

La coinfección de Leishmania/VIH en los países mediterráneos

Jorge Alvar

Centro Colaborador de la OMS para la Leishmaniasis, Servicio de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

Resumen

En el sur de Europa se han registrado 1500 casos de coinfección de Leishmania/VIH, que representan el 90% del total conocido en el mundo: casi el 60% de los casos europeos proceden de España. Esta asociación de las dos infecciones ha afectado la distribución por edad de la leishmaniasis visceral (LV) hacia los adultos y, actualmente, tan solo un cuarto de los casos de LV de Europa se detecta en niños. La ratio de coinfección entre sexos está afectada de la misma forma que en el caso de la infección por VIH, a saber, una ratio de 8-2:1 hombre/mujer. **El principal grupo de riesgo es el de los drogadictos intravenosos**, y existe una fuerte evidencia epidemiológica de que las coinfecciones se adquieren **compartiendo agujas**. Se cree que la leishmaniasis en los pacientes con VIH no se debe a la activación de infecciones no aparentes en individuos con un sistema inmunológico dañado, sino que se adquiere por transmisión a través de las agujas. Esta noción está apoyada por la elevada prevalencia de amastigotes en la circulación sanguínea de los pacientes coinfectados. La variedad de poblaciones parasitarias caracterizadas por isoenzimas es mayor en las coinfecciones de leishmania/VIH que en pacientes inmunocompetentes con leishmaniasis visceral, con un total de 24 zimodemas registrados hasta el momento. Se ha sugerido que la explicación es que las variantes dermatópicas normalmente no virulentas que no se reconocen en pacientes inmunocompetentes se manifiestan en individuos inmunocomprometidos. La estructura de población de estos aislados es clónica y pueden ser utilizados como marcadores epidemiológicos. La identificación de tripanosomátidos monoxénicos a modo de leishmaniasis cutánea o visceral en pacientes con VIH apoya la sugerencia de que los aislados de leishmania únicos para pacientes con coinfecciones son no-patogénicos para los individuos inmunocompetentes.

Las tendencias del VIH hacia la ruralización y hacia la urbanización de la leishmaniasis, que incrementan potencialmente el solapamiento en la distribución de las dos infecciones, son causa de creciente preocupación en países en los que ambas enfermedades son endémicas.

Palabras clave: coinfección, leishmaniasis visceral, *L. Infantum*, VIH, SIDA, cuenca mediterránea

La leishmaniasis se encuentra ampliamente distribuida por 88 países, con una prevalencia general de 12 millones de pacientes, dos millones de casos nuevos por año y 350 millones de personas con riesgo, la gran mayoría en zonas rurales de unos pocos países. Por otro lado, a finales de 1997, 30,6 millones de personas vivían con VIH o SIDA; aparecieron 5,8 millones de casos nuevos durante ese año, cuando sucedieron 2,3 millones de muertes. El número acumulativo de muertes debido a SIDA/VIH es de 11,7 millones de personas. La transmisión del VIH es fundamentalmente urbana;

durante 1997, se estimaron 16000 nuevos casos de infección por VIH, el 90% procedente de países en vías de desarrollo del África sub-sahariana y del sur y sudeste asiático. Esta situación se hace más aguda con la actualmente establecida ruralización de la transmisión del VIH y la urbanización de la leishmania, un hecho que podría conducir al solapamiento de ambas infecciones, convirtiéndose así en un problema crucial en aquellos países en los que ambas infecciones son altamente endémicas. Una tendencia alentadora es la que en los países desarrollados emplea la **terapia anti-retroviral altamente activa (HAART)**, que ha mejorado el pronóstico del SIDA y la incidencia de la infección por VIH está disminuyendo en un 10-20% anual.

En una reunión de consulta de la OMS sobre la coinfección por leishmania/VIH celebrada en Roma en 1994, se informó de 700 casos procedentes del sur de Europa, que representaban el 90% del total en el mundo; en 1998, en una segunda reunión de la OMS celebrada en Menorca (España), se registraron 1500 casos procedentes de la misma zona. España, con 978 casos registrados, presenta casi el 60% de todas las coinfecciones registradas, seguida de Francia (259), Italia (215) y Portugal (88). Aunque se ha producido una disminución de coinfecciones en los países del sur de Europa desde 1996-1997, debido a diversas razones, incluyendo el impacto de los programas de control del VIH, del mejorado sistema de información y de la terapia HAART, el mayor interés se sitúa en la rápida progresión de las coinfecciones fuera de Europa, principalmente en el este de África, India y Sudamérica, donde la prevalencia aumenta cada año y la red de vigilancia establecida por CTD/OMS acaba de comenzar a actuar; en un futuro cercano, la verdadera extensión de la coinfección en estos países se clarificará. Hasta ahora, treinta países han informado de casos de coinfección por leishmania/VIH. Pueden encontrarse más detalles en los informes de Desjeux et al. (1996) y Alvar et al. (1997).

Modelo epidemiológico

La leishmaniasis visceral en individuos inmunocompetentes en países mediterráneos se encuentra fundamentalmente en niños, aunque recientemente los modelos de edad parecen estar cambiando (ej. En Campania, Italia). Teniendo en cuenta la leishmaniasis tanto en pacientes inmunocompetentes como en pacientes inmunodepresivos, el 75-80% de los casos se encuentra entre los adultos, la mayoría de ellos asociados al SIDA, y, en un menor grado, a otras condiciones inmunosupresivas, tales como el transplante de órganos, problemas de circulación y terapia con corticoides. Al sur de Francia, menos de la mitad de los casos de LV en adultos se encuentran actualmente en pacientes VIH-positivos, aunque en España esta proporción es más elevada; la media de edad entre los pacientes coinfectados con leishmania/VIH oscila entre los 29 y los 33 años, y el 80-85% de ellos son hombres. La ratio sexual es de 8:2 hombres/mujeres, como sucedía con las infecciones por VIH. Se han descrito también casos de coinfecciones en niños VIH-positivos. La prevalencia de la coinfección se ha establecido en un 7-17% de pacientes VIH-positivos febriles (en Sevilla y Madrid, respectivamente), y el 4% de los 121 sujetos VIH-positivos no febriles presentaba amastigotes en la médula ósea. El riesgo de contraer leishmaniasis de un paciente VIH-positivo es entre cien (Alpes marítimos, Francia) a 500 (Norte de la provincia de Madrid) veces más elevada que de individuos VIH-negativos. La OMS estima que entre el 2 y el 9% de todos los enfermos de SIDA del sur de

Europa desarrollará una leishmaniasis visceral declarada (Ej. 7,6% en Mallorca, España). Casi todos los casos de infección por leishmaniasis se han descrito en pacientes VIH-1, pero uno de los casos se ha diagnosticado en un enfermo de VIH-2.

La prevalencia de la drogadicción en estos países del sur de Europa es diferente de la del norte de Europa, América, África o Asia, en los que el grupo de riesgo de los drogadictos intravenosos (DIV) representa tan sólo el 15% de las infecciones por VIH. En contraste, cuando se analizan los grupos de riesgo en los países europeos de la cuenca mediterránea, el de DIV representa el 66% del total, mientras que los homosexuales (15%), heterosexuales (7%), transmisión vertical (2%) y otros grupos (10%, hemoderivativos y desconocidos) se encuentran muy por detrás del primer grupo. Pero si revisamos la coinfección por grupos de riesgo, los DIV representan el 60-90%, la transmisión sexual (homo-, bi- o heterosexual), del 5 al 40%, los hemoderivativos, del 4 al 13%, y otras causas desconocidas, el 3%. La frecuencia de coinfección entre los DIV es, de este modo, entre un 15 y un 25% mayor que entre los enfermos de VIH únicamente, dentro del mismo grupo de riesgo. Estos datos han dado lugar a hipótesis de que el hábito de la drogadicción juega un papel específico en la transmisión de la leishmania. El número de drogadictos por millón de habitantes en España es 1,6 veces mayor que en Italia, y entre 5 y 7 veces mayor que la media de los países europeos.

¿Reactivación o infección primaria?

La pregunta que siempre surge en la coinfección es si representa una infección latente de leishmania reactivada por la depresión inmunológica o si es una infección de leishmania primaria que se aprovecha de la reducción de linfocitos causada por la infección por VIH. Se estima que solamente una de cada cinco o diez personas inmunocompetentes infectadas por leishmania sufren posteriormente de leishmaniasis visceral clínica. La ratio de enfermedad/infección de leishmania en pacientes VIH-positivos se desconoce, pero parece evidente que todos los pacientes parasitados y severamente inmunodepresivos desarrollarán la enfermedad sintomática.

Existen dos hipótesis para explicar las coinfecciones. La primera está basada en la prevalencia de reacciones dérmicas positivas intradérmicas ante la causa de la leishmania en estudios epidemiológicos realizados en países como Italia o Francia, donde pueden ser tan elevadas como del 14%, o incluso más. Se asume que estos sujetos positivos son portadores asintomáticos de *L. Infantum* que, durante una inmunodepresión posterior, se esperaría que desarrollasen signos y síntomas clínicos de la leishmaniasis visceral. Este sería un ejemplo típico de parásito oportunista. De este modo, la infección por VIH presentaría un efecto de desenmascaramiento sobre la verdadera prevalencia de las infecciones por leishmania.

Como se conoce la necesidad de una respuesta T linfocito-mediada de inmunidad para controlar la infección por leishmania, una segunda posibilidad es que, en el momento de la infección primaria por leishmania, el parásito se aproveche del estado inmunodepresivo del paciente con VIH para establecerse, y entonces aparece el síndrome clínico. Esto también podría explicar la infección por cepas de *L. infantum*, que son escasamente patogénicas, o incluso inapreciables en anfitriones inmunocompetentes, e incluso informan de flagelados monoxénicos, normalmente no infecciosos. Esta segunda hipótesis tiene en cuenta la transmisión por infección primaria.

La transmisión de Leishmania en pacientes VIH-positivos sucede de forma natural por la picadura de mosquito parasitado, como ocurre en la mayoría de la población, normalmente en medio urbano o periurbano; el último de éstos es el lugar habitual en el que los drogadictos comparten drogas y jeringuillas.

Existen otros datos indirectos que apoyan la transmisión antroponótica. Las variantes bioquímicas de *L. infantum* que han sido aisladas de pacientes coinfectados no han sido nunca halladas en pacientes inmunocompetentes, perros o mosquito. Se han observado conjuntos de casos con tales variantes en Italia, Francia y España; más aún, se dio un brote de Leishmaniasis entre tres drogadictos intravenosos en Badalona (España), causados por un único zimodema de *L. infantum*, en un breve período de tiempo; el genotipo del parásito era idéntico en los tres casos.

Una evidencia más es que entre el 50 y el 53% de los pacientes coinfectados presenta amastigotes en los monolitos sanguíneos periféricos (las muestras se preparan utilizando 0,3 ml de sangre), y este porcentaje aumenta hasta el 67% si la cubierta (buffy coat) se cultiva en un medio NNN. Finalmente, la información entomológica también apoya la transmisión de humano a humano: volúmenes de sangre infectada de tan solo 0,3-0,5 µl, cantidades ingeridas habitualmente por un mosquito en su proceso habitual de alimentación, son suficientes para infectar a una especie transmisora.

Es práctica común entre drogadictos compartir 0,3 ml de sangre a través de las jeringuillas, cantidad que aseguraría la transmisión parasitaria y explicaría la elevada prevalencia de LV entre los individuos VIH-positivos. Esta posible forma de transmisión está apoyada por infecciones experimentales de transmisión de Leishmaniasis recientes en hámsteres inoculados con solamente 0,1 ml de sangre parasitada.

Un segundo ciclo: antroponótico, epidémico y artificial

A la luz de los datos epidemiológicos, sugerimos un segundo ciclo complementario al convencional, mantenido entre drogadictos intravenosos que comparten jeringuillas, un grupo de riesgo que hace diez años, en el sur de Europa, incluía hasta el 80% de todos aquellos pacientes infectados de VIH, y que hoy día incluye hasta el 66%.

Este ciclo ha sido definido como **antroponótico, epidémico y artificial**:

- **artificial**, ya que las jeringuillas sustituyen al mosquito, y la metacicloogénesis es innecesaria, ya que se transmiten amastigotes;
- **epidémico**, debido a la forma de presentación y número de los casos; y
- **antroponótico**, ya que los drogadictos actúan como reservas parasitarias.

Los datos epidemiológicos significativos referidos a la drogadicción en el contexto mediterráneo han sido enumerados con detalle. Más aún, la información reunida a partir de 81 pacientes coinfectados diagnosticados en nuestro laboratorio, mostró que 79 de ellos eran drogadictos intravenosos. Hasta enero de 1995, 29, 520 casos acumulados de SIDA fueron registrados en España, el 66% de los cuales correspondía al grupo de riesgo de los drogadictos intravenosos.

Cuando se analizan estas cifras, existe una significación estadística de adquirir la coinfección entre drogadictos intravenosos ($\chi^2 p=0.0177$, dos seguidos, 95% de intervalos de confianza). Se ha llegado a la misma conclusión por parte de otros autores en diferentes países.

Pero, ¿cuál es el papel de los pacientes coinfectados como reserva de *Leishmania*?

La facilidad con la que los mosquitos pueden ser infectados en el laboratorio con la sangre de pacientes coinfectados (más del 95%, frente al 17% en pacientes con Leishmaniasis visceral VIH-negativos) sugiere que estos sujetos inmunodepresivos pueden funcionar como auténticas reservas de leishmaniasis secundaria en el medio natural.

El riesgo epidemiológico que los individuos coinfectados plantean para la población general continúa sin aclararse, no obstante, particularmente en el caso de pacientes sintomáticos y asintomáticos después del tratamiento, ya que ambos grupos son portadores de parásitos en circulación y, obviamente, no se encuentran hospitalizados. Hemos tenido la oportunidad de llevar a cabo seis xenodiagnósticos en pacientes coinfectados, todos los cuales arrojaron un resultado positivo. No obstante, el porcentaje de mosquitos infectados dependía de la severidad de la inmunodepresión: existía una correlación indirecta entre los niveles de CD4+ y el cómputo más bajo de linfocitos, correlativo a la mayor capacidad de infectar al mosquito.

De cualquier forma, la alimentación experimental de *P. perniciosus* con sangre procedente de casos de pacientes de LV coinfectados asintomáticos puede dar, en ocasiones, niveles de infección relativamente elevados en los insectos.

Variabilidad de *Leishmania Infantum* de individuos VIH-positivos

La caracterización enzimática de los aislamientos de *Leishmania* procedentes de pacientes VIH-positivos ha revelado la extremada variabilidad de *L. Infantum* en dichos pacientes, procedentes de la cuenca mediterránea. Se han caracterizado aproximadamente 180 aislamientos de estos individuos coinfectados y se han descrito 24 zimodemas.

Los zimodemas MON-1, MON-24, MON-28, MON-29, MON-33, MON-34, MON-77, MON-78 y MON-80 son responsables de la LV y la CL en los sujetos inmunocompetentes, mientras que los MON-136, MON-183, MON-185, MON-188, MON-190, MON-198, MON-199 Y MON-201, son nuevos zimodemas que, hasta la fecha solamente han sido encontrados en individuos VIH-Positivos. Algunos otros zimodemas no han sido aún distribuidos en códigos internacionales definitivos. El MON-1 es el zimodema más ampliamente distribuido alrededor de la zona mediterránea y causa tanto LV como CL en pacientes inmunocompetentes. Se han caracterizado aproximadamente 230 aislamientos de leishmanía de sujetos inmunocompetentes de la zona mediterránea; de éstos, el MON-1 era responsable de la LV en el 90% de los casos y de la LC en el 20%. Se han descrito proporciones más

bajas de otros zimodemas, tales como MON-27, MON-72, MON-111, MON-187 y MON-189, en individuos inmunocompetentes, pero aún no han sido hallados en pacientes coinfectados. En individuos VIH-positivos, el zimodema MON-1 aparece en el 40-65% de los aislamientos de leishmanía caracterizados, mientras que los otros zimodemas aparecen en proporciones más bajas que van del 1 al 9%.

En España, se encontraron 9 zimodemas en 46 aislamientos de leishmanía procedentes de pacientes VIH-positivos. Este cuadro epidemiológico, que revela nuevos zimodemas y una mayor variabilidad en los pacientes coinfectados que en los inmunocompetentes, también ha sido descrito en Italia, donde fueron identificados 11 zimodemas en 38 aislamientos caracterizados. Aunque aún no se ha hecho un estudio ecoepidemiológico completo, la heterogeneidad parece ser mayor en las zonas del sur.

En Sicilia, por ejemplo, fueron identificados 6 zimodemas diferentes en 12 aislamientos caracterizados.

La variabilidad en el parásito se extiende a otros países mediterráneos, incluyendo Francia, Portugal, Grecia y Argelia, aunque el número de aislamientos caracterizados en estos países es aún relativamente pequeño.

Para intentar explicar la elevada variabilidad de *L. Infantum* entre aislamientos procedentes de sujetos VIH-positivos y la aparición de nuevos zimodemas en estos pacientes, se ha propuesto que estos zimodemas sean quizá variantes dermatópicas no virulentas en el sujeto inmunocompetente, que exacerban su virulencia en individuos VIH-positivos debido a su estado anérgico. Esta hipótesis se encuentra apoyada por el hecho de que estos zimodemas comparten electromorfos con otros, que son responsables de la LC en sujetos inmunocompetentes.

Además, se observan modelos que, en algunos casos, corresponden a una combinación de electromorfos característicos de zimodemas cutáneos. Esto no excluye la posibilidad de algún tipo de fenómeno de recombinación entre diferentes zimodemas, que podrían dar lugar a zimodemas avirulentos.

Hasta la fecha, no se ha encontrado correlación entre los zimodemas y la expresión clínica de la leishmaniasis en individuos VIH-positivos, ni entre zimodemas y niveles de CD4+ que, se supone, se expresarán clínicamente antes o después, según su virulencia, por el mismo valor de linfocitos. Ya que las cepas aisladas en cada grupo de riesgo de VIH no son aún representativas, no existen datos disponibles que muestren si esta variabilidad es exclusiva de drogadictos intravenosos o si también se encuentra en otros grupos.

La caracterización de aislamientos secuenciales procedentes del mismo individuo ha mostrado que pertenecen al mismo zimodema, sugiriendo que se deben a recaídas y no a reinfecciones.

Es común aislar zimodemas tanto viscerales como cutáneos de la médula ósea de pacientes VIH-positivos. El zimodema MON-24 es dermatrópico y se encuentra ampliamente distribuido por toda la zona mediterránea, y es conocido desde Italia, Argelia y Túnez; el MON-29 fue aislado de lesiones

cutáneas en casos del suroeste de Francia y de España; el MON-33 también fue encontrado en pacientes de estos dos países; y el MON-78 fue aislado en Malta. Estos cuatro zimodemas han sido aislados todos ellos de la médula ósea de pacientes coinfectados.

El estado anérgico de los sujetos VIH-positivos permite la diseminación parasitaria, sin tener en cuenta el zimodema.

Además, aparecen nuevos zimodemas en las coinfecciones de leishmania-VIH, que visceralizan en estos pacientes y que no han sido previamente descritos en la LV ni en la CL en individuos inmunocompetentes. En el sujeto inmunocompetente, estas variantes de baja virulencia podrían, presumiblemente, ser eliminadas, simplificando el espectro zimodémico capaz de causar la enfermedad. El tropismo de la *L. Infantum*, y, por lo tanto, su virulencia, se vería influenciado por el estado inmunológico del anfitrión. El descubrimiento de tripanosomátidos monoxénicos en individuos VIH-positivos sugiere que estos pacientes podrían ser vulnerables a otros parásitos tripanosomátidos de los insectos, que, aparentemente, podrían dar lugar a un modelo clínico similar al de la leishmaniasis.

Leptomonas pulexsimulantis, *herpetomonas* spp. (o *leptomonas* spp.), *leishmania tarentolae* y un gen nuevo para la ciencia han sido registrados como imitadores de la leishmaniasis difusa cutánea o visceral en pacientes con VIH. Es difícil especular sobre el posible mecanismo de transmisión de estos tripanosomátidos, aunque debe recordarse que, generalmente son transmitidos por vía fecal.

Cuando el parásito es aislado de un paciente drogadicto intravenoso, la infección podría haber sido contraída por el uso de jeringuillas lavadas con agua contaminada con estos flagelados, y el estado anérgico habría facilitado la diseminación visceral.

El análisis enzimático es ampliamente utilizado en el estudio epidemiológico y en el seguimiento de las coinfecciones por leishmania/VIH. Pero es necesario demostrar que los zimodemas que aparecen en estos individuos representan genotipos estables ya que de otro modo serían de poco valor en estudios epidemiológicos. El sistema inmunológico podría estar modificando la estructura de población de leishmania en pacientes inmunocompetentes, razón por la cual la interpretación clónica logra su dimensión principal analizando la extrema variabilidad del protozoo en aislamientos procedentes de individuos VIH-positivos, independientemente de su estado inmunológico. Por el análisis clónico del polimorfismo enzimático de 46 aislamientos de *L. Infantum*, procedentes de pacientes VIH-positivos, ha sido posible mostrar que la estructura de población de este protozoo es clónica.

Los genotipos (zimodemas) pueden, por lo tanto, ser comparados con clones naturales estables en el tiempo y en el espacio, y pueden continuar siendo utilizados como indicadores epidemiológicos.

Referencias

Alvar, J. ; Cañavate, C. ; Gutierrez Solar, B. ; et al (1997) Leishmania and HIV coinfection: the first ten years. Clin. Microbiol. Rev **10**: 298-319

Desjeux, P. ; Alvar, J. ; Gradoni, L. ;et al (1996). Epidemiological analysis of 692 retrospective cases of Leishmania/HIV coinfection. WHO/LEISH/96.39

Traducido con autorización de Laboratorios Intervet a partir de Canine Leishmaniasis: an update. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis forum. Barcelona, Spain – 1999.