



Leishmaniasis y transfusión. Artículo de revisión

Martha Lilia Chongo Alfaro,* Rómulo García Echegoyen**

Resumen

Leishmania es un protozoo parásito causante de la leishmaniasis, enfermedad de variada presentación clínica y de amplia distribución mundial. La Organización Mundial de la Salud la considera una enfermedad reemergente y no controlada, y sus patrones de transmisión se han visto afectados en los últimos años por la acción humana, entre otros aspectos. A nivel mundial, la transmisión vectorial es el modo más común. Otras formas de transmisión son: parenteral, congénita, sexual, ocupacional, interpersonal. La transmisión de leishmaniasis por transfusión sigue siendo un problema importante en áreas donde el kala-azar es endémico. La leishmaniasis transmitida por transfusión se ha informado ampliamente en muchos países, incluyendo la India. Para que esto suceda requiere que el parásito esté presente en la sangre periférica de los donantes, de preferencia asintomáticos, sobrevivir al proceso y almacenamiento en el banco de sangre, e infectar al receptor.

Palabras clave: Leishmania, leishmaniasis, epidemiología, transmisión.

Abstract

Leishmania is a protozoan parasite that causes leishmaniasis, a disease of varying clinical presentation and worldwide distribution. The World Health Organization considers a reemerging disease, uncontrolled, and their transmission patterns have been affected in recent years by human action, among others. Globally, the transmission vector is the most common. Other forms of transmission include parenteral, congenital, sexual, occupational, interpersonal. The transmission of leishmaniasis by blood transfusion remains a major problem in areas where kala-azar is endemic. The transfusion-transmitted leishmaniasis has been reported widely in many countries including India. For this to happen requires that the parasite is present in the peripheral blood of donors, preferably asymptomatic survive the process and storage in the blood bank, and infect the recipient.

Key words: Leishmania, leishmaniasis, epidemiology, transmission.

Introducción

Leishmaniasis es un término que define un conjunto de enfermedades de muy variada presentación clínica, cuya característica común

es ser producida por la infección con parásitos pertenecientes al género *Leishmania*.^{1,2}

A nivel mundial, la transmisión vectorial es la más común. Otras formas de transmisión, como parenteral, congénitos, sexual, profesionales

* Hematóloga y Medicina Transfusional.

** Medicina Interna y Oncólogo Médico.

Servicios de Obtención Sanguínea y Hematología Especializada. Banco de Sangre.

(con agujas) a las exposiciones, y las interpersonales (transmisión persona a persona) también pueden ocurrir.³

Esta revisión se enfoca en algunos aspectos actualizados de tan compleja enfermedad que pudieran resultar de interés o alerta para profesionales, higienistas, epidemiólogos o salubristas con responsabilidad en la conducción y manejo de posibles casos. Así también se deben considerar estudios preliminares en el análisis de donadores de sangre y trasplante de órganos.

Epidemiología

La *Leishmania* es cosmopolita, endémica en varias partes de la India, Rusia, Asia, África y la región del Mediterráneo. En América es una zoonosis selvática transmitida por artrópodos dípteros flebotomíneos zoófilos, y se observa desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una de las grandes endemias, actualmente en la categoría 1, y es considerada una de las enfermedades infecciosas más importantes, para la cual no existe control adecuado. Su prevalencia es de 12 millones de personas en todo el mundo, con otros 350 millones de personas en riesgo de infección. En México la enfermedad no es de notificación obligatoria, por lo que hay un subregistro nacional.³⁻⁵

Esta enfermedad es prevalente en al menos 13 entidades federativas de la República Mexicana en la vertiente del Pacífico, desde Sinaloa hasta Chiapas; en la Península de Yucatán y Golfo de México. Las formas clínicas de la leishmaniasis en nuestro país son: la cutánea localizada (LCL), mucocutánea (LMC), cutánea difusa (LCD) y visceral (LV). Más del 95% de los casos corresponden a LCL que afecta básicamente a población de zonas selváticas, cacahuateras y cafetaleras, por lo que puede ser considerada una enfermedad ocupacional.⁶

La LV es la forma clínica más grave, se presenta en niños menores de 5 años y puede ser mortal. El foco activo de LV más recientemente identificado se ubica en Chiapas, en la capital de ese estado y municipios vecinos. Los vectores de la leishmaniasis no han sido suficientemente estudiados en los focos actuales, por lo que las especies de *Lutzomyia* incriminadas son principalmente las ya identificadas. *L. cruciata* y *L. shannoni* para la LC y *L. longipalpis* para la LV.⁶

Etiopatogenia

Existen en la naturaleza alrededor de 30 especies de *Leishmania*, de las cuales aproximadamente 20 se conocen como patógenas al hombre. En todos los casos, el ciclo de vida alterna entre la forma promastigote (extracelular), presente en el vector transmisor, y la amastigote (intracelular), que invade los macrófagos del hospedero vertebrado y se replica por fisión binaria en sus fagolisosomas.⁷

La variedad en las formas clínicas depende por lo general de varios factores, entre los cuales la susceptibilidad genética del hospedero, el contexto inmunológico en que se produce la infección y la especie de *Leishmania* infectante, son los más importantes.^{7,8}

Transmisión

El vector responsable de la transmisión natural de *Leishmania* es la hembra hematófaga de insectos dípteros de los géneros *Phlebotomus* en el Viejo Mundo (Europa, norte de África, Medio Este y Asia), y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo (sur de Estados Unidos hasta el norte de Argentina), que popularmente tiene otras denominaciones en los distintos países.⁹

La leishmaniasis constituye un ejemplo típico de antroponosis, y se conocen varios ciclos epidemiológicos: ciclo selvático primitivo, donde la infección humana es accidental y ocurre la

transmisión en focos salvajes (Ej. *L. braziliensis*); ciclo peridoméstico, donde el reservorio es un animal peridoméstico o doméstico y el parásito se transmite al hombre por vectores antropofílicos (Ej. *L. infantum*); y ciclo estrictamente antroponótico, en el que desaparece el reservorio (o no se ha identificado) y los vectores son exclusivamente antropofílicos (Ej. *L. donovani*).¹⁰

Sin embargo, algunos factores de la transmisión suman mayor complejidad a esta parasitosis, como el desconocimiento de reservorios para especies de gran importancia médica como *L. braziliensis*, principal responsable de la forma mucocutánea en el nuevo continente.¹⁸ También se ha documentado la presencia de varias especies de *Leishmania* en un mismo foco, y a veces, en un mismo hospedero.¹¹

A nivel mundial, la transmisión vectorial es el modo más común. Otras formas de la transmisión son: parenteral, congénita, sexual, ocupacional, interpersonal.³

La transmisión de leishmaniasis por transfusión sigue siendo un problema importante en áreas donde el kala-azar es endémico. Sin embargo, plantea un problema diagnóstico ya que la mayoría de estos casos se manifiestan de forma atípica.⁴

La leishmaniasis transmitida por transfusión, se ha informado ampliamente en muchos países incluyendo la India. Para que esto suceda requiere que el parásito esté presente en la sangre periférica de los donantes, de preferencia asintomáticos, sobrevivir al proceso y almacenamiento en el banco de sangre, e infectar al receptor.⁴

La incidencia de la parasitemia en los pacientes infectados asintomáticos debería ser muy baja en aquellos bancos que cumplan los criterios de análisis de la sangre; sin embargo, la revisión estricta de los voluntarios no puede hacerse siempre, lo que conduce a la transmisión de *Leishmania* por transfusión.^{2,4}

Después de la epidemia de VIH, la mayoría de los países han adoptado una política de uso

racional de la sangre y la transfusión de sangre segura. A pesar de ello, una serie de agentes patógenos, como los virus y parásitos *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Leishmania* y *Babesia* continúan transmitiéndose a través de la transfusión.¹²

Los parásitos se pueden encontrar dentro de las células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares y se espera que estén presentes en la sangre durante un periodo indefinido después de la picadura de flebotomos. El desarrollo de la enfermedad se inicia con un periodo asintomático subclínico en que los parásitos pueden estar ya circulando en la sangre periférica, pero sin cambios clínicos o hematológicos. La sangre de donantes por lo general tiene una densidad de parásitos muy baja y sirve como fuente de transmisión de la transfusión de la leishmaniasis. La circulación de *Leishmania donovani* y *L. tropica* en la sangre periférica de individuos asintomáticos y la circulación de *Leishmania braziliensis* en casos curados han sido reportados. La duración de la parasitemia asintomática varía dependiendo la especie. Para *Leishmania donovani* este periodo va desde 1 hasta 14 meses. Para otras especies, este periodo oscila de dos a ocho semanas, aunque algunos casos se han reportado después de un periodo de incubación de un año. Sin embargo, con los avances en las técnicas diagnósticas tales casos asintomáticos de leishmaniasis se puede diagnosticar con relativa facilidad.⁴

La supervivencia de *Leishmania* en los productos sanguíneos, en estudios in vitro ha demostrado claramente que *L. tropica* sobrevive como parásito intracelular en monocitos durante 30 días a 4 °C y menos de cinco días a 24 °C. Los parásitos intracelulares sobrevivieron más tiempo que los extracelulares. Los parásitos han sobrevivido como forma intracelular en monocitos por 25 días en la fracción de glóbulos rojos y mantenerse a 4 °C, cinco días de la fracción plaquetaria a 24 °C, 35 días en la fracción de glóbulos rojos congelados con glicerol y durante

30 días en sangre entera a 4 °C; experimentos similares se reportaron con *L. donovani*. Para definir el número mínimo de *L. tropica* necesario para contaminar 1 mL de sangre, diluciones seriadas con un número conocido de amastigotes intramonocíticos por mililitro de sangre, fueron cultivadas en sangre total a 4 °C y alícuotas analizadas todos los días para determinar la viabilidad del parásito. Se determinó que *L. trópica* sobrevivió por 15 días en sangre total, pero un inóculo de 256 organismos se requiere en un cultivo para que los parásitos fueran viables, después de 35 días.^{3,4}

El primer informe de kala-azar transmitido por transfusión vino de China en 1948. La sangre fue donada de la madre infectada a dos hijas. Uno de ellos fue de cuatro y otro de seis años. La inyección intramuscular de 20 mL de sangre de la madre fue dada a las hijas como profilaxis para la prevención del sarampión. Después de unos días fue ingresada la madre a un hospital local por palidez, fiebre y distensión del abdomen y diagnosticada con kala-azar un mes más tarde. Las hijas se observaron y desarrollaron kala-azar de nueve y diez meses después de recibir la transfusión, respectivamente. Otros informes de kala-azar transmitida por transfusión después de estos dos informes se han registrado en Francia, Suecia, Bélgica, Reino Unido, España y Brasil.⁴

Varios de estos casos ocurrieron hace más de 40 años, cuando los programas de análisis de los donantes no eran tan estrictos.

Diagnóstico

El amplio espectro clínico de la leishmaniasis dificulta su diagnóstico; por lo tanto, el paso principal en todos los casos es el aislamiento o la identificación de parásitos en los tejidos adecuados, lo que continúa siendo el método de referencia para esta enfermedad.³

El diagnóstico diferencial en las formas cutáneas es imprescindible, ya que otras enferme-

dades como lepra, cáncer de piel, tuberculosis, micosis cutáneas, así como picaduras de insectos sobreinfectadas, impétigo, sarcoidosis, pueden producir lesiones similares, y son también padecimientos comunes en áreas endémicas de leishmaniasis.^{3,13}

Los métodos de diagnóstico más empleados son: parasitológico de muestra clínica cutánea (examen microscópico y cultivo), detección de anticuerpos IFI o ELISA), reacción de Montenegro (test de hipersensibilidad tardía), parasitológico de la forma visceral (aspirado de tejido esplénico, aspirado de médula ósea o ganglio linfático), test de aglutinación directa (DAT), detección de anticuerpos mediante el polipéptido recombinante rK39, detección de antígeno en orina y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{3,14}

La manifestación visceral de esta parasitosis también requiere de diagnóstico diferencial. Éste incluye malaria, síndrome de esplenomegalia tropical, esquistosomiasis, cirrosis con hipertensión portal, tripanosomiasis africana, tuberculosis, brucelosis, fiebre tifoidea, endocarditis bacteriana, histoplasmosis, malnutrición, linfoma y leucemia.^{14,15}

En los casos reportados de transmisión por transfusión, el tiempo transcurrido entre la transfusión de sangre infectada y la primera manifestación fue en promedio de 7, 4 + 5 meses. En todos los pacientes, la fiebre fue el síntoma principal (100%), hepatoesplenomegalia (82%), esplenomegalia aislada y anemia severa (9%).^{3,4}

Para la detección de Donantes de Sangre, el examen microscópico no es una herramienta sensible y los aspirados del bazo o la médula ósea son procedimientos sumamente invasivos. Ensayos de inmunodiagnóstico, incluyendo ELISA y la tecnología de la PCR pueden ser útiles para el análisis poblacional de muestras de donantes de sangre. Sin embargo, estas metodologías pueden resultar con dificultades financieras y técnicas.^{4,13}

Se deben establecer estudios adecuadamente diseñados para establecer la prevalencia y la relación costo-beneficio para determinar si la detección de anticuerpos leishmaniásicos en donantes de sangre tiene que convertirse en un procedimiento de rutina en bancos de sangre.^{4,13}

Tratamiento

Los antimonios pentavalentes: estibogluconato de sodio (Pentostam[®], Glaxo Wellcome, Reino Unido) y antimoniato de meglumina (Glucantime[®], Rhone-Poulanc Rorer, Francia), continúan siendo, desde los años 40, las drogas de primera línea utilizadas para tratar las leishmaniasis. Estos compuestos pueden causar serios daños, que son generalmente reversibles, y se reportan entre los efectos colaterales: dolores musculares, falla renal, hepatotoxicidad y cardiotoxicidad.¹³

Tanto las drogas utilizadas como la atención médica que requiere su administración, encarecen el tratamiento, y los reportes de pacientes no respondedores se incrementan, ya sea por estar infectados con cepas resistentes o por inmunosupresión (por ej. causada por HIV). Por estas razones, en la pasada década se prestó la mayor atención al desarrollo de alternativas para la dosificación, esquemas de administración o modos de aplicación de los tratamientos.^{2,13}

A pesar de esto, una cuidadosa revisión de los datos acumulados en los últimos años evidencia que los antimonios pentavalentes, administrados de forma parenteral o intralesional, continúan siendo la terapia de elección para las formas cutáneas.¹³

Otras alternativas terapéuticas incluyen la anfotericina B, en especial para la forma mucocutánea. Algunas de sus formulaciones lipídicas (AmBisome, Amphocil), que resultan menos tóxicas, se han aplicado en estos casos, y también para tratar la enfermedad visceral en diversas regiones.¹³

También es importante señalar que hay evidencias de que la respuesta al tratamiento de las formas cutáneas depende de la especie infectante, lo que se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*.

Control

Las medidas preventivas y estrategias de control de la leishmaniasis han estado principalmente enfocadas al tratamiento de la enfermedad, más que a la eliminación de vectores o la reducción del contacto entre el hospedero vertebrado y el vector.³⁰ Esto se debe a que las estrategias disponibles son muy costosas y la mayoría de los acercamientos científicos en este sentido se han limitado a estudios pilotos, y no se han aplicado a escala operacional.²

Sin embargo, los vectores son altamente susceptibles a los insecticidas, por lo que su aplicación en casas y dependencias peridomiliares, y el empleo de materiales impregnados (mosquiteros, cortinas, ropas), pudiera ofrecer una alternativa en lugares de poca infraestructura, donde la transmisión sea peridoméstica. No obstante, la sostenibilidad del uso de estos materiales se encuentra en debate, por limitaciones logísticas y económicas.^{2,13}

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que el uso indiscriminado de insecticidas podría, incluso, causar daños al medio ambiente, y que por sus características biológicas y ecológicas, el acceso a los vectores en sus hábitat naturales puede ser muy difícil. Todo lo anterior sugiere que, a largo plazo, la sostenibilidad del control de esta enfermedad debería integrarse a estrategias dirigidas a otras enfermedades transmitidas por vectores, como malaria o enfermedad de Chagas.

Conclusiones

Considerando que la leishmaniasis es una enfermedad emergente y no controlada, y que en

zonas endémicas se ha reportado un incremento hasta del 500%, es necesario implementar estrategias con el fin de determinar la presencia de esta parasitosis en donadores de sangre.

Referencias

1. Bañuls AL, Hide M, Prugnolle F. Leishmania and the Leishmaniasis: A parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol* 2007; 64: 1-109.
2. Roberts LH. Leishmaniasis [Clinical review: Science, medicine, and the future]. *British Medical Journal* 2000; 321 (7264): 801-804.
3. Sarman S. New developments in diagnosis of leishmaniasis. *Indian J Med Res* 2006; 123: 311-330.
4. Dey A, Singh S. Transfusion transmitted leishmaniasis: A case report and review of literature. *Indian J Med Microbiology* 2006; 24 (3): 165-170.
5. Flisser A, Pérez Tamayo R. Leishmaniasis. Aprendizaje de la parasitología basada en problemas. 2006; 41: 394-409.
6. Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector; para quedar como Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-032-SSA2-2009 Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector.
7. Ravel C, Cortes S, Pratlong F, Morio F, Dedet JP. First reports of genetic hybrids between two very divergent Leishmania species: *Leishmania infantum* and *Leishmania major*. *Int J Parasitol* 2006; 36: 1383-8.
8. Scott P. Differentiation, regulation, and death of T helper cell subsets during infection with *Leishmania major*. *Immunol Res* 1998; 17: 229-38.
9. Killick-Kendrick R. The biology and control of Phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol* 1999; 17: 279-89.
10. Handman E. Cell biology of Leishmania. *Adv Parasitol* 1999; 44: 1-39. *Med Hyg* 2004; 71: 71-2.
11. Antoniou M, Doulgarakis C, Pratlong F, Dedet JP, Tselentis Y. Treatment failure due to mixed infection by different strains of the parasite *Leishmania infantum*. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 71-2.
12. Lawrence T, Goodnough MD, Mark E, Brecher MD, Kanter MH, Aubuchon JP. Transfusion Medicine-Blood Transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340: 438-447.
13. Beltrán CMC, Durán OP, Corredor ALF. La Leishmania spp. Como estrategia de diagnóstico y tratamiento de la leishmaniasis, un artículo de revisión. *Investig. Andina* v.9 n.15 Pereira Jul./dez. 2007.
14. Piscopo TV, Azzopardi CM. Leishmaniasis, *Postgrad Med J* 2007; 83: 649-57.
15. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999; 354 (9185): 1191-9.

Correspondencia:

Dra. Martha Lilia Chongo Alfaro.

Servicios de Obtención Sanguínea y Hematología Especializada. Banco de Sangre. Ejército Nacional 173, Colonia Bienestar Social, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas 29077
Tel: 01 961 60 4 39 93.