

LEISHMANIASIS, una de las enfermedades olvidadas

■ Dr. José Luis Romero Zamora, Dra. Vianey Andrea Nava Cantu, Fis. Josué Esau Romero Ibarra

RESUMEN

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias transmitidas por la picadura de la hembra de un mosquito piloso de los géneros *Phlebotomus* en el Viejo Mundo, y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo. Se estiman 12 millones de personas infectadas en el mundo y 2 millones de casos nuevos al año, la mayoría del tipo cutáneo y mucocutáneo, causa de entre 20,000 a 30,000 muertes. Se reporta su existencia en 98 países. En México se distribuye en 13 entidades federativas, principalmente en las costas. El ciclo biológico dura de cuatro a 25 días. La transmisión puede ser de persona-animal o persona-persona por la picadura de moscos flebótomos hembras infectadas. Ocasionalmente se puede transmitir por contacto directo con una lesión infectada. La enfermedad inicia cuando el parásito es inoculado dentro de la piel, es fagocitado por el sistema fagocítico mononuclear (SFM), donde el protozoo inhibe mecanismos de señalización y bloquea el estallido respiratorio/oxidativo, entre otras citocinas proinflamatorias, lo que lo lleva a causar diferentes cuadros clínicos. La leishmaniasis cutánea tiene diversas formas: localizada (LCL) y diseminada (LCD); mucocutánea (LMC)/espundia; visceral (LV)/kala-azar; y botón de Oriente. El diagnóstico es clínico con apoyo de microscopía, cultivo in vitro, pruebas serológicas, moleculares, inmunológicas y patología. El tratamiento es específico con antimoniales pentavalentes con alternativas como anfotericina B y pentamidina. La prevención va dirigida al control del vector.

PALABRAS CLAVE: leishmaniasis, parasitosis, enfermedades transmitidas por vector, enfermedades tropicales.



ABSTRACT

Leishmaniasis are parasitic diseases transmitted by the bite of the female of a hairy fly of the genus *Phlebotomus* in the old world, and *Lutzomyia* in the new world. It is estimated that 12 million people are infected globally and 2 million new cases a year, most of them cutaneous and mucocutaneous, causing 20 000 to 30 000 deaths. Its existence is reported in 98 countries. In Mexico, it is distributed in thirteen federative entities, mainly in the coasts. The biological cycle lasts from 4 to 25 days, where the mosquito stings and inoculates the metacyclic promastigotes (infective form) in the skin and is phagocytosed by the mononuclear phagocytic system (MPS) where amastigotes are differentiated (here it can be transmitted to an uninfected mosquito that stings and suction) and subsequently evolving to procyclic promastigote, to become metacyclic promastigote and start the cycle again. The transmission may be from person-animal or person-person to the bite of infected female sandfly mosquitoes. Occasionally it can be transmitted by direct contact with an infected lesion. The disease begins when the parasite is inoculated into the skin, it is phagocytosed by the mononuclear phagocytic system, where the protozoan inhibits signaling mechanisms and blocks respiratory / oxidative burst, among other proinflammatory cytokines, leading to different clinical conditions. Cutaneous Leishmaniasis the forms localized (LCL) and disseminated (LCD); Mucocutanea (CML) / Espundia; Visceral (LV) / Kala-azar; and East Button. The diagnosis is clinical with support of microscopy, culture in vitro, serological, molecular, immunological and pathological tests. The treatment is specific with pentavalent antimonials with alternatives such as Amphotericin B and Pentamidine. Prevention is directed at vector control.

KEYWORDS: leishmaniasis, parasitosis, vector-borne diseases, tropical diseases.

Introducción

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias ocasionadas por varias especies de protozoos hemoflagelados que atacan la piel y vísceras del hombre y de diversos animales. Son transmitidos por la picadura de la hembra de un mosquito piloso perteneciente a los géneros *Phlebotomus* en el Viejo Mundo, y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo.^{1,2}

Epidemiología

Se estima que hay 12 millones de personas infectadas y 2 millones de casos nuevos al año, la mayoría a nivel cutáneo o mucocutáneo. Es la segunda causa de muerte relacionada con parásitos (después de la malaria), causando de 20,000 a 30,000 muertes y 350 millones en riesgo de enfermedad. Se reporta en 98 países en todos los continentes a excepción de Antártida, Australia e islas del Pacífico.

En México se distribuye en 13 entidades federativas agrupadas en tres áreas geográficas conocidas como: a) Región del Golfo: Tabasco, Veracruz, Campeche, Quintana Roo y Yucatán. b) Región del Pacífico: Chiapas, Guerrero, Jalisco, Nayarit, Oaxaca y Sinaloa. c) Región Centro: Morelos y Puebla. En general, la forma cutánea localizada es la de mayor frecuencia (99%), mientras que en los niños de menos de cinco años de edad es la forma visceral y ésta se presenta principalmente en Chiapas, Guerrero, Morelos y Puebla.

- **Complejo *Leishmania donovani*:**

L. donovani ocasiona el kala-azar, *L. infantum* kala-azar infantil. Reservorio: especialmente perros.

L. chagasi produce leishmaniasis en perros y zorros. También leishmaniasis visceral en niños de uno a cuatro años con predominio en el género masculino (2:1).

- **Complejo *Leishmania tropica*:**

L. tropica ocasiona el botón de Oriente tipo seco. No se han reportado reservorios. El transmisor: *Phlebotomus*. Costas del Mediterráneo, Afganistán, Libia, África e India.

L. tropica mayor también produce botón de Oriente pero de tipo húmedo. Reservorios: roedores.

L. aethiopica similar al botón.

- **Complejo *Leishmania mexicana*:**

L. mexicana produce la úlcera de los chicleros. Reservorios: roedores selváticos. Transmisor: *Lutzomyia olmeca*. Principal distribución en México: Yucatán, Tabasco, Chiapas, Istmo de Tehuantepec, así como en Guatemala, Honduras, Belice y otros países en Centroamérica.

L. amazonensis. La enfermedad es rara en el hombre. Reservorios: marsupiales y zorros.

L. pifanci en Venezuela y Brasil.

- **Complejo *Leishmania braziliensis*:**

L. braziliensis ocasiona la forma clínica denominada espundia o leishmaniasis mucocutánea.

Leishmania mexicana mexicana es el agente etiológico de la forma cutánea localizada y diseminada.¹⁻⁵

Características Generales

El agente es un protozoo hemático-tisular del grupo Sarcosporidiosa (Mastigophora), de la familia Trypanosomatidae, orden Kinetoplastida, con alrededor de 22 especies. Existen dos subgéneros: *Leishmania* y *Viannia*, con diferente localización de su

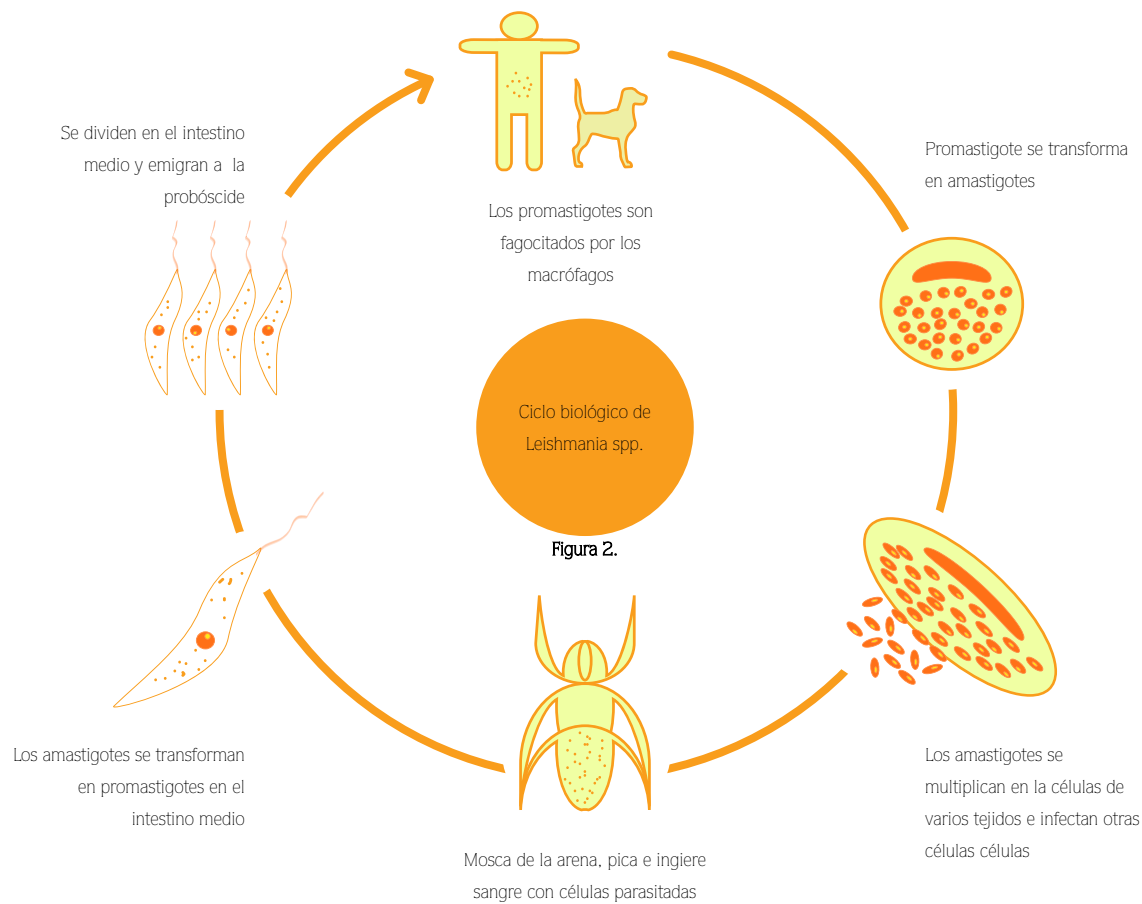
desarrollo en el intestino del hospedero transmisor (véase Figura 1); el primero se ubica en la región suprapilórica cerca de la probóscide y el segundo en el intestino medio y posterior. Posee dos formas: el amastigote, de forma ovalada o esférica, posee una membrana y un gran núcleo localizado en un extremo, es inmóvil, redondo y mide de 2.5-5.0 μ . Es intracelular obligado, está en el hospedero vertebrado. El promastigote tiene forma alargada y mide 16-30 μ , el núcleo es central y en un extremo está el blefaroplasto de donde nace un flagelo anteronuclear. Se localiza y desarrolla en el hospedero invertebrado.¹⁻⁴ Las moléculas más abundantes de la superficie del parásito son: una glucoproteína con actividad de metaloproteasa (gp63) y el lipofosfoglicano (LPG), que es un glucosilfosfolípido que se fija a la membrana mediante glucosilfosfatidilinositol (GPI). Las distintas especies de *Leishmania* se identifican por presentar diferentes LPG.^{3,4}

Ciclo Biológico

Un individuo parasitado tiene los amastigotes dentro de las células del SFM. Hay multiplicación del parásito dentro de las células del SFM por fisión binaria. Una gran reproducción produce rompimiento de las células, los amastigotes quedan libres e invaden a otras células, se reproducen en su interior y se forma el ciclo. Llega el mosquito, pica, succiona y se lleva los amastigotes, los que quedan libres en su intestino. El parásito madura, evoluciona a promastigote procíclico y se adhiere al epitelio del intestino medio mediante LPG. El promastigote procíclico se convierte en promastigote metacíclico (con cambios en LPG, duplicándose), se desprende del intestino y migra a la faringe y cavidad bucal del díptero o probóscide (dura de cuatro a 25 días). El mosquito pica e inocula los promastigotes metacíclicos (que son las formas infectantes) en la piel y es fagocitado por el SFM. Una vez dentro de los fagolisosomas de las células fagocíticas, los promastigotes se diferencian a amastigotes (véase Figura 2).¹⁻⁴



Figura 1. Ejemplar de *Lutzomyia* spp.



La transmisión puede ser de persona-animal o persona-persona por la picadura de moscos flebótomos hembras infectadas. Se transmite por los moscos adultos hembras de los géneros *Phlebotomus* (en Europa), son pequeños, de 3 a 5 mm de longitud, jorobados, muy pilosos y de alas erectas) y *Lutzomyia* (en México, zonas tropicales y subtropicales, también se les conoce como moscos de arena). Ocasionalmente se puede transmitir por contacto directo con una lesión infectada.¹⁻⁵

Los amastigotes invaden las células, se **reproducen** en su interior y se forma el ciclo

Patogenia

La enfermedad inicia cuando el parásito es inoculado a 0.1 mm dentro de la piel, es fagocitado por el SFM, por reconocimiento de las moléculas gp63 y LPG. La manosa presente en el LPG se puede unir a la lectina de unión a manosa (MBL) y a la proteína C reactiva, activándose la vía del complemento por las lectinas. La unión de LPG a la proteína C estimula el complemento mediante la unión de ésta a los componen-

tes de tipo colágeno. De estas vías resulta en incremento de opsoninas C3b y C3bi, facilitando la fagocitosis por los receptores CR1 y CR3 respectivamente.

La gp63 contiene una secuencia Ser-Arg-Tir-Asp que semeja la fibronectina, por lo que el receptor de fibronectina del macrófago lo reconoce. Otros dos receptores de macrófago que intervienen son el receptor de manosa-fucosa y el Fc de inmunoglobulinas⁶⁻⁸

Las células de Langerhans son las primeras que entran en contacto con la Leishmania fagocitándola, influyen también receptores TLR2 que reconocen LPG y que activan genes de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-12 y IL-1) y moléculas coestimuladoras (B-7 y CD40) para la activación de linfocitos T CD4 o CD8.

IL-12 activa NK que produce TNF- α e INF- γ , estimulando mecanismos leishmanicidas del macrófago, como la producción de óxido nítrico (NO) que es tóxico para el parásito. También activa el estallido oxidativo con la NADPH oxidasa que finalmente reaccionan con fosfolípidos de membrana del parásito. Otro mecanismo es el de la acidificación del fagolisosoma. La expansión de CD4 TH1 lleva a la protección, y la de TH2 lleva a la exacerbación.

La IL-12 favorece la diferenciación de T CD4 a TH1 con la subsecuente reproducción de TNF- α e INF- γ . En cambio, la IL-4 regula de T CD4 a TH2 con producción de IL-10 y TNF- β los cuáles inhiben la producción de NO, TNF- α e INF- γ , disminuye el receptor para IL-12, lo cual incrementa la susceptibilidad.⁶⁻⁹

Mecanismo de evasión

En el mosquito el protozoo sobrevive a las enzimas hidrolíticas del intestino gracias a gp63 y LPG. También resiste a la destrucción del complemento por cambios moleculares en su diferenciación a promastigote metacíclico produciendo un espeso glucocálix el cual es impenetrable para el complejo. Cuando el parásito entra, el promastigote metacíclico inhibe la producción de TNF- α y NO en el macrófago. El promastigote es endocitado en una vacuola parasitófora que se fusiona con el lisosoma dando el fagolisosoma; cuando se transforma a amastigote es protegido por LPG. Esta misma protege al amastigote por su naturaleza aniónica y sus uniones características de galactosa- β 1, 4-manosa, al formar una barrera protectora contra metabolitos tóxicos de oxígeno. La LPG también inhibe la proteína PKC debido a su capacidad de unirse al calcio, por lo que también bloquea el estallido. Altera la fosforilación-desfosforilación de proteínas interfiriendo en las vías de señalización; inhibe la expresión de MHC II y de moléculas coestimuladoras, inhabilita la producción de IL-12 y TNF- α y estimulan la producción de IL-10 y TNF- β .

En la leishmaniasis cutánea localizada hay una buena respuesta celular, pero no en las otras formas clínicas.

En la visceral los parásitos están en hígado, bazo y médula ósea. Se produce fiebre por la liberación de TNF- α por los macrófagos, también es responsable por el consumo de tejido graso y muscular. Dentro de la célula huésped el parásito inhibe los mecanismos leishmanicidas del macrófago usando gp63 y LPG.^{3,5-8}

Cuadros clínicos

O1 LEISHMANIASIS Cutánea (lc)

Con dos formas: la localizada (LCL), 15 a 20 días después de la infección hay úlceras de bordes indurados, fondo limpio e indoloras, puede aparecer curación espontánea en seis meses a dos años. Pero si el daño es en la oreja (úlceras de chicleros, es sangrante) no se cura, sino que se hace crónica y finalmente destruye el tejido y mutila el pabellón auricular, hay una respuesta TH1.

La otra es la diseminada (LCD). El parásito se disemina y produce lesiones nodulares en toda la piel, con excepción del cuero cabelludo. Carece de buena respuesta inmune, es de tipo TH2. La prueba de Montenegro es negativa.

O2 MUCOCUTÁNEA (LMC)

También llamada espundia: la lesión tiene pocos parásitos; la diferencia clínica es la afectación y destrucción de las mucosas y las estructuras tisulares asociadas. Por lo general no hay cura de forma espontánea.

Se estiman **12 millones** de personas infectadas en el mundo y **2 millones** de casos nuevos al año

03 VISCERAL (LV)

Se conoce como kala-azar: periodo de incubación entre varias semanas y un año. Se produce de forma gradual fiebre, diarrea y anemia. Escalofríos y sudoración en la primera fase de la infección. Conforme invade el SFM hay esplenomegalia y luego hepatomegalia, con pérdida de peso (TNF- α), anemia y caquexia. Si persiste la enfermedad se ven áreas de la piel granulomatosas y profundamente pigmentadas denominadas leishmaniasis dérmicas post-kala-azar con formación de nódulos cutáneos. La respuesta es de tipo TH2.^{1-4, 9-11}

04 BOTÓN DE ORIENTE

Lesión delimitada, no muy grande pero profunda. No hay en América.

DIAGNÓSTICO

CLÍNICO

- **Microscópico:** detección de amastigotes en muestras clínicas, tomadas por impronta de lesiones o por biopsias, fijadas en alcohol metílico, teñidas con tinción de Giemsa (véase Figura 3).
- **Cultivo *in vitro*:** de promastigotes en medios: Novi-Nicole-Mac Neal (NNN) o RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino a temperatura de 22-28 °C (véase Figura 4).
- **Inmunológicos:** intradermoreacción de Montenegro o prueba de Leishmania, es una prueba de hipersensibilidad tardía, altamente específica, se hace positiva de 24 a 48 horas después, considerando positivo desde 5 mm.
- **Xenodiagnóstico:** inoculación del aspirado de la lesión en animales susceptibles (como al hámster dorado), permite recuperar e identificar al parásito (véase Figura 5).
- **Serológicas:** ELISA, inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunoelectrotransferencia (Western blot) e inmunohistoquímica. Debemos recordar que los antígenos son grupo específicos por lo que se presenta reactividad cruzada con enfermedad de Chagas.
- **Moleculares:** reacción de la polimerasa en cadena (PCR).
- **Biopsia:** el diagnóstico se confirma mediante biopsia. Orden de las biopsias: piel, médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos y excepcionalmente sangre.^{1-4, 9-11}

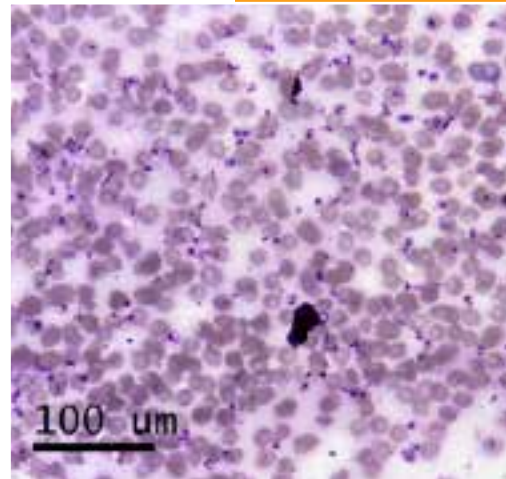


Figura 3. Frotis con tinción de Giemsa, se observan abundantes amastigotes.

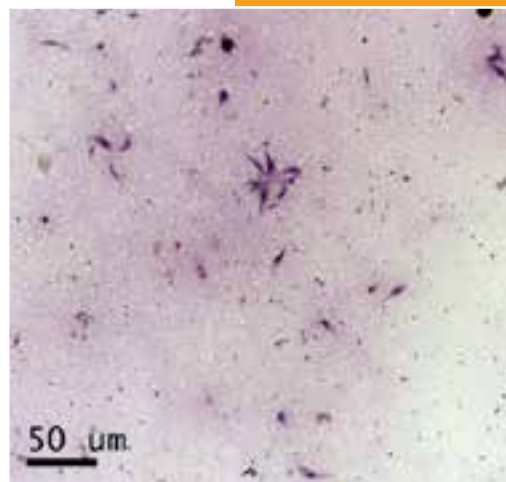


Figura 4. Promastigotes en el medio de cultivo, a menudo forman conglomerados.

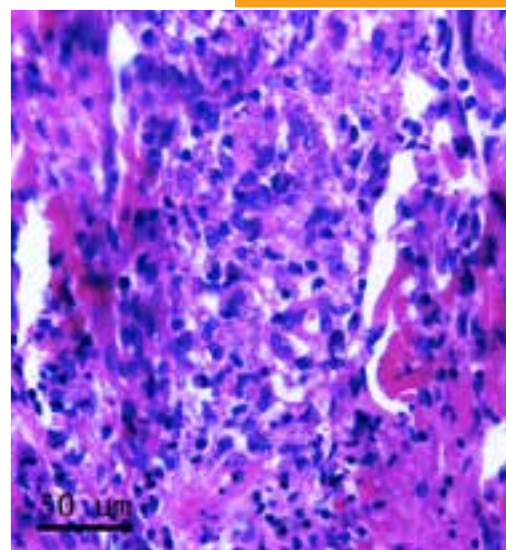


Figura 5. Impronta de piel de hámster, se observan abundantes nidos de amastigotes.

TRATAMIENTO

Antimoniales pentavalentes como Pentostam (estibogluconato de antimonio de sodio, aplicación intramuscular) o Glucantime (antimoniato de meglumina, intramuscular) en dosis de 20 mg de antimonio por kilogramo por día por 20 días, según la OMS. El tratamiento se puede repetir hasta tres veces a intervalos de 15 días. Tienen una toxicidad alta.

Alternativas:

- Anfotericina B y Pentamidina (esta última, vía intramuscular, en dosis de 3 a 4 mg/kg, 3 veces por semana durante 5 a 25 semanas). Miltefosina por vía oral a razón de 2.5 mg/kg/día/28 días.^{1-2,6,9-11}
- Calor, quimioterapia, crioterapia y resección quirúrgica.

PREVENCIÓN

Poner mallas en puertas y ventanas es efectivo, pero deben ser de tela metálica o de plástico de 45 orificios por cada 25 mm², así como el empleo de pabellones para dormir, la fumigación y el empleo de repelentes.^{1-4,10}

“ El tratamiento se puede repetir hasta tres veces a intervalos de 15 días ”

REFERENCIAS

- 1 Okwor I, Uzonna J. Social and Economic Burden of Human Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94(3): 489-93 2 Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, Carvalho E, Ephros M, Jeronimo S, Magill A. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96(1): 24-45 3 Manual para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de las Leishmaniasis. Programa de Enfermedades Transmitidas por Vector. Dirección General de Programas Preventivos. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. México. 2015 4 Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN, Rabello A. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(5):e1665 5 Rosete-Ortiz D, Berzunza-Cruz MS, Salaiza-Suazo NL, González C, Treviño-Garza N, Ruiz-Remigio A, Gudiño-Zayas ME, Beltran-Silva S, Romero-Zamora JL, Ugarte-Soto A, Rivas-Sánchez B, Becker I. Canine leishmaniasis in Mexico: the detection of a new focus of canine leishmaniasis in the state of Guerrero correlates with an increase of human cases. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2011; 68 (2): 97-102 6 Pandey K, Pun SB, Pandey BD. Relapse of kala-azar after use of multiple drugs: a case report and brief review of literature. *Indian J Med Microbiol* 2012; 30(2):227-9 7 Maia Z, Lirio M, Mistro S, Mendes CM, Mehta SR, et al. Comparative study of rK39 Leishmania antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(1):e1484 8 Rosado Jde D, Rodriguez-Sosa M. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a key player in protozoan infections. *Int J Biol Sci* 2011; 7(9):1239-56 9 Vickers TJ, Beverley SM. Folate metabolic pathways in Leishmania. *Essays Biochem* 2011; 51:63-80 10 World Health Organization. Leishmaniasis. Magnitude of the problem. Geneva. Disponible en: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden> 11 Andrade-Narvaez FJ, Loria-Cervera EN, Sosa-Bibiano EI, Van Wynsberghe NR. Asymptomatic infection with American cutaneous leishmaniasis: epidemiological and immunological studies. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2016; 110(10): 599-604