

# CAPÍTULO 16

## Leishmaniosis

*María Elena Dattero*

### Introducción

La leishmaniosis es una parasitosis zoonótica causada por protozoarios del género *Leishmania*. En la mayoría de los casos, la enfermedad es de curso crónico y se caracteriza por presentar tres formas clínicas según la ubicación anatómica de las lesiones y las especies involucradas: la leishmaniosis cutánea, la mucocutánea y la visceral. El ser humano adquiere la infección mediante la picadura de mosquitos de los géneros *Lutzomyia* y *Phlebotomus*.

### Agente etiológico - Ubicación taxonómica

Reino: Protista

Phylum: Euglenozoa

Clase: Kinetoplastea

Orden: Trypanosomatida

Familia: Trypanosomatidae

Género: *Leishmania*

Dada la gran variedad de especies capaces de provocar la enfermedad, la leishmaniosis se ha dividido geográficamente en Leishmaniosis del Viejo y del Nuevo Mundo. El Viejo Mundo, refiriéndose al hemisferio oriental, incluye Asia, Medio Oriente, África y el sur de Europa. Por el contrario, el Nuevo Mundo se refiere al hemisferio occidental, incluyendo a Estados Unidos, México, América Central y América del Sur.

Los parásitos pertenecen a la familia Trypanosomatidae, género *Leishmania*, compuesto por dos subgéneros: *Leishmania* y *Viannia* determinados por el sitio de desarrollo del parásito en el vector. Si lo hace en el área suprapilórica, se clasifica como *Leishmania*, mientras que si lo hace en el intestino medio y posterior se clasifica como *Viannia*. Cada uno comprende diferentes complejos clasificados en base a características bioquímicas y moleculares particulares, aunque poseen igual morfología. Existen alrededor de 20 especies distintas que afectan al ser humano que se agrupan en estos complejos. Cada complejo tiene un tropismo específico por los órganos humanos, dando lugar a distintas formas de leishmaniosis. Por ejemplo, el complejo *L. donovani* tiene tropismo por las vísceras; *L. tropica* es de localización únicamente en piel, en personas del Viejo Mundo; *L. mexicana* compromete piel en pacientes

del Nuevo Mundo y *L. braziliensis* afecta piel y mucosas en pacientes del Nuevo Mundo. A continuación, se enumeran las especies integrantes de los diferentes complejos:

**Tabla 1. Especies del subgénero *Leishmania***

Subgénero <i>Leishmania</i>					
Complejo	<i>L. donovani</i>	<i>L. tropica</i>	<i>L. major</i>	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. mexicana</i>
Especies	<i>L. chagasi</i> <i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. tropica</i> <i>L. killicki</i> **	<i>L. major</i>	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. amazonensis</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. venezuelensis</i> <i>L. garnhami</i> ** <i>L. pifanoi</i> **

*L. chagasi* en el nuevo mundo es la misma especie *L. infantum* - \*\*especies en discusión

**Tabla 2. Especies del subgénero *Viannia***

Subgénero <i>Viannia</i>			
Complejo	<i>L. brazieliensis</i>	<i>L. guyanensis</i>	Sin complejo asignado
Especies	<i>L. brazieliensis</i> <i>L. peruviana</i>	<i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i>	<i>L. lansoni</i>

Como se mencionó antes, si bien los parásitos del género *Leishmania* se agrupan en complejos, **morfológicamente son iguales**. Existen dos formas parasitarias diferentes a lo largo del ciclo biológico en los protozoos de este género, el amastigote y el promastigote.

El **promastigote** se encuentra en el aparato picador del vector e ingresa al hospedador vertebrado cuando se produce la picadura. Es de forma alargada y mide entre 10 μ a 15 μ de longitud. Mediante la coloración se observa que el núcleo se ubica en la parte media del cuerpo parasitario. (Fig. 1)

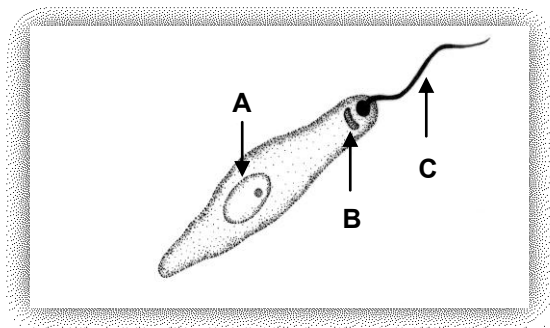
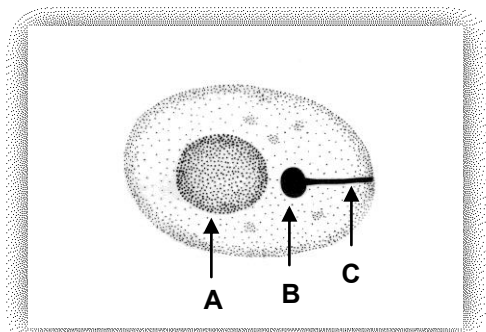


Fig. 1  
Promastigote  
A: Núcleo  
B: Kinetoplasto  
C: Flagelo

Cerca del extremo anterior se localiza una estructura en forma de barra que se denomina kinetoplasto, que puede ser terminal o subterminal, y de donde sale un flagelo que le confiere movimiento y es casi de igual tamaño que el cuerpo. Cuando se cultivan, los flagelos de varios parásitos se entrelazan y adoptan una forma de roseta.

El **amastigote**, en cambio, es la forma intracelular que se localiza en los hospedadores vertebrados. Son parásitos ovalados o redondeados que miden de 2  $\mu$  a 5  $\mu$  de longitud, no poseen flagelo emergente y se localizan dentro de los macrófagos. (Fig. 2)

**Fig. 2**  
**Amastigote**  
**A: Núcleo**  
**B: Kinetoplasto**  
**C: Flagelo**



Al colorearlos, se observa que tienen un citoplasma azul claro y un núcleo grande de color rojo o púrpura con cariosoma central. A un lado se encuentra el kinetoplasto, que se tiñe intensamente de violeta oscuro. Al microscopio electrónico, además de las organelas intracelulares, se observa un rudimento de flagelo que no sale al exterior y que no es posible visualizar al microscopio óptico.

## Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la leishmaniosis es una de las siete enfermedades tropicales más importantes. Representa un grave problema de salud pública debido a que comprende un amplio espectro de manifestaciones clínicas que se superponen con otras enfermedades endémicas, lo que dificulta su diagnóstico.

Entre 12 y 15 millones de personas en el mundo están infectadas y 350 millones corren el riesgo de contraer la enfermedad. Se estima que se producen entre 1,5 y 2 millones de casos nuevos y 70.000 muertes por año. Las malas condiciones de vivienda y deficiencias en el saneamiento, los cambios ambientales y climáticos, como deforestaciones, precipitaciones, temperatura y humedad influyen en la incidencia de la leishmaniosis.

Es una enfermedad de distribución mundial y se encuentra en unos 89 países. Es endémica en Asia, África, América y la región mediterránea. En el último reporte disponible de la OMS del año 2018, más del 95% de los nuevos casos de leishmaniosis visceral se produjeron en 10 países: Brasil, China, Etiopía, India, Irak, Kenia, Nepal, Somalia, Sudán y Sudán del Sur.

En América, es principalmente una zoonosis boscosa-selvática, pero puede adquirirse en regiones semidesérticas o frías. Es endémica en 17 de los 18 países que componen la región. Se encuentra desde el sur de Estados Unidos hasta las provincias del norte de nuestro país. El 84 % de los casos se concentran en Brasil, Colombia, Perú, Nicaragua, Bolivia y Venezuela. Del total de casos, el 70% se manifiesta en el sexo masculino debido a que tienen una ocupación que los mantiene en las zonas de transmisión. Los niños menores de 10 años de edad son los más afectados (12,7%).

**Vector:** Los vectores de esta parasitosis son dípteros nematóceros de la familia *Psychodidae*. Pertenecen a la subfamilia *Phlebotominae* y son de distribución cosmopolita,

pero predominan en las regiones tropicales y subtropicales. Está compuesta por 6 géneros, de los cuales *Lutzomyia* es el más importante en la región de las Américas.

Los flebotomíneos pasan por los estadios de: huevo, larva, pupa y adulto (metamorfosis completa), cuya duración varía según las especies. Los adultos miden entre 2.5 mm a 5 mm de longitud, tienen patas largas, alas lanceoladas y tórax giboso. Su cuerpo está revestido de pelos largos y finos que le confieren un aspecto áspero y duro. El hábitat abarca desde selva húmeda hasta regiones muy áridas. Los que se encuentran en áreas tropicales se reproducen durante todo el año mientras que los que se localizan en regiones subtropicales lo hacen en los meses cálidos. Su vuelo es corto y en pequeños saltos y no emite zumbido.

Las especies del género *Lutzomyia* tienen primordialmente actividad crepuscular y nocturna, pero también pueden estar activas durante el día.

**Reservorio:** El parásito posee numerosos reservorios animales. Estos lo mantienen en la naturaleza y permiten que los vectores se infecten al picarlos y mantengan el ciclo de transmisión. La interacción entre parásito-reservorio es dinámica y compleja, y puede variar como producto de los cambios que se produzcan en el ambiente, lo que la hace una unidad biológica circunstancial. Cada especie de *Leishmania* posee un reservorio principal, sin embargo, los animales mamíferos que habitan en lugares donde el vector está presente son susceptibles a ser infectados actuando como hospedadores secundarios o accidentales. Dentro de los animales susceptibles se encuentran marsupiales, carnívoros, roedores, edentados (como osos hormigueros, armadillos y perezosos) y primates que no siempre muestran signos de la infección.

Para la leishmaniosis visceral causada por *L. donovani* y la cutánea causada por *L. tropica*, el único reservorio es el ser humano en el Viejo Mundo.

En el Nuevo Mundo, la leishmaniosis es principalmente una zoonosis. Los reservorios identificados incluyen a los marsupiales, al oso perezoso, al oso hormiguero menor, al zorro y a algunos roedores. El perro es el reservorio doméstico más importante de *L. infantum* y constituye un gran problema de salud pública al ser mucho más frecuente el contacto con el ser humano y los vectores. Cuando presentan signos clínicos de la enfermedad se pueden observar pérdida de peso, lesiones de piel (principalmente en el hocico, orejas y extremidades) y decaimiento, entre otros.

**Patrones de transmisión:** Se diferencian 2 patrones de transmisión:

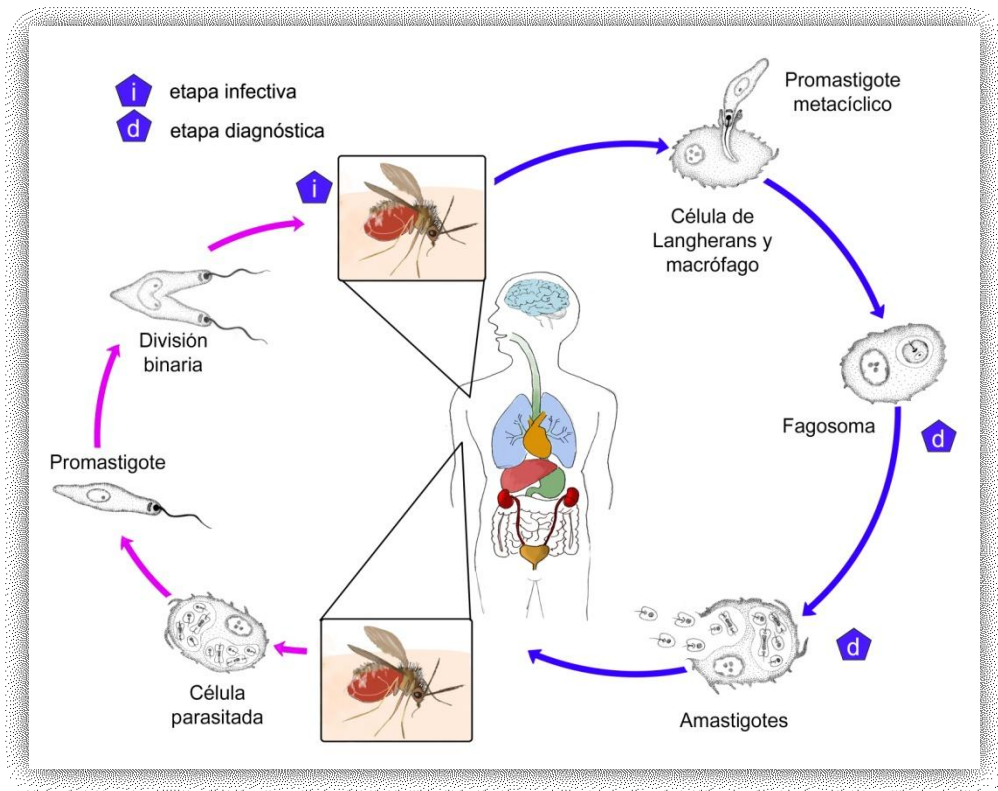
**Selvático:** ocurre cuando el hombre ingresa al ambiente natural del vector, ya sea el bosque o la selva, y es picado.

**Doméstico-rural y doméstico-urbano:** se produce en áreas donde se encuentran focos residuales y bosques primarios, donde se desarrolla el vector y desde allí llega a viviendas cercanas donde pica al humano transmitiendo la infección. A su vez, el vector puede adaptarse a estas áreas y permanecer allí.

## Ciclo evolutivo

El ciclo de vida del parásito involucra los flebotomíneos que funcionan como vectores de la infección. La hembra se infecta al picar y succionar los amastigotes, que se encuentran en

macrófagos infectados en la sangre de un vertebrado. En diferentes partes del tubo digestivo del vector, dependiendo de la especie, los amastigotes se alargan y desarrollan el flagelo externo evolucionando a promastigotes que se reproducen por fisión binaria. De acuerdo al lugar donde ocurra esta transición, se clasifican en 3 grupos: los hypopyloria que se reproducen en la parte posterior del tubo digestivo, los suprapyloria en la anterior y los peripyloria en ambas partes. De esta manera, cuando el vector pica a otro vertebrado, la forma infectante, los promastigotes metacíclicos, son regurgitados e ingresan al hospedador.



Deben pasar 10 días en promedio para que el vector desarrolle estadios infectivos. En la naturaleza, la infección de los vectores es baja, por lo tanto, se requieren varias picaduras para que se produzca la transmisión. Es necesaria la inoculación de entre 10 y 200 parásitos para que se establezca la infección en el hospedador vertebrado. Al penetrar los promastigotes libres por la picadura de la piel, son fagocitados por las células de Langerhans de la epidermis y otros macrófagos, y dentro de los fagosomas se transforman en amastigotes. Los amastigotes se reproducen intracelularmente por división binaria, se lisan las células y entran a nuevas células hasta causar lesiones ulcerativas por destrucción del tejido. En las especies del complejo *L. donovani*, se diseminan a las vísceras, lo cual no ocurre con las otras especies, que sólo se localizan en la piel o mucosas.

Todos los protozoos del género *Leishmania* poseen un ciclo de vida similar, pero como se mencionó, difieren en el tropismo, por lo tanto darán origen a distintos tipos de patologías.

## Formas clínicas y clasificación

Si bien, gran parte de las infecciones se presentan de manera asintomática, existen tres formas clínicas bien definidas: leishmaniosis cutánea (LC), leishmaniosis mucocutánea (LM) y

leishmaniosis visceral (LV) causadas por diferentes especies. En Argentina, predominan las siguientes (Tabla 3):

Tabla 3. Formas clínicas de Leishmaniasis en Argentina

	<i>Leishmania</i> spp.	Forma clínica	Vector	Reservorio animal
Argentina	<i>L. guyanensis</i>	<b>LC</b>	<i>Desconocido</i>	<i>Desconocido</i>
	<i>L. amazonensis</i>	LC	<i>Desconocido</i>	<i>Desconocido</i>
	<i>L. braziliensis</i>	LC, LM	<i>Lutzomya whitmani</i> <i>Lu. neivai</i> <i>Lu. migonei</i>	Perro
	<i>L. infantum</i>	LV	<i>Lu. longipalpis</i>	Perro

## LEISHMANIOSIS CUTÁNEA o “Botón de Oriente”

### Leishmaniosis cutánea típica

### Patología y patogénesis

La aparición de las lesiones cutáneas se encuentra asociada con la zona donde se produjo la picadura. Se presentan principalmente en las partes del cuerpo que permanecen más expuestas, como la cara y las extremidades superiores e inferiores, y sólo comprometen la piel, sin hacer invasión mucosa ni visceral. El promastigote que ingresa al organismo, es fagocitado por macrófagos, desencadenando una respuesta inflamatoria localizada. Con el tiempo, la lesión se ulcera debido a que los parásitos lisan las células en las cuales se multiplican y se forma una lesión característica en forma de “cráter”. Los parásitos se encuentran en el tejido de la periferia de la lesión y en los nódulos linfáticos cercanos.

### Cuadro clínico

Después que se produce la picadura, se desarrolla un período de incubación que varía entre 2 semanas hasta 2 meses. Luego de este tiempo, aparece una pequeña mácula que no siempre es visible. Cuando lo es, se observa un leve enrojecimiento circunscripto, a veces pruriginoso, seguido a los pocos días por una leve infiltración papulosa con diminutas vesículas que puede dar lugar a excoriación por rascado. La lesión se transforma en exulceración y es el punto de partida del proceso ulcerativo. Se ha observado como signo precoz, inflamación de los nódulos linfáticos regionales. A veces, la lesión hace regresión espontánea o por un trauma se activa una infección latente. La úlcera típica es de forma redondeada, presenta fondo limpio,

color rosado y tejido granuloso, bordes regulares y sobreelevados y de base indurada. Habitualmente es indolora, pero si se produce una sobreinfección bacteriana se vuelve purulenta y dolorosa.

## Leishmaniosis cutánea diseminada

La forma diseminada es poco frecuente, aunque en algunas regiones geográficas hay mayor incidencia. Las especies que se reconocen como las causantes de esta forma clínica son la *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis* y *L. mexicana*.

Se caracteriza por la aparición de lesiones múltiples que afectan diferentes partes del cuerpo. Inicia con una o más lesiones con las características clásicas de úlceras de bordes elevados. Luego se produce la diseminación a través de la sangre o de los vasos linfáticos desencadenando un fenómeno metastásico. En unos días, o incluso en 24 horas, aparecen más lesiones a distancia de las primeras.

## Leishmaniosis cutánea difusa

Es una forma grave de la leishmaniosis cutánea, que se produce ya sea por efecto directo del parásito, o porque el hospedador padece una condición inmunológica de base, que impide a los linfocitos reaccionar ante la presencia de los antígenos del parásito.

Se presentan abundantes lesiones nodulares y placas semejantes a la lepra lepromatosa, que en pocos meses pueden extenderse a otras regiones del cuerpo. La respuesta al tratamiento es transitoria y son frecuentes las recaídas. Existen reportes de esta forma clínica en países como: Brasil, Venezuela, México, República Dominicana, Perú y Colombia producida por *L. amazonensis*, *L. mexicana*, *L. venezuelensis*, *L. pifanoi* y *L. braziliensis*.

## Leishmaniosis cutánea atípica

Se caracteriza por lesiones circunscriptas y no ulceradas, crónicas, producidas por *L. infantum*. Ha sido reportada en Nicaragua, Honduras, Costa Rica, El Salvador y Venezuela.

## LEISHMANIOSIS MUCOCUTÁNEA (LM)

### Patología y patogénesis

Representa el 3% de los casos de leishmaniosis. En su mayoría, se presenta varios meses o años después de haber cicatrizado la forma cutánea. Es importante buscar la cicatriz característica de leishmaniosis cutánea en todo paciente con sospecha clínica de leishmaniosis

mucosa, ya que en general, las lesiones mucosas aparecen en los primeros 2 años después de haber cicatrizado la lesión cutánea. En algunos pacientes se puede presentar en forma simultánea con lesiones cutáneas y en otros, puede no haber cicatrices previas ni historia de enfermedad.

El cuadro se produce cuando ocurre una metástasis de una lesión cutánea por vía hematogena o linfática, por la extensión a mucosas de la leishmaniosis cutánea o por la picadura directa del vector en la mucosa.

## Manifestaciones clínicas

El sitio más afectado es la mucosa del tabique nasal. El paciente experimenta la sensación de obstrucción nasal, prurito o dolor, se producen costras serohemáticas, y puede aparecer rinorrea mucosanguinolenta o hemorragia. Se produce eritema, edema localizado e infiltración inflamatoria que conlleva a un aumento del volumen de la punta de la nariz y las alas nasales. Como consecuencia, la punta de la nariz se cae y engrosa, hay hipertrofia y adquiere el aspecto de una nariz achatada denominada vulgarmente como “nariz de tapir”. La lesión puede extenderse más allá del surco nasogeniano y hasta las mejillas. Si no se trata a tiempo, puede progresar hasta perforar el segmento cartilaginoso del tabique nasal e incluso puede destruir todas las estructuras internas. Si esto ocurre, el paciente pierde la capacidad de humedecer y calentar el aire, lo que lleva a sequedad de la zona, la aparición de tos irritativa, prurito, dolor y costras. Son frecuentes, además, las infecciones bacterianas de los senos paranasales.

El proceso también puede extenderse al paladar blando y faringe, en donde se producen lesiones infiltrativas y proliferativas que pueden llevar a que la úvula se hipertrofie y luego se ampute. El cuadro puede comprometer el habla, y entre un 5% y un 15% de los pacientes con LM presentan disfonía y posteriormente afonía, por afectación de la laringe. En casos graves, el estado general se altera y hay importante pérdida de peso por la dificultad para alimentarse por las alteraciones en la deglución devenida de la amputación de la úvula o las adherencias que se producen en el paladar blando y la rinofaringe. Las formas mucosas o mucocutáneas no evolucionan hacia la curación de forma espontánea. Si la enfermedad continúa progresando, puede llevar a la muerte. En casos de LM grave, se observa adelgazamiento patológico, asfixia por la dificultad para respirar y hasta infección sobreagregada. La muerte, en general, se produce como consecuencia de una neumonía por broncoaspiración.

Se consideran graves los casos de varios años de evolución, los que tienen un compromiso mucoso extenso o que recaen luego del tratamiento. Es importante realizar el seguimiento de estos casos por varios años ya que son frecuentes las recaídas post-tratamiento.



## LEISHMANIOSIS VISCERAL o *kala-azar* (fiebre negra en idioma hindi)

### Patología y patogénesis

Es la forma clínica más grave de la leishmaniosis. Se produce cuando los parásitos e histiocitos infectados invaden órganos y tejidos hematopoyéticos como el hígado, el bazo, la médula ósea, los ganglios linfáticos, etc., se multiplican en esos lugares e infectan macrófagos locales.

El parásito ingresa por la piel mediante la picadura del vector, se produce una lesión inflamatoria localizada y posterior ulceración. Los histiocitos contienen numerosos amastigotes intracelulares y los parásitos llegan a los ganglios linfáticos regionales que se inflaman. Desde allí, se produce la diseminación al resto del organismo comprometiendo a todo el sistema reticuloendotelial, principalmente el bazo, el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos donde se localiza gran cantidad de estas células. En estos lugares se produce la disminución de los progenitores de los linfocitos T. Se produce hipertrofia del bazo y del hígado. Más tarde, aparecen alteraciones en los parámetros de laboratorio donde resalta la **pancitopenia con marcada anemia, plaquetopenia, neutropenia y linfopenia**. Hay hipergammaglobulinemia, hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia.

La hipertrofia del bazo se debe a la hiperplasia reticuloendotelial donde se encuentran abundantes amastigotes, denominados cuerpos de Leishman-Donovan. Toma un color gris, se vuelve nodular y la cápsula se distiende llegando a pesar hasta 3,5 Kg.

El hígado también se hipertrofia debido a la hiperplasia reticuloendotelial. Los amastigotes se alojan en las células de Kúpffer y se produce un infiltrado inflamatorio alrededor de los conductos portales.

En la médula ósea también se produce la hiperplasia del sistema reticuloendotelial, se observan amastigotes intracelulares. Disminuye la producción de plaquetas y hay depresión en la maduración de las series roja y blanca.

Los ganglios linfáticos aumentan de tamaño, especialmente los mesentéricos que son invadidos con mayor frecuencia.

Existe proliferación de células reticuloendoteliales en los riñones, pulmones y tubo digestivo que también contienen parásitos.

### Cuadro clínico

El período de incubación varía entre 15 días a 2 años (en promedio 2 a 6 meses) luego de la picadura del vector, aunque puede durar varios años.

En general la mayor parte de los casos ocurre en menores de 5 años de edad, pero puede afectar a todas las edades y estar asociada a déficit nutricional y a otras condiciones de inmunocompromiso como el VIH.

Presenta diversas formas clínicas:

1-) **Asintomática:** se evidencia sólo por una serología positiva. La infección por *L. infantum* puede ser asintomática. Este tipo de pacientes no deben ser tratados.

2-) **Aguda:** se caracteriza por fiebre alta, similar a un cuadro séptico, alteraciones hematológicas, esplenomegalia discreta, que se manifiesta en la mayor parte de los pacientes, hepatomegalia, que puede o no estar presente, con frecuencia con buen estado general. El período inicial de la enfermedad puede confundirse fácilmente con otros procesos infecciosos.

Triada clásica: Fiebre – Adelgazamiento - Hepatoesplenomegalia

3-) **Clásica o kala-azar:** se manifiesta con fiebre constante o irregular, hepatoesplenomegalia masiva, el bazo puede llegar hasta la fosa ilíaca derecha, con distensión abdominal. Aparecen linfadenopatías, frecuentemente generalizadas con ganglios firmes y móviles que no duelen a la palpación. Aparece la pancitopenia y la hipergammaglobulinemia. Se observa palidez mucocutánea causada por anemia grave, sangrados (epistaxis, hemorragia gingival), anorexia intensa, caquexia, debilidad progresiva y signos de desnutrición calórico-proteica como edemas y ascitis. Hay alteraciones en la piel, que puede ser grisácea, oscura o pálida, reseca y escamosa; palidez cutánea mucosa y el pelo se adelgaza. La pérdida de peso ocurre de forma lenta y progresiva.

Si el cuadro progresa rápido pueden aparecer trastornos respiratorios, sobre todo en pacientes muy inmunocomprometidos que se tornan susceptibles a infecciones recurrentes, bacterianas o virales. Pueden manifestarse síndromes disentéricos que pueden estar asociados a infecciones repetitivas por amebas, *Shigella* spp. o *Salmonella* spp.

La infección de la médula ósea y el secuestro de plaquetas en el bazo disminuyen las plaquetas totales en la sangre pudiendo desencadenar sangrados graves. Asimismo, la leucopenia, hipoalbuminemia, trombocitopenia e hipergammaglobulinemia torna a los pacientes más susceptibles a sangrados e infecciones oportunistas, lo que puede agravar el cuadro clínico.

En casos avanzados de la enfermedad están descritas alteraciones neurológicas como sensación de ardor en los pies y ataxia cerebelosa.

Es importante que el profesional médico realice un examen clínico con esmero. La palpación del hígado y el bazo es de suma importancia para la sospecha diagnóstica, posterior diagnóstico de certeza y el tratamiento apropiado.

Sin un tratamiento adecuado y oportuno, la enfermedad puede ocasionar la muerte en más del 95% de los casos.

## Respuesta del hospedador

Los primeros en entrar en contacto con *Leishmania* son los macrófagos y células de Langerhans de la piel, dichas células fagocitan al parásito mediante receptores que reconocen lipofosfoglucono (LPG). También participan receptores de tipo TLR-2 (toll-like receptor-2) que reconocen LPG y activan genes de citosinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-1) y moléculas coestimuladoras (B-7 y CD40) necesarias para la activación de la respuesta inmune adaptativa. La producción temprana de IL-12 por macrófagos y células de Langerhans, activa a su vez a células destructoras, produciéndose INF- $\gamma$  e INF- $\alpha$ . Dichas citosinas son fundamentales para activar al macrófago infectado, y lo vuelven capaz de eliminar al parásito intracelular.

La fagocitosis por parte del macrófago, induce el estallido oxidativo con activación de la oxidasa de NADPH en la membrana plasmática, la cual da lugar a la generación de intermediarios de oxígeno reactivos que reaccionan con los fosfolípidos de la membrana del parásito. Otro mecanismo lesivo es inducido por la acidificación del fagolisosoma que desnaturaliza proteínas y las hace susceptibles a las hidrolasas ácidas.

Se secretan linfocitos T CD4+ y CD8+ en la fase de la reacción inmunitaria adaptativa. Los linfocitos T CD4 definen la evolución, ya que la expansión de Th1 conduce a protección y Th2 lleva a exacerbación de la enfermedad. La presencia temprana de IL-12 favorece la diferenciación a células Th1, con la consecuente producción de INF- $\gamma$  e INF- $\alpha$  y la producción de óxido nítrico por parte del macrófago, que es fuertemente tóxico para *Leishmania*. Por otra parte, IL-4 regula la diferenciación de linfocitos T CD4+ hacia Th2, produciéndose IL-10 y TGF- $\beta$ , que inhiben la producción de NO, IL-12, INF- $\gamma$  y reducen el receptor para IL-12, lo que aumenta la susceptibilidad al parásito.

La Leishmaniosis cutánea localizada posee buena reacción inmunitaria celular (con respuesta tipo Th1), mientras que la leishmaniosis cutánea difusa y la leishmaniosis visceral se caracterizan por anergia de la reacción inmunitaria celular y gran producción de anticuerpos que lleva a hipergammaglobulinemia policlonal, típica de una respuesta de tipo Th2. Estos anticuerpos al unirse al parásito, favorecen una mayor fagocitosis.

**Mecanismos de evasión del Parásito:** *Leishmania*, luego de ser inoculado en el hospedador, resiste la destrucción por complemento en el torrente sanguíneo a través de cambios estructurales en su LPG. Dichos cambios generan la formación de un espeso glucocálix que resulta impenetrable para el complejo de ataque de membrana C5b-9. Posteriormente el protozoo utiliza el sistema complemento como mecanismo para ingresar rápidamente a una célula del hospedador. La saliva del transmisor por la presencia de un péptido denominado maxadilán, también favorece la supervivencia del promastigote metacíclico, ya que suprime la producción de TNF- $\alpha$  y NO en el macrófago. Luego de ser fagocitado, el promastigote se endocita en un fagosoma, que se fusiona con el lisosoma y forman el fagolisosoma. El parásito, logra sobrevivir a hidrolasas y pH ácido al transformarse en amastigote, con disminución de LPG y expresión de otros glucoconjugados que contienen fosfogluconos. El amastigote sobrevive en el fagolisosoma debido a su metaloproteasa gp63, con máxima actividad proteolítica a pH ácido, pudiendo degradar enzimas lisosomales. Además

el LPG protege al amastigote de la degradación por su naturaleza aniónica y sus uniones de galactosa- $\beta$ 1, 4-manosa, que forman una barrera protectora. Las unidades repetidas de LPG también secuestran radicales hidroxilo y aniones superóxido, interfieren con muchas funciones celulares por su capacidad de unir calcio llevando a un defecto en la transducción de señales y una activación deficiente de proteína kinasa-C (PKC), la cual juega un papel relevante en la generación del estallido oxidativo del macrófago. Además el LPG puede inhibir directamente a la PKC uniéndose a su dominio regulador o bien, evitando su inserción a la membrana. Otro mecanismo de evasión, es la alteración de la fosforilación celular, dando lugar a una inhibición de la expresión de MHC II y moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) y CD40, así como a alteraciones de la producción de citosinas. El parásito además puede inhibir la producción de IL-12 y TNF- $\alpha$  y estimular la producción de IL-10 y TGF- $\beta$  en el macrófago, anulando de esta manera, la expresión de iNOS y NO y limitando la capacidad leishmanicida del macrófago. Estas alteraciones interfieren con la presentación eficaz de antígenos y activación de la respuesta inmune celular adquirida por el macrófago.

## Diagnóstico

### Diagnóstico de laboratorio de leishmaniosis cutánea y mucocutánea

El diagnóstico puede realizarse mediante métodos directos e indirectos. Los métodos directos son los que permiten la visualización del parásito en la muestra obtenida del paciente, mientras que los indirectos evidencian la presencia del parásito por la respuesta del sistema inmune.

Existen diferentes métodos de diagnóstico directo: parasitológico o examen directo, cultivo, análisis histopatológico y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Actualmente, la herramienta disponible más accesible y sencilla para el diagnóstico de las leishmaniosis es el examen directo. Es un procedimiento fácil, económico y rápido de realizar que se basa en la observación de amastigotes en muestras de las lesiones de piel, mucosas, tejidos o ganglios linfáticos. Las muestras se recolectan a través de raspado, biopsia, aspirado de lesiones y ganglios linfáticos. Se utiliza principalmente para la forma cutánea que es la más frecuente. Es muy importante seleccionar la lesión con menor tiempo de evolución y buscar los bordes más indurados que indiquen que la lesión está activa. Se realiza un corte y raspado del tejido procurando tomar material más bien grumoso/granular y poca cantidad de sangre. De acuerdo con el caso, puede ser necesario tomar muestras de más de una lesión. Idealmente, la lesión debe estar libre de sobreinfección bacteriana, si no es así y hay costras, se deben limpiar debidamente y luego tomar las muestras. Siempre es recomendable realizar más de un preparado por paciente y se recomienda hacer tres spots o descargas por preparado de 1 cm. de diámetro (Fig. 3). La coloración puede hacerse con cualquier colorante de Romanowsky (Wright, Field, Giemsa o Panóptico rápido). En nuestro medio es más habitual el uso de la coloración de Giemsa.

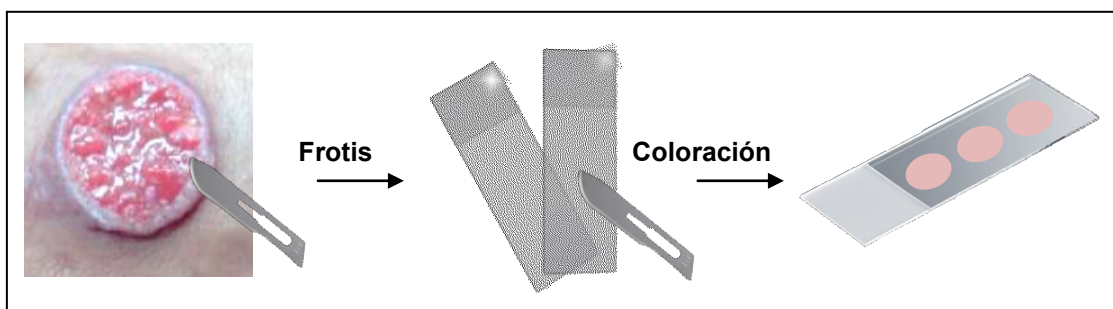


Fig. 3: Esquema de toma de la muestra le lesión cutánea o mucocutánea

En la observación microscópica, se debe revisar como mínimo 100 campos del frotis en forma secuencial y detenerse en los sitios donde haya abundante reacción leucocitaria en búsqueda de amastigotes intra o extracelulares. Un resultado es positivo cuando se observa claramente la presencia de al menos un amastigote intracelular o extracelular con todas sus características:

- Núcleo: color azul-violeta oscuro.
- Kinetoplasto: color violeta intenso.
- Citoplasma: color azul claro.
- Membrana celular definida.

El informe se emitirá como “se observan/no se observan amastigotes *de Leishmania* spp. en la muestra examinada”

Cuando se cultiva el material obtenido de aspirados de lesiones en piel, del ganglio linfático, de biopsias de lesiones en la piel o las mucosas en un medio de cultivo bifásico de agar con sangre (como el NNN o el USMARU), se realiza el diagnóstico por la visualización de los promastigotes. Esta técnica no se realiza habitualmente en los laboratorios asistenciales, sino que se encuentra disponible en centros de referencia como es el caso del Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fatała Chabén” en nuestro país.

El análisis histopatológico consiste en la observación directa de amastigotes en tejido de biopsia. Es poco sensible debido a la alteración que sufren los parásitos durante el proceso de fijación y de tinción. Sin embargo, es un método importante para el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas que se manifiestan con presentaciones inusuales o que son causadas por otras etiologías. No se realiza en todos los casos, sino cuando en el diagnóstico directo por raspado de la lesión no se observaron elementos parasitarios.

La prueba de PCR se realiza en pacientes con sospecha clínica o epidemiológica compatible con leishmaniosis, pero con diagnóstico parasitológico donde no se observaron parásitos. Consiste en la amplificación y detección del material genético del parásito. Puede realizarse sobre raspado, hisopado o aspirado de la lesión o del ganglio linfático, como de la biopsia. Se encuentran disponibles tanto PCR convencional como PCR en tiempo real. Es de suma importancia evitar la congelación y descongelación de los materiales debido a que se produce la degradación de ácidos nucleicos y aumenta la posibilidad de un falso negativo.

En cuanto a los métodos indirectos, los disponibles son: la inmunofluorescencia indirecta, ELISA y la prueba de Montenegro o Leishmanina. La primera se basa en la detección de

anticuerpos específicos para *Leishmania* spp. en el suero del paciente usando anticuerpos específicos y anticuerpos marcados con fluoresceína. No se utiliza para la leishmaniosis cutánea, pero sí se recomienda su uso para la mucocutánea. El ensayo de ELISA se emplea también para la detección de anticuerpos específicos contra *Leishmania* spp. en el suero o plasma de los pacientes, pero es poco utilizado y casi no se encuentra disponible en los laboratorios de los servicios de salud.

La prueba de Montenegro o Leishmanina es una prueba de hipersensibilidad retardada a antígenos homólogos o heterólogos de los promastigotes de *Leishmania* inactivados por calor, que evalúa la exposición del paciente a *Leishmania* spp. En la práctica diaria se utiliza principalmente como herramienta de apoyo en el diagnóstico de las formas cutáneas y mucosas. Aunque es una prueba muy sensible y específica, no permite diferenciar entre infección previa o actual, por ello, en zonas de transmisión endémica no tiene carácter diagnóstico sino orientador. Sin embargo, es muy útil para estudios epidemiológicos. En leishmaniosis cutánea difusa la reacción es siempre negativa. No está disponible comercialmente. La lectura debe realizarse entre las 48 a 72 horas posteriores a la aplicación y se considera positiva cuando el diámetro de la induración es mayor o igual a 5mm

### Diagnóstico de laboratorio de leishmaniosis visceral

A partir de una adecuada anamnesis y un examen físico minucioso es posible arribar al diagnóstico presuntivo de la leishmaniosis visceral teniendo en cuenta, además, aspectos clínicos y epidemiológicos. Es de vital importancia la sospecha clínica ya que el diagnóstico oportuno reduce las complicaciones y disminuye la mortalidad.

Se disponen de tres métodos directos para el diagnóstico de la LV: la visualización directa del parásito en muestras de aspirados de tejido del paciente, el cultivo y la PCR. El examen directo presenta alta especificidad, pero la sensibilidad varía dependiendo del tipo de aspirado que se realice. El aspirado de material del bazo es el más sensible (93-99%) aunque el más peligroso por posibles complicaciones como ruptura o hemorragia. Siguen los aspirados de médula ósea (53-86%), que son utilizados con más frecuencia que el anterior y los de ganglio linfático (53-65%). (Foto 1, 2 y 3)

Foto 1, 2 y 3: *Leishmania* spp en monocito (1000x) - Punción medular

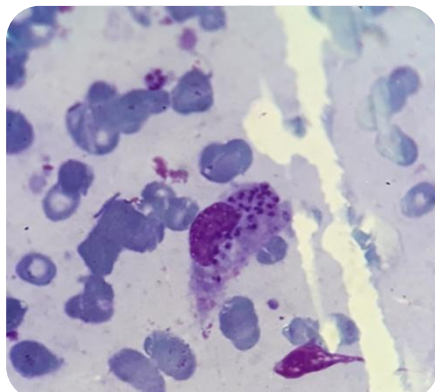


Foto 1

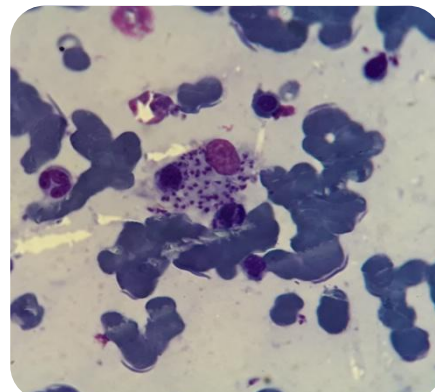


Foto 2

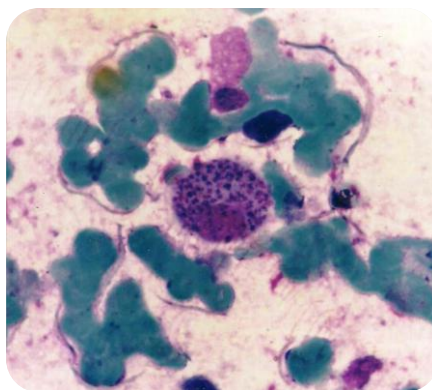


Foto 3

El material usado para la PCR puede ser un aspirado de médula ósea o sangre periférica.

La prueba de anticuerpos específicos anti-antígeno recombinante de *Leishmania*, denominado rK39, es la principal prueba de diagnóstico presuntivo indirecto disponible en todos los niveles de atención. Es un método rápido basado en la detección cualitativa de anticuerpos contra la proteína recombinante k39 mediante una prueba inmunocromatográfica utilizando muestras de suero o sangre entera. La proteína k39 es un epítipo conservado en amastigotes de las especies de *L. donovani* y *L. infantum* causantes de la infección visceral. La sensibilidad y especificidad de la prueba es cercana al 95%, siendo superior a los valores para la detección directa por observación microscópica del parásito.

La prueba de Montenegro es inútil para el diagnóstico de LV, ya que durante la fase activa de la enfermedad es siempre negativa.

Una vez que el caso de LV es confirmado, es importante realizar pruebas diagnósticas para VIH ya que la coinfección es muy frecuente.

## Prevención

La medida de prevención más importante radica en evitar la picadura del vector mediante el uso de repelentes, telas, mosquiteros, ropa que cubra las partes expuestas a la picadura, limpieza del ambiente, insecticidas de acción instantánea y de efecto residual. Es importante que se protejan con tela mosquitera las aberturas de las viviendas que se encuentran en regiones donde el vector esté presente. Asimismo, se deben eliminar los elementos en el peridomicilio que acumulen agua y puedan promover el desarrollo de los lugares de cría y reposo de los flebótomos. No existen vacunas disponibles, aunque se encuentran en desarrollo. Es primordial establecer programas de educación comunitaria que faciliten la información de la enfermedad y las medidas de prevención para disminuir su incidencia. La **vigilancia**, el **diagnóstico precoz** y el **tratamiento temprano y eficaz** reducen la prevalencia de la enfermedad y su transmisión.

## Tratamiento

Se deben tener en cuenta algunos factores para abordar el tratamiento de las leishmaniosis como la localización geográfica, la especie de *Leishmania*, las manifestaciones clínicas, el número y la localización de las lesiones, el estado general del paciente en ese momento, la disponibilidad de los tratamientos, así como también la condición clínica previa del paciente. Siempre el tratamiento tiene que considerarse teniendo presente que debe mejorar la condición del paciente y no agregar más padecimiento del que ya tiene.

Los antimoniales pentavalentes fueron considerados como el tratamiento de elección para todas las formas clínicas de la leishmaniosis por más de 70 años y continúan siendo la primera elección en muchos países. Por haber sido la monoterapia más usada actualmente existen numerosas fallas en el tratamiento con esta droga. A pesar de ello, las alternativas son limitadas y continúan siendo ampliamente utilizados. Algunas opciones son anfotericina B, pentamidina, miltefosina y paromomicina. La meta que se persigue es superar la administración monoterapia (cualquiera que sea) y lograr combinaciones seguras y efectivas.

A continuación, se enumeran los antimicrobianos recomendados para el tratamiento de las distintas formas clínicas:

### Leishmaniosis cutánea

- Se recomienda el uso de los antimoniales pentavalentes
- Para la leishmaniosis cutánea producida por *L. guyanensis* y *L. panamensis* se recomienda el uso de miltefosina.
- Para la leishmaniosis cutánea producida por *L. mexicana* y *L. panamensis* se recomienda el uso alternativo de ketoconazol.
- Se recomienda el uso del isetionato de pentamidina o del ketoconazol o de miltefosina o de la anfotericina B liposomal o de la anfotericina B desoxicolato en caso de falla terapéutica.
- Se recomienda el uso de termoterapia o antimoniales intralesionales, cuando no esté indicado el tratamiento sistémico o se requiera realizar tratamientos locales.

### Leishmaniosis mucosa o mucocutánea

- Se recomienda el uso de los antimoniales pentavalentes.
- Se recomienda el uso de los antimoniales pentavalentes + pentoxifilina oral o de la anfotericina B liposomal o de la anfotericina B desoxicolato o del isetionato de pentamidina o del miltefosina en caso de falla terapéutica de las otras opciones de tratamiento.

### Leishmaniasis visceral

Por la gravedad que representa esta forma clínica, el tratamiento de la LV debe curar al paciente, reducir el riesgo de recaída y reducir la posibilidad de cepas resistentes de parásitos a los medicamentos. Además, se debe garantizar una adecuada hidratación y alimentación. De ser necesario, la anemia grave debe corregirse con transfusiones de sangre y las infecciones concomitantes deben ser tratadas con los correspondientes agentes antimicrobianos. Un buen indicador de la curación definitiva es la ausencia de recaída clínica a los 6 meses después del tratamiento.



En el momento de instaurar la terapia antimicrobiana, se debe considerar el perfil de toxicidad y las interacciones con otras drogas utilizadas en el paciente, ya que hasta ahora no hay disponibles estudios clínicos controlados que demuestren la superioridad de un esquema frente a otro.

- Se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal, de los antimoniales pentavalentes o de la anfotericina B desoxicolato.
- Para el tratamiento de la coinfección LV/VIH-SIDA se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal o de los antimoniales pentavalentes o de la anfotericina B desoxicolato. Se recomienda la profilaxis secundaria en todos los pacientes con recuento de linfocitos T CD4 menor de 350 por mm<sup>3</sup>.
- Se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal, de los antimoniales pentavalentes o de la anfotericina B desoxicolato en la profilaxis secundaria después del primer episodio de LV.

## Referencias

- Abadias-Granado A, Diago PA, Cerro AM, Palma Ruiz AM, Gilaberte Y. (2021). Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 2021. S0001-7310(21)00108-3. doi: 10.1016/j.ad.2021.02.008.
- Botero D, Restrepo M. *Parasitosis Humanas*. 5ta edición. Bogotá, Colombia. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), 2012
- Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*, 2018; 392(10151):951-70. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31204-2.
- Krolewiecki AJ, Almazan MC, Quipildor M, Juarez M, Gil JF, Espinosa M, *et al.* Reappraisal of Leishmanin Skin Test (LST) in the management of American Cutaneous Leishmaniasis: A retrospective analysis from a reference center in Argentina. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11(10): e0005980. doi.org/10.1371/journal.pntd.0005980
- Mann S, Frasca K, Scherrer S, Henao-Martínez AF, Newman S, Ramanan P, Suarez JA. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Trop Med Rep*, 2021 Mar; 17:1-12. doi: 10.1007/s40475-021-00232-7
- Ministerio de Salud de la Nación. *Diagnóstico de Leishmaniasis Visceral. Guía para el equipo de salud* Nro. 5, 2010
- Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Consultado el 30 de abril de 2021
- Organización Panamericana de la Salud. *Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento*. Washington, D.C.: OPS, 2013
- Organización Panamericana de la Salud. *Leishmaniasis: Informe Epidemiológico de las Américas*. Washington D.C., 2019
- Organización Panamericana de la Salud. *Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas*, 2019

- Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. *F1000Res*, 2017; 6:750. doi: 10.12688/f1000research.11120.1.
- Van Griensven J, Diro E. Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. *Infect Dis Clin North Am*, 2019; 33(1):79-99. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.005.
- Wilhelm TJ. Visceral leishmaniasis. *Chirurg*, 2019; 90(10):833-7. doi: 10.1007/s00104-019-0994-1.

## Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 4 años de edad, originaria y residente de una zona rural de la provincia de Misiones, que es enviada a consulta de dermatología pediátrica por presentar una dermatosis de seis meses de evolución localizada en la región malar derecha en la cara. La lesión se caracterizaba por una ulceración redondeada, de aproximadamente 1,5 cm de diámetro, eritematosa, con bordes elevados bien delimitados, hiperémicos e indurados y con una costra central. En la anamnesis, la madre refiere que comenzó como una pápula eritematosa luego de ser picada por un insecto al realizar actividades en el campo por la tarde. Al consultar en su localidad de procedencia se le había indicado tratamiento antimicrobiano y antimicótico tópico, pero, la lesión continuó creciendo lento y se ulceró. En la consulta actual, se decide realizar una biopsia de piel en la que se observan intensos infiltrados inflamatorios compuestos por linfocitos, plasmocitos y neutrófilos; y un raspado de la lesión que se coloreó y observó al microscopio óptico donde se observaron formas parasitarias, las cuales permitieron arribar a un diagnóstico de certeza.

## Preguntas

- 1) ¿Qué parasitosis piensa que se diagnosticó?
- 2) Describa los pasos de la toma de la muestra de raspado de la lesión
- 3) ¿Qué coloración se pudo haber utilizado en el extendido del raspado de la lesión?
- 4) ¿Qué elementos característicos tuvo que haber observado el parasitólogo para confirmar la sospecha?
- 5) ¿Cuál es el tratamiento de elección para esta patología?