

Vigilancia Epidemiológica de la Infectividad y Susceptibilidad al Antimoniato de Meglumina en Aislados Panameños de *Leishmania (Viannia) Panamensis*

Liza Peñalba, Docente, Universidad Interamericana de Panamá, Panamá, República de Panamá

Resumen— En Panamá se registró por primera vez un caso de leishmaniasis en el año 1910. Un total de 15 casos se reportaron durante 1910-1944. Desde 1977 ha aumentado exponencialmente el número de casos de LC (*leishmaniasis cutánea*), la causa principal de este aumento era el creciente número de personas que emigraron a nuevos asentamientos en las zonas endémicas. La leishmaniasis, es una enfermedad zoonótica causada por protozoos pertenecientes a la familia trypanosomatidae. El tratamiento etiológico de la LC en Panamá involucra la aplicación sistémica de fármacos, estas drogas presentan tasas de curación variables, cada vez son más frecuentes los reportes nacionales y estudios en otras regiones, sobre el hallazgo de infecciones por *Leishmania spp.* resistentes a estos compuestos. El estudio presentado permitirá demostrar la infectividad de algunos aislados de *L. (V.) panamensis* procedentes de pacientes panameños con LC, así como también la evaluación in vitro de la susceptibilidad de estos parásitos al antimonio de meglumina (AM). Esto conllevaría un beneficio directo a las poblaciones rurales afectadas por esta infección parasitaria, que se verían favorecidas por tratamientos más efectivos y con la prevención de complicaciones severas como la LM (*leishmaniasis*).

Palabras Clave: parasitología, leishmaniasis, resistencia farmacológica, infectividad, susceptibilidad, epidemiología, antimonio de meglumina.

Abstract- In Panama, a case of leishmaniasis was recorded for the first time in 1910. A total of 15 cases were reported during 1910-1944. Since 1977, the number of CL cases has increased exponentially, a main cause was the increasing number of people who migrated to new settlements in endemic areas. Leishmaniasis is a zoonotic disease caused by protozoa belonging to the trypanosomatidae family. The etiological treatment of CL in Panama involves the systemic application of drugs, which have variable cure rates, and national reports and studies in other regions on the discovery of infections by *Leishmania spp.* are becoming more frequent. Resistant to these compounds. The study presented will allow the demonstration of the infectivity of some isolates of *L. (V.) panamensis* from Panamanian patients with CL, as well as the in vitro evaluation of the susceptibility of these parasites to meglumine antimoniate (MA). This would directly benefit the rural populations affected by this parasitic infection, which would be favored by more effective treatments and the prevention of severe complications such as BF.

Keywords: parasitology, leishmaniasis, drug resistance, infectivity, susceptibility, epidemiology, meglumine antimoniate

I. INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad zoonótica causada por protozoos pertenecientes a la familia trypanosomatidae. Este género comprende alrededor de 22 especies patógenas al humano, las cuales son agrupadas en los subgéneros *Leishmania* y *Viannia*. Estos parásitos son causantes de un conjunto de síndromes clínicos que pueden comprometer la piel, las mucosas y las vísceras. En América se han identificado al menos 15 especies de *Leishmania spp.* patógenas, la mayoría asociadas con formas clínicas cutáneas (LC).

II. METODOLOGÍA

Se hizo un estudio evaluativo sobre infectividad y susceptibilidad in vitro al antimonial trivalente (SbIII), mediante la infección de 11 aislados de *L. (V.) panamensis*, en una línea macrofágica de células tumorales de ratón (J774-A.1) obtenidos del criobanco de hemoparásitos de Departamento de Investigación en Parasitología del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudio de la Salud (ICGES)

III. DESARROLLO

En las Américas, la leishmaniasis cutánea (LC) constituye un problema de salud pública debido a su alta morbilidad, y amplia distribución geográfica. Según informes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), corresponde a una de las enfermedades desatendidas, la cual afecta mayormente a poblaciones rurales con múltiples necesidades sociales.

En Panamá, la leishmaniasis es una enfermedad parasitaria de alta prevalencia con un promedio estimado de 2,000 nuevos casos de LC notificados por año. En 2011, la OPS informó a Panamá como el país con mayor incidencia de LC por 100.000 habitantes en el continente americano. La gran mayoría de estas infecciones se presentan en poblaciones rurales e indígenas, vinculadas a la pobreza, además de factores ambientales y climáticos que influyen en su epidemiología. Al no existir vacunas, el tratamiento farmacológico de la LC representa la alternativa más utilizada para el manejo clínico de estos pacientes. Por norma, el tratamiento etiológico de la LC en Panamá involucra la aplicación sistémica de fármacos como los antimoniales pentavalentes (Sb(V)), anfotericina B y recientemente miltefosina.



Figura 1: *Leishmania sp.* protozoa, computer illustration



Figura 2 y 3: Diferentes estadios de leishmaniasis mucocutánea. "Nariz de tapir" y leishmaniasis visceral.

Si bien estas drogas presentan tasas de curación variables, cada vez son más frecuentes los reportes nacionales y estudios en otras regiones, sobre el hallazgo de infecciones por *Leishmania* spp. resistentes a estos compuestos, principalmente a los Sb(V). La primera línea de tratamiento para la LC son los Sb(V) administrados por vía parenteral durante 20 a 28 días, la aplicación de estas drogas presenta importantes efectos secundarios para el paciente y una serie de inconvenientes para los servicios de salud en las áreas endémicas de Panamá.

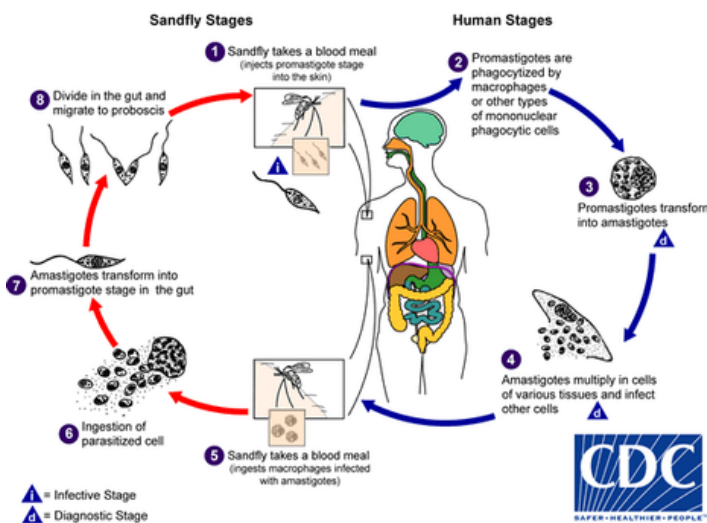


Figura 4: Ciclo de vida de la Leishmania (CDC, 2017)

Entre estos últimos está el frecuente desabastecimiento del medicamento en Centros de Salud y áreas de difícil acceso, trayendo como consecuencia sub-dosificaciones y tratamientos incompletos que conllevan una repercusión en la salud pública del país, ya que un tratamiento inadecuado e incompleto podría originar el desarrollo de "cepas" de *Leishmania* spp. con una mayor capacidad de progresión a formas mucocutáneas más graves y/o resistencia a drogas. Si bien se ha reportado en otros países que por lo menos un 25% de los casos de LC presentan resistencia al tratamiento con Sb(V) (1), en Panamá estos estudios de falla terapéutica son escasos o inexistentes y no se conoce la frecuencia de aislados de *Leishmania* spp.

Sin embargo, si tomamos en cuenta que este fármaco ha sido utilizado por varias décadas en nuestro país, se justifica la preocupación por una potencial adaptación de los parásitos a este tratamiento. La definición científica de estos datos beneficiaría de manera directa a la población afectada por esta enfermedad parasitaria desatendida, al facilitar un mejor tratamiento y manejo clínico.

La leishmaniasis es transmitida a los mamíferos susceptibles, entre ellos los humanos, a través de la picadura de insectos vectores de los géneros *Psychodopygus*, *Nyssomyia* y *Lutzomyia* entre otros. Comúnmente se observa un ciclo de vida silvestre donde el parásito circula entre los reservorios naturales (perezosos, zarigüeyas, y roedores) manteniendo el ciclo con la participación de aquellos vectores propios de un área particular. Bajo estas condiciones, el hombre se infecta accidentalmente al incursionar en áreas boscosas y semi-boscosas donde se presenta de manera estable la infección en vectores y reservorios. Con menos frecuencia los vectores pueden transmitir la infección al hombre y a ciertos animales domésticos (perros) dentro o alrededor de la vivienda. El principal agente etiológico de la LC en Panamá es *Leishmania* (*Viannia*) *panamensis*.

IV. RESULTADOS DEL ESTUDIO

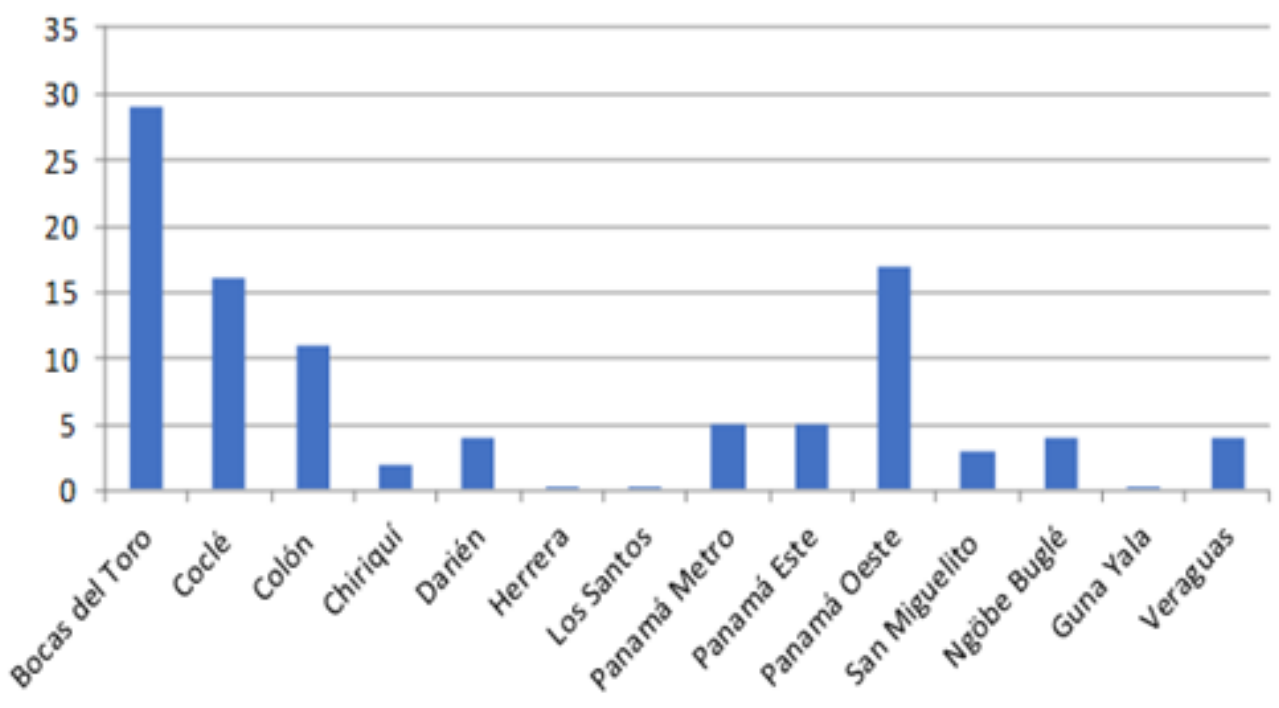
Mediante el análisis del comportamiento con el SbIII, se observó un índice de infección similar en todos los aislados, a excepción del aislado 3 (C-17-21), que mostró ser menos susceptible que el resto con un índice de infección a las 24, 48 y 72 h de 0.01131, 0.01705 y 0.01276 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, esto en comparación con la cepa de referencia (MHOM/PA/1971/LS94) de la cual se obtuvieron valores de 0.00018, 0.00003 y 0.00001 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente.

De igual manera se demostró que la forma promastigote (forma móvil del parásito) fue menos susceptible al SbIII, con un rango de concentración citotóxica efectiva 50 (CE50) de 6.594 a 9.151 $\mu\text{g/ml}$, comparado con la forma amastigote (no flagelada) con un rango de CE50 de 0.002351 a 0.0002284. En este estudio se demostró una menor susceptibilidad al SbIII de uno de los aislados de *L.* (*V.*) *panamensis*, sin embargo, este resultado no debe ser interpretado como resistencia al SbIII. Además, se pudo corroborar que la forma promastigote presenta menos susceptibilidad al SbIII que la forma amastigote. Finalmente, se resalta la utilidad de las infecciones in vitro durante los estudios que evalúan la susceptibilidad a fármacos de diferentes aislados de *Leishmania*.

Estos resultados representan solo el inicio de una importante línea de investigación en nuestro país, es necesario evaluar un mayor número de aislados, de diferentes regiones geográficas y procedentes de pacientes con diversos tipos de LC y respuestas al tratamiento. De igual manera es necesario evaluar la susceptibilidad a los antimoniales en otras especies de leishmanias y variantes genéticas presentes en Panamá.



Porcentajes de los casos de Leishmaniasis reportados en las 14 regiones de Salud en la República de Panamá



REFERENCIAS

[1] MINSA, OMS, CSS, ICGES, & OPS. (2016). Guía para el abordaje integral de la leishmaniasis en Panamá. *Salud Integral de Panamá*, 2(1), 31–43.

[2] Miranda, A., González, K. A., Samudio, F., Pineda, V. J., Calzada, J. E., Capitán-Barrios, Z., Jiménez, A., Castillo, J., Mendoza, Y., Suárez, J. A., Ortiz, B., Méndez, J., Pascale, J. M., Grögl, M., Sosa, N., & Saldaña, A. (2021). Molecular identification of parasites causing cutaneous leishmaniasis in Panama. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(4), 1326–1324. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1336>

[3] OPS, & OMS. (2019). Manual de procedimientos para la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas. Organización Panamericana de La Salud Washington, D.C., 2(1), 15–68. www.paho.org.

