

Una zoonosis emergente

La leishmaniosis es una parasitosis canina con doble repercusión: por un lado, en salud pública dado el carácter zoonótico del proceso y el papel del perro como reservorio y, por otro, en medicina veterinaria, en la que por su notable incidencia, dificultad en el diagnóstico precoz y relativa falta de eficacia en el tratamiento, constituye una enfermedad altamente problemática.

Dr. Fernando Fariñas Guerrero¹ y Dra. Federica Burgio²

¹Centro de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional (CEI-Granada) Instituto de Patología y Enfermedades Infecciosas (IAMA-Málaga). Fundación IO (International Infectious Diseases Organization)

²Departamento Técnico Animales de Compañía. Intervet-Schering Plough Animal Health
Imágenes cedidas por los autores

entorno humano, la adopción de animales domésticos susceptibles es el origen de las leishmaniosis de carácter zoonótico o secundario. Finalmente, el reservorio animal puede desaparecer y el hombre actuar como único hospedador vertebrado en un ciclo antroponótico o terciario. Los carnívoros, fundamentalmente los cánidos, y diferentes grupos de roedores ejercen usualmente este papel. Otras especies animales como los osos hormigueros, los perezosos, las zarigüeyas o los damanes pueden actuar también como reservorios en Suramérica.

Prevalencia

Según los últimos datos, se estima que en España el 7% de la población canina está infectada, y existen regiones donde se alcanza casi un 20%, con al menos 2,5 millones de perros infectados sólo en el suroeste de Europa. La realización de PCR en áreas endémicas confirma que la prevalencia de infecciones en perros es mucho más alta que la cantidad de perros que desarrollan la enfermedad. *Leishmania infantum* es la especie responsable de la enfermedad, y se encuentra distribuida principalmente en la región mediterránea, pero también en el este de China y en Suramérica.

Se estima que en España el 7% de la población canina está infectada, y existen regiones donde se alcanza casi un 20%, con al menos 2,5 millones de perros infectados sólo en el suroeste de Europa.

Epidemiología

Como ya se ha comentado, en la leishmaniosis canina del suroeste de Europa se ha identificado una sola especie de parásito: *Leishmania infantum*, y prácticamente todos los aislados se corresponden con el zimodema 1 (ZM-1 o MON-1), mientras que en el hombre la variabilidad es mayor.

El perro es el principal reservorio de *Leishmania infantum* y, por tanto, actúa como principal fuente de parásitos en la cadena epidemiológica. Sin embargo, la capacidad infectante para los vectores no es igual en todos los perros infectados, entre los que se han diferenciado dos poblaciones: los infectivos y los no infectivos.

Si bien la leishmaniosis en España se considera una zoonosis, con el perro como reservorio del parásito, tan sólo 6 de los 22 zimodemas identificados en humanos han sido aislados del reservorio canino en nuestro país, lo que puede indicar la existencia de zimodemas con un ciclo de tipo antroponótico.

Los estudios de epidemiología molecular han puesto de manifiesto la existencia de un elevado polimorfismo en las cepas de *Leishmania infantum* en nuestro país, con 22 zimodemas identificados de los 33 descritos en todo el mundo.

En España los casos de leishmaniosis humana declarados son fundamentalmente viscerales, la mayoría de ellos en enfermos infectados por el VIH; también es *Leishmania infantum* el agente responsable de las leishmaniosis cutánea y visceral humanas.

Los estudios de epidemiología molecular llevados a cabo han puesto de manifiesto la existencia de un elevado polimorfismo en el seno de las cepas de *Leishmania infantum* en nuestro país, con 22 zimodemas identificados de los 33 descritos en todo el mundo (de los que 12 han sido citados únicamente en España).

El vector y su control

Las leishmanias se localizan y multiplican en las células del sistema fagocítico mononuclear de mamíferos y reptiles sauriomorfos. Su ciclo biológico incluye, además, la presencia de artrópodos vectores: los flebotominos, en cuyo tubo digestivo el parásito se multiplica extracelularmente. De las más de 700 especies descritas de flebotominos, únicamente unas 70 son vectores probados o sospechosos de transmitir la leishmaniosis. En el Nuevo Mundo todas ellas pertene-

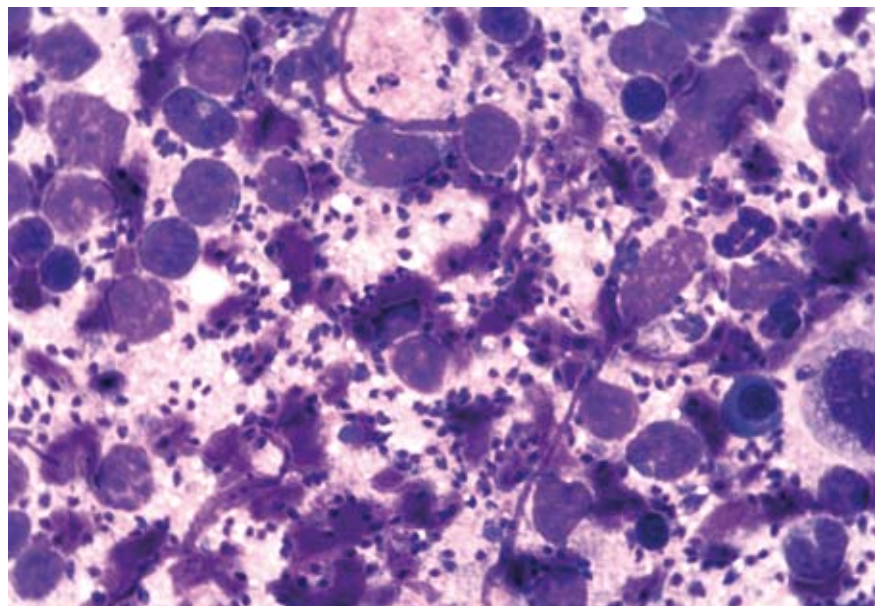
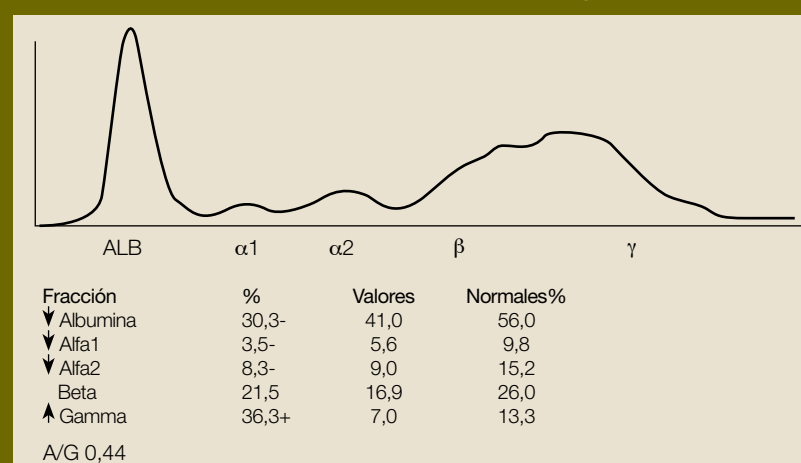
Existen evidencias de que en los últimos años estamos asistiendo a un incremento en la incidencia de la leishmaniosis tanto canina como felina y humana. Esto se debe, sobre todo, a factores como la adaptación del ciclo a ambientes peridomésticos, la deforestación y la consecuente urbanización, la aparición de nuevos hospedadores secundarios que representan otras fuentes de parásitos, y el progresivo cambio climático que han incrementado las zonas de "habitabilidad" para el vector.

La leishmaniosis canina, y también la humana, aparece en nichos ecológicos que permiten la coexistencia de poblaciones de parásitos, de insectos vectores y de hospedadores vertebrados, de tal manera que se garantice el desarrollo completo y continuo del ciclo del parásito. Por ello, los dos aspectos fundamentales de la epidemiología son su carácter focal y los factores que condicionan el mantenimiento de la cadena epidemiológica.

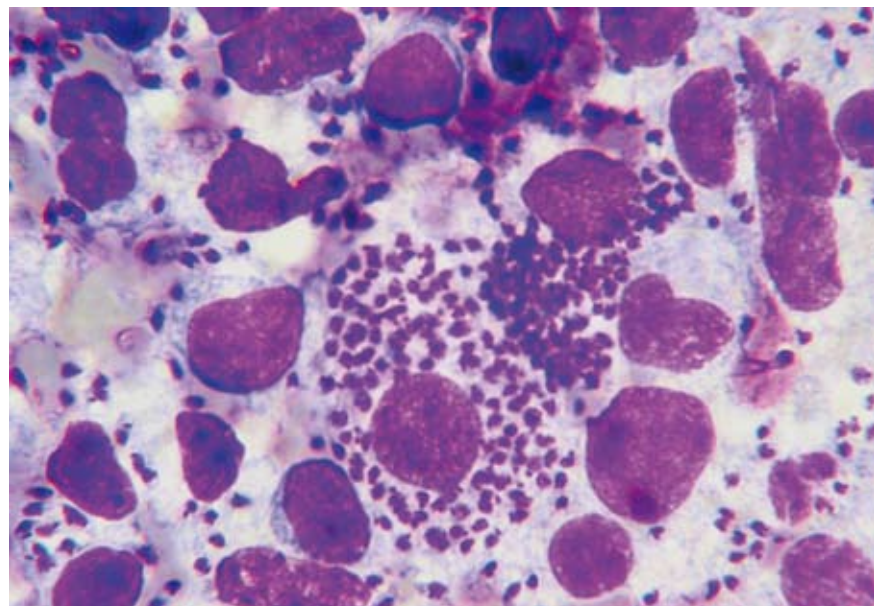
Epidemiología de la leishmaniosis mundial y autóctona española

La mayoría de las leishmaniosis son zoonosis en las que distintas especies animales actúan como reservorio del parásito. En su inicio se trataría de parasitosis de animales salvajes, con la introducción accidental del hombre en el ciclo bio-epidemiológico del parásito (ciclo enzoótico o primario). Al desaparecer el reservorio salvaje del

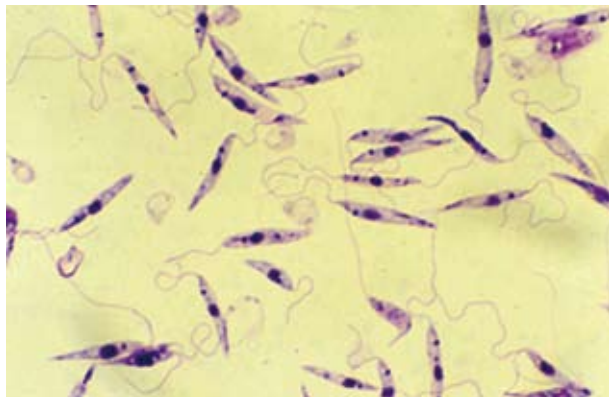
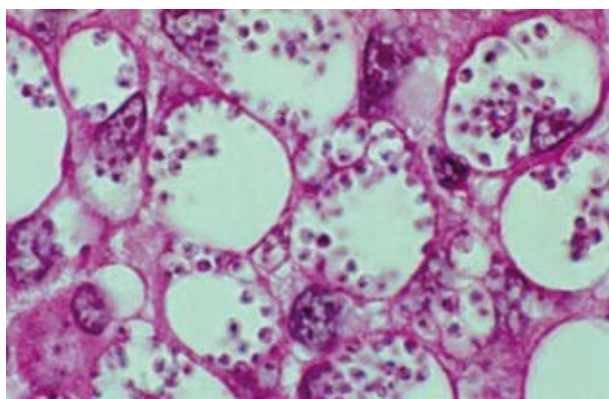
Electroforesis de proteínas (proteinograma)



Frotis citológico con numerosas formas amastigotes del parásito.



Macrófago con citoplasma hiperinfestado de amastigotes de *Leishmania*, con presencia igualmente de innumerables parásitos extracelulares.

Promastigotes de *Leishmania*.*Leishmania* en vacuolas de macrófagos.

► cen al género *Lutzomyia* y, en el Viejo Mundo, al género *Phlebotomus*.

Flebotomos

El flebotomo tiene un tamaño que varía entre 2 y 4 mm, con el cuerpo cubierto de pelo color amarillo-marrón; únicamente las hembras son las que transmiten la enfermedad al mamífero hospedador, ya que son las que se alimentan de sangre.

Su actividad es crepuscular o nocturna, aunque unas pocas especies son capaces de picar durante la luz del día. Al contrario que el mosquito, el ataque es silencioso y antes de disponerse a picar, tienen una primera fase de tanteo en la cual van saltando en la superficie del cuerpo del mamífero hospedador.

Phlebotomus perniciosus suele presentar una dinámica estacional bifásica, con un pico de densidad hacia la primera quincena de julio y otro más marcado en septiembre.

Su hábitat puede ser tanto rocas como tierra: madrigueras de roedores, grietas de paredes, sótanos, establos, nidos de pájaros, etc. Son siempre lugares con mucho detritus orgánico. Normalmente, no se alejan mucho de su localización, rara vez más de 1 km.

En España, las tres especies más prevalentes son *Phlebotomus perniciosus*, *Phlebotomus ariasi* y *Phlebotomus papatasi*. La distribución y las fluctuaciones estacionales del flebotomo están afectadas por el calentamiento global, especialmente en zonas de clima templado, donde el incremento de temperatura puede favorecer la extensión de la época de puesta de huevos de los vectores o la instalación de especies de flebotomo de tipo tropical y subtropical en otras zonas hasta ahora indemnes. *Phlebotomus perniciosus* suele presentar una dinámica estacional bifásica, con un pico de densidad hacia la primera quincena de julio y otro más marcado en septiembre. Estos dos picos suelen fundirse si la climatología es más húmeda.

Campañas de control

Desde que se considera al perro como mayor reservorio de la leishmaniosis visceral y cutánea humana, las campañas de control tienden a reducir el riesgo de infección de las personas, más que a proteger el perro. Sin embargo, los resultados

obtenidos en Brasil, centrados en reducir la incidencia de las leishmaniosis humanas sacrificando a los perros seropositivos han sido decepcionantes.

Varias investigaciones dedicadas al control del vector a través de antiparasitarios, han sido mucho más efectivas, llegando a proteger el perro de la picadura del flebotomo en un alto porcentaje durante toda la estación de riesgo. Los resultados más alentadores llegan de estudios donde se aplicaban a perros que convivían con niños los collares de deltametrina. En un año no sólo se redujo la incidencia de leishmaniosis en los perros, si no también en los niños. Esto demuestra que el efecto repelente del collar nos ayuda en el control de la enfermedad en el reservorio, y el efecto insecticida reduce la población del vector parasitado. Estos dos factores contribuyen a la reducción en la incidencia de la enfermedad.

Las campañas de control del vector, por lo tanto, representan una variable muy importante y, mientras no estén disponibles vacunas eficaces, pueden considerarse como el método de control y prevención que ha demostrado ser el más válido.

Las campañas de control del vector representan una variable muy importante y, mientras no estén disponibles vacunas eficaces, pueden considerarse como el método de control y prevención más válido.

Clínica

Después de un periodo de incubación variable, de 3 meses a varios años (han sido reportados casos de hasta 7 años), puede desarrollarse la enfermedad con sus típicas manifestaciones clínicas.

La infección subclínica es frecuente, aunque no es necesariamente permanente y cualquier condición que pueda causar una inmunodepresión puede romper el equilibrio y llevar a la progresión y desarrollo de la sintomatología, tal y como ocurre en los pacientes humanos que presentan una coinfección de *Leishmania* y VIH.

Signos generales

La leishmaniosis canina se caracteriza por un cortejo sintomático variable en intensidad, de tal manera que unos determinados síntomas pueden ser más destacados en

Fármacos y esquemas habituales de tratamiento de la leishmaniosis canina

Principio activo	Dosificación	Tratamiento
Antimoniales pentavalentes	75-100 mg/kg/día SC	Entre 4 y 6 semanas
Amfotericina B	0,5-0,8 mg/kg IV	2 iny. por semana hasta completar la dosis de 10 mg/kg
Alopurinol	20 mg/kg/día VO	Entre 1 mes y 1 año
Pentamidina	4 mg/kg IM	3 iny. durante 5-7 semanas o 20 iny. a días alternos
Ketoconazol	7-25 mg/kg/día VO	2-3 meses
Itraconazol	7-25 mg/kg /día VO	1-2 meses
Miltefosina	2 mg/kg/día VO	4 semanas

unos animales que en otros. De forma general, lo más frecuente es el padecimiento de un cuadro sindrómico general inespecífico, con linfadenopatías (especialmente de linfonodos poplíteos, preescapulares y maxilares) y alteraciones cutáneas. Los síntomas inespecíficos incluyen fiebre de entre 39 °C y 40 °C, apatía, astenia, anorexia,

digital. En los estados más avanzados de la enfermedad, las lesiones cutáneas pueden evolucionar a nódulos que producen prurito, úlceras y/o costras.

Otros síntomas

Igualmente se pueden observar lesiones oculares, acompañando o no los síntomas y signos sistémicos, y pueden ocurrir antes o después del tratamiento. Las más frecuentes son la blefaritis, conjuntivitis, queratitis y uveítis anterior, y se pueden dar secuelas como glaucoma, queratoconjuntivitis seca, desprendimiento de retina y panofalmitis.

Leishmaniosis humana

En personas se describen cinco presentaciones clínicas que incluyen una forma cutánea no complicada, una cutánea difusa, una forma mucocutánea (espundia), una cutánea diseminada post-kala azar (PKDL) y una forma visceral grave o kala azar. En todas estas formas se encuentra inmiscuida la especie *Leishmania infantum*, entre otras.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico basado únicamente en la sintomatología, sin tener en cuenta datos de laboratorio, es poco fiable, teniendo en cuenta la variabilidad de situaciones en los perros. Además, si considerásemos únicamente aquellos perros con sintomatología, ésta se presenta como muy variable, poco específica y fácilmente confundible con otras patologías.

polidipsia, pérdida ponderal e intolerancia al ejercicio. Todo este cortejo de signos y síntomas forman parte de la visceralización de la infección. Otros signos menos comunes son: diarrea, vómitos, melenas, glomerulonefritis, fallo hepático, epistaxis, rinitis serosa o mucopurulenta, poliuria-polidipsia, cojera (debida a poliartrosis o miositis), ascitis y/o colitis crónica.

Síntomas cutáneos

La típica lesión cutánea es una dermatitis exfoliativa con escamas blancas plateadas, no pruriginosa, a veces acompañada de alopecia, que se localiza sobre todo alrededor de ojos, orejas, y pies. Algunos perros presentan una marcada pérdida de masa muscular a nivel de la musculatura temporal. Las uñas pueden estar demasiado largas y frágiles (onicogriposis), y puede haber una hiperqueratosis nasal y



La típica lesión cutánea es una dermatitis exfoliativa con escamas blancas plateadas, no pruriginosa, a veces acompañada de alopecia, que se localiza sobre todo alrededor de ojos, orejas y pies.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante visualización en muestras de punción-aspiración, aislamiento en cultivo (medio NNN) o técnicas de PCR. Las muestras de elección son el aspirado de ganglio poplíteo, médula ósea, bazo o hígado, estos dos últimos poco aconsejables por el riesgo de hemorragias.

Los métodos de control inmunológico pueden valorar la respuesta humoral o celular. La respuesta humoral específica que se presenta en la leishmaniosis canina es muy intensa, a expensas de las IgG, por lo que el diagnóstico serológico es ampliamente utilizado. Sin embargo, existen varias circunstancias que se deben tener en cuenta:

1. Perros con serología fuertemente positiva. El 90-95% de los diagnósticos se realiza sin dificultad y se trata de individuos con sintomatología grave.

2. Perros con serología dudosa o negativa y claros signos de enfermedad: alrededor de un 5% de los casos de leishmaniosis puede cursar así. Una segunda muestra de suero y el aislamiento del parásito clarifican el proceso.

3. Perros asintomáticos con título de anticuerpos altos, bajos o negativos, generalmente oscilantes. Si se les aísla el parásito en ganglio, terminarán desarrollando la enfermedad tras un periodo de prepatencia variable.

De forma general, lo más frecuente es el padecimiento de un cuadro sindrómico general inespecífico, con linfadenopatías (especialmente de linfonodos poplíteos, preescapulares y maxilares) y alteraciones cutáneas.

4. Perros resistentes a la enfermedad sin sintomatología, serología baja o nula, fluctuante. Se detectan parásitos con dificultad, generalmente por PCR. Pueden permanecer en esta situación *sine die*, o pueden terminar desarrollando leishmaniosis clínica en caso de existir otra/s patología/s concomitantes o de base, que cursen con fenómenos de inmunodepresión. Una segunda serología no suele aclarar el proceso.

5. Perros no infectados y titulación baja por posible reacción cruzada con otras enfermedades (ehrlichiosis o babesiosis), o porque en su día podrían haber entrado en contacto con el parásito sin que la infección consiguiera progresar. Una segunda serología puede aclarar el proceso. Son los falsos positivos.

Tratamiento

El tratamiento de la leishmaniosis es complicado y la enfermedad presenta una morbilidad y mortalidad sustancial, por lo que a menudo se requieren terapias expeditivas. No existen fármacos que sean totalmente efectivos frente a la leishmaniosis canina; en muchos casos se aprecia remisión clínica parcial o total de los cuadros, que sin embargo no "curan parasitológicamente" y aparecen con frecuencia recidivas. El tratamiento actual de la leishmaniosis no ha cambiado sustancialmente con respecto al de hace años, y existe una tendencia a la combinación de fármacos. Muchas son las sustancias empleadas en el tratamiento de la infección (antimoniales pentavalentes, amfotericina B, pentamidina, alopurinol, ketoconazol, itraconazol, miltefosina, etc.) (ver *tabla*).

Fármacos inmunomoduladores

Otros esquemas que se barajan actualmente en el tratamiento de la leishmanio-

sis se basan en la utilización de fármacos inmunomoduladores tanto inmunosupresores (prednisona, prednisolona), para controlar la formación de inmunocomplejos, como inmunoestimulantes; estos últimos tienen como objetivo fundamental la puesta en marcha de los mecanismos de activación celular y muerte intracelular del parásito. Entre éstos destaca el uso de determinadas citoquinas de tipo Th1 o proinflamatorias (IL-2, interferón- γ), el tan usado levamisol con resultados bastante contradictorios entre ensayos, y la domperidona, antiemético antagonista de la dopamina y estimulante de la síntesis de prolactina, hormona conocida por sus efectos estimulantes de la inmunidad celular.



En los estados más avanzados de la enfermedad, las lesiones cutáneas pueden evolucionar en nódulos que producen prurito, úlceras y/o costras.

Quinolonas

Otros tratamientos incluyen la utilización única o en combinación con fármacos leishmanicidas antimoniales pentavalentes, de antibióticos del grupo de las quinolonas; en estos ensayos preliminares se han obtenido buenos resultados clínicos y biológicos.

Inmunodietoterapia

Por último, destacan los ensayos de tratamientos adyuvantes a la quimioterapia con antimoniales, a través de la dieta (inmunodietoterapia) de los pacientes con leishmaniosis. Dichas dietas han mostrado buenos resultados clínicos e inmunológicos, con restablecimiento de parámetros analíticos e incrementos de linfocitos CD4+ (*helper*). □