicas y epidemiológicas de 60 casos confirmados parasitológicamente ingresados en el Hospital Escuela, Tegucigalpa.⁴⁻⁶ Los pacientes son típicamente niños, en su mayoría menores de cinco años y procedentes de la zona sur del país.⁷ De esa misma región también se informan casos de leishmaniasis cutánea no ulcerada o atípica (LCA), en cuyas lesiones se encuentra *L. chagasi*.⁸ En todos los países de Centroamérica se ha infor-

mado la existencia del vector, excepto en Belice; la existencia de casos de LV, excepto Panamá y Belice; y la existencia de LCA solamente se ha informado en Honduras, Nicaragua, El Salvador y Costa Rica (Comunicación personal, C Ponce, Laboratorio Central; Ref. 9-13).

El tratamiento de elección de la LV es a base de sales antimoniales pentavalentes (antimoniato de meglumina, v.g. Glucantime, o estibogluconato de sodio, v.g. Pentostan) o de anfotericina B (Ref. 14). Recientemente se ha informado la emergencia de resistencia a las sales antimoniales pentavalentes, con importantes implicaciones ya que las drogas alternativas (anfotericina B, pentamidina) suelen ser más tóxicas o muy costosas.¹⁵ En Honduras, en los últimos años se han presentado casos de falla terapéutica con antimoniato de meglumina lo que ha originado dudas sobre la eficacia de la droga (M. Rivera y J. Alger, Hospital Escuela, datos no publicados). El presente caso ilustra el enfoque diagnóstico y el manejo terapéutico de un paciente con LV recurrente atendido en el principal centro hospitalario del país, y cuyo desenlace fue fatal al no responder adecuadamente al tratamiento antileishmaniático.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

El niño de 3 años de edad, procedente de la aldea de Agua Caliente, Municipio de Reitoca, Francisco Morazán, ingresó por primera vez en el Hospital Escuela el 18 de noviembre de 1999 por presentar durante un mes, según refirió su madre, fiebre diaria no cuantificada, subjetivamente alta, con diaforesis y sin escalofríos. El cuadro se acompañó de distensión abdominal progresiva, no dolorosa. Quince días previos a su ingreso, el niño presentó lesiones petequiales en miembros superiores e inferiores, malestar general e hiporexia. La madre negó otra sintomatología. No se informó de antecedentes patológicos personales ni familiares. Al examen físico, se encontraron los siguientes signos vitales: frecuencia cardíaca (FC) y pulso (P): 118 por minuto; frecuencia respiratoria (FR): 32 por minuto; temperatura (T): 38°C. Las medidas antropométricas al ingreso fueron: peso de 13 Kg y talla de 82 cm (Cuadro No. 1). El paciente lucía pálido, crónicamente enfermo y con adenopatías cervicales bilaterales. No se detectaron alteraciones cardiopulmonares. El abdomen se describió como globoso, blando, depresible, y con un perímetro abdominal de 42 cm. El bazo fue palpable bajo el reborde costal izquierdo (BRCI), consignándose una dimensión de

Cuadro No. 1. Parámetros clínicos y de laboratorio presentados por el paciente en cuatro ingresos durante el período 1999 - 2002.

Características clínicas y parámetros de laboratorio						
No. de ingreso (Fecha)	Peso (Kg)	Temperatura (°C)	Bazo (cm)	Hb(g/dL) / Ht(Vol%)	Leucocitos (cél/ul)	Plaquetas /ul
1er ingreso(Nov. 18, 1999)	13.0	38.0	6 x 4	8.6 / —	6,200	114,000
2do ingreso(Enero 24, 2000)	13.2	37.0	14 x 6	— / —	5,100	118,000
3er ingreso(Marzo 17, 2002)	15.9	38.5	18	8.7 / 26.7	2,100	82,000
4to ingreso(Agosto 22, 2002)	15.0	Afebril	12	10.2 / 32	3,400	28,000
Parámetros al día 10 IH	SD	Febril	18	7.2 / 20.6	1,200	50,000
Parámetros al día 17 IH	SD	38.7	15	8.5 / 25.2	1,740	120,000

IH= intrahospitalario; SD= sin dato.

6 x 4 cm, de superficie lisa y no doloroso. Con esa evolución y hallazgos clínicos fue ingresado con el diagnóstico de esplenomegalia en estudio, a descartarse Kala-azar, malaria crónica y proceso mieloproliferativo.

Los hallazgos de laboratorio demostraron valores de hemoglobina (Hb)= 8.6 g/dL, leucocitos= 6,200 cél/µl, neutrofilos= 2,790 cél/µl, linfocitos= 3,162 cél/µl, plaquetas= 114,000/µl, TGO = 49 U/L, TGP= 10 U/L, LDH= 886 U/L (Cuadro No. 1). Además, se demostró proteína C reactiva positiva, *hematozoario* negativo, BAAR de jugo gástrico negativo en tres muestras, PPD negativa, antígenos febriles negativo. El monotest fue positivo y la IgM para Epstein Barr virus (EBV) se informó con títulos de 1:32. El examen parasitológico de un frote de médula ósea no demostró amastigotes de *Leishmania* spp. y el informe hematológico del frote fue hiperplasia mieloeritroide sin cambios metaplásicos ni parásitos. No se realizó cultivo para *Leishmania*. En base a todas estas evidencias, en su primer ingreso la esplenomegalia se atribuyó a mononucleosis infecciosa. El paciente se manejó conservadoramente y después de 19 días de hospitalización, fue egresado y seguido a través de la Consulta Externa de Pediatría.

Dos meses después (24 de enero, 2000), el paciente se ingresó por segunda ocasión a través de la Consulta Externa en vista de la persistencia de la esplenomegalia y con el propósito de investigar otras causas, incluyendo hipertensión portal y linfoma. En esta ocasión el paciente estaba afebril, con persistencia de la palidez y lucía crónicamente enfermo. Al examen físico, el bazo se encontró de 14 x 6 cm BRCI (Cuadro No. 1). Se realizó

nuevos estudios de laboratorio, entre ellos, IgM para Epstein Barr virus (EBV) y toxoplasmosis, las cuales fueron negativas y la electroforesis de hemoglobina, que se informó sin alteraciones. En el frote de médula ósea nuevamente no se observó amastigotes de *Leishmania* spp. y la evaluación hematológica del frote informó persistencia de la hiperplasia mieloeritroide sin cambios neoplásicos. No se realizó cultivo para *Leishmania*. Adicionalmente, se realizó una panendoscopia que se informó como normal, con lo que se excluyó la hipertensión portal. En esta segunda hospitalización, la esplenomegalia fue atribuida a secuestro de glóbulos rojos. El paciente se egresó después de 24 días de hospitalización tratado con sulfato ferroso, ácido fólico y seguimiento a través de la Consulta Externa.

A los 5 años de edad, el paciente reingresó por tercera ocasión a este centro hospitalario (17 de marzo, 2002), con historia de un año de evolución de presentar masa abdominal a nivel de hipocondrio izquierdo, de crecimiento progresivo y ocasionalmente dolorosa. Además, historia de fiebre no cuantificada, subjetivamente baja y esporádica; historia de pérdida de peso no cuantificada, hiporexia, astenia, adinamia y con el antecedente familiar de una hermana de 7 años de edad que fue diagnosticada y tratada por LCA en su comunidad de origen. Al examen físico, se encontró al paciente con apariencia de padecer una enfermedad crónica, con signos vitales de FC y P de 132 por minuto, T: 38.5° C, FR: 32 por minuto. Sus medidas antropométricas fueron: peso de 15.9 kg y talla de 90 cm. No se encontraron adenopatías palpables, el sistema cardiopulmonar se encontró sin alteraciones y el abdomen se informó como globoso, blando, depresible, doloroso a la palpación en el cuadrante superior izquierdo. El bazo

estaba agrandado con una longitud de 18 cm BRCI (Cuadro No. 1). Con ese cuadro fue reingresado para estudio de esplenomegalia masiva.

Los hallazgos de laboratorio fueron los siguientes: hematocrito (Ht)= 26.7 vol%, Hb= 8.7 g/dL, leucocitos= 2,100 cél/μl, neutrófilos= 1,100 cél/μl, linfocitos= 700 cél/μl, plaquetas= 82,000/μl, tiempos de coagulación normales, BUN= 12 mg/dL, creatina= 0.55 mg/dL, TGO= 75 U/L, TGP= 33 U/L, proteínas totales= 9.2 g/dL, albúmina= 3.4 g/dL (Cuadro No. 1). En esta ocasión el frote de médula ósea informó abundantes amastigotes de *Leishmania* spp. (Figura No. 1) y el cultivo en medio de Senekjie fue positivo, con demostración de promastigotes al 6to día, realizándose el diagnóstico de LV. Se inició tratamiento con antimonio de meglumina, medicamento genérico adquirido por la Secretaría de Salud, a una dosis inicial de 480 mg/día IM por los primeros dos días, equivalente a 30 mg/kg de la sal y a 10 mg/kg de la base, seguida de 960 mg/día IM por 19 días, equivalente a 60 mg/kg de la sal y a 20 mg/kg de la base. Es decir, un tratamiento por 21 días con sales antimoniales. Además se administró dexametasona a dosis de 8 mg IV/día durante los primeros dos días. Al 5to día de tratamiento, el paciente presentó un síndrome gastroentérico caracterizado por evacuaciones diarreicas de 3-4/día durante tres días y fiebre de 39°C. El niño fue tratado con ceftazidime 400 mg IV c/6 horas, y amikacina 120 mg iv c/12 horas, durante 12 días. Su evolución durante 26 días de estancia hospitalaria fue satisfactoria, la fiebre desapareció y la esplenomegalia se redujo en 25%. El paciente fue seguido a través de la Consulta Externa. En la cita del 22 de julio, se informó la persistencia de la esplenomegalia con dimensiones de 6.5 cm BRCI.

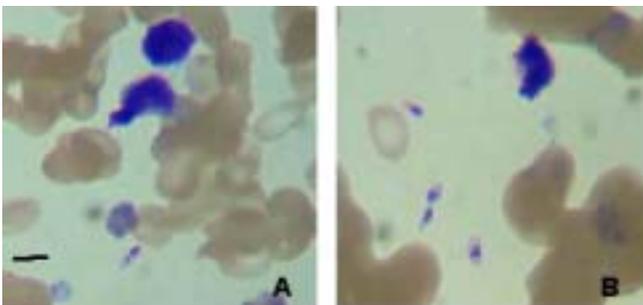


Figura No. 1. Frote de médula ósea obtenido del paciente durante su tercer ingreso (20 de marzo, 2002. Coloración de Giemsa). En (A) se observa un amastigote y en (B) se observan varios amastigotes. En algunos de ellos se puede apreciar el núcleo y el kinetoplasto (ADN extranuclear). La barra mide aproximadamente 5 μm.

No se detectaron otras complicaciones y se le extendió una nueva cita en un mes (Cuadro No. 1).

Cuatro meses después del último egreso (22 de Agosto, 2002), el paciente reingresó por cuarta ocasión a través de la Consulta Externa al encontrarse incremento de la esplenomegalia a 12 cm BRCI (Cuadro No. 1). Además, la madre refirió historia de fiebre subjetivamente baja, no cuantificada, esporádica. El propósito del ingreso fue investigar una reactivación de la LV, considerándose la reinfección como el mecanismo de reactivación. Los exámenes de laboratorio demostraron los siguientes valores: Ht= 32 vol%, Hb= 10.2 g/dL, leucocitos= 3,400 cél/μl, neutrófilos= 1,840 cél/μl, linfocitos= 1,270 cél/μl, plaquetas= 28,000/μl. En el frote de médula ósea se identificó nuevamente amastigotes de *Leishmania* spp. y se demostró promastigotes en el cultivo en medio de Senekjie al 4to día. Se inició un nuevo ciclo con antimonio de meglumina, en esta ocasión se propuso completar el tratamiento por 27 días y se obtuvo el medicamento original (Rhone-Poullanc, denominado Glucantime®), pues se consideró que la falla terapéutica podía deberse a problemas de manufacturación del medicamento genérico utilizado en el primer ciclo. El antimonio se administró en dosis de 300 mg IM/día en los primeros dos días, equivalente a 20 mg/kg de la sal y 7 mg/kg de la base, seguida de 900 mg IM/día por 27 días, equivalente a 60 mg/kg de la sal y 20 mg/kg de la base. En esta ocasión no se administraron esteroides. Al tercer día intrahospitalario se agregaron antibióticos debido a cuadro gastroentérico y al décimo primer día se decidió cambiar el esquema de antibióticos debido a que el paciente presentaba neutropenia febril y neumonía derecha. El paciente continuó presentando fiebre y deterioro de los parámetros hematológicos (Cuadro No. 1), hasta requerir transfusión de 150 ml de glóbulos rojos empacados los días 10 y 15 intrahospitalarios y una unidad de plaquetas el día 17. El paciente falleció al décimo séptimo día post-tratamiento con Glucantime. La causa del deceso se atribuyó a probable hemorragia intracraneana secundaria a trombocitopenia.

DISCUSIÓN

Este caso clínico corresponde a un niño pre-escolar en quien se realizó el diagnóstico de LV recurrente y que presentó un desenlace fatal al no responder adecuadamente al tratamiento antileishmaniásico con antimonio de meglumina.

El niño fue diagnosticado hasta en su tercer ingreso, presentó una recurrencia del cuadro clínico después de completar un primer ciclo de tratamiento de 21 días utilizando un medicamento genérico y no respondió a un segundo ciclo de tratamiento en el que se utilizó medicamento original (Glucantime®). En vista de que la muestra de médula ósea no se cultivó en los dos primeros ingresos, no podemos descartar completamente que el paciente desde entonces presentaba LV. Por otro lado, una evolución de 29 meses, entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, es una evolución demasiado extensa para no haber presentado un desenlace fatal antes del tercer ingreso. En el análisis de 35 pacientes atendidos en el Hospital Escuela (1983-1990), se describe que el 50% de los casos tenía una evolución 1 a 3 meses, rango de 8 días a 7 meses.⁶ En cuanto a la recurrencia de la LV, ésta podría ser producto de reinfección con una cepa diferente o bien, persistencia o reactivación de la misma cepa.¹⁶ La reinfección podría presentarse ya que el paciente residía en un área endémica,⁷ aunque esto no explica la no respuesta al segundo ciclo de tratamiento. Alternativas más factibles incluyen la reactivación del parásito por factores propios del mismo (virulencia), debido a la presencia de una patología subyacente que no permitió una buena respuesta terapéutica o al desarrollo de resistencia después de utilizar una droga sub-óptima.

No contamos con una caracterización de los parásitos aislados del paciente, aunque los mismos se mantienen a través de sub-cultivos sucesivos en medio de Senekjje en el Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorios Clínicos del Hospital Escuela, y en un futuro se podrían analizar. De acuerdo a los resultados de los estudios clínicos en el paciente, no se logró identificar ninguna patología subyacente. La presencia de una enfermedad subyacente pudo haber sido la causa de los dos primeros ingresos y la LV fue un problema agregado a un niño ya debilitado. Desafortunadamente no se realizó una autopsia. Se ha reconocido que la respuesta terapéutica en LV no solo depende de la eficacia del medicamento sino también del estado inmune del paciente así como de factores del parásito y del vector.¹⁷⁻¹⁹ Por otro lado, no se ha registrado la existencia de parásitos resistentes en el país, aunque en el Hospital Escuela se han manejado otros casos en los que se documentó falla terapéutica (Sala Medicina Pediátrica, Sala de Lactantes) y se han identificado múltiples problemas clínicos y terapéuticos que ha ocasionado el uso de medicamento genérico que no reúne las condiciones

farmacológicas óptimas (Programa Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, Secretaría de Salud, comunicación personal). Uno de estos casos también presentó un desenlace fatal. Se trató de un niño de 5 años, procedente de Santa Bárbara quien recibió dos tratamientos con antimonio de meglumina (primer ciclo con medicamento genérico y segundo ciclo con medicamento original) y un tercer ciclo con anfotericina B, durante el cual falleció. En la región del noroeste de la India, se han informado tasas tan altas de resistencia al estibogluconato sódico como 70% (Ref. 15, 20). En países como Bangladesh, Sudán y Brasil, la resistencia va en aumento, y en los países mediterráneos la resistencia se está propagando asociada al número creciente de pacientes coinfectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.^{21,22} Por lo tanto, en Honduras se deben promover acciones que limiten la aparición y extensión de parásitos resistentes. Entre estas acciones, y quizá las más importantes, están aquellas relacionadas con la utilización de medicamentos de buena calidad y la adherencia a las normas de tratamiento. La adherencia por parte de los pacientes está parcialmente asegurada pues la administración del medicamento es institucional. Sin embargo, no en todos los centros de atención del país se utiliza el esquema recomendado por el Programa Nacional de Prevención y Control, que también es el recomendado por la Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. En el Hospital Escuela, por ejemplo, en algunas salas de internamiento se estima la dosis en base a la sal del medicamento (antimonio de meglumina) y en otras salas se estima en base a la base (antimonio), y la duración del tratamiento varía de 12 a 28 días. Todo esto origina una diferencia en las dosis administradas, diaria y final. El antimonio de meglumina se presenta en solución inyectable al 30%, equivalente a 85 mg de antimonio por cada mililitro de la sal. La dosis recomendada en base al antimonio es de 20 mg/kg/día vía intramuscular por 28 días.^{13,23} Si se desea estimar la dosis en base a la sal, el cálculo se debe hacer por 70 mg/kg/día. Adicionalmente, en algunas salas de internamiento de este centro hospitalario se utilizan esteroides en los dos primeros días de tratamiento. No se encontró ninguna referencia que indicara su uso en la LV y más bien están contraindicados.²⁴ La inmunidad celular es la respuesta inmune más importante que detiene el progreso de la infección en LV y es la base de la búsqueda de antígenos que promuevan una respuesta inmune mediada por células T como candidatos de vacunas contra este parásito.²⁵ Por lo tanto, beneficia al paciente que este

mecanismo inmunológico esté potenciado y no suprimido.

Consideramos que es importante dirigir todos los esfuerzos disponibles para prevenir la emergencia de la resistencia al antimonio de meglumina en el país. Basados en la experiencia adquirida a través del abordaje del presente caso y otros casos atendidos en el Hospital Escuela, recomendamos lo siguiente: 1) realizar frote y cultivo de médula ósea de todos los casos sospechosos de LV; alternativamente se puede realizar inmunodiagnóstico cuando esté disponible;^{26,27} 2) completar tratamiento con sales antimoniales de buena calidad a las dosis de 20 mg/kg/día del medicamento base o 70 mg/kg/día de la sal por 28 días; 3) evaluar la respuesta terapéutica utilizando parámetros clínicos (temperatura, visceromegalia), parasitológicos (frote y cultivo de médula ósea) y hematológicos (hemoglobina, leucocitos, plaquetas) de acuerdo a criterios establecidos; se sugiere que si no hay mejoría clínica al día 7, se debe tomar nueva muestra de médula ósea (frote y cultivo), realizar estudios para identificar alguna patología subyacente e iniciar tratamiento con anfotericina B (Ref. 14, 23); 4) no se deben utilizar esteroides y 5) si el paciente fallece, se debe solicitar autopsia. Si no se obtiene el consentimiento de los familiares para efectuar la autopsia, se debe obtener consentimiento para obtener un aspirado post-mortem de la médula ósea, bazo y/o hígado, y realizar frotos y cultivos.

AGRADECIMIENTO: Reconocemos y agradecemos la asistencia técnica en el diagnóstico de laboratorio de la Téc. Lab. Clín. Lorena Carías, Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorios Clínicos, Hospital Escuela (2001-2003). Agradecemos al Dr. Concepción Zúniga, Programa Nacional de Prevención y Control de Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, y al Dr. Carlos Ponce, Laboratorio Central de Referencia de Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, Secretaría de Salud, por la revisión crítica del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud / TDR. Leishmaniasis. [Internet]. Accesado septiembre 2005. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/default.htm>.
2. Pearson RD, Jeronimo SMB and Sousa AQ. Leishmaniasis. EN: Tropical Infectious Diseases. Principles, pathogens and practice. RL Guerrant, DH Walker, PF Weller Editors. Churchill-Livingstone, Philadelphia, 1999; pp. 797-813.
3. Costa CHN, Stewart JM, Gomes RBB, et al. Asymptomatic human carriers of *Leishmania chagasi*. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 334-337.
4. Nuernberger SP y Ramos CV. Leishmaniasis visceral. Informe del primer caso en Honduras. *Revista Médica Hondureña* 1974; 42: 234-241.
5. Lopez A, Montes F y Colindres E. Leishmaniasis visceral en niños (estudio de 25 casos). *Honduras Pediátrica* 1987; XI: 14-19.
6. Lopez A, de Molina CA, Bueso A y Fuentes F. Leishmaniasis visceral en niños. La experiencia en 35 casos. *Revista Médica Hondureña* 1991; 59: 123-129.
7. Ponce C y Ponce E. Las Leishmaniasis en Honduras. Serie de Diagnóstico No. 12. OPS/OMS, Tegucigalpa, 1993.
8. Ponce C, Ponce E, Morrison A, Cruz A, Kreutzer R, D McMahon-Pratt and F Neva. *Leishmania donovani chagasi*: new clinical variant of cutaneous leishmaniasis in Honduras. *The Lancet* 1991; 337:67-70.
9. Young FG, Duncan MA. Guide to identification and geographic distribution of *Lutzomyia* sandflies in Mexico, West Indies, Central and South America (Diptera: Psychodidae). *Mem Am Entomol Inst* 1994; 54: 881.
10. Lainson R, Rangel EF. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100: 811-27.
11. Zeledón R, Hidalgo H, Viquez A and Urbina A. Atypical cutaneous leishmaniasis in a semiarid region of north-west Costa Rica. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1989; 83: 786.
12. Carrillo J, Chinchilla M, Valverde B, Porras O, Mora L. Visceral leishmaniasis in Costa Rica: first case report. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 678-9.
13. Belli A, Garcia D, Palacios X, Rodriguez B, Valle S, Videa E, Tinoco E, Marin F, Harris E. Widespread atypical cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania (L.) Chagasi* in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 380-5.
14. Abramowicz M [Editor]. Drugs for parasitic infections. *The Medical Letter* 2004; (1189): 1-12.
15. Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 763-74.
16. Morales MA, Cruz I, Rubio JM, Chicharro C, Canavate C, Laguna F, Alvar J. Relapses versus reinfections in patients coinfecting with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. 2002; 185: 1533-7.
17. Suffia I, Ferrua B, Stien X, Mograbi B, Marty P, Rousseau D, Fragaki K, Kubar J. A novel *Leishmania infantum* recombinant antigen which elicits interleukin 10 production by peripheral blood mononuclear cells of patients with visceral leishmaniasis. *Infect Immun* 2000; 68: 630-6.
18. Peruhype-Magalhaes V, Martins-Filho OA, Prata A, Silva Lde A, Rabello A, Teixeira-Carvalho A, Figueiredo RM, Guimaraes-Carvalho SF, Ferrari TC, Correa-Oliveira R. Immune response in human visceral leishmaniasis: analysis of the correlation between innate immunity cytokine profile and disease outcome. *Scand J Immunol* 2005; 62: 487-95.

19. Gangneux JP, Sulahian A, Honore S, Meneceur P, Derouin F, Garin YJ. Evidence for determining parasitic factors in addition to host genetics and immune status in the outcome of murine *Leishmania infantum* visceral leishmaniasis. *Parasite Immunol* 2000; 22: 515-9.
20. Sundar S, Pai K, Kumar R, Pathak-Tripathi K, AA Gam, M Ray and RT Kenney. Resistance to treatment in Kala-azar: Speciation of isolates from Northeast India. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2001; 65: 193-196.
21. Pasquau F, Ena J, Sanchez R, Cuadrado JM, Amador C, Flores J, et al. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(6):411-8.
22. World Health Organization. Overcoming antimicrobial resistance. *The big guns of resistance*, Chapter 4. Report on Infectious Diseases. Geneva, 2000. [Internet]. Accesado Septiembre 2005. Disponible en: <http://http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/index.html>.
23. Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal. Manual de Manejo de Enfermedades Parasitarias Prioritarias en Honduras. Leishmaniasis. Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal / Organización Panamericana de la Salud, Tegucigalpa, 2005, pp. 69-77.
24. Garcia-Cordoba F, Ortuno FJ, Segovia M, Gonzalez Diaz G. Fatal visceral leishmaniasis, with massive bone-marrow infection, in an immunosuppressed but HIV-negative Spanish patient, after the initiation of treatment with meglumine antimoniate. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99: 125-30.
25. Coler RN, Reed SG. Second-generation vaccines against leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2005; 21: 244-9.
26. Chappuis F, Mueller Y, Nguimfack A, Rwakimari JB, Couffignal S, Boelaert M, Cavailer P, Loutan L, Piola P. Diagnostic accuracy of two rK39 antigen-based dipsticks and the formol gel test for rapid diagnosis of visceral leishmaniasis in northeastern Uganda. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5973-7.
27. Delgado O, Feliciangeli MD, Coraspe V, Silva S, Perez A, Arias J. Value of a dipstick based on recombinant RK39 antigen for differential diagnosis of American visceral leishmaniasis from other sympatric endemic diseases in Venezuela. *Parasite* 2001; 8: 355-7.