

Leishmaniasis visceral en Uruguay

Visceral leishmaniasis in Uruguay

Fabio Grill¹, Marcela Zurmendi¹

Resumen

La leishmaniasis comprende un grupo de enfermedades zoonóticas causadas por protozoarios del género *Leishmania* y transmitidas mediante flebótomos.

Se describen tres formas clínicas básicas: formas cutáneas, cutáneo-mucosas y viscerales, siendo esta última, la presentación más grave por su alta letalidad cuando no se realiza tratamiento específico.

Leishmaniasis visceral (LV) es causada por *L. donovani* complex que incluye *L. donovani* en el subcontinente indio, Asia y África, *L. infantum* en la cuenca mediterránea y *L. chagasi* en América del Sur. La infección en el hombre se puede dar a partir de parásitos provenientes de un reservorio animal (ciclo zoonótico)

Leishmaniasis tienen una distribución mundial muy amplia, estimándose unos 14 millones de personas infectadas, con una incidencia anual de 2 millones de nuevos casos, de los cuales 500.000 son de leishmaniasis visceral.

En nuestro continente se registraron, entre 2001 y 2014, unos 48.700 casos de leishmaniasis visceral de los cuales el 33,4% de los casos se registraron en menores de 5 años y en el 6,7% en pacientes infectados con VIH. La mortalidad global es de del 6,6%.

En nuestro país, en el litoral norte, específicamente Salto, desde el año 2010 se han diagnosticado en forma progresiva casos de leishmaniasis canina coincidiendo con la identificación del vector:

Lutzomyia longipalpis. Aún no hay casos en personas identificados. Esto ha producido un cambio epidemiológico inédito en nuestro país.

Palabras clave: LEISHMANIASIS VISCERAL

Summary

Leishmaniasis comprises a group of zoonotic diseases caused by protozoa of the genus *Leishmania* and transmitted by sandflies.

There are three basic clinical forms: cutaneous, cutaneous-mucous and visceral, the latter being the most serious presentation due to its high lethality rate if no specific therapy is initiated.

Visceral leishmaniasis (VL) is caused by *L. donovani* complex, which includes *L. donovani* in the Indian subcontinent, Asia and Africa, *L. infantum* in the Mediterranean basin and *L. chagasi* in South America. The infection occurs from parasites harboured in an animal reservoir (zoonotic cycle)

Leishmaniasis has a very wide global distribution, with an estimated 14 million people infected and an annual incidence of 2 million new cases, of which 500,000 correspond to visceral leishmaniasis.

In our continent between 2001 and 2014, approximately 48,700 cases of visceral leishmaniasis were registered. 33.4% of these were in children under 5 years of age and 6.7% occurred in patients infected with HIV. The overall mortality was 6.6%.

In our country, in the north, specifically in Salto, since 2010, cases of canine leishmaniasis have been identified progressively, coinciding with the identification of the vector: *Lutzomyia longipalpis*. No cases in humans have yet been identified. This has caused an unprecedented epidemiological change in our country.

Key words: VISCERAL LEISHMANIASIS

1. Infectólogo. Unidad Enfermedades Infecciosas. Hospital Maciel. ASSE. Unidad Enfermedades Infecciosas. Hospital Maciel. Trabajo inédito. Declaramos no tener conflictos de intereses.

Introducción

La leishmaniasis comprende un grupo de enfermedades zoonóticas causadas por protozoarios del género *Leishmania* y transmitidas mediante flebótomos.

Se reconocen tres formas clínicas básicas: formas cutáneas, cutáneo-mucosas y viscerales, siendo esta última, la presentación más grave por su alta letalidad cuando no se realiza tratamiento específico.

Leishmaniasis visceral es causada por *L. donovani* complex que incluye *L. donovani* en el subcontinente indio, Asia y África, *L. infantum* en la cuenca mediterránea y *L. chagasi* en América del Sur.

La infección en el hombre se puede dar a partir de parásitos provenientes de un reservorio animal (ciclo zoonótico), o a partir de parásitos que el vector ha adquirido desde otro hospedero humano (ciclo antroponóico) aunque esto es menos frecuente.

Leishmaniasis tienen una distribución mundial muy amplia, desde el sudeste asiático, África oriental, América latina hasta la cuenca mediterránea. Con más de 350 millones de personas viviendo en estas áreas de riesgo, se estima que hay 14 millones de personas infectadas, con una incidencia anual de 2 millones de nuevos casos, de los cuales 500.000 casos son de Leishmaniasis visceral (LV)⁽¹⁾.

En nuestro continente, de acuerdo a OPS, se registraron entre 2001-2014 unos 48.700 casos de leishmaniasis visceral⁽²⁾. En 2016, el 33,4% de los casos de LV se registran en menores de 5 años y en el 6,7% en pacientes infectados con VIH (figura 1). La mortalidad global fue del 6,6%.

En los últimos años se vienen reconociendo mayor frecuencia de casos de LV en América del sur, producida por *Leishmania infantum*, como consecuencia del tránsito fluido de mercaderías y de las migraciones de

personas y animales domésticos entre otras razones. Esto ha favorecido la expansión del vector, reconociéndose una distribución paulatinamente mayor hacia el sur del continente⁽³⁾.

En el continente americano hay 12 países con LV endémica que comprenden tres escenarios epidemiológicos: *de transmisión esporádica* (Costa Rica, Honduras, Guatemala, Nicaragua, Bolivia, Guyana y México), *de transmisión estable* (Colombia y Venezuela) y *de transmisión en expansión* (Argentina, Paraguay y Brasil).

Solo Chile y Uruguay no tienen casos registrados de LV a la fecha (figura 2).

Fue en el trabajo de campo de la Dra. Basmadijan⁽³⁾ y equipo de la UdelaR en el año 2010, que se reconoció al flebótomo (*Lutzomyia longipalpis*), en la zona de “arenitas blancas” del Departamento de Salto. Desde 2015 se han descrito casos de *leishmaniasis canina* produciéndose un cambio epidemiológico inédito para nuestro país.

Ante esta situación y el riesgo inminente de aparición de casos humanos, la División de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública conformó un equipo multidisciplinario para el desarrollo de una guía clínica de “Leishmaniasis visceral”⁽⁴⁾.

Leishmaniasis visceral es una enfermedad de declaración obligatoria en nuestro país.

Leishmania

El agente etiológico de la leishmaniasis es un protozooario dimórfico del género *Leishmania*, que pertenece al orden Kinetoplastida y a la familia Trypanosomatida.

El género *Leishmania* se divide en dos subgéneros: *Leishmania* y *Viannia*.

Las especies de *Leishmania* reconocidas en América latina integra el subgénero *Leishmania* por lo que su

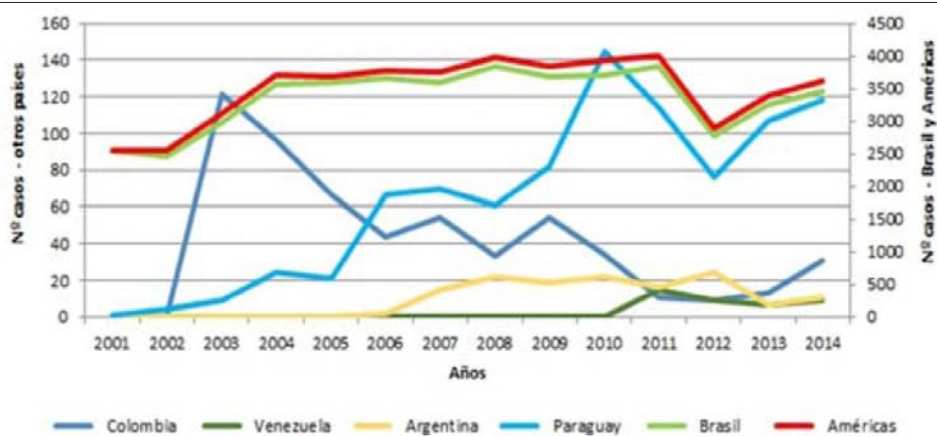
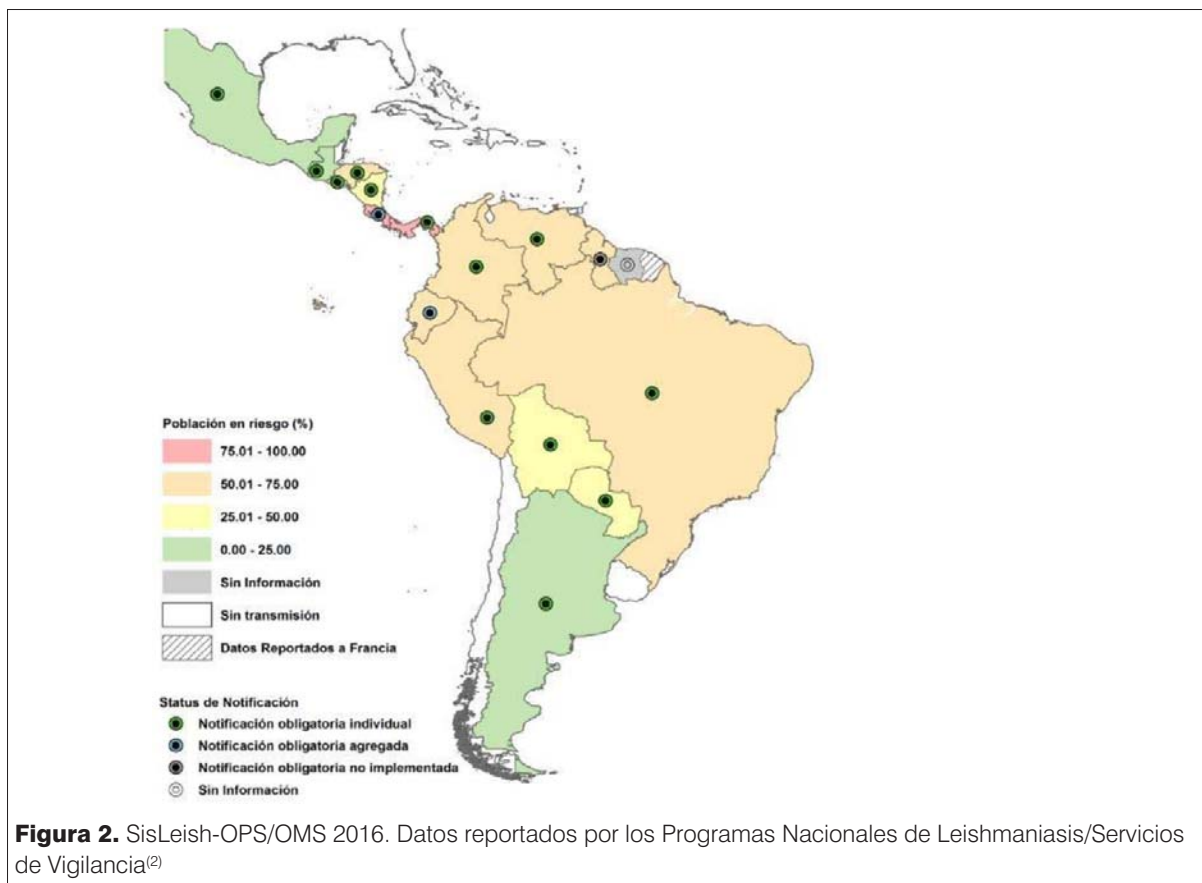


Figura 1. Casos de leishmaniasis visceral 2001-2014. Fuente: OPS, 2016



nombre taxonómico completo es *Leishmania infantum* (= *Leishmania chagasi*).

Leishmania infantum es originaria del viejo mundo y su llegada a nuestro continente se relaciona con la época de la conquista española (y al tránsito de perros domésticos). En América esta especie se adaptó al flebótomo autóctono *Lutzomyia longipalpis* y se configuró un ciclo de transmisión con características propias, con una presencia continua todo el año y una mayor virulencia, tanto en perros como en humanos.

Leishmania presenta dos estadios diferentes en su ciclo vital: una forma extracelular (promastigotes) en el huésped invertebrado (flebotomos) y una forma intracelular (amastigote) en el hospedero vertebrado.

El ciclo biológico se inicia cuando una hembra de flebótomo parasitada obtiene sangre de un huésped vertebrado. Los promastigotes con capacidad infectiva (promastigotes metacíclicos) penetran en la piel del hospedero a través de la probóscide del insecto. Posteriormente los promastigotes son fagocitados por los macrófagos y en el interior de los mismos se transforman en amastigotes que se reproducen por fisión binaria. Cuando se alcanza un límite de protozoos intramacrofágicos, la célula estalla y los amastigotes liberados colonizan células adyacentes (figura 3)⁽⁵⁾.

Dependiendo de la especie de *Leishmania* y de las características inmunológicas del hospedero, la infección puede quedar limitada a la piel, o extenderse por vía linfática local, acceder a las mucosas o diseminarse a órganos con elevado contenido en macrófagos como son el bazo, hígado y médula ósea.

El ciclo se cierra cuando un nuevo flebótomo ingiere sangre con macrófagos infectados.

Clínica

La leishmaniasis visceral tiene generalmente un curso clínico inicial asintomático, ya que las personas desarrollan una respuesta inmune efectiva. El riesgo de evolucionar a enfermedad sintomática es mayor en pacientes con desnutrición, coinfección con VIH, y en los niños menores de 1 año, lactantes o inmunocomprometidos. En más del 90% de los casos ocurre en menores de 10 años, pudiendo aparecer de manera súbita o con carácter insidioso y prolongado.

Se reconocen varias formas clínicas; asintomática, donde es solo a través de una prueba serológica o de biología molecular como único indicador positivo de infección. Forma oligosintomática, descrita en áreas endémicas, con sintomatología inespecífica. Puede presentarse

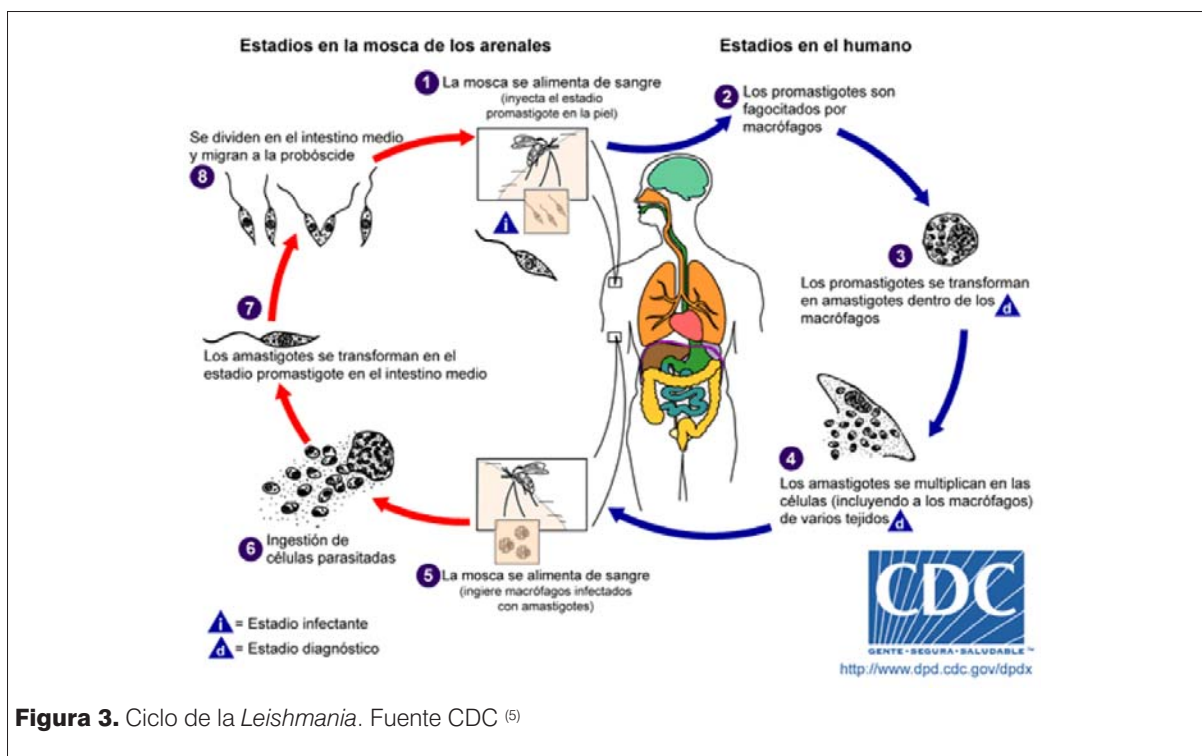


Figura 3. Ciclo de la *Leishmania*. Fuente CDC (5)

como síndrome febril prolongado, con fiebre de alto grado que puede ser intermitente o en picos. Otros síntomas descritos son debilidad, astenia, adinamia, anorexia y adelgazamiento. Habitualmente se reconocen en el examen físico, adenomegalias generalizadas y/o hepato-esplenomegalia.

La forma sintomática es la que presenta mayor gravedad y se manifiesta con fiebre elevada, hepato-esplenomegalia síndrome poliadenomegálico, elementos hemorragíparos (epistaxis, gingivorragia, etcétera).

Entre los hallazgos de laboratorio es común encontrar anemia (generalmente normocítica-normocrómica), leucopenia y trombocitopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia. El funcional hepático también puede verse afectado, con aumento de transaminasas.

La caquexia y los signos de desnutrición proteico-calórica severa como edemas y ascitis y la hiperpigmentación se manifiestan en forma tardía, generalmente relacionada al postratamiento.

En ocasiones puede presentarse como síndrome hemofagocítico, aunque es una forma muy rara (6).

Tanto los casos sospechosos de leishmaniasis visceral como los confirmados por técnicas microbiológicas, deben ser evaluados para identificar la presencia de signos de alerta que determinarán un seguimiento clínico-terapéutico más estricto.

Los signos de alerta se resumen en:

■ **Signos de alerta** clínicos:

- Edad menor de 1 año.
- Recidiva de la enfermedad.
- Presencia de diarrea o vómitos.
- Edema localizado, ascitis.
- Sobreinfección bacteriana.
- Fiebre de más de 60 días.
- **Signos de alerta** de laboratorio:
 - Leucopenia $<1.000 \text{ cel/mm}^3$.
 - Neutropenia $<500 \text{ cel/mm}^3$.
 - Plaquetopenia <50.000 .
 - Tiempo de protrombina $<60\%$.
 - Bilirrubina total $>2 \text{ mg/dl}$.
 - TGO / TGP x 5 veces valor normal.
 - Amilasa x 3 veces valor normal.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa inicialmente en la sospecha clínica, por un síndrome clínico compatible como fue descrito, y un contexto epidemiológico. Debe ser confirmado microbiológicamente por cualquier técnica parasitológica.

En nuestro país la zona "0" es el litoral norte, Salto y Artigas, en la doble frontera terrestre con Brasil y Argentina. Hasta la fecha, no hay evidencias que el flebótomo esté localizado en otra región de nuestro país.

Existen múltiples pruebas parasitológicas disponibles que incluyen la detección de parásitos por examen microscópico, el cultivo, pruebas serológicas, y pruebas

Tabla 1. Algoritmo diagnóstico

Leishmaniasis Visceral Diagnóstico de Laboratorio	
Parasitológico	Serológico
<p>En aspirado de médula ósea (ganglios linfáticos, bazo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frotis coloreado con MGG o Giemsa • Cultivos <p>En suero y otros materiales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCR 	<p>En suero:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunocromatografía rK39 • IFI, AD
<p>Laboratorios de referencia:</p> <p>Departamento de Parasitología y Micología (Sección Parasitosis Hematosiduales y Vectores), Facultad de Medicina, Universidad de la República. Instituto de Higiene, Av. Navarro 3051 – Piso 3, Montevideo. zoosisparasitarias@higiene.edu.uy Tel: 2487 1288 - Int. 1323; 2487 3104. Fax: 2487 3074</p> <p>Departamento de Laboratorios de Salud Pública (Unidad de Parasitología y Micología), División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. Instituto de Higiene, Av. Navarro 3051 – Entrada Norte, Montevideo consultasdsp@mssp.gub.uy Tel: 2487 2516; 2487 2616. Fax: 2480 7014</p> <p>Instituto Pasteur de Montevideo (Unidad de Biología Molecular) Matajojo 2020, Montevideo www.pasteur.edu.uy Tel: 2522 0910. Fax: 2522 4185</p>	

Fuente: Guía clínica Leishmaniasis MSP 2016.⁽⁴⁾

moleculares de detección del ADN del parásito (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]).

En nuestro país es posible realizar el diagnóstico parasitológico de acuerdo al algoritmo propuesto por el grupo de expertos para la guía clínica editada por el MSP.⁽⁴⁾ (tabla 1).

1. Parasitológico directo

Se realiza generalmente en material biopsico en nódulos linfáticos, médula ósea o tejido esplénico. El estudio de material esplénico es el que mayor sensibilidad tiene, con la contrapartida de los riesgos inherentes a la punción diagnóstica.

Se realizan extendidos coloreados por técnicas específicas (May Grunwald Giemsa), permitiendo observar a los amastigotas característicos en el interior de macrófagos.

2. Cultivo

Se procesan en medios específicos (denominados NNN), a partir de muestras de aspirado o biopsias (ganglio, bazo, etcétera).

3. Biología molecular

La PCR presenta niveles de sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. En nuestro país se realiza en el Laboratorio de Biología Molecular del Instituto Pasteur.

4. Diagnóstico serológico:

Las pruebas serológicas no son definitorias sino que sus resultados deben ser valorados en el contexto clínico y epidemiológico.

4.1 El test más utilizado es un ensayo inmunocromatográfico denominado rK39, que detecta anticuerpos en forma cualitativa con base en el antígeno recombinante rK39 propio del complejo *Leishmania donovani* que incluye a *Leishmania infantum*.

Es una prueba rápida y sencilla de realizar, que tiene valores de sensibilidad y especificidad por encima de 95 %.

No debe ser utilizado como único criterio para el diagnóstico de leishmaniasis y nunca debe ser utilizado como única referencia para definir un tratamiento.

Un resultado negativo no excluye la infección parasitaria y deben realizarse estudios adicionales. Falsos negativos pueden verse en personas inmunocomprometidas (HIV y otros).

4.2 La inmunofluorescencia indirecta (IFI), detecta anticuerpos en forma cuantitativa. Tiene valores de sensibilidad un poco por debajo del test inmunocromatográfico rK39 y similares valores de especificidad. Puede complementar al test rápido, dado que la utilización de más de una técnica serológica aumenta la sensibilidad general.

4.3 Aglutinación directa (AD) detecta anticuerpos en forma cuantitativa. La sensibilidad y especificidad son similares a los de la IFI, y caben las mismas observaciones generales que para las pruebas anteriores.

Tratamiento

Tradicionalmente el tratamiento antileishmaniasico ha sido en base a los antimoniales pentavalentes y la Pentamidina. La aparición de resistencia y una respuesta clínica heterogénea, asociada a una importante toxicidad farmacológica, han dado paso a nuevas moléculas y nuevos regímenes terapéuticos, entre los cuales se destacan la miltefosina, anfotericina B liposomal, que poseen un perfil de seguridad y adecuada eficacia clínica.

No hay una única opción terapéutica satisfactoria y existen diferentes planes opcionales que dependen entre otras cosas, de las características socioeconómicas de la región, accesibilidad a tratamientos por sus costos, el patrón de resistencia de *Leishmania* sp. a los fármacos tradicionales y las comorbilidades o coinfecciones asociadas, como la infección por VIH.

Aunque la literatura científica nos muestra múltiples estudios clínicos con antimoniales pentavalentes, éstos no están disponibles en Uruguay.

Tabla 2. Tratamiento: recomendaciones para población pediátrica*

Planes utilizados para LV en diferentes países:
AmB-D (i.v) 0,7-1 mg/kg/día
AmB-D (i.v) 1 mg/kg/día
AmB-L (i.v) 3-5 mg/kg/día por 3-5 días
AmB-L (i.v) 3-5 mg/kg/día por 3-6 días
AmB-L (i.v) 3-5 mg/kg/día por 3-10 días
Plan propuesto para Uruguay. (es de preferencia AmB-L):
AmB-L (i.v) 3 mg/kg/día por 5 días. Repetir dosis el día 14 y el 21.
AmB-D (i.v) 1 mg/kg/día
* Referencias: 4,7-10.

En Uruguay, solo tenemos disponibilidad de anfotericina B en su forma deoxicolato y liposomal, por lo que, para esta breve revisión, no expondremos del resto de tratamientos farmacológicos antileishmania descritos en la literatura médica.

La anfotericina B es el antileishmaniático de elección tanto en adultos como en población pediátrica.

Hay suficiente información relacionada con el uso de anfotericina B deoxicolato (AmB-D) y éxito clínico en LV. Aunque no hay un esquema terapéutico único, dosis entre 0,5-1 mg/kg/día han demostrado tasas de efectividad clínica >98%, aun en pacientes con fracasos terapéuticos previos con antimoniales⁽⁸⁾.

La guía de recomendación de tratamiento para la leishmaniasis en las Américas de la OPS, pone a AmB-D como primera línea terapéutica, a dosis de 1 mg/kg/día, hasta un total de 800 mg acumulados⁽⁹⁾.

Sin embargo, la efectividad de AmB-D y su bajo costo, contrasta con su elevada toxicidad y efectos secundarios, que pueden estar presentes en más del 40% de los casos. Es frecuente la presencia de fiebre, fenómenos alérgicos, alteraciones electrolíticas y nefrotoxicidad como efectos secundarios más importantes.

En Uruguay tenemos disponibilidad de anfotericina B liposomal (AmB-L) con un mejor perfil de toxicidad y eficacia comparada con AmB-D, de acuerdo a múltiples ensayos clínicos en LV, mostrando una efectividad >95%, y en diferentes dosificaciones, desde 3-5 mg/kg/día hasta una dosis total de 15 a 25 mg/kg⁽⁸⁾.

De acuerdo con las recomendaciones de la guía de consenso del MSP⁽⁴⁾, AmB-L está posicionada como primera opción en embarazadas, pacientes pediátricos, pacientes con coinfección por VIH y pacientes con inmunocompromiso.

La tabla 2^(4,7-10) resume los diferentes planes terapéuticos disponibles en la actualidad.

Las recaídas ocurren aproximadamente en el 5% de los pacientes con LV y se observan mayoritariamente en el primer año postratamiento.

Tras la finalización del tratamiento, el paciente debe ser evaluado clínicamente una vez al mes durante los primeros 6 meses y luego cada 3 meses hasta completar 1 año de seguimiento postratamiento.

Si el paciente permanece asintomático durante ese periodo, se considera clínicamente curado.

Vigilancia epidemiológica: Notificación

Es obligatorio reportar todo caso sospechoso a la división de Epidemiología del MSP (decreto 41/012), a través de la siguiente manera: (requiere formulario de notificación)

- Teléfono (24 h) 24091200
- Fax: 24085 838
- Email: vigilanciaepi@msp.gub.uy
- Sistema on-line: www.msp.gub.uy

Conclusiones

Leishmaniasis es un problema de salud importante en todo el mundo. El espectro de la infección es muy amplio, subclínica la mayoría de las veces, localizada (lesión de la piel), o diseminada (mucocutánea y visceral), dependiendo del estado inmune del huésped, del parásito, y de la respuesta inmune inflamatoria.

Los principales factores de riesgo de la distribución de *Leishmania* son las condiciones socioeconómicas, la malnutrición, la movilidad (migración) de la población, y los cambios ambientales y climáticos.

Desde hace 6 años se reconoce en nuestro país el vector: *Lutzomyia longipalpis* y casos en forma creciente de leishmaniasis canina. Los expertos internacionales nos dicen que una vez introducido el flebótomo, y casos de leishmaniasis canina, los casos humanos son esperables en los años siguientes.

El control de esta enfermedad se basa en el diagnóstico temprano y el tratamiento, en el control de vectores, en la vigilancia activa de la enfermedad, sobre todo canina, y en la educación de la comunidad.

Es importante, a nuestro entender, que se desarrollen actividades médicas educativas para el conocimiento de esta "nueva" enfermedad en nuestro medio, ya que el éxito depende del reconocimiento y tratamiento temprano.

Finalmente, el algoritmo diagnóstico-terapéutico de LV propuesto en nuestro país se resume en la figura 4.

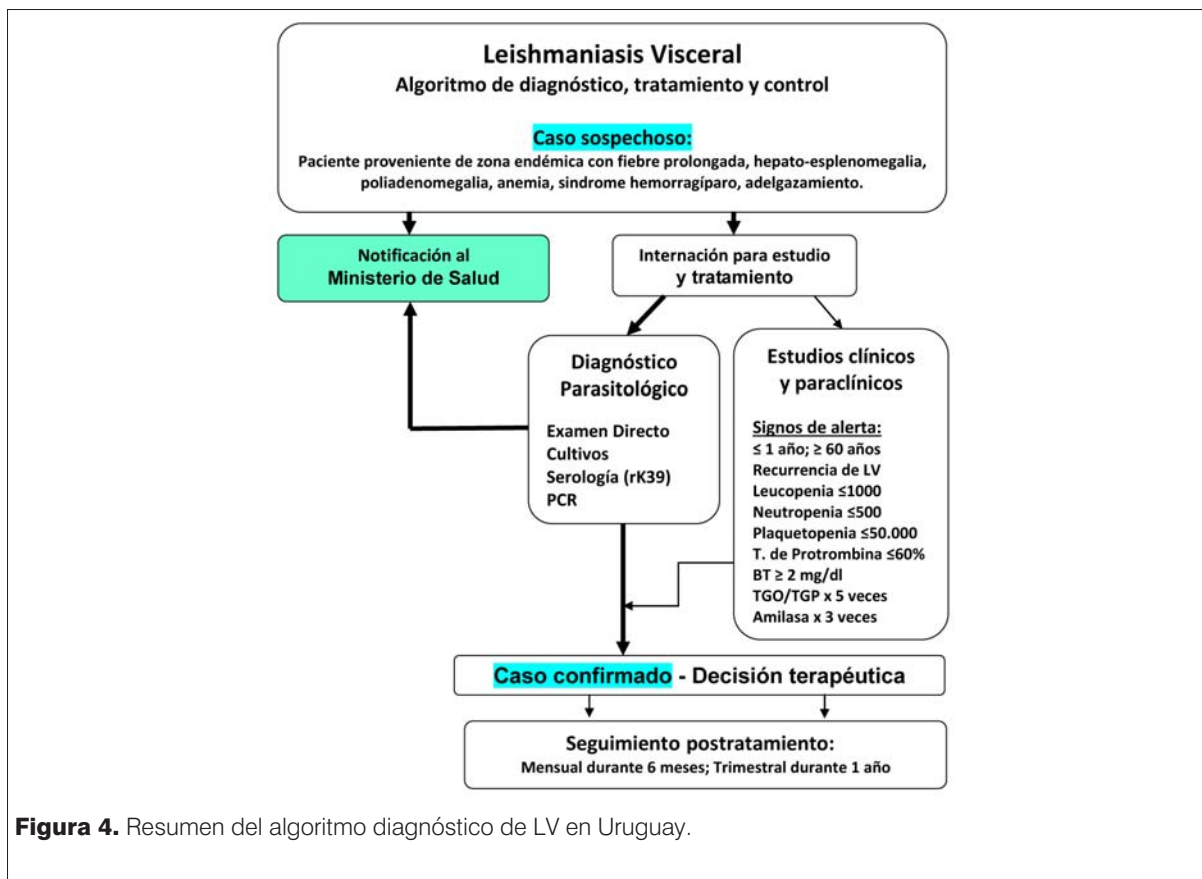


Figura 4. Resumen del algoritmo diagnóstico de LV en Uruguay.

Referencias bibliográficas

- Organización Mundial de la Salud.** Control de las leishmaniasis: informe de una reunión del Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de las Leishmaniasis, Ginebra, 22–26 Marzo de 2010. Ginebra: OMS, 2012. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82766/1/WHO_TRS_949_spa.pdf. [Consulta: 1 agosto 2016].
- Organización Panamericana de la Salud.** Leishmaniasis: productos científicos y técnicos de la OPS/OMS. Informes técnicos. [Página web]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=6018&Itemid=40754&ang=es. [Consulta: 1 agosto 2016].
- Salomón O, Basmajdian Y, Fernández MS, Santini MS.** *Lutzomyia longipalpis* in Uruguay: the first report and the potential of visceral leishmaniasis transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106(3):381-2.
- Uruguay. Ministerio de Salud.** Guía de diagnóstico, tratamiento y control de la Leishmaniasis visceral en Uruguay. Montevideo: MSP, 2016. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Guia%20Leishm%20Visceral%20MSP%20-%20ULTIMA%20-%20abril2016%20.pdf. [Consulta: 2 agosto 2016].
- Centers for Disease Control and Prevention.** Parasites: leishmaniasis. Atlanta, GA: CDC, 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>. [Consulta: 1 agosto 2016].
- Sotoca JV, García L, Lillo M, García O, Carrascosa MC, Tébar R.** Síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral. *An Pediatr* 2008; 69(1):46-8.
- Argentina. Ministerio de Salud.** Leishmaniasis visceral: guía para el equipo de salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2015. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000798cnt-2012-03-15_leishmaniasis-visceral-guia.pdf. [Consulta: agosto 2016].
- Monge-Maillo B, López-Vélez R.** Therapeutic options for visceral leishmaniasis. *Drugs* 2013; 73(17):1863-88.
- Organización Panamericana de la Salud.** Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, DC: OPS, 2013. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22226&Itemid=. [Consulta: 1 agosto 2016].
- Kafetzis D, Maltezou H.** Visceral leishmaniasis in paediatrics. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(3):289-94.

Correspondencia: Dr. Fabio Grill.
Correo electrónico: fabio.grill@asse.com.uy