

Visión actual y futuro de la leishmaniasis

Ocurren dos millones anuales de nuevos casos de leishmaniasis en el mundo (1,5 millones de leishmaniasis cutánea y 500.000 de leishmaniasis visceral) aunque se estima que la cifra pueda llegar hasta 12 millones, ya que de los 88 países donde se presenta, 78 se encuentran en vías de desarrollo y sólo en 32 es obligatorio su reporte. La población en riesgo es de 350 millones. El impacto de la carga social de la leishmaniasis se evidencia por un DALY (años de vida ajustados por discapacidad) de 2,4 millones de años (Desjeux, *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004;27:305-18). Esta enfermedad que ya fue anunciada en América, en el periodo Inca en los siglos XV y XVI y en el Viejo Mundo por los médicos de la India que la llamaron *Sanskrit* (fiebre negra). Actualmente ha sido relacionada con los cambios ambientales, migración, deforestación, urbanización, cambios en la susceptibilidad del huésped, malnutrición y la inmunosupresión.

Treinta especies de mosquitos flebótomos y 20 especies de leishmanias son capaces de producir la enfermedad. Los mosquitos vectores (*Lutzomya* en el nuevo mundo y *Phlebotomus* en el Viejo mundo) se han tornado de selváticos a intradomiciliarios. Los reservorios selváticos cada día están más cerca de las casas. En la cuenca mediterránea, donde existe la leishmaniasis visceral causada por *Leishmania infantum* y cuyo reservorio principal es el perro, la coinfección de *Leishmania* y VIH ha colocado a la leishmaniasis como la tercera enfermedad oportunista en personas infectadas con VIH. La coinfección con este virus también ha permitido identificar nuevas formas de transmisión de la enfermedad en ausencia de invertebrados vectores, como es a través del intercambio de jeringas entre consumidores de drogas. Todo este conjunto de evidencias han generado un estado de alarma por un posible escenario que pudiese dar lugar a la aparición de nuevos parásitos más virulentos y más resistentes a la quimioterapia (Alvar, et al. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:298-319).

La leishmaniasis visceral puede ser mortal sin tratamiento. La forma cutánea adquiere diversas modalidades de presentación, que constituyen un verdadero espectro clínico-histológico e inmunológico. Por un lado están los pacientes inmunocompetentes (como agente causal están leishmanias del género *Leishmania* y *Viannia*, antiguamente denominados como complejos mexicana y brasiliensis) que presentan una o varias lesiones, generalmente ulceradas, con o sin lesiones satélites, con o sin linfangitis, generalmente con sobreinfección bacteriana y que pueden simular una serie de enfermedades dermatológicas como esporotricosis, carcinomas, tuberculosis, etc. Presenta una prueba intradérmica de leishmanina positiva, histopatología de granuloma por agente vivo, con escasas leishmanias, curación espontánea en aproximadamente 10% de los pacientes y respuesta favorable a las terapias habituales. Su respuesta inmunológica es del tipo Th1. En el otro extremo se presentan los pacientes con anergia específica al parásito (producida por leishmanias del subgénero *Leishmania*, con multitud de lesiones pápulo-nodulares, generalmente sin ulceraciones, ni lesiones mucosas, incapaces de reconocer al parásito in vivo (*leishmanina*) e in vitro. En estos casos la histopatología presentaba vacuolas llenas de parásitos son muy resistentes a las terapias habituales y la respuesta inmunitaria es de tipo Th2.

En el centro de este abanico tenemos los pacientes con leishmaniasis de la zona intermedia, son casos crónicos o recidivantes de respuesta Th1-Th2. Hasta un 10% de los pacientes con leishmaniasis producidas por leishmanias del subgénero *Viannia* pueden desarrollar lesiones mucosas, simultáneamente o hasta 45 años después de la lesión cutánea.

El diagnóstico en leishmaniasis cutáneo-mucosa: se realiza en la mayoría de los casos por la epidemiología, la clínica, demostración del parásito por frotis, cultivo, inoculación y por la histopatología. La PCR es útil también para estudios taxonómicos, los exámenes serológicos se emplean en algunos centros.

Para la leishmaniasis visceral, se identifica al parásito con toma de muestras de médula ósea y cultivo. El inmunodiagnóstico se logra por serología: inmunoensayo enzimático o ELISA. En el Viejo Mundo, frecuentemente se utiliza una prueba relativamente sencilla de aglutinación de parásitos muertos, el DAT (test de aglutinación directa). Igualmente, la inmunofluorescencia indirecta es utilizada en algunos laboratorios para el diagnóstico y la evaluación de la respuesta terapéutica.

Para la prevención se plantea el control de los reservorios, tanto selváticos como domésticos, lo cual es costoso y difícil de lograr. El control de vectores con repelentes, mosquiteros y mallas; incluso impregnados de repelentes son de cierta utilidad.

Los tratamientos indicados de primera línea se basan principalmente en el empleo de antimoniales pentavalentes, en dosis adecuadas cubriendo y observando los efectos secundarios. Su costo es elevado y su obtención y administración es en ocasiones difícil. De segunda línea están la pentamidina también con efectos secundarios severos; la anfotericina B, que debe administrarse en forma intravenosa, también con cuidados especiales por sus efectos colaterales, así como la anfotericina B liposomal. De los nuevos medicamentos empleados la miltefosina ha sido útil tanto en L. major, L. donovani, L. brasiliensis como en L. mexicana, con pocos efectos colaterales importantes. Están en prueba (fase II): paromomicina tópica y parenteral, e imiquimod tópico, bifosfonatos como risidranote, y pamidronato y plantas como licochalcone A y alcaloide de quinolina.

La inmunoprofilaxis y la inmunoterapia representan metas que distintos grupos de investigadores están llevando a cabo. En el Instituto de Biomedicina de Caracas Venezuela, un equipo dirigido por el Dr. Jacinto Convit trabaja con mezcla de promastigotes y BCG. El grupo del Dr. Steven G. Reed del Infectious Disease Research Institute (IDRI) trabaja con antígenos recombinantes, Leish 111f más el adyuvante MPL-SE. También se investiga con interferón gamma e interferón más antimoniales. Existen métodos inmuno-histoquímicos capaces de identificar leishmanias, así como expresión por amastigotes de cisteína sintasa como especial factor de virulencia y método fundamental en su desarrollo en el mamífero, todo esto mientras llega la precisión del genoma y la vacuna ideal, que deberá ser segura, reproducible, transferible e induzca inmunidad por largo tiempo, proteja contra más de una especie de leishmania y sea de un costo razonable.

Aún se plantean los problemas inherentes a las herramientas diagnósticas serológicas, la implementación de nuevas técnicas diagnósticas, el problema del control de vectores y reservorios, y la efectividad y costo de los tratamientos. La educación, comunicación y formación de redes de investigación, nos llevarán a resolver esta importante pandemia que nos abruma.

Antonio Rondón Lugo

Jefe de la Cátedra de Dermatología Escuela Vargas. Universidad Central de Venezuela (UCV)

Director de Postgrado de Dermatología Instituto de Biomedicina. UCV

Coordinador Comité de Bioética Inst. Biomedicina

www.antoniorondonlugo.com

rondonlugo@yahoo.com