

PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LEISHMANIASIS

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Introducción

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias extendidas por todo el planeta y que presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas que van desde la leishmaniasis visceral que es la forma más grave de enfermedad, con una letalidad próxima al 100% sin tratamiento, a la leishmaniasis cutánea de evolución usualmente benigna. Entre ambas existe una amplia gama de posibilidades clínicas. Estas enfermedades son producidas por especies patógenas para el hombre del género *Leishmania*. Las diferentes formas clínicas dependen de la especie de *Leishmania* causante de la enfermedad y de la respuesta inmune que establece cada hospedador.

Desde 1993 se han ampliado de manera significativa las regiones con endemia de leishmaniasis en el mundo, y esta extensión se ha acompañado de un aumento considerable de los casos notificados de esta enfermedad. La prevalencia es de 12 a 14 millones de enfermos, con una incidencia de 2 millones de nuevos casos anuales de los que 1,5 millones serían cutáneos (suroeste de Asia, norte de África y Latinoamérica) y 500.000 viscerales (subcontinente Indio, este de África y Brasil). La extensión geográfica de la enfermedad a nivel mundial afecta a 88 países y se debe a factores ligados al desarrollo, como las emigraciones masivas del campo a la ciudad, los proyectos agroindustriales y las modificaciones medioambientales producidas por el hombre (creación de pantanos, sistemas de riego y pozos que potencian la aparición de reservorios e insectos vectores involucrados en la enfermedad).

La pandemia de VIH/sida ha modificado la historia natural de la leishmaniasis. Esta enfermedad y la leishmaniasis visceral tienen un efecto sinérgico negativo sobre la respuesta inmunitaria celular al estar dirigidas al mismo tipo de células. La infección por VIH aumenta el riesgo de desarrollar leishmaniasis visceral en áreas endémicas, reduce la probabilidad de respuesta terapéutica, aumentando las recaídas. Asimismo la leishmaniasis visceral adelanta la progresión clínica en las personas con VIH y por lo tanto el desarrollo de las condiciones que definen el SIDA.

En el mundo, la mayor parte de los focos de leishmaniasis visceral se encuentran distribuidos en la India y en los países vecinos Bangladesh y Nepal, en África (Sudán, Etiopía y Kenia) donde la forma visceral antroponótica está causada por la *L. donovani* y, en el Nordeste de Brasil y parte de Centro América donde la forma infantil zoonótica de leishmaniasis visceral está producida por *L. infantum*. Con respecto a la leishmaniasis cutánea, la mayor parte de los focos se encuentran en Iberoamérica, Norte de África, y Oriente Medio. Las formas muco-cutánea y cutánea difusa son más frecuentes en Sudamérica.

En la Unión Europea hay 2 ciclos endémicos de transmisión, la forma zoonótica cutánea y visceral de leishmaniasis producida por *L. infantum* en toda la región Mediterránea y la forma antroponótica cutánea de leishmaniasis causada por *L. tropica*, que se distribuye esporádicamente en Grecia y probablemente en países vecinos.

La leishmaniasis fue incluida en 1982 como enfermedad de declaración obligatoria en España. Sin embargo, se sospecha una importante subdeclaración, valorada del 25-40% para la leishmaniasis visceral y de casi el 100% para la cutánea. La mayor incidencia se da en el litoral mediterráneo y en la Meseta Central. En Europa, actualmente, hay una rápida expansión de esta enfermedad hacia latitudes más septentrionales, especialmente en países endémicos como España o Italia, por lo que se puede hablar de una enfermedad emergente.

Agente

El género *Leishmania* es un grupo de la familia Trypanosomidae dividido en dos subgéneros, *Leishmania* y *Viannia*. Existen más de 20 especies de *Leishmania* indistinguibles morfológicamente, por lo que se usan métodos bioquímicos (caracterización con isoenzimas, anticuerpos monoclonales) y genotípicos (análisis de fragmentos de DNA y amplificación del genoma) para diferenciarlas. En España la enfermedad es debida a *L infantum*, especie que junto a *L donovani*, forman el complejo *L donovani*.

Modo de transmisión

La transmisión depende de la presencia de un reservorio apropiado, un vector adecuado y una población susceptible.

En nuestro medio el vector responsable de la transmisión es un díptero del género *Phlebotomo*, produciéndose ésta por picadura de la hembra de un flebotomo hematófago. El ciclo de la transmisión se inicia cuando la hembra del flebotomo succiona sangre de un vertebrado en la que se encuentran amastigotes de *Leishmania*. Éstos se multiplican y transforman en promastigotes en el tubo digestivo del mosquito. Los promastigotes pasan a la probóscide del insecto para su posterior inoculación a otro hospedador. Este ciclo dura de 4 a 20 días.

Cuando el insecto pica en la piel de un vertebrado, inocula los promastigotes que son fagocitados por los macrófagos del tejido conectivo y en el interior de los lisosomas de éstos se produce la transformación a amastigote y su multiplicación posterior. En la transformación de promastigote a amastigote influyen varios factores, siendo los más importantes la temperatura (35 °C) y el pH. Los amastigotes se replican en los macrófagos y los destruyen, e infectan progresivamente un número siempre mayor de fagocitos. La diseminación del parásito en el organismo del hospedador y el desarrollo de la enfermedad dependen del tipo y de la eficiencia de la respuesta inmunitaria del hospedador infectado. Sólo las hembras de flebotomo se alimentan de sangre, y por tanto son las únicas transmisoras de la enfermedad.

Las especies de flebotomos responsables en España son *P. perniciosus* y *P. ariasi*. Los flebotomos ponen los huevos en lugares arenosos, en penumbra, húmedos, con temperatura constante y ricos en materia orgánica (madrigueras, huecos de los árboles, leñeras, vertederos). Requieren para su desarrollo temperaturas en torno a los 20-25 °C y humedades relativas superiores al 90%. Su período de actividad de la fase adulta va de mayo a octubre, pudiendo variar en función de las condiciones climáticas locales existentes. *P. perniciosus* presenta dos máximas de densidad de población en los meses de julio y septiembre. Su máxima actividad es crepuscular y nocturna, siempre que las temperaturas superen los 16-18 °C y la lluvia y el viento no

estén presentes. Poseen un marcado fototropismo. Es típico su vuelo silente y limitado en su alcance a menos de 2 Km.

El área de distribución de la leishmaniasis está condicionada no sólo por la presencia del flebótomo sino por su abundancia y por su afinidad. Por debajo de ciertos límites de densidad de población de los vectores no se mantiene la transmisión. De la misma manera existe una apatencia del flebótomo por algunas especies de mamíferos.

Se han descrito otras vías de transmisión, de forma muy ocasional, como percutánea, vertical y por transfusión sanguínea.

Reservorio

La leishmaniasis es una zoonosis pues habitualmente el reservorio es un animal, sin embargo en algunos casos es una antropozoonosis (transmisión persona a persona mediada por un vector). Se ha descrito la transmisión del parásito entre inmunodeprimidos, usuarios de drogas por vía parenteral que comparten jeringuillas o por transfusión de sangre.

El reservorio más conocido en nuestro país es el perro. Se ha descrito el importante papel que juegan otros canidos, gatos, roedores y otras especies silvestres, como la liebre, cuyo papel como reservorio activo ha sido descrito recientemente en la Comunidad de Madrid.

Las personas se comportan como reservorio principal en dos formas de la enfermedad: la leishmaniasis visceral causada por *L. donovani* y la leishmaniasis cutánea causada por *L. tropica*. Los seres humanos también han desempeñado un papel como reservorio en algunos brotes causados por *L. braziliensis*, *L. guyanensis* y *L. panamensis*. No está muy claro el papel de las personas infectadas asintomáticas en el ciclo de transmisión.

Los pacientes coinfectados por el VIH son altamente infecciosos para los mosquitos, ya que presentan una alta carga parasitaria y pueden desempeñar un importante papel en la transmisión en algunas áreas de las formas de leishmaniasis causada por *L. donovani* y *L. infantum*, por lo que los casos deben ser activamente buscados y tratados. Lo mismo puede decirse de las formas recurrentes de leishmaniasis cutánea causada por *L. tropica*. Además, es posible que los seres humanos actúen como fuentes de infección humana con *L. major* y en leishmaniasis cutánea causada por *L. infantum*, debido a la naturaleza persistente de las lesiones.

En un único foco pueden coexistir varias especies de *Leishmania*, produciendo formas clínicas aparentemente idénticas pero producidas en diferentes ciclos epidemiológicos. Esto pone de relieve la necesidad de la identificación exacta de los parásitos.

Período de incubación

En la leishmaniasis cutánea es de 1 semana a varios meses y en la visceral es de 2 a 4 meses, aunque puede oscilar entre diez días y dos años.

Periodo de transmisibilidad

No hay transmisión directa entre personas. Sin embargo, hay un ciclo antroponótico mediado por el vector. Para los vectores la infecciosidad persiste mientras haya parásitos en las lesiones. En los casos no tratados puede haber parásitos en las lesiones hasta dos años, aunque la tasa de curación, y por lo tanto posibilidad de infección, varía según la especie y por lo tanto posibilidad de infección.

Susceptibilidad

La susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad depende de las condiciones de las personas afectadas, y varía dependiendo de las áreas endémicas y de la especie de *Leishmania* implicada. Se calcula que en España hay 50 casos sin clínica por cada uno con clínica de leishmaniasis visceral. Debido al importante papel que juega la inmunidad celular en la protección frente a *leishmania* son las personas con inmunodeficiencias (tratamientos inmunosupresores, neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunes y seropositivos para el VIH), y los niños los que con mayor frecuencia desarrollan la enfermedad.

Puede quedar inmunidad permanente después de curar las lesiones en la leishmaniasis producida por *L. tropica* o *L. major* pero se desconoce si esto confiere protección frente a otras especies.

Meses o años después de la infección primaria con *Leishmania* y haber padecido leishmaniasis visceral pueden producirse reactivaciones. Los factores que las desencadenan parecen ser nutricionales e inmunogenéticos, en estos casos con implicaciones dermatológicas y que se denomina leishmaniasis dérmica post kala-azar (PKDL según las siglas del nombre en inglés).

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

- Conocer y describir el patrón de presentación de la leishmaniasis en la población.
- Detectar precozmente los casos con el fin de tomar las medidas de control que eviten la propagación de la enfermedad al tratarse de una enfermedad con posibilidad de difusión a áreas indemnes.

Definición de caso

Criterio clínico

— Leishmaniasis Cutánea:

Aparición de una o más lesiones ulcerosas no dolorosas en zonas no cubiertas del cuerpo. La cara, cuello, brazos y piernas son las zonas más frecuentemente afectadas. En el punto de inoculación aparece un nódulo, que puede aumentar de tamaño para convertirse en una úlcera no dolorosa. A veces permanece así por un tiempo variable antes de curarse espontáneamente dejando una cicatriz deprimida.

— **Leishmaniasis Mucocutánea:**

Afectación de mucosas por diseminación de la forma cutánea. Ciertas cepas pueden diseminarse en mucosas y causar lesiones deformantes al implicar la destrucción de los tejidos nasofaríngeos.

— **Leishmaniasis Visceral:**

Los principales síntomas son: fiebre irregular prolongada, esplenomegalia y pérdida de peso. Más tarde aparece una hepatomegalia moderada, adenopatías en regiones inguinal y cervical, leucopenia, anemia y trombocitopenia.

Criterio de laboratorio

— Criterio de laboratorio leishmaniasis cutánea y cutáneo-mucosa:

- Visualización del parásito (parasitología positiva por tinción, cultivo de la lesión),
 - o
- Detección del ADN del parásito (PCR) en sangre.

Los test serológicos no suelen ser útiles para leishmaniasis cutánea debido a que los niveles de anticuerpos son indetectables o muy bajos. Solamente para leishmaniasis mucocutánea se puede admitir como diagnóstico la serología positiva (IFAT, ELISA).

— Criterio de laboratorio leishmaniasis visceral:

- Parasitología positiva (frotis teñidos de la médula ósea, el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos, la sangre o el cultivo del microorganismo de una biopsia o aspirado).
- Serología positiva (IFAT, ELISA, inmunocromatografía rK39, prueba de aglutinación directa).
- Detección de ADN del parásito por PCR.

Todas las pruebas serológicas tienen dos limitaciones. Los anticuerpos, específicos siguen siendo detectables hasta varios años después de la curación. Por lo tanto, en las recaídas el diagnóstico serológico no es fiable. En segundo lugar, una proporción significativa de las personas sanas que viven en zonas endémicas, sin antecedentes de leishmaniasis visceral, son positivas para anticuerpos antileishmania debido a infecciones asintomáticas. Por lo tanto, el diagnóstico serológico siempre debe ser utilizado combinándolo con la definición de caso clínico de leishmaniasis visceral.

La inmunocromatografía con antígeno rK39 es un test rápido para realizar en el campo y que puede tener valor pronóstico.

Criterio epidemiológico

Al menos una de las relaciones epidemiológicas siguientes:

- Antecedente de contacto con perros u otros animales infectados
- Usuario de drogas vía parenteral con VIH.

Clasificación de los casos

Caso sospechoso: No procede.

Caso probable: Persona que cumple los criterios clínicos y existe vínculo epidemiológico.

Caso confirmado: Persona que cumple los criterios clínicos de definición de caso y los criterios de laboratorio.

Definición de brote

Dos o más casos de leishmaniasis que tengan una relación epidemiológica.

MODO DE VIGILANCIA

La comunidad autónoma notificará de forma individualizada los casos probables y confirmados al CNE a través de la RENAVE y enviará la información de la encuesta epidemiológica de declaración del caso que se anexa con una periodicidad semanal. La información del caso podrá actualizarse después de la declaración inicial y se hará una consolidación anual de la información.

En caso de brote el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma enviará el informe final del brote al CNE en un periodo de tiempo no superior a tres meses después de que haya finalizado su investigación. Además, se enviarán las encuestas epidemiológicas de los casos implicados al CNE.

Cuando la magnitud del brote o el patrón de difusión requieran medidas de coordinación nacional, el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma informará de forma urgente al Centro de CCAES y al CNE. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005).

El Real Decreto 1940/2004, transposición de la Directiva 2003/99/CE, sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos, contempla la vigilancia de esta zoonosis y la integración de la información de las distintas fuentes humanas, animales y alimentarias, disponiendo la realización de un informe anual de fuentes y tendencias de las zoonosis. El informe será realizado por los órganos y organismos competentes de la Administración General del Estado, que realizarán conjuntamente el análisis de los datos e información recibida de las comunidades autónomas y cualesquiera otras fuentes. Así mismo, cuando se identifique la fuente de infección, por tratarse de una zoonosis, también se notificará a las autoridades de agricultura correspondientes.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Medidas preventivas

Se trata de una enfermedad de importancia en salud pública en España al ser endémica en algunas zonas. Su control se basa en la detección precoz, el tratamiento de los casos y el control de los reservorios y vectores.

Actuaciones sobre el reservorio

Control en los perros protegiéndolos de picaduras de mosquitos mediante el uso de lociones insecticidas repelentes o collares impregnados con insecticidas. Evitar que el perro duerma al aire libre durante las principales horas de actividad de los mosquitos flebotomos. Se recomienda, por tanto, que pasen la noche en el interior de locales, garajes, etc. debidamente protegidos mediante redes mosquiteras. El uso de insecticidas tópicos en los perros domésticos ha reducido la incidencia de la leishmaniasis visceral canina y humana.

La infección en los perros debe controlarse mediante serologías periódicas, y los perros infectados deben ser eliminados o puestos en tratamiento. Los perros asilvestrados y vagabundos deben ser controlados. El tratamiento en los perros no es muy eficaz. En muchos casos los perros vuelven a ser infectivos algún tiempo después. El control de la infección en los perros se realiza sobre todo para evitar la leishmaniasis canina. Sin embargo, persiste la posibilidad de infección debido a la presencia de reservorios animales salvajes.

En la actualidad está disponible la vacuna “Canileish” específica para leishmaniasis canina. Canileish está licenciada en Europa por la compañía Virbac y se ha comenzado a comercializar muy recientemente por lo que aun no hay datos sobre su impacto en el reservorio. La información técnica de “Canileish” indica que la vacunación evita el desarrollo de la clínica después de la infección en un 80% de los perros vacunados en condiciones de alta transmisión del parásito.

Actuaciones sobre el vector

Las medidas irán encaminadas a evitar en lo posible el desarrollo de mosquitos mediante la utilización de sistemas de control de insectos. Debería determinarse el ciclo de transmisión local e interrumpirlo de la manera más práctica posible con la aplicación periódica de insecticidas de acción residual. Las medidas recomendadas incluyen la pulverización de insecticidas de acción residual (preferentemente no químicos) en el interior y fuera de las casas en zonas rurales endémicas la instalación de telas mosquiteras etc. al comienzo de la temporada de actividad para los flebotomos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez B, Isidoro B, Santos S, Sierra MJ, Molina R, Astray J, Amela C. Situación epidemiológica y de los factores de riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España. Rev Esp Salud Pública 2012; 86: 555-564.
2. Dujardin, JC; Campino L, Cañavate C, Dedet JP, Gradoni L, et al. Spread of Vector-borne Diseases and Neglect of Leishmaniasis, Europe. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 14, No. 7, July 2008.
3. Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, Gil de Miguel A. Epidemiology of Leishmaniasis in Spain Based on Hospitalization Records (1997–2008). Am. J. Trop. Med. Hyg., 85(5), 2011, pp. 820–825.

4. Heymann, David L.ed. *Control of Communicable Diseases Manual* 19 th Edition 2008, 340-347.
5. Martín-Sánchez J, Morales-Yuste M, Acedo-Sanchez C, Baron S, Diaz V, Morillas-Marquez F. Canine Leishmaniasis in southeastern Spain. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:795-8.
6. OPS definición de caso de leishmaniasis cutánea y visceral. *Boletín Epidemiológico*, Vol. 23 No. 3, septiembre 2002.http://www.paho.org/spanish/sha/be_v23n3-cover.htm.
7. Ready PD. Leishmaniasis emergence in Europe. *Euro Surveill.* 2010;15(10):pii=19505.
8. Ready P.D. Leishmaniasis emergence and climate change. In: S de la Roque, editor. *Climate change: the impact on the epidemiology and control of animal diseases.* *Rev Sci Tech Off Int Epiz.* 2008;27(2):399-412.
9. Stanley M. Lemon, P. Frederick Sparling, Margaret A. Hamburg, David A. Relman, Eileen R. Choffnes, and Alison Mack. M. Lemon, VECTOR-BORNE DISEASES. *Understanding the Environmental, Human Health, and Ecological Connections.* En *Forum on Microbial Threats.* THE NATIONAL ACADEMIES PRESS Washington, D.C. 2008.
10. WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, 2010 WHO technical report series; no. 949 Geneva.
11. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf.