



2016

LEISHMANIASIS VISCERAL: Situación en Uruguay y la región



Autores:

Carlos Alves

Virginia Bourdin

Martin Moraes

Florencia Nessi

GRUPO N° 76

Tutores

MSc. Gabriela Ferragut.
Laboratorio de Inmunología. "Dr.
Alberto Nieto"

MSc. DMV Zully Hernández
Russo, Parasitología. Facultad de
Veterinaria.

CENUR Litoral Norte. Salto,
UDELAR

ÍNDICE

| | |
|--|------------|
| ➤ RESUMEN | Página: 3 |
| ➤ INTRODUCCIÓN | Página: 4 |
| ➤ REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | |
| - Generalidades de la leishmaniasis | Página: 5 |
| - Distribución geográfica y Epidemiología | Página: 6 |
| - Descripción del agente | Página: 8 |
| - Ciclo biológico del parásito | Página: 10 |
| - Características del vector | Página: 11 |
| - Transmisión | Página: 13 |
| - Factores de riesgo para la transmisión y manifestación de la enfermedad | Página: 13 |
| - Respuesta inmune y Fisiopatología | Página: 14 |
| - Síntomas en humanos | Página: 16 |
| - Diagnóstico en humanos | Página: 17 |
| - Diagnósticos diferenciales de la leishmaniasis visceral | Página: 19 |
| - Tratamiento en humanos | Página: 19 |
| - Pronóstico y Secuelas | Página: 21 |
| - Síntomas y Diagnóstico en caninos | Página: 22 |
| - Prevención | Página: 24 |
| ➤ CONCLUSIONES | Página: 29 |
| ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | Página: 30 |
| ➤ AGRADECIMIENTOS | Página: 33 |

RESUMEN

Uruguay se encontraba en situación de receptividad en relación a la leishmaniasis visceral por haber sido hallado el vector (*Lutzomyia longipalpis*, transmisor de la forma visceral) en los departamentos de Salto y Artigas (Bella Unión), en el año 2010 tras un estudio realizado luego de que países limítrofes como Brasil y Argentina notificaran la presencia, tanto del vector como de casos en caninos. En el año 2015, en Uruguay se detecta el primer caso autóctono en caninos y hasta el momento no se ha registrado la enfermedad en seres humanos.

La siguiente revisión bibliográfica se realizó con el propósito de recabar la información disponible sobre leishmaniasis visceral, adaptándola a América Latina, y particularmente a nuestro país. Ésto resulta de la importancia de contar con un material actualizado sobre la situación de la enfermedad en la región, orientado en primera instancia a los trabajadores de la salud. Se aspira a contribuir para que dicha población tenga a su disposición información concreta para detectar, diagnosticar, tratar y notificar tempranamente esta patología en caso de presentarse en humanos.

Se utilizaron los siguientes buscadores: Pubmed, Embase, Timbó, Scielo, Intramed. Palabras clave: Leishmaniasis, Leishmaniasis visceral, *Leishmania infantum*, *Lutzomyia longipalpis*.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una histoparasitosis producida por protozoos del género *Leishmania*, de localización intracelular obligada en vertebrados como el ser humano y el canino. La relevancia en salud pública se debe a su alto impacto, magnitud y brotes epidémicos que ocurren de forma creciente en el mundo. Actualmente está presente en los 5 continentes. Su incidencia mundial ha ido en aumento, ocurriendo alrededor de 2 millones de nuevos casos por año en todo el mundo, con una prevalencia de 12 millones de personas infectadas ⁽¹⁾. Fue clasificada por la OMS en el año 2012 dentro de la categoría número 1 de enfermedades emergentes y sin control, estimándose una mortalidad anual de 59.000 personas. Al siguiente año se determinó que 350 millones de personas se encontraban en situación de riesgo de contraer la enfermedad ⁽²⁾.

En las Américas, se presentan 4000 casos de leishmaniasis visceral en humanos por año, ocurriendo el 98% de los casos en Brasil, Paraguay, Argentina y Colombia ⁽³⁾. Su incidencia, letalidad y dispersión territorial ha venido aumentando de forma continua y agresiva en Argentina, Paraguay y Brasil, destacando la mayoría de reportes en este último país, ya que cuenta con un adecuado equipo de vigilancia, donde la enfermedad es de denuncia obligatoria. Se aspira a que se aumenten las medidas de detección en todos los países con el fin de evitar casos graves o mortales ⁽²⁾.

Lu. longipalpis es el principal vector transmisor de esta forma de la enfermedad. De acuerdo a un boletín epidemiológico emitido por el Ministerio de Salud Pública, el mencionado vector fue identificado en Argentina en el año 2000, 6 años después se registraron los primeros casos autóctonos de leishmaniasis visceral y cutánea en humanos ⁽⁴⁾.

En nuestro país, la ciudad de Bella Unión era considerada de alto riesgo por su ubicación geográfica (próxima a Monte Caseros, Argentina, donde ocurrió el foco de leishmaniasis visceral) y por las condiciones óptimas para la reproducción y desarrollo del vector. Por estos motivos, en el año 2010, se realizó una búsqueda y se detectó la presencia *Lu. longipalpis* en los departamentos de Salto y Artigas ⁽⁴⁾. Dado que el Río Uruguay no significa una barrera para la enfermedad ya que existe un elevado tránsito de personas con sus respectivas mascotas y teniendo en cuenta la numerosa población de caninos en nuestro país, en el año 2011 se decidió realizar una encuesta diagnóstica de *Leishmania* en 100 caninos alrededor de las trampas positivas al vector, utilizando un test rápido, resultando éstos negativos ⁽⁴⁾. Cuatro años después Uruguay detecta su primer caso de leishmaniasis autóctona en un canino doméstico. El agente encontrado fue *Leishmania infantum* (también conocido como *Leishmania chagasi*), responsable de la forma visceral de la enfermedad.

El vector tiene predilección por alimentarse de los caninos, por ende en América estos animales son los principales reservorios de leishmaniasis visceral. A medida que aumentan los abandonos de caninos y conjuntamente su reproducción, se ve favorecido el ambiente epidemiológico para la transmisión y progresión en nuestro medio de esta forma de leishmaniasis, a lo que sumamos el desplazamiento del vector a áreas urbanas. No hallándose hasta el momento en Uruguay casos de la enfermedad en humanos ⁽³⁾.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Generalidades de la leishmaniasis

La leishmaniasis es una histoparasitosis producida por protozoos del género *Leishmania*, de localización intracelular obligada en vertebrados como el ser humano y el canino. El género *Leishmania* involucra a numerosas especies y subespecies, de las cuales 15 afectan al hombre, 10 de ellas en el Nuevo Mundo y 5 en el Viejo Mundo. La forma clínica de la enfermedad dependerá de las características biológicas de la especie o subespecie de *Leishmania* ⁽⁵⁾. La enfermedad en humanos se presenta en 3 formas principales: cutánea (forma con mayor distribución a nivel mundial, produce lesiones ulcerosas en las zonas expuestas del cuerpo con cicatrices de por vida), mucocutánea (conduce a la destrucción parcial o completa de las mucosas de nariz, boca y garganta) y visceral (es la presentación más grave, mortal si no se trata, también conocida como kala-azar) ⁽⁶⁾.

La leishmaniasis visceral es transmitida por la picadura de insectos dípteros hembra infectados de la familia *Psychodidae*, géneros *Phlebotomus* en Europa, Asia y África (Viejo Mundo) y *Lutzomyia* en América (Nuevo Mundo). Los flebotomos hembra requieren sangre para su reproducción, por lo que pican a los hombres o animales y de esta forma transmiten la enfermedad inoculando promastigotos a los hospederos susceptibles. A su vez, los vectores se infectan cuando ingieren sangre con macrófagos parasitados con amastigotos de un hospedero ⁽⁵⁾.

Existen reservorios domésticos, por lo que se la considera una zoonosis. Afecta en mayor medida al canino, único reservorio con el que se cuenta en nuestro país. Los cuales generalmente no muestran signos evidentes de infección, pudiendo cursar la enfermedad en forma asintomática, no obstante, los amastigotos presentes en la piel son abundantes lo que hace posible la transmisión de la enfermedad ⁽⁵⁾.

Los humanos se convierten en hospederos accidentales cuando se ponen en contacto con el

ciclo primario de transmisión animal- vector ⁽⁵⁾. Esto se ve favorecido por el hecho de que el vector ha dejado de tener una localización rural exclusiva, para pasar a estar presente también en zonas urbanas y sub-urbanas. Este fenómeno de aumento en su dispersión está vinculado a los cambios ambientales como la deforestación, inundaciones y a la urbanización ⁽³⁾.

El hombre no es reservorio de la enfermedad, por lo tanto no se considera una fuente de infección para el vector. Una pequeña parte de las personas infectadas por *Leishmania* acaban padeciendo la enfermedad sintomática, sin embargo personas coinfectadas con VIH-SIDA (Virus de la Inmunodeficiencia Humana- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) pueden padecer una forma más diseminada de la enfermedad, presentaciones atípicas y recidivas ⁽¹⁾. La leishmaniasis está considerada dentro del grupo de enfermedades tropicales descuidadas. Es prevalente en 98 países, en el año 2000 aparece la enfermedad en la región (Brasil, Argentina y Paraguay) ⁽³⁾. En el año 2010 se detectó en Uruguay la presencia del vector *Lu. longipalpis* en los departamentos de Salto y Artigas ⁽⁴⁾. Cinco años después Uruguay reconoce su primer caso de leishmaniasis autóctona en un canino doméstico. El agente encontrado fue *L. infantum*, responsable de la forma visceral de la enfermedad ⁽⁷⁾.

Distribución geográfica y Epidemiología

La leishmaniasis es una enfermedad ampliamente distribuida geográficamente. La forma visceral en humanos abarca grandes focos de concentración en el mundo. El principal gran foco se localiza en un sitio muy pequeño pero con una enorme población como es el nordeste de la India, el sudeste de Nepal y el centro de Bangladesh, abarcando más de 2 tercios de la leishmaniasis visceral a nivel mundial. Por otro lado, los 2 focos restantes son causados por la transmisión zoonótica de *L. infantum*, afectando la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia Occidental. En las Américas se encuentra distribuida en 12 países, predominantemente en Brasil y Paraguay (Ver Figura N° 1). Las estimaciones indican que más del 90% de la forma visceral se concentra en Bangladesh, Brasil, Etiopía, India, Nepal y Sudán ⁽³⁾.

En América, el primer caso fue documentado en Paraguay en 1911, aunque fue en 1945 cuando se reportó el primer caso autóctono, originado en Brasil. En la actualidad Paraguay posee la mayor proporción de casos de leishmaniasis visceral, representando un problema importante para la población a causa de la elevada densidad de reservorios caninos y vectores, al rápido crecimiento de la población y a la urbanización incontrolable. Los países que tienen frontera con Paraguay como Brasil y Argentina vienen experimentando una creciente situación epidémica de esta zoonosis ⁽⁸⁾.

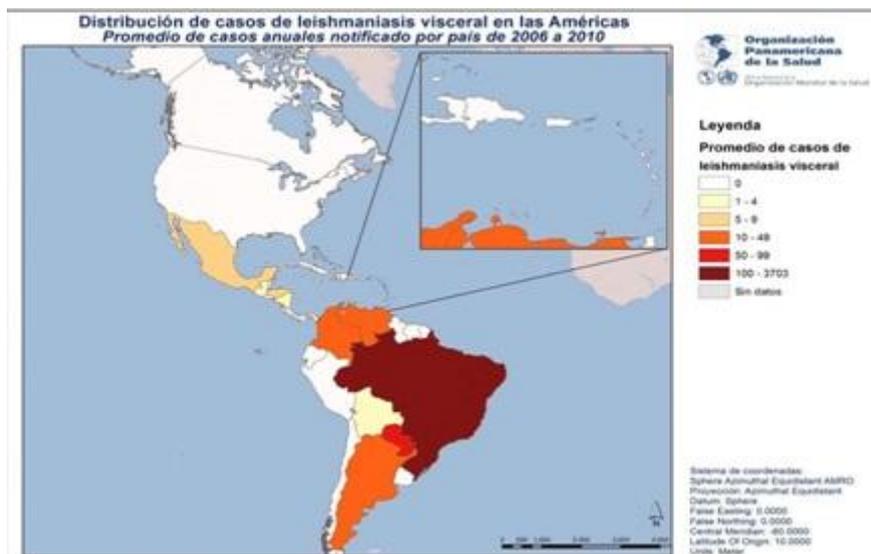


Figura N° 1. Distribución de Leishmaniasis visceral en humanos en las Américas. Extraído de OPS 2016 ⁽⁹⁾

En Brasil la permanencia y propagación de la enfermedad se debe principalmente a la introducción de caninos desde zonas endémicas. Es relevante hacer énfasis en el papel del reservorio canino ya que la enfermedad primeramente ocasionó casos en éstos y luego en humanos ⁽⁸⁾.

En Argentina la situación es similar, observándose una transmisión progresiva de la enfermedad a partir de la década de los 90. El primer caso autóctono de la enfermedad en humanos fue diagnosticado en el año 2006 en la ciudad de Monte Caseros (Corrientes, Argentina), ciudad ubicada frente a Bella Unión en el departamento de Artigas, Uruguay. Desde entonces se promueven medidas de control y prevención mediante la tenencia responsable de mascotas y cuidados necesarios para evitar la propagación del vector. Entre los años 2006 y 2009 se reportaron 39 casos en humanos en la ciudad de Posadas con un porcentaje de fatalidad importante de los mismos, además de un elevado número de caninos infectados y vectores en un amplio territorio al sur de Posadas y en Corrientes ⁽¹⁰⁾.

En Uruguay, por lo antes dicho, considerando el riesgo potencial que implica la frontera con Brasil y Argentina se realizó un muestreo en el año 2010 mediante la colocación de trampas de luz tipo CDC para capturar flebótomos en la ciudad de Bella Unión y Salto, capturándose dos ejemplares de *Lu. longipalpis* en esta región, uno en Salto y otro en Bella Unión. En el año 2015 se diagnosticó el primer caso de leishmaniasis visceral autóctona en un canino de Arenitas

Blancas, departamento de Salto ⁽⁷⁾. A partir de esta situación se llevó a cabo un proyecto titulado “Abordaje de la emergencia y dispersión de la leishmaniasis en Uruguay” en las ciudades de Salto y Paysandú. El mismo consistió en un muestreo de la población canina y la colocación de trampas de luz tipo CDC. De los 300 caninos analizados en la ciudad de Salto, el 1% resultó positivo al test de inmunocromatografía, utilizando el antígeno recombinante rk39. En Paysandú no se hallaron casos positivos ⁽¹¹⁾.

La presencia del vector, sumado a los casos positivos en caninos y al movimiento migratorio de los mismos es una realidad preocupante en el país. Hasta el momento no existen casos registrados de leishmaniasis visceral en humanos ⁽¹²⁾.

Descripción del agente

En las Américas, el agente infeccioso de la forma visceral es *L. infantum*. Es un protozoo intracelular obligado en el vertebrado, perteneciente al reino Protista, subreino Protozoa, orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae, género *Leishmania*. El género *Leishmania* está constituido por diferentes especies y subespecies de protozoos flagelados, cuyo ciclo biológico heteroxénico transcurre en el intestino de los insectos vectores y en los tejidos de un hospedero vertebrado, en donde se localiza en macrófagos y en células dendríticas (células de Langerhans en la piel) ⁽⁵⁾.

El parásito es dimórfico, por lo que presenta 2 estadios en su ciclo evolutivo: a) amastigoto, es la forma replicativa intracelular del parásito (Ver Figura N° 2). Reside y se multiplica en fagolisosomas dentro de fagocitos mononucleares de los hospederos. Tiene forma ovoidea o esférica, de 2 a 5 µm de diámetro, núcleo redondo, quinoplasto pequeño, rudimentario, en forma de bastón y sin flagelo libre, es inmóvil ⁽⁵⁾ (Ver Figura N° 3).

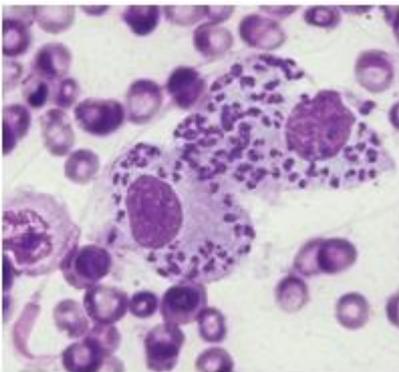


Figura N° 2. Amastigotos en macrófago.

Tinción MayGrunwald- Giemsa. Cuerpo redondeado u oval localizado en vacuolas del citoplasma de los macrófagos. Extraído de JungleKey ⁽¹³⁾

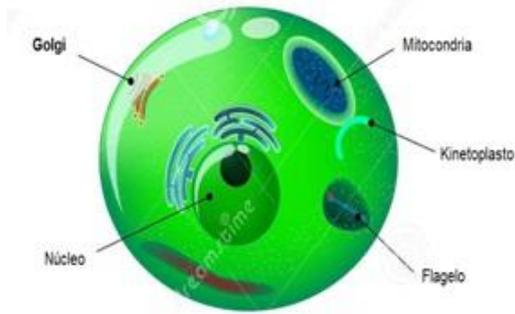


Figura N° 3. Esquema de Amastigoto.

Forma redondeada u oval, de 1,5 a 3 × 2,5 a 6,5 μm . No existen flagelos libres. El microorganismo tiene un núcleo relativamente grande y un quinetoplasto que consiste en un cuerpo alargado y un cuerpo basal puntual. Modificado de Shutterstock, Inc. ⁽¹⁴⁾

b) promastigoto, es la forma infectante para el vertebrado. Es extracelular. Se encuentra en el tubo digestivo del vector, donde se desarrolla y multiplica, luego migra a la probóscide hasta ser inoculada. Tiene forma fusiforme de 14 a 20 μm de largo por 2 a 4 μm de ancho, sin contar la longitud de un único flagelo, cuyo tamaño oscila entre 15 a 25 μm . Presenta un gran núcleo central, ribosomas, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, vesículas y una mitocondria. El quinetoplasto aparece como una banda granular electrodensa, localizado a 1 - 2 μm del extremo anterior del parásito, de donde emerge el flagelo. El axonema que se origina en el cuerpo basal está contenido dentro del bolsillo flagelar ⁽⁵⁾ (Ver Figura N° 4 y N° 5).



Figura N° 4. Promastigoto en flebótomo vector. Tinción MayGrunwald- Giemsa. Extraído de Programa Nacional de Control de las Leishmaniosis SENEPA ⁽¹⁵⁾

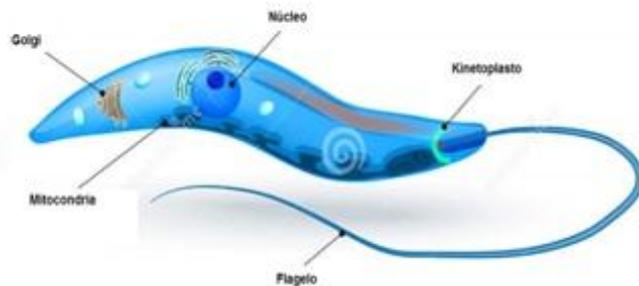


Figura N° 5. Esquema de Promastigoto.

Microorganismo extracelular alargado, de 15 a 20 × 1,5 a 3,5 μm con un único flagelo de 15 a 28 μm de longitud, que sale de las proximidades del quinetoplasto en la parte anterior. El núcleo se sitúa centralmente. Modificado de Shutterstock, Inc. ⁽¹⁴⁾

El quinetooplasto es una subestructura de la gran mitocondria, con ADN único y se encuentra asociado estrechamente al bolsillo flagelar y al cuerpo basal del flagelo. La presencia del quinetooplasto da el nombre al grupo de protozoos incluidos en el orden Kinetoplastida ⁽⁵⁾.

Ciclo biológico del parásito

El ciclo biológico del parásito se inicia cuando el vector ingiere la forma amastigoto al alimentarse de un vertebrado infectado (canino), mediante succión de su sangre, como se señala con el número 1 en la Figura N° 6. En el intestino medio del flebótomo los amastigotos ingeridos se diferencian a promastigotos, donde se dividen y migran en grandes cantidades a la hipo faringe, obstaculizando su correcta alimentación, lo cual lo lleva a alimentarse más seguido y aumenta así las probabilidades de infección. Como consecuencia, inocula promastigotos en la piel del vertebrado del que se alimentará (de esta manera se cierra el círculo del ciclo biológico, representado con flechas verdes en la Figura N° 6), éstos, son fagocitados por macrófagos y/o células de Langerhans, y activan el Sistema del Complemento. Dentro de las células sufren cambios que los transforman en amastigotos, los cuales se multiplican por división binaria, llegando a números que superan los cientos e infectando los diferentes órganos, como ser: bazo, hígado, intestino, nódulos linfáticos mesentéricos y médula ósea, representado con flechas rojas en la Figura N° 6 ⁽¹⁶⁾.

Desde que el vector es infectado hasta que adquiere la capacidad de infectar, transcurre una semana ⁽¹⁶⁾.

El ser humano puede ser infectado mediante la picadura del vector parasitado, convirtiéndose así en hospedero accidental, ocurriendo las mismas reacciones inmunológicas descritas para el canino ⁽¹⁶⁾, como se muestra en la Figura N° 6.

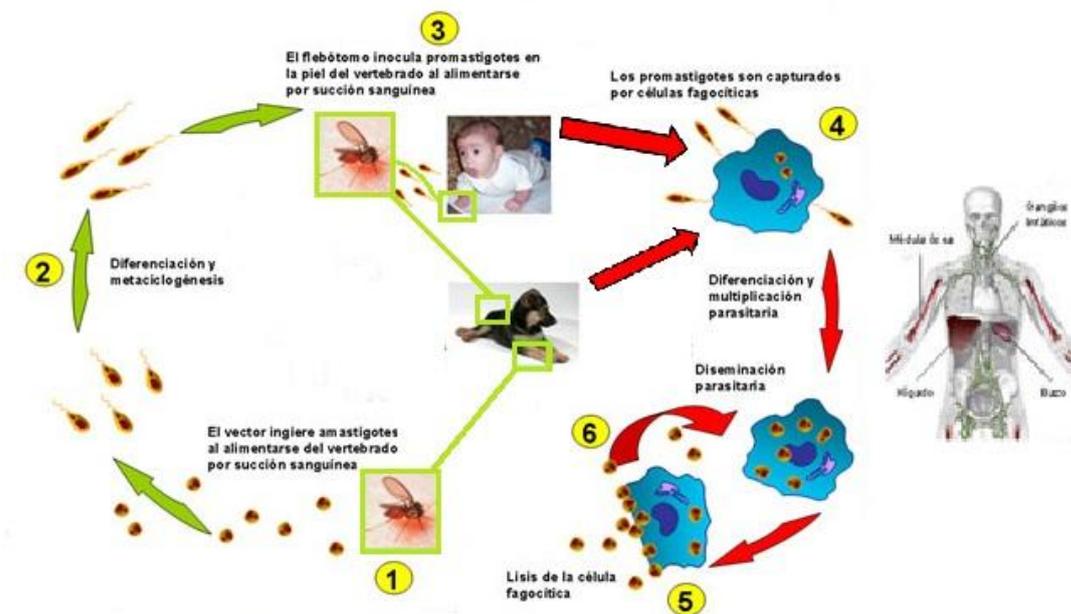


Figura N° 6. Ciclo biológico de *Leishmania*. Los números se explican en la figura. Las flechas verdes corresponden a la etapa del ciclo que ocurre en el vector. Las flechas en rojo representan el ciclo intracelular en los vertebrados hospederos (canino y humano). (Extraído de Dpto. de Estadística y Epidemiología – Hosp J.R Vidal ⁽¹⁷⁾)

Características del vector

Lu. longipalpis mide entre 1,5 a 4 mm. Presenta patas tan largas como las antenas, constituidas por 16 segmentos que con frecuencia tienen aspecto perlado y peludo (Ver Figura N° 7).



Figura N° 7. Fotografía de *Lutzomyia longipalpis*. Mide 1,5 a 4 mm. Presenta patas tan largas como las antenas, tienen aspecto perlado y peludo. Posee un solo par de alas, son ovaladas, cuando está en reposo quedan abiertas sobre el tórax en forma de V, están densamente cubiertas por pelos y son casi de la misma longitud que el cuerpo. Extraído de OMS 2010 ⁽³⁾

Como todos los dípteros, tienen un solo par de alas, éstas son ovaladas, cuando están en reposo las dejan abiertas sobre el tórax en forma de V, están densamente cubiertas por pelos y son casi de la misma longitud que el cuerpo ⁽¹⁸⁾. Las piezas bucales presentes en las fases adultas e inmaduras están relacionadas con sus hábitos alimenticios. Las hembras adultas tienen aparatos bucales incisivos y se alimentan de sangre de animales homeotermos, incluido el hombre. Los machos succionan humedad de cualquier fuente disponible y también se alimentan del néctar de las flores ⁽¹⁹⁾.

Tienen marcado dimorfismo sexual y los machos poseen una diferenciación en el segmento posterior llamado genitalia externa, que le sirve para sujetar a la hembra durante la cópula ⁽¹⁸⁾. Los mismos reconocen a sus parejas por feromonas y por vibraciones que producen con sus alas. Las hembras que encuentran un hospedador, al succionar sangre, también eliminan feromonas que atraen a más hembras para su alimentación, y a los machos para que sea asegurada la fecundación ⁽³⁾.

Desde que ingieren sangre y son fecundadas, las hembras se ocultan durante 6 a 9 días para digerir la sangre y así terminar de desarrollar los huevos. Luego buscan un lugar adecuado para la puesta de los mismos, que realizan en lotes para asegurar la supervivencia de las larvas. A su vez, en la cubierta de los huevos hay feromonas que facilitan que otras hembras realicen la postura en la misma zona, aumentando aún más la supervivencia. El número puede llegar a ser de 200 huevos ⁽¹⁸⁾. *Lu. longipalpis* es gonotrópica discordante, lo que significa que no hay relación entre la digestión de sangre y la ovoposición y durante un solo ciclo de ovoposición puede haber más de una toma de sangre ⁽³⁾.

Los huevos son depositados en lugares oscuros y húmedos donde existe material biológico en descomposición. En unos 30 a 60 días se completa el ciclo de vida y la etapa larvaria consiste en el desarrollo de 3 estadios, que se cumple en 3 semanas. Las larvas son de aspecto vermiforme, terrestres y se alimentan de materia orgánica mediante un aparato bucal de tipo masticador, mientras que van creciendo y mudan tres veces hasta su completo desarrollo. A continuación pasan al estado de pupa, durante esta etapa no se alimentan ⁽¹⁸⁾. Los adultos emergen de las pupas después de los 10 días con predominio de machos al principio, siendo ya insectos alados. En dicho estadio, por lo general, se mueven con el uso de dos alas cortas, pero vuelan sólo unas pocas centenas de metros y sólo pican en áreas descubiertas y sin ropa. Las bajas temperaturas retrasan la evolución y las altas temperaturas acortan estos tiempos. El período de vida en la naturaleza varía de 40 a 50 días ⁽³⁾.

Su hábitat natural son las áreas forestales, aunque pueden adaptarse a ambientes modificados, incluyendo áreas peridomiciliarias humanas. Este vector es de hábitos alimenticios nocturnos, y

su principal actividad se observa en la primera mitad de la noche. Durante el día viven en nichos húmedos, fríos, pueden ser cuartos, establos, grietas en la pared, lugares de vegetación densa, agujeros en los árboles, nidos de aves y termitas ⁽³⁾.

Transmisión

La principal forma de transmisión de esta enfermedad es mediante la picadura del vector que inyecta la forma promastigoto al hospedero (mamífero). En nuestro país, los caninos constituyen la principal fuente de infección para los vectores. Cualquier canino puede ser infectado, pero el presentar síntomas o no depende del sistema inmune del mismo, enfermedades concomitantes, etc. Si su sistema inmune es competente y controla la multiplicación de los amastigotos, puede no haber sintomatología clínica, no obstante es infectante para los vectores mientras los parásitos persistan en la sangre circulante o en la piel del canino. Por ende, el canino es infectante presente o no sintomatología clínica. La infectividad para los vectores persiste incluso después de la recuperación clínica de los caninos ⁽²⁰⁾.

Esta enfermedad tiene un período de incubación de 2 a 6 meses, o puede variar de días a años ⁽²¹⁾. No existe transmisión de una persona a otra ⁽²⁰⁾.

Factores de riesgo para la transmisión y manifestación de la enfermedad

Los principales factores de riesgo son:

- Desconocimiento de la enfermedad por parte de la población y el personal de salud ⁽²²⁾.
- Condiciones socio- ambientales inadecuadas, ya que cuando en un hogar hay ausencia de saneamiento, malas condiciones de vivienda (ausencia de sistemas de gestión de residuos, alcantarillado abierto, arbustos y basura húmeda), arena, follaje, etc., propicia el desarrollo y cría de flebótomos ⁽³⁾.
- El hacinamiento atrae al vector, porque hay mayor fuente de sangre para consumir ⁽³⁾.
- Migración poblacional: Cuando los caninos son trasladados desde sitios donde no hay infección a donde ya hay ciclos de transmisión y viceversa ⁽³⁾.
- La leishmaniasis es una enfermedad sensible a los cambios climáticos como temperatura, precipitaciones, humedad, calentamiento de la tierra, entre otros ⁽³⁾: el

flebótomo tiene la capacidad de adaptarse ante estas situaciones, potenciando su reproducción. Nuestro país actualmente es considerado subtropical ⁽²²⁾.

- Las numerosas inundaciones que sufre nuestro territorio favorecen el desplazamiento del flebótomo desde zonas con leishmaniasis hacia zonas donde no la hay, debido al arrastre de las larvas por el agua y el follaje ⁽²²⁾.
- Ciertas condiciones del hospedero, como son el inmunocompromiso, el uso de fármacos que afectan la inmunidad y las edades extremas de la vida, que favorecen la manifestación de la enfermedad ⁽³⁾.
- Dietas con déficit de hierro, vitamina A, cinc, proteínas, etc., provocan alteraciones en la inmunidad de las personas, lo que los hace más vulnerables. La malnutrición predispone a la enfermedad clínica y a la activación de infecciones no manifiestas ⁽²⁰⁾.

Respuesta inmune y Fisiopatología

La interacción de *Leishmania* y el sistema inmune es muy compleja, varía según la especie de *Leishmania* y según las características del hospedero ⁽²³⁾. La inmunidad mediada por células tiene una influencia preponderante en la determinación del desarrollo de la enfermedad. Las *Leishmanias* poseen una serie de mecanismos complejos para atacar, infectar y sobrevivir dentro del hospedero ⁽²⁴⁾.

El estímulo que genera la picadura del vector a nivel de la piel del hospedero produce la descarga de una infinidad de receptores dérmicos que se encuentran inmersos a ese nivel. Dichos receptores accionan a nivel neuroendócrino la liberación de sustancias, las cuales van a estimular el reclutamiento de células inflamatorias hacia esa zona, principalmente macrófagos y células dendríticas en la piel (también llamadas células de Langerhans) y neutrófilos. Estos últimos, junto con otras células del sistema inmunitario innato, especialmente los Natural Killer, son los primeros en controlar los parásitos en el sitio de inoculación ⁽²⁵⁾. Las células dendríticas inmaduras en la piel captan el antígeno y lo procesan para su presentación a través de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II (MHC II); al ser un parásito intracelular obligado también es posible que se lleve a cabo una presentación cruzada por el MHC I. Luego migran a los ganglios linfáticos donde se encuentran con células T inmaduras a las cuales les presentan el antígeno procesado, las células dendríticas son las únicas células capaces de migrar por los nódulos linfáticos. Al mismo tiempo, se diferencian en células dendríticas maduras con capacidad para estimular las células T en reposo, lo que da lugar a la producción de citoquinas

como IL-1, IL-6 o IL-12, las que modulan el desarrollo del tipo de respuesta de células T *Leishmania* específica ⁽²⁴⁾.

A su vez, la saliva del vector tiene un rol en el desarrollo de la infección, ya que contiene potentes sustancias vasodilatadoras, antiagregantes plaquetarios, apirasa y sustancias estimuladoras de la producción de la Prostaglandina E2 que provocan una disminución de la respuesta proinflamatoria ya que reducen la producción de Óxido Nitroso (poder leishmanicida) por los macrófagos infectados ⁽²³⁾.

Los promastigotos, luego de ser inoculados, son fagocitados por los macrófagos del hospedero vertebrado para su destrucción; muchos evaden a la respuesta inespecífica mostrando resistencia a la citólisis producida por el Sistema del Complemento, ya que sufren modificaciones en el lipofosfoglicano, componente mayoritario de la superficie de *Leishmania*. Luego cambian a la forma denominada amastigoto, dado que pierden su flagelo y se multiplican mediante fisión binaria dentro de los fagolisosomas (vacuolas) de los macrófagos infectados, hasta que éstos ya no pueden contener más *Leishmanias* y sufren apoptosis (muerte celular programada), liberando amastigotos que infectan otras células y tejidos por vía hemolinfática, produciendo así una infección diseminada en el organismo del hospedero vertebrado ^{(25), (24)}. Las *Leishmanias* que los macrófagos logran destruir, liberan antígenos que son expresados en la membrana de los mismos y presentados a través del MHC a los linfocitos T CD4+. La actividad leishmanicida es debida a la producción de Óxido Nítrico y Radicales del Nitrógeno por parte de los macrófagos en respuesta al IFN-gamma ⁽²⁴⁾.

Para controlarlos y eliminarlos el principal mecanismo de defensa es la inmunidad celular, mediada por linfocitos Th1. En la leishmaniasis humana la respuesta no es polarizada y se observa, en cambio, un patrón con presencia de citoquinas tanto Th1 como Th2 ⁽²⁵⁾. El control efectivo de la infección y, por tanto, la presentación clínica menos grave ocurre cuando hay predominio de citoquinas propias del perfil Th1 que tienen como función principal la activación del macrófago y la muerte del parásito a nivel intracelular ⁽²⁵⁾.

Por otro lado, en los casos que predominan citoquinas del perfil Th2 se correlaciona con la persistencia del parásito y con la progresión de la enfermedad. Al activarse los linfocitos Th2, se perpetúa la enfermedad, ya que este perfil de citoquinas suprime la actividad de los macrófagos; igualmente se producen numerosos anticuerpos que serán de utilidad para el inmunodiagnóstico. Asimismo, las respuestas inmunitarias tanto excesivas como deficientes, pueden conducir a cronicidad en la presentación clínica de la enfermedad ⁽²⁶⁾.

El amplio número de células y moléculas involucradas en la respuesta inmune a *Leishmania*

constituye un componente importante en el resultado de la infección. Es por esta razón que el conocimiento de los componentes que determinan la inducción de una respuesta inmune asociada con protección brinda la oportunidad de disponer de posibles blancos que permitirán el diseño de vacunas y estrategias terapéuticas que conduzcan al control de la infección, y por lo tanto se impida el desarrollo de la enfermedad ⁽²⁷⁾.

Síntomas en humanos

La enfermedad en América puede ser endémica o esporádica. La mayor parte de los casos en regiones donde la enfermedad es endémica corresponden a niños menores a 10 años, con un período de incubación que puede oscilar entre 10 días a más de un año, iniciándose de forma gradual y por ende llevando a la cronicación relativa de la misma. La sintomatología evidenciada es muy inespecífica al inicio del cuadro y frecuentemente está dada por fiebre con chuchos de frío, sensación de malestar, pérdida de peso, anorexia y pesadez a nivel de hipocondrio izquierdo ⁽³⁾. La fiebre por lo general dura semanas, pudiendo existir períodos afebriles alternados con cuadros de temperatura que se eleva progresivamente, en la evolución se torna persistente y ondulante ⁽²⁴⁾. A su vez, los signos más frecuentes son esplenomegalia no dolorosa a la palpación, la hepatomegalia puede o no estar presente, palidez a nivel de mucosas y en algunos casos pueden evidenciarse linfadenopatías. Los adultos se ven afectados en zonas donde predomina su forma esporádica. Se ha observado que algunas personas se mantienen asintomáticas o se recuperan espontáneamente cuando la enfermedad es leve, mientras que otras terminan presentando una enfermedad clínicamente manifiesta. En este último grupo importan los factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad y que ésta se exprese clínicamente. Entre ellos se destaca la coinfección con el virus del VIH, la misma se ha constatado en un creciente número de casos en el mundo. La coinfección de ambas enfermedades es altamente perjudicial no sólo porque las personas con VIH tienen una mayor probabilidad de desarrollar leishmaniasis visceral, sino también porque la coinfección disminuye la eficacia de la respuesta antirretroviral. Los síntomas aquí suelen presentarse de forma aguda con fiebre de inicio brusco en un período comprendido entre 2 semanas a 3 años luego de la exposición, suele ser ondulante con 2 picos diarios, acompañada de chuchos de frío, sudoración profusa, intenso malestar y pérdida de peso. Las adenomegalias son menos frecuentes comparado con pacientes sin la infección por VIH y puede haber infecciones en localizaciones inusuales, como tubo digestivo, peritoneo, pulmones, pleura y piel. Además tienen más probabilidades de presentar complicaciones poco frecuentes como anemia hemolítica aguda grave, insuficiencia renal aguda y hemorragias mucosas ⁽³⁾.

Diagnóstico en humanos

Los síntomas y signos de la infección son insuficientes e inespecíficos para diagnosticar la enfermedad y diferenciarla de otras patologías infecciosas que se presentan de manera clínicamente similar ⁽²⁸⁾.

La aproximación diagnóstica se basa en 3 pilares, que deberán abordarse en el siguiente orden: antecedentes epidemiológicos de la persona, cuadro clínico sugestivo de leishmaniasis y exámenes de laboratorio (métodos directos e indirectos) ⁽²⁴⁾.

En cuanto a los antecedentes epidemiológicos es importante indagar acerca de la procedencia del paciente, lugares de residencia previos, la permanencia y visita a zonas endémicas de leishmaniasis.

Los síntomas sugestivos ante los cuales debe sospecharse la enfermedad, fueron previamente mencionados.

Los métodos de rutina disponibles para el diagnóstico de la leishmaniasis se agrupan en directos o Parasitológicos e indirectos o Inmunológicos ⁽²⁴⁾. La demostración del parásito utilizando técnicas directas es el único medio para confirmar la enfermedad ⁽²⁸⁾.

Los métodos directos o Parasitológicos se basan en la visualización de los amastigotos intracelulares en frotis teñidos con Giemsa del material obtenido a través de biopsia o aspirado de médula ósea, bazo, hígado y ganglios linfáticos. Las muestras pueden examinarse al microscopio o cultivarse previamente ⁽²⁰⁾. Presentan especificidad variable y sensibilidad dependiente del lugar de donde se tomó el aspirado, siendo mayor con los aspirados esplénicos ⁽³⁾. Para llevarlos a cabo es necesario trabajar en condiciones estériles estrictas, no siendo sencilla su realización en condiciones de campo. Otra desventaja que presentan es que no existe aún un medio de cultivo “universal” donde crezcan con facilidad todas las especies de *Leishmania* y es casi imposible predecir qué medio será el más apropiado para el aislamiento y crecimiento particular de una especie ⁽²⁸⁾.

Los métodos Inmunológicos se basan en la detección de antígenos y/o anticuerpos generados en la respuesta inmune humoral, las técnicas empleadas son ELISA o dot-ELISA y la Inmunofluorescencia indirecta (IFI) ⁽²⁴⁾. La IFI tiene una sensibilidad y especificidad elevadas en áreas libres de la Enfermedad de Chagas, dado que se han visto reacciones cruzadas significativas con *Trypanosoma cruzi*. Para estos casos se recomiendan pruebas serológicas basadas en antígenos específicos recombinantes de *Leishmania* ⁽²⁸⁾. Los ensayos ELISA detectan antígenos o anticuerpos en suero o en volúmenes medidos de sangre, su preparación requiere promastigotos. Es útil para diagnosticar leishmaniasis y no existe, o es mínima, la

reacción cruzada con otras enfermedades. Su sensibilidad varía entre 86% al 99% ⁽²⁸⁾. Otro método es la prueba de aglutinación directa de antígenos (DAT), consiste en una prueba de aglutinación en látex para detección de un carbohidrato antigénico termoestable de masa molecular baja. La DAT mostró tener una considerable especificidad pero baja sensibilidad ⁽²⁸⁾. El siguiente método Inmunológico consiste en una prueba inmunocromatográfica rápida en la que se usa un antígeno recombinante, el rk39, de una proteína clonada de *L. infantum* que es muy reactiva con sueros procedentes de casos de leishmaniasis visceral humana y canina. Se comercializa como una tira reactiva (Ver Figura N° 8). La misma tiene la ventaja de ser de bajo costo, fácil de realizar, rápida y brinda resultados reproducibles proporcionando un diagnóstico temprano de leishmaniasis visceral ⁽²⁸⁾. Se ha descrito que en los pacientes coinfectados con leishmaniasis visceral y VIH las pruebas serológicas pueden resultar negativas para anticuerpos contra *Leishmania*, por lo que requieren otros métodos diagnósticos. En lugares donde la sensibilidad a este método es menor a 90%, se debería recurrir a una prueba serológica como la aglutinación en látex, ELISA ó pruebas parasitológicas directas si los resultados fuesen negativos en pacientes con una clínica compatible ⁽²⁸⁾.

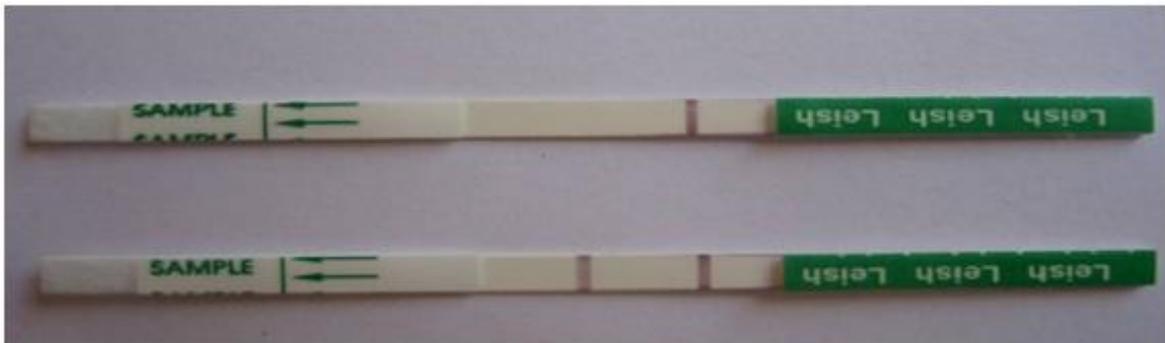


Figura N° 8. Tiras reactivas para test rápido inmunocromatográfico rk39. Se coloca una pequeña gota (20 µl) del suero a examinar sobre la almohadilla absorbente antes de añadir dos gotas mayores (100 µl) del tampón de la prueba y se deja que la mezcla emigre por la tira mediante capilaridad. Tras 2 a 10 minutos, el resultado es positivo si aparecen dos líneas rojas definidas (una en la zona de la prueba y otra en la zona del control), es negativo cuando no aparece la línea roja en la zona de la prueba, y se considera inválido si no aparece ninguna línea en la zona del control. Extraído de The rK39 immunochromatic dipstick testing: A study for K39 seroprevalence in dogs and human leishmaniasis patients for possible animal reservoir of cutaneous and visceral leishmaniasis in endemic focus of Satluj river valley of Himachal Pradesh ⁽²⁹⁾

También se utilizan métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de ADN parasitario en diferentes tipos de muestras, permitiendo evidenciar un macrófago infectado por *Leishmania* en 8ml de sangre periférica ⁽²⁰⁾. En la leishmaniasis visceral humana, la PCR tiene una sensibilidad comparable con los métodos de cultivos, con la ventaja de ser más rápida ⁽²⁶⁾. Es el método que se está utilizando para confirmar el diagnóstico de leishmaniasis en hospitales de referencia y centros de investigación ⁽³⁾.

Diagnósticos diferenciales de leishmaniasis visceral

Los síntomas clínicos de la leishmaniasis visceral pueden ser similares a los de otras enfermedades infecciosas sistémicas, por lo tanto, es conveniente descartar: tuberculosis miliar, brucelosis, toxoplasmosis, hepatitis y linfoma ⁽¹⁶⁾.

Tratamiento en humanos

Una vez diagnosticada la enfermedad se debe de comenzar con un plan terapéutico. El tratamiento debe seguir las directrices nacionales y regionales. Además del tratamiento específico muchas veces se requiere un tratamiento de apoyo como una rehidratación o suplementos nutricionales. Antes de hacer una descripción de los diferentes tratamientos es importante tener presente que todos implican un elevado costo, falta de efectividad en muchos casos, resistencias y no están exentos de efectos adversos. Por lo general, en individuos inmunocompetentes el tratamiento es curativo ⁽³⁾.

Dentro de los medicamentos antileishmaniásicos encontramos a los Antimoniales pentavalentes (el Antimonio de Meglumina y el Estibogluconato de sodio) que han sido los tratamientos de primera línea debido a su eficacia, sin embargo la realidad es preocupante en varias zonas del planeta debido a la farmacoresistencia que ha venido en aumento. Ambos pueden inyectarse por vía intramuscular o intravenosa, en dosis diaria de 20 mg/kg durante 28 a 30 días. Los efectos adversos son varios y similares entre ambos fármacos y sólo frente a efectos colaterales graves como la cardiotoxicidad o hepatotoxicidad se debe considerar cambiar de fármacos. El Desoxicolato de Anfotericina B a dosis de 0,75-1,0 mg/kg/día en infusión intravenosa en Dextrosa al 5% en 4 horas en 15 a 20 dosis demostró una eficacia del 99% en la India, pero los datos en otras regiones endémicas se desconoce ⁽³⁾.

La Anfotericina B liposomal, así como otras formulaciones lipídicas de la Anfotericina B, poseen eficacia similar al Desoxicolato de Anfotericina B pero con una toxicidad significativamente menor. Se administra por vía intravenosa durante 2 horas. La Paromomicina es un aminoglucósido que se administra por vía intramuscular en dosis de 15

a 20 mg/kg en forma de sulfato. Los principales efectos adversos pueden ser dolor en el sitio de la inyección, ototoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad ⁽³⁾.

Además existen otros fármacos como la Miltefosina que se administra por vía oral. En múltiples dosis produce efectos adversos y entre ellos algunos pueden ser graves, obligando a la interrupción del tratamiento ⁽³⁾.

El Isetionato de Pentamidina es de administración intramuscular o intravenosa pero posee muchos efectos adversos ⁽³⁾.

Los derivados azólicos presentan una eficacia muy variable frente a esta enfermedad ⁽³⁾. En diversos estudios realizados se demostraron 3 combinaciones entre estos fármacos que mostraron tasas de curación del 98-99%. El primer tratamiento consiste en la administración secuencial de Anfotericina B liposomal en dosis única de 5mg/kg seguido de Miltefosina durante 7 días en dosis de 150 mg/kg para adultos con peso superior a 50 kg. El otro plan combina la Anfotericina B liposomal en la misma dosis que el plan ya mencionado sumado a Paromomicina durante 10 días en dosis de 10 mg/kg. Y por último se puede combinar conjuntamente Paromomicina y Miltefosina durante 10 días a las dosis mencionadas ⁽³⁾.

En nuestro país, los 3 fármacos utilizados son Anfotericina B liposomal, Antimoniales pentavalentes y Desoxicolato de Anfotericina B, con la posología antes nombrada. Asimismo se determinaron otras directivas, como ser la evaluación inicial del paciente con sospecha de leishmaniasis visceral, lo que define si la atención será ambulatoria u hospitalaria además de su franja etaria, representando mayor riesgo los pacientes menores a 1 año y los mayores a 65 años, quienes permanecerán internados. Se recomienda el ingreso hospitalario de todos los pacientes durante los primeros 7 a 10 días para su seguimiento estricto. El tratamiento puede continuar de forma ambulatoria, siempre que el servicio de salud pueda asegurar la continuidad del mismo hasta su finalización. El paciente deberá concurrir al servicio para ser internado si aparecen signos de alerta o gravedad: recidiva de la enfermedad, diarrea o vómitos, edemas localizados, signos de sobreinfección bacteriana y fiebre mayor a 60 días de evolución ⁽¹²⁾. Antes de iniciar el tratamiento farmacológico se deberá realizar: electrocardiograma, evaluación de la función hepática, renal y pancreática y en mujeres en edad fértil, test de embarazo. La respuesta al tratamiento dependerá de la especie del parásito, localización geográfica, perfil inmuno genético de los afectados, relación general del parásito con sus vectores, hospederos y reservorios. Alrededor de los 7 a 10 días puede evaluarse la respuesta a los fármacos mediante el descenso de la fiebre, mejoría del estado general y aumento del apetito. La hepatoesplenomegalia comienza a disminuir en las primeras semanas. A partir de la segunda

semana comienzan a mejorar la anemia, leucopenia y plaquetopenia, las proteínas en cambio pueden tardar meses en llegar a valores normales ⁽¹²⁾.

Si la respuesta clínica es mala, se debe descartar enfermedad neoplásica y/o coinfección con VIH y tuberculosis, entre otros. En estos casos se deriva al hospital de referencia ⁽¹²⁾.

Existen dos situaciones especiales que merecen ser mencionadas desde el punto de vista terapéutico. En primer lugar, en el embarazo y la lactancia el tratamiento posee beneficios, comparado con el riesgo mortal que representa la enfermedad tanto para la madre como para el feto. El Desoxicolato de Anfotericina B y las formulaciones lipídicas son las mejores opciones terapéuticas para la leishmaniasis visceral en estas situaciones. En cuanto al tratamiento de la coinfección de leishmaniasis visceral y VIH los estudios que avalan la eficacia de los fármacos son escasos fuera de la zona mediterránea, pero se conoce que en una primera instancia deben utilizarse el Desoxicolato de Anfotericina B o las formulaciones lipídicas, dejándose los Antimoniales para aquellas regiones donde no haya una resistencia importante o para cuando el acceso a las formulaciones lipídicas de Anfotericina B sea nulo. Se sabe que un complejo lipídico de Anfotericina B en dosis de 3-5 mg/kg una vez cada 3 semanas durante 12 meses fue bien tolerado como prevención secundaria (reinfección). Otras opciones terapéuticas son la Anfotericina B liposomal en dosis de 3-4 mg una vez cada 3 o 4 semanas, los Antimoniales pentavalentes y la Pentamidina. Cuando la función inmunitaria del paciente se haya recuperado con el tratamiento antirretroviral y la leishmaniasis llegue a un estado quiescente se puede suspender la medicación profiláctica, teniendo presente que se necesita un recuento de linfocitos T CD4+ mayor a 200 por microlitro por un tiempo superior a 6 meses ⁽³⁾. Por otro lado, debido a que la leishmaniasis visceral es una de las enfermedades marcadoras de la etapa SIDA, la coinfección es un criterio para iniciar el tratamiento antirretroviral independientemente de la cantidad de linfocitos T CD4+ ⁽³⁾.

Actualmente se encuentran en fase experimental diversos fármacos antileishmaniásicos como MI-4-OCH3 y MI-4-NO, que en modelos murinos demostraron poseer una elevada eficacia con mínimos efectos adversos tanto en la forma visceral de la leishmaniasis, como en la cutánea. Este es un hecho prometedor desde el punto de vista terapéutico ⁽³⁰⁾.

Pronóstico y Secuelas

A nivel mundial, 1 de cada 10 pacientes fallece debido a la leishmaniasis visceral, es la forma clínica más grave de las leishmaniasis ⁽³¹⁾.

En caso de dejar la enfermedad a su libre evolución, la muerte se presenta en un período aproximado de 2 años como resultado de complicaciones, fundamentalmente infecciones debido al daño en el sistema inmunitario ⁽³¹⁾.

Con los medicamentos adecuados, las tasas de curación son altas, en especial cuando el tratamiento se inicia antes de que el sistema inmunitario resulte dañado. En pacientes inmunosuprimidos, algunos parásitos pueden persistir incluso luego de la curación clínica, reapareciendo los síntomas posteriormente. Aunque reciban un buen tratamiento, muchos de los pacientes coinfectados con VIH sufren recaídas 1 mes a 3 años después ⁽³¹⁾.

Síntomas y diagnóstico en caninos

La leishmaniasis en el canino puede presentarse en 4 estadios diferentes desde el punto de vista clínico ⁽³²⁾:

1. Enfermedad leve, con alteraciones clínico- patológicas mínimas. Los títulos de anticuerpos en la serología son bajos y no hay enfermedad renal.
2. Enfermedad moderada, en donde los signos clínico-patológicos y el daño renal son mínimos.
3. Enfermedad grave, cuando se presentan signos clínico-patológicos evidentes y enfermedad renal.
4. Enfermedad grave irreversible con insuficiencia renal grave.

La mayoría de los casos de leishmaniasis canina son causados por el agente *L. infantum*. Tanto la manifestación visceral como la cutánea pueden coexistir en estos animales. No es frecuente la manifestación visceral y cutánea por separado, a diferencia de lo que ocurre en seres humanos ⁽³¹⁾.

La leishmaniasis es una patología crónica y sistémica, en la cual la signología es variable y puede asemejarse a las de otras infecciones; puede también cursar en forma asintomática. Suele comenzar con una depresión progresiva de la actividad física de estos animales, adinamia y adelgazamiento, a pesar de tener un apetito conservado ⁽³³⁾, llevando al canino a un estado de emaciación, la cual se define como un peso bajo para la talla ⁽³⁴⁾. La adinamia está dada por trastornos locomotores, como neuralgias, poliartritis (erosiva o no erosiva), polimiositis crónica que puede causar atrofia muscular progresiva y con frecuencia se observa debilitamiento del músculo temporal y ulceraciones interdigitales ⁽³³⁾.

En la leishmaniasis visceral sintomática, entre el 56% a 90% de los caninos presentan lesiones a nivel cutáneo, sin otro síntoma de enfermedad, a pesar de la gran diseminación sistémica que

tiene *Leishmania* previo a producir las lesiones cutáneas. Se presentan mayormente como alopecias no pruriginosas, que se distribuyen simétricamente alrededor de los ojos, rostro, orejas y patas, son descamantes y exfoliantes, lo que se conoce como síndrome por dermatitis exfoliativa no prurítica. Dichas áreas pueden tornarse a un color blanco platinado. Pueden presentar también nódulos cutáneos o subcutáneos. Algunos caninos presentan lesiones ulceradas de nariz y pabellón auricular ⁽³³⁾.

El hallazgo de las uñas largas y frágiles (onicogrifosis) es un signo poco sensible pero muy específico ⁽³³⁾.

Se han informado casos de lesiones cutáneas atípicas como erupciones pustulares, paniculitis, despigmentación, eritema multiforme, hiperqueratosis digital y nasal, y casos que son similares a alopecia areata o a penfigusfoliaceus. La sobreinfección bacteriana es frecuente ⁽³³⁾.

Por lo antes dicho, se debería sospechar la existencia de enfermedad en alguna víscera al momento en el que el canino presente síntomas cutáneos ⁽³³⁾.

La linfadenomegalia superficial, local o generalizada es frecuente, acompañada o no de esplenomegalia. Puede haber fiebre intermitente y en muchos casos estar ausente. Los trastornos de sangrados pueden manifestarse por epístaxis debido a úlceras nasales, hematuria a causa de lesiones en las vías urinarias o de filiación renovascular y melenas como consecuencia de sangrados gastrointestinales. La anemia puede verse agravada o ser provocada por los trastornos mencionados, entre otras pérdidas sanguíneas, así como también por la destrucción inmunológica de los eritrocitos, el descenso en la eritropoyesis dada por una enfermedad cronicada o por la falla renal, que en ocasiones puede ser la única manifestación y la causa de muerte ⁽³¹⁾.

También se ven estornudos, diarrea crónica, vómitos, reagudización de colitis crónica, hepatitis crónica, lesiones óseas osteolíticas y osteoproliferativas, meningitis, desórdenes autoinmunes explicado por aparición de enfermedades concomitantes (demodicosis, piodermia, neumonías, etc.); signos cardiovasculares provenientes de una pericarditis, tromboembolia, vasculitis e hiperviscosidad sérica. En casos sintomáticos, la enfermedad generalmente es lentamente progresiva. Algunos animales pueden presentar lesiones oculares como queratoconjuntivitis, blefaritis y uveítis granulomatosa o linfoplasmocítica que se observan hasta en un 40% de los caninos diagnosticados, otros presentan granulomas múltiples en bordes palpebrales, limbo conjuntival, córnea o la cámara anterior. Las secuelas pueden ser glaucoma, queratoconjuntivitis, pigmentación de la córnea, atrofia del iris, cataratas, desprendimiento de la retina, panoftalmitis o ptisisbulbi ⁽³¹⁾.

Cuando se produce la falla renal, existe un empeoramiento de la enfermedad, que puede cursar con anorexia, depresión mental, poliuria, polidipsia y diarrea temporal ⁽³¹⁾. En un estudio realizado en Colombia, los signos clínicos presentados con mayor frecuencia fueron: onicogriphosis (36,4%), caquexia (26,9%), y alopecia (23,1%) ⁽³⁵⁾.

Cuando los animales afectados se presentan con los síntomas clínicos y/o lesiones, el diagnóstico de confirmación se realiza mediante biopsia de ganglios, médula de ósea esternal ó tejido esplénico para la visualización directa del parásito. Si por el contrario, la infección es de bajo grado, la detección del parásito sólo es posible mediante cultivo o identificación del ADN parasitario por PCR ⁽²⁸⁾.

Las pruebas inmunológicas empleadas son la inmunoadsorción enzimática (ELISA o dot-ELISA), la formogelificación, la aglutinación directa (empleada en trabajos epidemiológicos y ecológicos a gran escala) y la IFI ⁽²⁸⁾.

En nuestro país se utiliza la tira reactiva rk39, contando con una sensibilidad y especificidad de 99% en caninos ⁽³⁾.

Prevención

La prevención de esta enfermedad compete a todos, a la comunidad, al personal de salud, al Estado, etc. ya que la misma puede afectar gravemente la salud de humanos y caninos. Las medidas se basan en identificar los factores de riesgo para la enfermedad y poder controlarlos. La prevención se realiza actuando sobre el vector, el canino y el humano. Los factores de riesgo están relacionados con la temporada en la que se reproducen los flebótomos vectores, la densidad de éstos, la susceptibilidad de la población canina presente en la región, su comportamiento con relación al grado de exposición a los vectores y la actitud de los dueños hacia la prevención de esta zoonosis ^{(20), (21)}.

En países con alta y mediana casuística como ser el caso de Brasil y Colombia en América del Sur, los programas de control y prevención de la leishmaniasis están orientados fundamentalmente a la prevención a través de la vigilancia de los vectores. Estas medidas incluyen el rociamiento con insecticidas y el uso de mosquiteros y toldillos impregnados con piretroides. En países con menor prevalencia, como es el caso de Venezuela, no se han implementado programas de prevención y control por parte del Estado, sino que se basan en el tratamiento de los casos y focos en la región. También se realizan rociamientos intradomiciliarios y peridomiciliarios con la finalidad de reducir la abundancia de vectores en las épocas que representan un peligro potencial ⁽³⁶⁾.

En Uruguay, la Comisión de Zoonosis planteó las siguientes medidas preventivas primordiales:

- Orientadas a la población: promover actividades educativas, lograr la participación comunitaria en tareas de prevención y control, comunicar las actividades para reducción del riesgo de adquirir la enfermedad mediante la picadura del vector (uso de ropas adecuadas, repelentes, mosquiteros, insecticidas) y los signos de la enfermedad para la captación temprana de los pacientes, notificando al MSP de forma obligatoria los casos sospechosos de acuerdo a la normativa vigente en Uruguay ⁽¹²⁾. Además, es necesario conocer la sintomatología en caninos y estar atentos para realizar la consulta veterinaria si la mascota presenta: caída del pelo especialmente alrededor de ojos y orejas, fatiga, pérdida de peso, seborrea escamosa (semejante a caspa), crecimiento exagerado de las uñas, úlceras de piel y hemorragia nasal ⁽¹²⁾.
- Dirigidas al control del vector: hábitos de higiene ambiental para disminuir los sitios de reproducción de flebótomos como eliminación correcta de residuos, limpiar el terreno alrededor de la vivienda para mantenerlo libre de malezas, escombros, hojarasca o acumulación de desechos de animales domésticos. En su etapa adulta, aplicación de insecticidas ⁽¹²⁾.
- El control de los reservorios para evitar su infección consiste en la utilización de collar repelente con Deltametrina al 4% según instrucciones, aunque no garantizan la protección total del animal ni la interrupción del ciclo. Desaconsejar el traslado de caninos de zonas endémicas a zonas que no lo son. Estimular a la población a informar sobre la presencia de caninos sin dueño o enfermos y a realizar actividades de control de sus mascotas ⁽¹²⁾.

No existe en la actualidad ninguna vacuna aprobada contra las *Leishmaniasis* en humanos. Las vacunas candidatas de primera generación fueron hechas con extractos de parásitos o parásitos enteros muertos, pero a pesar de muchos intentos por desarrollarla, los resultados fueron negativos o muy poco concluyentes. Por otro lado se encuentran las vacunas de segunda generación que consisten en vacunas genéticas o con proteínas recombinantes, pero dentro de éstas, sólo una ha llegado a la etapa de ensayos clínicos ⁽²³⁾. En Brasil se comercializan 2 tipos de vacunas caninas y según los estudios de fase 1 y 2 sobre éstas, se demostró una prometedora reducción de la gravedad de la enfermedad clínica en el canino, siendo autorizada su comercialización por el Ministerio de Agricultura ⁽³⁾.

En nuestro país, el Sistema Nacional de Emergencias (SI.NA.E.) establece el protocolo como un instrumento normativo que define el marco general de la gobernabilidad de la respuesta y regula la organización y la secuencia de responsabilidades, acciones y procedimientos que debe adoptar el Estado uruguayo para responder a una emergencia o desastre. El MSP, a través de un Plan de Contingencia, es quien coordina, apoya y controla su cumplimiento mediante el proyecto de estrategia nacional Plan de Urgencia, Emergencia, Derivación, Estrategia Nacional

(P.U.E.D.E.N.). Para su ejecución se convocó a prestadores de salud, quienes visitan los domicilios para llevar a cabo el proyecto con las medidas de prevención mencionadas anteriormente ⁽³⁷⁾.

El 15 de Enero del año 2016, el MSP dispuso la Ordenanza Ministerial N° 42, la cual se prorrogó con la Ordenanza Ministerial N° 498 del 15 de Julio del año 2016. En las mismas se declara al Departamento de Salto en estado de emergencia sanitaria por la presencia de focos de leishmaniasis canina, por lo cual se le encomendó a la Comisión de Zoonosis la coordinación de organismos para la ejecución del plan de acción elaborado por la División de Epidemiología de la Dirección General de la Salud. Dicho plan consta de la realización del test reactivo rk39 en los caninos, y de ser positivo, se recomienda la realización de eutanasia (Ver Figura N° 9) ⁽³⁸⁾.

En el caso de que el propietario o tenedor del canino se niegue a la misma, ingresará en el programa de seguimiento (Ver Figura N° 10), adoptando las medidas preventivas estipuladas: colocación de collar repelente con Deltametrina al 4%, consulta mensual con Veterinario designado quien redactará un certificado con el resultado, canino restringido a la vivienda, colocación de microchip, y castración del mismo, sin importar el sexo, sienten todas estas medidas exhibidas al personal fiscalizador ⁽³⁸⁾.

En caso de que el propietario o tenedor exprese la negativa a ingresar al programa, se notificará a la justicia por parte de la Dirección Departamental de Salud de Salto ⁽³⁸⁾.

Por otro lado, si el canino desarrolla síntomas *a posteriori*, se lo someterá a eutanasia. Si su propietario o tenedor se niega, se deberá presentar la denuncia penal correspondiente ⁽³⁸⁾.

La notificación a la Comisión Nacional de Zoonosis y a la Dirección Departamental de Salud debe ser inmediata si el canino infectado se extravía o deja de estar bajo el control del tenedor o propietario ⁽³⁸⁾.

Con fecha _____ se comunica al Sr/a. _____ domiciliado/a en la calle _____ de la ciudad de _____, departamento de _____, que su perro ha dado positivo a la prueba rk39, lo que significa que se encuentra infectado con Leishmania. Se le informa sobre los riesgos sanitarios que la Leishmaniasis canina representa:

1. Un perro asintomático puede contagiar a otros perros (incluso por vía placentaria a sus crías) y/o a un ser humano.
2. El perro positivo, aun asintomático comenzará en tiempos variables a presentar síntomas de la enfermedad que incluyen: adelgazamiento, lesiones de piel, diarreas y vómitos que lo llevarán a la muerte.
3. Las personas pueden infectarse y, en algunos casos, evolucionar a una forma de Leishmaniasis visceral grave que incluye fiebre, agrandamiento del hígado y bazo y que, de no tratarse puede ocasionar su muerte.

Asimismo, se le comunica que conforme a recomendaciones nacionales e internacionales, dado que no hay métodos que garanticen la interrupción de la transmisión (ni vacunas, ni collares, ni tratamiento) el can debe ser sometido a eutanasia como medida de control de la Leishmaniasis. Dicho procedimiento será efectuado por un veterinario siguiendo el Protocolo establecido por la Facultad de Veterinaria a efectos de garantizar que la misma sea realizada por métodos que eviten el sufrimiento físico y psicológico del animal.

Consiente No consiente

Para constancia, se firma en el día de la fecha.

Firma

Aclaración de firma

En caso de negativa a firmar (testigos de la notificación):

Figura N° 9. Notificación de positividad en la prueba con tira reactiva rk39: Comunicación necesaria a los propietarios o tenedores de perros infectados. Extraído de Ordenanza N° 45 del MSP ⁽³⁸⁾

CONCLUSIONES

Uruguay se encontraba en una situación de vulnerabilidad en relación a la leishmaniasis visceral por su proximidad con países afectados. A partir del año 2010, con el hallazgo del vector *Lu. longipalpis* en el norte de nuestro país, se vuelve receptivo a la transmisión de la enfermedad. En el año 2015 se reportaron los primeros casos de leishmaniasis visceral canina autóctona en la ciudad de Salto y en el año 2016 en la ciudad de Bella Unión, departamento de Artigas. Por otro lado, hasta el momento no se han registrado casos de leishmaniasis visceral en humanos.

Leishmania es un parásito sumamente exitoso ya que, a través de los años, ha desarrollado estrategias para evadir los mecanismos del sistema inmune empleados para eliminarla. Su método de evasión es “escondarse” del sistema dentro de sus propias células (macrófagos). *Lu. longipalpis* también ha adquirido la capacidad de adaptarse a nuevos ambientes y de esta forma se ha dispersado a áreas donde anteriormente no estaba presente.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, se considera que es necesario contar con una política adaptada al servicio de salud con el que se cuenta. Es por lo antes dicho, que en el año 2015 se elabora una Ordenanza que establece, a partir de un diagnóstico positivo en caninos mediante la tira reactiva rk39, las pautas a seguir ante las posibles conductas a tomar por los tenedores o propietarios de los mismos.

La leishmaniasis es una entidad grave y de difícil tratamiento en humanos por lo que deben tomarse todas las medidas posibles para prevenirla. Los componentes principales de un programa para la prevención, vigilancia y control deberían hacer hincapié en el fortalecimiento de la asistencia médica, en un buen control epidemiológico y en la educación para la salud a través de la concientización a la población para que ésta forme parte activa en el desarrollo del programa.

Debido a que la leishmaniasis es mantenida por un sistema biológico complejo constituido por el hospedador humano, el parásito, el flebótomo vector y un reservorio animal, resulta casi imposible controlarla con una intervención focalizada en un solo componente del sistema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Consulta de expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis visceral en las Américas. Año 2005. Disponible en: www.panaftosa.org.br. Fecha de consulta Julio 2016.
- 2) Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas, recomendaciones para el tratamiento. Washigton, DC. Año 2013.
- 3) Organización Mundial de la Salud. Control de las Leishmaniasis. Ginebra 22 a 26 de Marzo del 2010.
- 4) Ministerio de Salud Pública. Boletín epidemiológico. Leishmaniasis visceral. Año 2011. Disponible en: www.msp.gub.uy/andocasociado. Fecha de consulta: Julio 2016.
- 5) Atías, A. Parasitología Médica. Edición 2. Mediterráneo (Chile). Año 2006.
- 6) Who.int [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis. Año 2015. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/es/. Fecha de consulta: Julio 2016.
- 7) Satragno D., *et al.* Primer brote de Leishmaniasis de transmisión autóctona. Localidad: Arenitas Blancas, Salto. Salto, Uruguay. Año 2015.
- 8) Dantas-Torres F. Canine leishmaniosis in South America. Año 2009. Disponible en: www.biomedcentral.com. Fecha de consulta: Agosto 2016.
- 9) Organización Panamericana de la Salud. LEISHMANIASIS Informe Epidemiológico de las Américas. Julio 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/CD/Neglected_diseases/distr_leish_visceral_americas_2006_2010_esp.jpg. Fecha de Consulta: Agosto 2016.
- 10) Salomon OD., *et al.* First visceral leishmaniasis focus in Argentina. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Año 2008.
- 11) Suvepa.org [Internet]. Hernández Russo, Z. Leishmaniasis Visceral Americana en Uruguay. Parasitología, Facultad de Veterinaria, CENUR Litoral Norte Salto Universidad de la República. Salto, Uruguay. Año 2015. Disponible en: <http://suvepa.org.uy/images/pdf/DraZH.pdf>. Fecha de consulta: Octubre 2016.
- 12) Ministerio de Salud Pública. Comisión de Zoonosis. Año 2015. Disponible en <http://www.zoonosis.gub.uy/webzoonosis/>. Fecha de consulta: Julio 2016.
- 13) Junglekey.es [Internet] JungleKey. Estados Unidos. Año 2007. Disponible en <http://www.junglekey.es/search.php?query=leishmania+infantum&type=image&lang=es®ion=es&img=1&adv=1>. Fecha de consulta: Agosto 2016.
- 14) shutterstock.com [Internet]. Shutterstock, Inc. Estados Unidos, Nueva York. Año 2016. Disponible en: <http://www.shutterstock.com/pic-278972486/stock-vector-leishmania->

- [amastigote-and-promastigote-or-leptomonad-form.html](#). Fecha de consulta: Agosto 2016.
- 15) Programassenepa.blogspot [Internet]. Programa Nacional de Control de las Leishmaniosis SENEPA. Paraguay. Año 2013. Disponible en: <http://programassenepa.blogspot.com.uy/p/leishmaniosis.html>. Fecha de consulta: Julio 2016.
 - 16) facmed.unam.mx [Internet]. Dra. Teresa Uribarren Berrueta. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. México. Año 2015. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/leishmaniosis.html>. Fecha de consulta: Julio 2016.
 - 17) dtoepidemiologia.wordpress [Internet] Dpto de Estadística y Epidemiología – Hosp J.R Vidal. Corrientes, Argentina. Año 2016. Disponible en: <https://dtoepidemiologia.wordpress.com/2016/01/15/uruguay-casos-de-leishmaniasis/>. Fecha de consulta: Setiembre 2016.
 - 18) Lucientes J, Castillo JA, García MA, Peribañez MA. Flebótomos, de la biología al control. Año 2005. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080805.html>. Fecha de consulta: Agosto 2016.
 - 19) Merck 2000: Manual Merck de Veterinaria. 5ta Edición. Barcelona: Océano Centrum. Año 2000.
 - 20) El control de las enfermedades transmisibles. Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Edición 17ª. Año 2001.
 - 21) Guía Práctica de Hidatidosis y Zoonosis Desatendidas. Organización Panamericana de la Salud. Comisión nacional de zoonosis. Año 2011. Disponible en <http://www.zoonosis.gub.uy/images/Documentos/GuiaPracticaZoonosis.pdf>. Fecha de consulta: Agosto 2016.
 - 22) Facultad de Enfermería, Universidad de la República. Uruguay. Integrando el equipo P.U.E.D.E.N. Licenciadas en Enfermería Fátima de Paula y Silvia Rattín.
 - 23) Ríos J.M, Sousa O. Inmunología en la infección por leishmania: conceptos actuales. Revista Médica Científica. Panamá. Año 2010.
 - 24) Sánchez L., Sáenz E., Pancorbo J., Zegarra R., Garcés N., Regis A. Leishmaniasis. Educación Médica Continua. Perú. Año 2004.
 - 25) Zuluaga M, Robledo S. Las células de Langerhans en la inmunidad a leishmaniasis. Revista Biomédica. Colombia. Año 2004.

- 26) Ruiz JH, Becker I. CD8 cytotoxic T cells in cutaneous leishmaniasis. Año 2007.
- 27) Agudelo S, Robledo S. Revisión de tema. Respuesta inmune en infecciones humanas por *Leishmania* spp. Colombia. Año 2000.
- 28) Manual de la OIE sobre animales terrestres. Año 2008. Disponible en: www.oie.int/fileadmin/Home/esp/. Fecha de consulta: Agosto 2016.
- 29) Sharma N., Mahajan V., Negi A., Verma G. The rK39 immunochromatic dipstick testing: A study for K39 seroprevalence in dogs and human leishmaniasis patients for possible animal reservoir of cutaneous and visceral leishmaniasis in endemic focus of Satluj river valley of Himachal Pradesh. India. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology Año 2009.
- 30) Rodrigues R., *et al.* The *in vivo* activity of 1,3,4- thiadiazolium-2-aminide compounds in the treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis. Brasil. Año 2011.
- 31) The center For Food Security and Public Health. Leishmaniasis (cutánea y visceral). Iowa State University. Collage of Veterinary Medicine. Año 2009. Disponible en: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/leishmaniasis.pdf>. Fecha de consulta: Junio 2016.
- 32) Ferrer L. Tratamiento de la Leishmaniosis canina: el protocolo HCV-UAB. Simposio de Leishmaniosis – ANCLIVEPA Minas Gerais 18- 19 julio del 2009. Disponible en: www.anclivepa-mg.com.br/./5_tratamiento_de_la_LCa Fecha de consulta: Junio 2016.
- 33) Greene CE. Enfermedades infecciosas del perro y el gato. 3ª ed. Buenos Aires. Año 2008.
- 34) Organización Mundial de la Salud. Malnutrición moderada. Año 2016. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/topics/moderate_malnutrition/es/. Fecha de consulta: Agosto 2016.
- 35) Romero M, Lopez MC, Echeverry MC, Rivas, FA. Leishmaniasis visceral canina. Pruebas diagnósticas no identifican estados reales de la infección. Rev. Salud Pública. Colombia. Año 2008.
- 36) Fernández Z, Oviedo M, Vivenes M.A, Maffei M, González A, Vásquez L. Leishmaniasis visceral en Trujillo, Venezuela: conocimientos, actitudes, prácticas (CAP) y estrategias de prevención y control. Venezuela. Año 2011.
- 37) sinae.gub.uy [Internet]. Sistema Nacional de Emergencia. Montevideo, Uruguay. Año 2015. Disponible en: <http://sinae.gub.uy/planes-y-protocolos>. Fecha de consulta: Octubre 2016.
- 38) Ministerio de Salud Pública. Ordenanza N° 45, Prórroga N° 498. Montevideo, Uruguay. Año 2016. Fecha de consulta: Octubre 2016.

AGRADECIMIENTOS

A las tutoras MSc. Gabriela Ferragut y Dra. Zully Hernández por su apoyo, compromiso y horas dedicadas a la elaboración del presente trabajo.

A las Licenciadas en Enfermería Fátima de Paula y Silvia Rattín por sus aportes brindados durante la entrevista, en representación de P.U.E.DE.N.

A nuestras familias, que sin su apoyo la realización de este trabajo no hubiese sido posible.