

Control de la leishmaniasis

Informe de la Secretaría

ANTECEDENTES

1. La leishmaniasis es endémica en 88 países del mundo y se considera que 350 millones de personas corren riesgo de contraer esta enfermedad. Según las estimaciones, hay 14 millones de personas infectadas y cada año se registran aproximadamente dos millones de nuevos casos. Esta enfermedad contribuye considerablemente a incrementar la pobreza porque su tratamiento es caro y, por lo tanto, resulta inasequible o impone una carga económica sustancial, incluida la pérdida de salarios.
2. La combinación de la leishmaniasis con la infección por el VIH es un nuevo cuadro patológico que ha de abordarse con urgencia. Incluso cuando los pacientes coinfectados reciben tratamiento adecuado, las recaídas son frecuentes y el desenlace suele ser fatal.
3. En la resolución WHA43.18, relativa a las investigaciones sobre enfermedades tropicales, la Asamblea de la Salud reconoció que la leishmaniasis - una de las enfermedades que entonces estaban abarcadas por el Programa Especial PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales - seguía siendo un problema importante de salud pública. En 2006 la situación no ha variado.
4. En el presente informe se describen aspectos de esta enfermedad que son importantes para su control. Se describen actividades relativas a la detección, el diagnóstico y el tratamiento, así como a la búsqueda de medicamentos más eficaces. Además, se analiza la colaboración entre la OMS, los países endémicos y las alianzas internacionales, y sus consecuencias para el control de esta enfermedad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMPACTO MUNDIAL

5. La leishmaniasis es causada por un parásito protozoario del género *Leishmania*; este parásito se multiplica en algunos vertebrados que actúan como reservorios de la enfermedad. El parásito se transmite a los seres humanos mediante la picadura de flebótomos que previamente se han alimentado en un reservorio infectado.
6. La manifestación de las dos formas básicas de esta enfermedad, a saber, la leishmaniasis cutánea y la leishmaniasis visceral, depende de la especie de *Leishmania* de que se trate y de la respuesta inmunitaria a la infección. La forma cutánea tiende a curarse espontáneamente dejando lesiones que, según la especie de *Leishmania* de que se trate, pueden llegar a provocar leishmaniasis cutánea difusa, leishmaniasis recidivans o leishmaniasis mucocutánea, con consecuencias estéticas desastrosas para el paciente. La leishmaniasis visceral, que es la forma más grave de esta enfermedad, resulta fatal en casi

todos los casos, si no se trata. Pueden producirse brotes epidémicos con elevada mortalidad. Una proporción variable de casos de leishmaniasis visceral puede convertirse en un tipo de leishmaniasis cutánea conocida como leishmaniasis dérmica post-kala-azar, afección que requiere un tratamiento prolongado y costoso.

7. Cada año se registran unos 500 000 casos de leishmaniasis visceral (el 90% en Bangladesh, el Brasil, la India, Nepal y el Sudán), que, según las estimaciones provoca más de 50 000 defunciones, y 1 500 000 casos de leishmaniasis cutánea (el 90% en el Afganistán, la Arabia Saudita, Argelia, el Brasil, el Perú, la República Islámica del Irán y el Sudán). Sólo pueden hacerse estimaciones sobre la tasa mundial de mortalidad por leishmaniasis visceral, porque en muchos países no es una enfermedad de notificación obligatoria o a menudo no se diagnostica, especialmente donde no hay acceso a la medicación. En algunos casos, por razones culturales o por falta de acceso al tratamiento, la tasa de letalidad de las mujeres es tres veces superior a la de los hombres. La carga de morbilidad se calcula en 2 090 000 años de vida ajustados en función de la discapacidad (de los que 1 249 000 corresponden a hombres y 840 000 a las mujeres), y es una de las más altas entre las enfermedades transmisibles.

8. El número de casos va en aumento, sobre todo por el incremento gradual de la transmisión en las ciudades, el desplazamiento de las poblaciones, la exposición de personas que no son inmunes a esta enfermedad, el deterioro de las condiciones sociales y económicas en las zonas urbanas periféricas, la malnutrición (con el consiguiente debilitamiento del sistema inmunitario), y la coinfección por el VIH. En 34 de los 88 países endémicos se han comunicado casos de coinfección.

9. El tratamiento de primera línea, en especial para la leishmaniasis visceral, es costoso y se administra por inyección en ámbito hospitalario. El costo del ciclo terapéutico varía entre US\$ 30 (con estibogluconato sódico genérico), US\$ 120 (con antimonio de meglumina) o US\$ 150 (con estibogluconato sódico). En caso de recaída, los pacientes deben tratarse con medicamentos de segunda línea mucho más tóxicos, como la anfotericina B (US\$ 60) o la pentamidina (US\$ 70). La anfotericina B liposómica carece prácticamente de efectos secundarios, pero no es asequible en los países en desarrollo (su costo es de US\$ 1500 o incluso más). El tratamiento con paromomicina cuesta US\$ 10. El primer tratamiento oral, con miltefosina, cuesta US\$ 150 o más.

10. En general, los pacientes tropiezan con serios problemas logísticos para acceder al tratamiento: la gran distancia que los separa de los centros de tratamiento, la falta de medios de transporte, la inasequibilidad del tratamiento o la grave carga financiera que supone su costo. Por estas razones, es probable que los pacientes no completen el tratamiento (en caso de que lo hayan iniciado) y pueda desarrollarse una farmacorresistencia. No se dispone de información suficiente sobre el costo efectivo de la leishmaniasis, si bien se sabe que en algunas partes de Asia una familia con un enfermo de leishmaniasis tiene el triple de posibilidades que las demás familias de verse obligada a vender su vaca o su arrozal, lo cual la sume en un círculo vicioso de enfermedad-pobreza-malnutrición-enfermedad.

COMPONENTES DEL CONTROL: INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y MOSQUITEROS

11. Al mejorar el control disminuyen tanto la mortalidad como la morbilidad. También se reduce el papel de los reservorios humanos en el ciclo antroponótico y es posible evitar el desarrollo de la enfermedad hacia formas cutáneas complicadas. El control se basa fundamentalmente en una combinación de detección activa de casos y el tratamiento. Sin embargo, incluso ese método aparentemente sencillo tropieza con obstáculos importantes. Aun cuando durante las fases iniciales los distintos tipos de leishmaniasis responden bien al tratamiento, muchos pacientes no son conscientes de los síntomas

iniciales. Además, carecen en muchos casos los sistemas de salud de personal y de equipo, o no cubren las zonas rurales remotas donde el contacto con los flebótomos es más común.

12. No se dispone de datos fiables sobre la prevalencia y la incidencia que permitan llevar a cabo una evaluación exhaustiva del impacto de la leishmaniasis. La falta de disponibilidad de datos objetivos se debe a los factores siguientes: *i*) la transmisión de la enfermedad se produce en zonas rurales remotas; *ii*) muchos casos no se diagnostican porque los pacientes no reciben atención médica, y *iii*) sólo en 33 de los 88 países endémicos la leishmaniasis es una enfermedad de notificación obligatoria. Puesto que nunca se ha llevado a cabo un amplio estudio prospectivo y el cuadro general siempre se ha construido con los datos fragmentarios disponibles, sólo se pueden formular estimaciones sobre la prevalencia e incidencia efectivas.

13. En la actualidad, no existe ningún modelo bien definido para un control costoeficaz. Es evidente que deben reforzarse tanto la detección activa de casos de leishmaniasis cutánea y visceral como la capacidad de diagnóstico en los centros de salud periféricos, donde los pacientes suelen recibir tratamiento sobre la base de un diagnóstico de sospecha. Hasta el momento, los diagnósticos definitivos se han basado en el hallazgo microscópico del parásito. Sin embargo, puesto que la mayor parte de los hospitales de distrito no tienen recursos para extraer e identificar aspirados de médula ósea o incluso para realizar pruebas cutáneas, es preciso disponer de técnicas rápidas y fáciles de interpretar. En la actualidad existen tres métodos sensibles y específicos para el diagnóstico rápido de la leishmaniasis visceral: la prueba con tira reactiva recombinante k39 (US\$ 1); la prueba de aglutinación directa con antígeno criodesecado (US\$ 3) y la prueba de aglutinación con látex para detectar el antígeno en la orina (US\$ 1,5).

14. El problema básico se refiere al acceso al tratamiento, porque al costo de hospitalización se añade el del medicamento (véase el párrafo 9). Los tratamientos de primera línea se basan en la administración intramuscular o intravenosa de antimoniales pentavalentes durante cuatro semanas, pero estos fármacos son cardiotoxicos y resultan costosos para los países en desarrollo. En algunas zonas de la India la administración incorrecta y la observancia irregular del tratamiento han provocado la aparición de farmacoresistencia en una proporción de pacientes que varía entre el 40% y el 65%. Un fármaco alternativo es la anfotericina B, si bien su alto grado de nefrotoxicidad requiere la hospitalización de los pacientes durante las cuatro semanas que dura el tratamiento; la anfotericina B liposómica es inasequible en muchos países en desarrollo. Por el momento, la miltefosina, el único fármaco de administración oral, sólo está autorizado en Alemania, Colombia y la India; puesto que no se ha excluido la posibilidad de que tenga efectos teratógenos, este fármaco debe administrarse bajo observación directa. También es necesario combinarlo con otros medicamentos para evitar que aparezca resistencia.

15. Según una evaluación realizada recientemente en la India para determinar los costos y la costoeficacia de las intervenciones comparando el costo total del tratamiento (fármaco y hospitalización) con los resultados (cura, recaída, fracaso o interrupción del tratamiento), el costo total del tratamiento eficaz variaba considerablemente: de US\$ 175, con miltefosina como medicamento de primera línea, a US\$ 467, con anfotericina B como medicamento de segunda línea, y US\$ 1613, con anfotericina B liposómica. En caso de que se registraran 100 000 nuevos casos por año en el estado de Bihar (India) y se aplicase un tratamiento de primera línea con miltefosina y uno de segunda línea con anfotericina B, el costo del tratamiento de esos pacientes ascendería a unos US\$ 11 millones.

16. Se ha demostrado que la detección activa de casos en centros sanitarios resulta menos costosa que la detección pasiva: US\$ 25 por caso y US\$ 145 por caso, respectivamente. Evitar la defunción de un enfermo supone un costo de US\$ 131 mediante la detección activa de casos y de US\$ 200 mediante la detección pasiva: en otras palabras, la detección pasiva entraña la defunción imprevista de

algunos pacientes, con el consiguiente aumento de la carga de morbilidad. Después de una epidemia de leishmaniasis visceral en África fue posible comparar, retrospectivamente, los datos relativos al exceso de mortalidad, el costo de las medidas de control y los resultados obtenidos. Desde el punto de vista de la costoeficacia, el costo de cada año de vida ajustado en función de la discapacidad ascendía a US\$ 18,40, de manera que la inversión en el tratamiento resultaba muy rentable. Será preciso tener presente esta conclusión cuando surjan nuevas epidemias.

17. La lucha antivectorial mediante la fumigación de interiores con insecticidas siempre depende del comportamiento de las especies de flebotomos presentes en cada zona, que pueden ser endófilos o exófilos, o bien endófagos o exófagos. En todo caso, hay factores relacionadas con la logística y los costos que limitan la sostenibilidad de la fumigación periódica de las paredes. Sin embargo, las campañas combinadas contra los mosquitos *Anopheles* y los flebotomos resultan más costoeficaces. Una alternativa adecuada, cuyo costo se estima en US\$ 5 por unidad, consiste en utilizar mosquiteros impregnados con insecticidas de larga duración; los mosquiteros tienen una duración media de cinco años.

PERSPECTIVA DE CONTROL

18. Diversas organizaciones públicas y privadas han emprendido iniciativas específicas para el control de la leishmaniasis; la colaboración interinstitucional abarca la participación del sector privado, si bien en una medida aún no comparable a la colaboración prestada en el caso de otras enfermedades tropicales desatendidas. A este respecto, se pueden señalar los ejemplos siguientes: *i*) la iniciativa del Gobierno de España para contribuir, junto con la OMS, al control de la leishmaniasis visceral en Etiopía y el Sudán; *ii*) la plataforma organizada en el Cuerno de África por la Drugs for Neglected Diseases Initiative (Iniciativa en pro de los Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas) para la realización de ensayos clínicos; *iii*) el proyecto de acuerdo entre la Fundación Bill y Melinda Gates y la campaña de la entidad sin fines de lucro OneWorld Health para realizar los ensayos clínicos de fase III/IV de la paromomicina en la India; *iv*) los programas específicos de las organizaciones no gubernamentales Médecins sans Frontières y HealthNet International, y *v*) las actividades para controlar la actual epidemia de leishmaniasis cutánea en Kabul, apoyada por los Gobiernos del Afganistán y de Bélgica, la OMS, la Fundación La Caixa, HealthNet International y la Fundación Massoud. Algunas empresas farmacéuticas han acordado reducir los precios de sus medicamentos.

19. La OMS ha impartido a los países más endémicos capacitación especializada en la realización de actividades sobre el terreno y ha ayudado a organizar programas nacionales de control, aun cuando será preciso mejorar su coordinación. Deben intensificarse las actividades de apoyo a los equipos que suministran atención en las zonas más remotas. Hay que ampliar los programas de control a los países afectados donde aún no existen, para lo cual será necesario establecer una estructura descentralizada que cubra las zonas donde existen focos importantes de esta enfermedad, aumentar el número de centros colaboradores de la OMS y asignarles un papel más destacado, y apoyarse en iniciativas emprendidas por las diversas partes mencionadas en el párrafo anterior.

20. Es fundamental intensificar la colaboración entre los países para crear centros de vigilancia «centinela», cartografiar los focos y la prevalencia sobre la base de evaluaciones epidemiológicas, formar personal técnico para investigar los fracasos terapéuticos, y establecer sistemas informáticos para la recogida y el análisis de datos.

21. Reviste particular importancia la realización, siempre que sea posible, de encuestas en los países para recoger datos más precisos sobre la prevalencia. Todas las encuestas que se han realizado a esos efectos han indicado unos niveles de prevalencia superiores a los previstos.

LA BÚSQUEDA DE MEJORES INSTRUMENTOS

22. La leishmaniasis es una de las enfermedades tropicales más desatendidas si se tiene en cuenta que existen pocos medios de lucha contra ella y no hay criterios claros para definir métodos de control. La OMS ha centrado sus prioridades de investigación en el control de la leishmaniasis y, en consecuencia, investigaciones estratégicas recientes han conducido al desarrollo de técnicas de diagnóstico no invasivas, rápidas y fiables, así como de nuevos medicamentos, como la miltefosina de administración oral (actualmente en ensayo clínico de fase IV) o la paromomicina inyectable (actualmente en ensayo clínico de fase III/IV), de combinaciones medicamentosas que reducen el riesgo de resistencia, y de medios de inmunoterapia. Además, las investigaciones básicas han logrado completar el mapa genómico de *Leishmania major* en el marco de la *Leishmania* Genome Network. Se está trabajando para determinar el mapa genómico de *L. braziliensis* y *L. infantum*.

23. Las necesidades más acuciantes en materia de investigación para el control de la leishmaniasis se refieren a la búsqueda de medicamentos alternativos y baratos de administración oral, parenteral o tópica en ciclos terapéuticos más breves y a la determinación de mecanismos que faciliten el acceso a las medidas de control existentes, con inclusión de la reforma del sector sanitario en algunos países en desarrollo.

24. En su 118ª reunión, el Consejo Ejecutivo examinó el informe precedente.¹

INTERVENCIÓN DE LA ASAMBLEA DE LA SALUD

25. Se invita a la Asamblea de la Salud a examinar el proyecto de resolución que figura en la resolución EB118.R3.

= = =

¹ Véanse en el documento EBSS-EB118/2006/REC/1 las actas resumidas de la segunda sesión, sección 3, y de la cuarta sesión, sección 2, de la 118ª reunión del Consejo.