

José Antonio Orden, Lara Ordoñez, José Antonio Ruiz Santa Quiteria, Francisco Javier Carrión, Gustavo Dominguez-Bernal y Ricardo de la Fuente

En lucha contra el brote de leishmaniosis humana de Fuenlabrada

► DESDE 2009 MÁS DE 560 PERSONAS SE HAN VISTO AFECTADAS POR UN BROTE DE LEISHMANIOSIS HUMANA EN FUENLABRADA. LOS ESTUDIOS DE VIRULENCIA DE ESTE BROTE ESTÁN COORDINADOS POR EL INVESTIGADOR DE VETERINARIA FRANCISCO JAVIER CARRIÓN

Los médicos de atención primaria y los dermatólogos de Fuenlabrada no lo tuvieron nada fácil en 2009 cuando empezaron a llegarles casos de enfermos con unas persistentes manchas en la piel o con dolores viscerales. Tardaron tiempo en descubrir que se trataba de leishmaniosis humana, una enfermedad para la que no había protocolos de actuación en nuestro país.

La OMS, como informa el investigador Francisco Javier Carrión, contempla la leishmaniosis como una de las 17 enfermedades tropicales

desatendidas, "de hecho es la primera de esa lista, y eso quiere decir que no despiertan interés en el sector farmacéutico, porque como afectan fundamentalmente a países pobres del

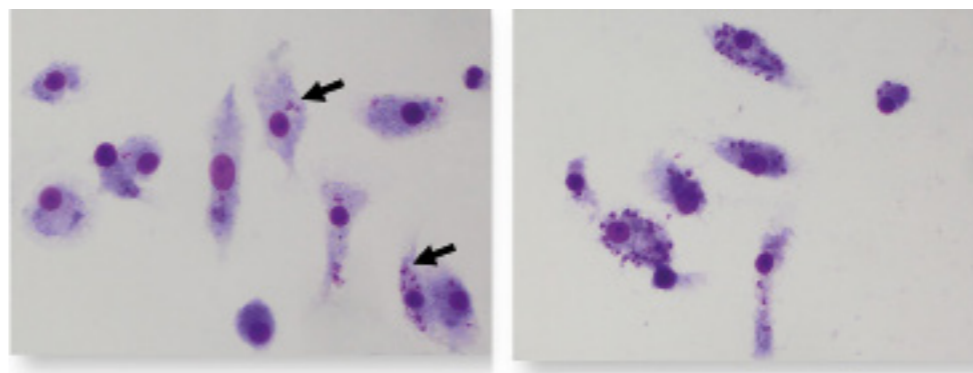
LA OMS CONSIDERA LA LEISHMANIOSIS COMO UNA DE LAS 17 ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS

Tercer Mundo no hay interés económico en invertir en vacunas y tratamientos". Estas 17 enfermedades son además graves y pueden causar la muerte de las personas, y el hecho de que estén desatendidas ha hecho que se expandan por todo el planeta, y ya no afectan sólo a países pobres.

CEPA VIRULENTA

Lo más llamativo del brote de Fuenlabrada, de acuerdo con Carrión, es que ha afectado a personas inmunocompetentes, que son aquellas que tienen

TEXTO: JAIME FERNÁNDEZ / FOTOGRAFÍA: J. DE MIGUEL



En la imagen más a la izquierda, la cepa control y junto a estas líneas, la cepa de Fuenlabrada, en la que se pueden ver muchos más puntitos dentro de la célula, lo que se corresponde con una mayor acumulación de parásitos. El gráfico muestra el ciclo vital de la enfermedad

estos son capaces de transmitir la *Leishmania*". Explica Carrión que hay animales que pueden ser infectados por este parásito, pero ellos mismos no son transmisores, mientras que "los conejos y liebres sí son foco de infección, y eso es lo que se conoce en biología como un reservorio".

LEISHMANIOSIS URBANA

La leishmaniosis es una zoonosis, es decir, una enfermedad que puede pasarse de animales a personas, pero también es una antroponosis porque

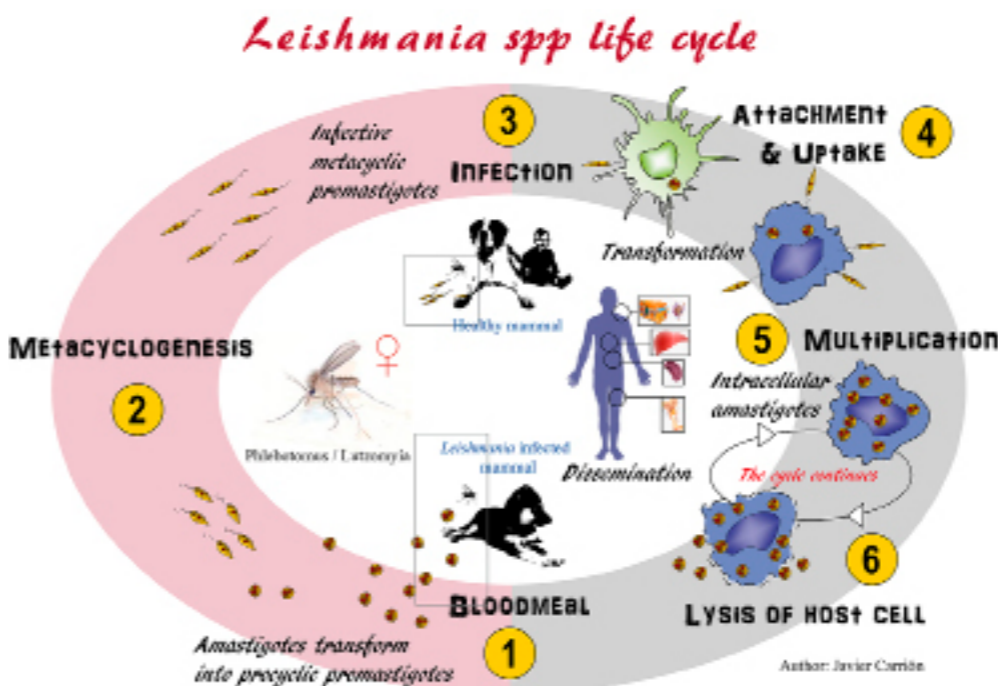
LOS SÍNTOMAS PUEDEN SER DE TIPO CUTÁNEO O VISCERAL. LOS SEGUNDOS SON MENOS FRECUENTES, PERO MÁS PELIGROSOS

puede pasarse de humanos a humanos, aunque siempre a través del vector, que en este caso es el flebotomo.

Carrión explica que en Bosque Sur ha habido un solapamiento del ciclo de transmisión de la enfermedad. Eso quiere decir que el tipo de transmisión "de tipo selvático que son las liebres y los conejos, se ha solapado con otro de tipo doméstico y como consecuencia de ello el flebotomo puede llegar hasta los domicilios y picar allí y transmitir la *Leishmania*". Esto ya ha ocurrido en otros países y "hay expertos que lo definen como la aparición de una leishmaniosis de tipo urbano".

LOS SÍNTOMAS

En realidad la *Leishmania* no es una enfermedad demasiado extraña, y según el investigador principal es probable que "muchos hayamos tenido *Leishmania* en algún momento de nuestra vida, pero como tenemos defensas inmunológicas fuertes lo hemos eliminado sin enterarnos". El problema de esta nueva cepa tan virulenta es que la enfermedad la



► sus funciones de defensa en cantidad y calidad normal y suficiente. "Antes había muy poquitos casos declarados al año en España de leishmaniosis y lo normal es que afectase sólo a personas con las defensas inmunológicas muy bajitas: niños, ancianos, drogodependientes, personas infectadas con VIH, gente con tratamiento de quimioterapia... Pero esta nueva cepa de *Leishmania* que ha aparecido en Bosque Sur es super virulenta y afecta a gente inmunocompetente".

Es probable que esta virulencia

HASTA AHORA SE HAN REALIZADO 1.000 ENSAYOS CLÍNICOS, PARA BUSCAR NUEVOS TRATAMIENTOS, SIN RESULTADOS POSITIVOS

se haya debido a una modificación medioambiental como consecuencia de actividades humanas. En concreto, "la Comunidad de Madrid decidió crear un parque forestal sin llevar a cabo una evaluación de impacto ambiental", algo que no exige la legislación, pero que normalmente se hace.

Según Carrión, para "crear ese parque se ha utilizado una superficie en Fuenlabrada que estaba constituida principalmente por antiguos campos de cultivo abandonados y por zonas de escombrera. Esos lugares conforman el hábitat ideal tanto para el insecto que transmite la *Leishmania*, el flebotomo, como para reservorios del parásito (liebres y conejos)". En esa zona había una altísima densidad de flebotomos y de conejos y liebres, que se ha visto que son hospedadores de la *Leishmania*. Además, "a través de las pruebas de xenodiagnóstico, se puede ver que

→ pueden padecer muchas más personas, y teniendo en cuenta que este brote de Fuenlabrada todavía sigue activo, es oportuno conocer los síntomas.

De los más de 560 casos, el 60 por ciento han cursado con sintomatología de tipo cutáneo. Explica Carrión que "simplemente aparecen unas pequeñas lesiones en las zonas expuestas, extremidades y cara, que se llegan a ulcerar". Cuando la gente ve que no cura y que le dura meses es cuando va al médico. En algunos casos pueden llegar a autocurar, pero lo mejor es el tratamiento, porque hay veces que quedan "cicatrices muy feas". Lo incómodo es que es un tratamiento intrahospitalario que consiste en la inyección, dentro de la lesión, de un compuesto antimonial, lo que a veces se hace en combinación con una aplicación de frío, conocida como crioterapia. Con esta terapia suele

EL BROTE SIGUE ACTIVO, PERO EL PHLEBOTOMO SÓLO PICA ENTRE LOS MESES DE MAYO A OCTUBRE Y EN LAS ÚLTIMAS HORAS DEL DÍA

ser suficiente para los casos en los que sólo ha habido síntomas cutáneos.

El otro 40 por ciento de los pacientes ha tenido otro tipo de sintomatología que es invisible, pero más grave y puede llegar a causar la muerte, que es la sintomatología de tipo visceral. En estos casos, tras unos meses de la picadura, la gente empieza a detectar unos picos de fiebre muy altos, lo que puede ir unido a la hepatoesplenomegalia, que es el aumento del tamaño del bazo y del hígado como consecuencia del crecimiento del parásito dentro de las vísceras. Ese aumento, como es previsible, es mortal si no se trata a tiempo. En estos casos de sintomatología visceral, el tratamiento llevado a cabo en el hospital ha sido "la administración de siete dosis de anfotericina B liposomal, lo que parece ser suficiente para curar a los pacientes.

EL ESTUDIO

Cuando se conoció la magnitud de este brote, desde el grupo de investi-

ALGUNAS RECOMENDACIONES PARA PREVENIR SU PICADURA

Un insecto de pequeño tamaño

El flebotomo no es ni una mosca ni un mosquito, es un díptero que pertenece al género *phlebotomus* y es de muy pequeño tamaño, no pasa de 3,5 milímetros, y vuela a saltitos. La hembra del insecto es la que necesita sangre



para llevar a cabo su puesta de huevos y es la única que pica a vertebrados.

Un tipo conocido, y más común, de leishmaniosis es la canina, pero en el caso de Fuenlabrada no se ha visto un aumento de la prevalencia en esta patología, y ha sido debido al solapamiento del ciclo de transmisión. Explica Francisco Javier Carrión que "si el insecto tiene a su alcance liebres y conejos no necesita otros animales, el problema es que si de forma transitoria pica a algún humano le transmite la *Leishmania*".

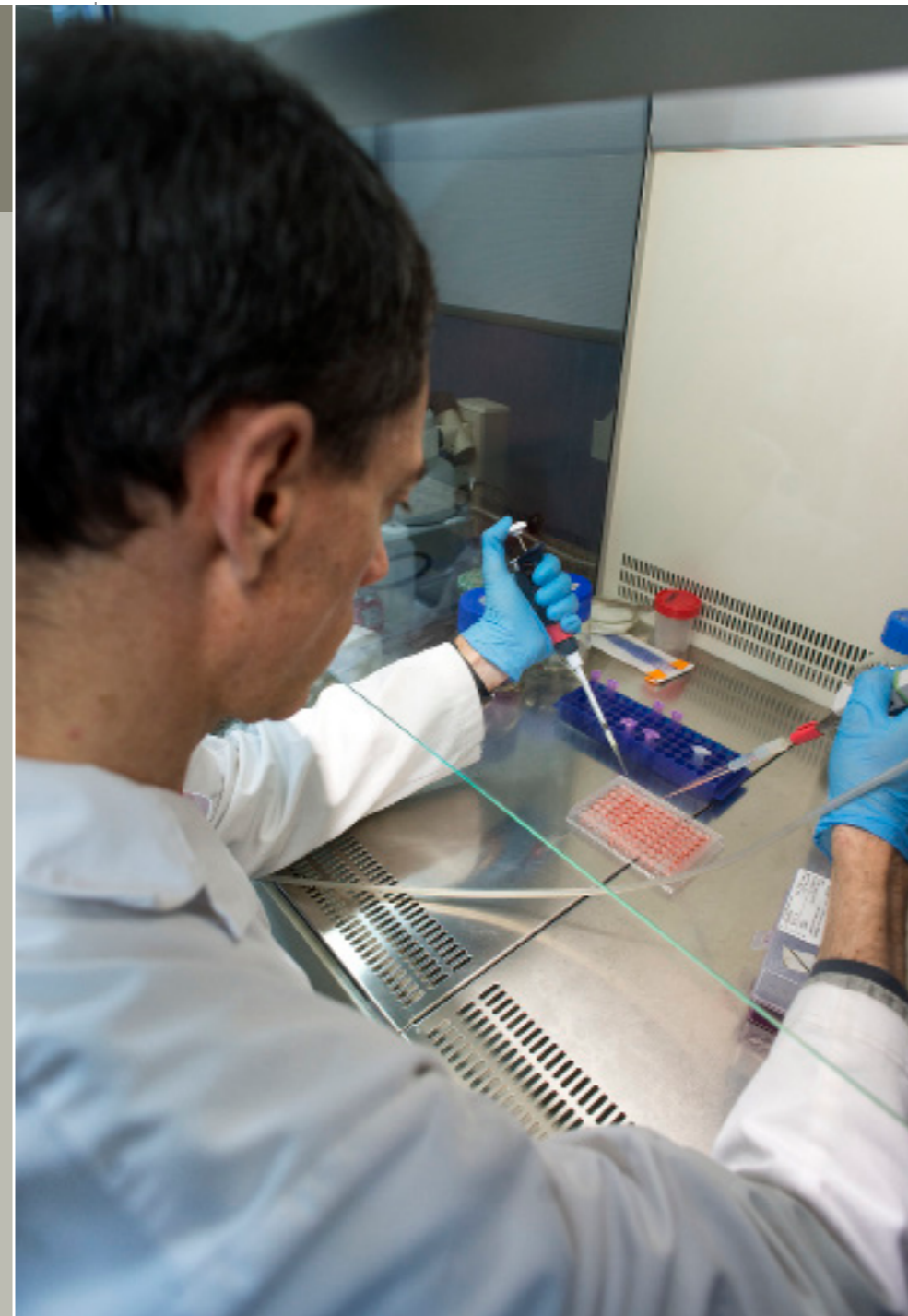
LÍNEAS DE ACTUACIÓN

Para luchar contra una posible infección de la enfermedad existen varias líneas de actuación, recomendadas por los científicos. La primera de ellas son campañas informativas institucionales muy detalladas. Además son necesarias campañas de fumigación, pero acotadas y específicas para este insecto, a su periodo de vuelo (de mayo a octubre y sólo a últimas horas del día) y a sus zonas de cría, que son conocidas y están siempre en

oquedades con cierta humedad. Si se pasea por el parque durante los meses y las horas de actividad del flebotomo el uso de lociones comerciales anti picadura es eficiente, así como colocar mallas en las ventanas, pero que tengan un diámetro de poro inferior al tamaño del insecto, porque incluso a saltitos los flebotomos son capaces de llegar a los pisos más altos para entrar en las casas.

LA VACUNA

Desde hace cinco años, que es cuando se incorporó el biólogo Francisco Javier Carrión, el interés principal del grupo de investigación de Infectología Bacteriana Veterinaria (INBA-VET), es conseguir una vacuna anti *Leishmania*. Interesa que sea eficiente ante la leishmaniosis canina, pero también que pueda servir para humanos, es decir una vacuna que tenga valor de "cross-protection", protección cruzada, frente a distintas especies. De momento ya han conseguido una vacuna que funciona muy bien a nivel experimental y que se va a empezar a probar frente a leishmaniosis canina.



→ gación de la Universidad Complutense se contactó con científicos del Instituto de Salud Carlos III, en concreto con la unidad de Entomología Médica. Como informa Carrión, estos científicos "son expertos que se han encargado de hacer unos trapeos en el parque de Bosque Sur con los que han capturado ejemplares de flebotomos". Del tubo digestivo de los insectos capturados sacan el parásito y lo ponen en cultivo, lo que les permite incluso conocer a

qué animal han picado. Después se compararon los aislados del parque con una cepa experimental de *Leishmania*, que es la que se utiliza de manera habitual en muchos de los laboratorios de investigación, y eso les llevó a descubrir por qué las personas inmunocompetentes se han visto afectadas en Fuenlabrada.

A partir de un modelo experimental murino (ratones y ratas) se obtienen células precursoras que en cultivo se

transforman en los dos tipos principales de la célula diana que utiliza *Leishmania* para infectar nuestro organismo: los macrófagos y las células dendríticas. Una vez obtenidas esas células se hacen varios grupos, unos de ellos se infectan con la cepa de laboratorio y otros con los aislados del foco de leishmaniosis de Fuenlabrada, provenientes tanto de Bosque Sur, como de la zona cercana de la M-50. Se valora entonces del total de células cuántas quedan infectadas y de las que lo están cuál es el grado de infección. Con esos dos datos se obtiene un parámetro final que es el índice de infección. Carrión concluye que "se ha visto que los aislados de Fuenlabrada tienen mayor capacidad infectiva, es decir, que infectan a más células y a las que lo hacen las infectan con una gran intensidad, y eso se ve fácilmente con el microscopio porque

LOS INVESTIGADORES COMPLUTENSES INTENTAN CREAR UNA VACUNA ANTI LEISHMANIA ÚTIL PARA DIFERENTES ESPECIES

dentro de la célula hay un montón de puntitos que son los parásitos".

Este trabajo ha quedado plasmado en un artículo aparecido en la revista *Parasites and Vectors*, firmado por los complutenses Francisco Javier Carrión, Gustavo Domínguez-Bernal, Abel Martínez-Rodrigo, Alicia Mas y María Teresa Cutuli. Juntos a ellos Maribel Jiménez y Ricardo Molina, del Instituto de Salud Carlos III y Lara Ordóñez-Gutiérrez, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM).

Carrión ha pedido un proyecto para seguir adelante con la investigación y para ver qué otros animales pueden ser infectados por *Leishmania*, por ejemplo en los cotos de caza donde sí que hay muchas liebres y conejos que en estos momentos ya pueden estar infectados. El objetivo es estar preparados para otro brote similar que pueda surgir en cualquier lugar de España, porque ya que no existe la vacuna contra la enfermedad lo único que se puede hacer es prevenir. ■