



Medicina Tropical

4^{ta}
edición

Las patologías tropicales
aspectos científicos, sociales y preventivos.

■ *Telmo E. Fernández Ronquillo* ■



Medicina Tropical

Cuarta Edición: septiembre 2014.

Autor: Telmo E. Fernández Ronquillo.
Docente de la Universidad de Guayaquil.

Pares revisores:

Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho. queiroz.telles@uol.com.br
Dr. Alejandro Luquetti Ostermayer. aluquetti@gmail.com

Editorial de la Universidad de Guayaquil, EDUQUIL 2014.

Cdla. Universitaria "Salvador Allende" Av. Kennedy s/n y Av. Delta.
Teléf.: 593-04-2390941
Correo: editorial@ug.edu.ec Pág.web: www.ug.edu.ec

Derecho del autor emitido por el Instituto Ecuatoriano de Propiedad Intelectual, el 11 de septiembre de 2014 Reg.: No. 005195.

ISBN: 978-9978-59-084-3

Impreso en Ecuador, en los talleres de la Editorial de la Universidad de Guayaquil en septiembre de 2014, siendo Rector el Dr. Roberto Cassis Martínez y Directora de la Editorial, María Coloma Montenegro, MSc.

Quedan rigurosamente prohibidas, bajo las sanciones en las leyes, la producción o almacenamiento total o parcial de la presente publicación, incluyendo el diseño de la portada, así como la transmisión de la misma por cualquiera de sus medios tanto si es electrónico, como químico, mecánico, óptico, de grabación o bien de fotocopia, sin la autorización de los titulares del copyright.

Guayaquil - Ecuador 2014.

PRÓLOGO

A medicina tropical se configura desde os primórdios tanto arte como ciência. O capítulo das doenças infecciosas assume importância significativa na medicina atual, dada a sua frequência com que ocorre nas patologias humanas e veterinárias. Com o advento de novas modalidades diagnósticas, como novas técnicas imunológicas e de biologia molecular, e terapêuticas, como os tratamentos citotóxicos e transplantes de órgãos, diversas entidades clínicas assumem uma nova face na infectologia, ocorrendo o mesmo na área de medicina tropical.

O “Tratado de Medicina Tropical”, Coordenado pelo Professor Dr. Telmo Fernandez Ronquillo da Universidade de Guayaquil, em sua nova versão com capítulos atualizados e revistos, contém rico material informativo e iconográfico. Vários colaboradores nacionais e internacionais contribuíram para que a nova edição do Tratado em Medicina Tropical esteja plenamente atualizada para a atual década que vivemos. O presente livro trás numa linguagem científica e de fácil entendimento, tanto para graduandos da área da saúde quanto para médicos especialistas ou não, uma visão ampla e detalhada de processos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos das principais entidades clínicas inseridas na medicina tropical, destacando-se as infecções por protozoários, bactérias e fungos. Ao longo desta edição são apresentadas abordagens detalhadas, com tabelas, figuras e quadros que permitem uma fácil leitura. Destaca-se ainda o fato de todos os capítulos serem escritos e revisados por pesquisadores dedicados aos estudos de cada tema, fornecendo informações de total confiança diante das publicações atuais.

Esta nova versão se configura como um livro abrangente dos conhecimentos atuais da medicina tropical, constituindo-se uma leitura obrigatória para os médicos graduandos, especializando em doenças infecciosas, patologistas clínicos e todo e qualquer profissional de saúde interessado na arte da medicina tropical.

Assim sendo, acredito que a obra atual cumpre seu belo destino, o de fornecer conhecimentos da medicina tropical na sua forma mais clara e de total confiabilidade.

Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho.

Médico infectologista do Hospital de Clínicas

Professor Associado do Departamento de Saúde Comunitária

Universidade Federal do Paraná.

PRESENTACIÓN

El profesor presenta en clase lo que cree que debe enseñar, considerando que no es todo lo que el estudiante debe aprender.

Este texto de MEDICINA TROPICAL, cumple 24 años al servicio de los estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil. La primera edición fue gracias a un esfuerzo personal en 1990, para facilitar el aprendizaje de la materia. En aquel tiempo, la falta de un texto guía exigió que se plasmara en un libro, las clases que se iban dictando; es decir, la obra nació de la propia esencia de la cátedra y desde entonces se ha mantenido fiel a este sentido. Al presente, con mucha satisfacción, se puede afirmar que este texto, se ha consolidado por su importancia como libro de consulta.

La tercera edición en 2004, fue la primera en que participaron los mejores expertos nacionales e internacionales en cada uno de los temas, entregando con mucho desprendimiento toda su experiencia en beneficio de la juventud ecuatoriana. Ahora, en esta **cuarta edición**, la colaboración se repite, con la misma generosidad. Destaco esta actitud que compromete el agradecimiento institucional, nacional, y expreso a nombre de la Facultad Ciencias Médicas, de la Universidad de Guayaquil y de mi país, mi más sincero reconocimiento por este apoyo desinteresado de los científicos nacionales e internacionales que colaboraron.

La época de cambio que vive la Universidad de Guayaquil necesita el aporte científico de todos sus integrantes, profesores y estudiantes, para garantizar la calidad de la enseñanza de los futuros médicos. La edición actual del texto de MEDICINA TROPICAL ofrece este aporte como una obra actualizada en lo científico, lo técnico y lo didáctico. Es un texto que presenta de manera clara y directa los principales problemas tropicales de la costa y de la amazonía ecuatorianas, dejando a propósito sin tratar, patologías muy importantes en otras partes del mundo tropical, pero no existentes en el Ecuador, para poder encausar al estudiante ecuatoriano en su realidad.

El diseño moderno y la impresión a color mejora en alto grado el aspecto didáctico; la cuidadosa redacción y la selección de fotografías y esquemas, ayudan a la comprensión; además cabe resaltar que las fotografías son propias, de pacientes y situaciones ecuatorianas. El 80% de las fotos utilizadas provienen de mis archivos personales como autor, las restantes, son colaboraciones de médicos ecuatorianos y en menor proporción de autores extranjeros. Algunas de las fotos no tienen la calidad técnica esperada pero demuestran la patología ecuatoriana.

En el Ecuador las patologías tropicales constituyen un grave problema de salud pública, son esperadas elevaciones epidémicas de algunas (dengue, malaria, cólera), otras se mantienen de manera endémica, siempre presentes (paracoccidiodiomicosis, lepra, entamoebosis, toxoplasmosis, chagas) pero su influencia en el desarrollo de las comunidades, se manifiesta de manera directa o combinada con otras patologías (desnutrición, EDA, IRA, VIH/SIDA, etc.). Aún patologías como diabetes, cáncer otras infecciones, cardíacas o renales, en el trópico pueden tener un curso clínico diferente por la presencia de *Strongyloides stercoralis*, *Histoplasma capsulatum*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, etc., así como por las condiciones climáticas tan particulares de esta región. Los médicos y todo el personal de salud que ejercen en el trópico, deben tener este concepto como premisa "sine qua non".

Además, es mi obligación destacar de manera explícita, que estas patologías actúan sobre la comunidad, no constituyen un caso clínico aislado, y son las condiciones sociales o determinantes sociales las que permiten la existencia y permanencia de una patología tropical.

La Universidad de Guayaquil y su Facultad de Ciencias Médicas, otorgaron el aval académico, luego de los informes de los revisores (pares), y es ahora la editorial EDUQUIL quien culmina el ciclo, para que este texto vuelva a salir a la luz y cumpla su objetivo de colaborar con la excelencia de la enseñanza.

Dr. Telmo Fernández Ronquillo

Profesor Principal de la Cátedra de Medicina Tropical
Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Guayaquil.

Agradecimientos

Esta cuarta edición del Texto de MEDICINA TROPICAL fue posible por el aliento continuo de los profesores y estudiantes de la cátedra de Medicina Tropical que al utilizar el libro desde 1990, han emitido apreciados comentarios y la necesidad casi imprescindible de que continúe.

Gracias en particular a los estudiantes que colaboraron en la revisión de los manuscritos y lo llevaron a ser un producto acabado, y para el personal del Instituto de Investigaciones Médicas por su permanente asistencia.

Dedicatoria especial para mi esposa Celina y mis hijos Telmo Eduardo, Mario Andrés y Juan Carlos, motivadores perennes de ésta y otras actividades científicas.

AUTORES Y COLABORADORES

Dr. Fernando Abad Franch

Pathogen Molecular Biology Unit, Department of Infectious Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine (University of London).
fernando@amazonia.fiocruz.br

Dra. Yessenia Acosta Mosquera

Especialista en Patología Clínica.
Colaborador del Instituto de Investigaciones Médicas.
Universidad de Guayaquil.
yessenia0510@yahoo.com

PhD. Marcelo Aguilar Velasco

Médico Tropicalista – Epidemiólogo
Coordinador de la Unidad de Salud Pública.
Instituto Superior de Investigación y Postgrado
Profesor Titular de Medicina Tropical
Facultad de Ciencias Médicas - Carrera de Medicina
Universidad Central del Ecuador.
maguilav3@hotmail.com

Dr. Sylvain Aldighieri

Asesor en Servicios de Laboratorios de Salud Pública,
Organización Panamericana de la Salud.
aldighsy@paho.org

Dr. Ricardo Almeida

Jefe de Laboratorio de Micología
INSPI. Profesor de Parasitología,
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Guayaquil.
tralmeidaf@yahoo.com

Dra. Alicia Arechavala

Bioquímica y Doctora en Microbiología
Universidad de Buenos Aires,
Especialista en Micología Médica.
Bioquímica de la Unidad Micología del
Hospital de Infecciosas "F.J. Muñiz", y
Coordinadora de la Residencia de
Microbiología Clínica.
aliarecha@hotmail.com

Dr. Benedito Barraviera

Profesor titular do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP e Pesquisador do Centro de Estudos de venenos e Animais Peçonhentos-CEVAP-UNESP (Brasil).
bbviera@gnosis.com.br

Dr. Arturo Carpio R.

Director del Instituto de Investigaciones y Profesor de Neurología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca; Investigador Asociado "Serviesky Center", Universidad de Columbia, New York.
arturocarpio@etapanet.net

Socióloga Nelly Castillo Gallo

Investigadora titular del Instituto de Investigaciones Médicas, Profesora Medicina Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil.
nccg.42@hotmail.com

Dra. Vicenta Cevallos Garofilis

Especialista en Patología Clínica; Biotecnología y Biología Molecular. Laboratorios INTERLAB. Profesora de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil.
vicevallos@yahoo.com

Dr. Eduardo Cornejo Carmigniani

Profesor principal de Parasitología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil.
dr_ecornejo@hotmail.com

Dr. Wilson Correa Bustamante †

Profesor principal de Dermatología de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil.

Dr. Flavio De Queiroz Telles

Profesor Adjunto de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Médico Consultor do Laboratório de Micologia Hospital de Clínicas Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PRBrasil.
queiroz.telles@uol.com.br

Dr. Telmo Fernández Cadena

Especialista en Medicina Interna, Colaborador del Instituto de Investigaciones Médicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil.
telmof@hotmail.com

Dr. Rui Seabra Ferreira Junior

Vice-Coordenador Executivo do CEVAP-UNESP. Especialista em Toxinologia e Pesquisador do Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos CEVAP-UNESP Brasil
rseabra@cevap.org.br

Biólogo Antonio Freire Lascano

Profesor Universidad Técnica de Machala Ex Jefe del Departamento de Serpentario, INHMT, Guayaquil.
freireantonio51@hotmail.com

Dr. Jean Marc Gabastou

Ex Director Europeo del Programa de formación para la lucha contra las enfermedades diarreicas y cólera en el Ecuador, PROCED ALA 93/25.
gabastoj@trt.paho.org

VIII

Dr. Eduardo Gómez Landires

Profesor de Parasitología y Director Instituto de Bio-medicina, Universidad Católica de Guayaquil.
egolandires@yahoo.es

Dr. Miguel Jurado Salazar

Epidemiólogo Nacional del SNEM
Profesor de Medicina Tropical,
Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de Guayaquil.
dr_hugojurado@hotmail.com

Dr. Alejandro Luquetti Ostermayer

Doctor en Medicina, Jefe de Laboratorio de Pesquisa da doença de Chagas.
Profesor adjunto de Parasitología,
Instituto de Patología Tropical e Saúde Pública. Editor de la Revista de Patología Tropical Universidade Federal de Goiais, (Brasil).
aluquetti@gmail.com

Dr. Luiggi Martini Robles

Jefe Departamento de Parasitología
Y ex Director del INSPI.
luiggimartini8@hotmail.com

PhD Emmerick Motte

Coordinador - Profesor del Programa de maestría en Biotecnología, Universidad de Guayaquil.
motte_emmerik@yahoo.fr

Dr. César Naquira

Doctor en Medicina, Miembro del Instituto Nacional de Salud , Profesor emérito de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima.
Profesor de Parasitología de la Universidad Ricardo Palma, Miembro de la Academia Nacional de Medicina del Perú, Miembro de la Academia Nacional de Medicina de Chile.
cesar.naquira@gmail.com

Dr. Ricardo Negroni

Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina.
ricnegroni@hotmail.com

Dr. Ángel Ortiz Aráuz

Jefe de Laboratorio de la FAE, Master en Biotecnología de la Universidad de Guayaquil.
angelortizmd@yahoo.com

Dr. Domingo Paredes Litardo

Jefe del Dispensario dermatológico y del programa de Lepra del Ministerio de Salud, Guayaquil.

Dra. Carmen Pesantes Almeida

Jefe de Laboratorio de Bacteriología INHMT, Profesora de Medicina Tropical, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil.
carmen.pesantes@gmail.com

Licenciada Elizabeth Quito

Coordinadora del Programa de Lepra del Dispensario de Dermatología, Guayaquil.
elizabethquitom@gmail.com

Dr. Daniel Wagner de Castro Lima Santos

Médico Infectologista
Instituto de Doenças Infecciosas Emilio Ribas , São Paulo
Mestre em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal de São Paulo.
danielwagner@superig.com.br

Dr. Jorge Vera Castro

Epidemiólogo del SNEM
(Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria) Guayaquil.
drjorgeavc@hotmail.com

Dr. Raúl Romero Cabello

Parasitólogo y Especialista en Infectología; Infectólogo del Hospital General de México, Profesor Investigador de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.
romerocabello@idisalud.com

Dr. José Rumbea Guzmán†

Especialista en Medicina Tropical, Profesor titular de Medicina Tropical, Facultad de Ciencias Médicas.
Director Nacional PNCO-E (SNEM).

Dra. Marilyn Yagual

Médico tratante
Dispensario de Dermatología, Guayaquil.
dra.marilynyagual@gmail.com

Estudiantes colaboradores

Delgado Rivas Kiara
Gallegos Saucedo Jessica
Loor Valenzuela Fausto
Plaza Velez Gema Gabriela
Plaza Velez Jenniffer Stefania
Velez Avila Lissette Paola
Wong Campoverde Buiyi Gabriela
Espinoza Alvarado Evelyn
Alava Intriago Lian Milen
Alvarado Castillo Andrea

ÍNDICE

PRÓLOGO	I
PRESENTACIÓN	III
AGRADECIMIENTOS	V
AUTORES Y COLABORADORES	VII
MEDICINA TROPICAL definición	1
• <i>Nelly Castillo Gallo</i>	
NOCIONES DE EPIDEMIOLOGÍA	11
• <i>Telmo Fernández Ronquillo</i>	
NOCIONES DE INMUNOLOGÍA	15
• <i>Telmo Fernández Ronquillo</i>	
INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA MOLECULAR	29
• <i>Emerick Motte, Ángel Ortiz Arauz</i>	
EL LABORATORIO CLÍNICO EN MEDICINA TROPICAL	39
• <i>Vicenta Cevallos Garofilis</i>	
ENTAMOEBOSIS -- AMIBIASIS	51
• <i>Raúl Romero Cabello</i>	
GIARDIOSIS	63
• <i>Yessenia Acosta Mosquera</i>	
BALANTIDIOSIS	67
• <i>Telmo Fernández Ronquillo</i>	
ENFERMEDAD DE CHAGAS (Tripanosomosis Americana)	69
• <i>Alejandro Luquetti Ostermayer, Marcelo Aguilar V. Fernando Abad-Franch</i>	
LEISHMANIOSIS	89
• <i>Eduardo Gómez Landires</i>	
Leishmaniosis Tegumentaria Americana (LTA)	91
MALARIA (Paludismo)	99
• <i>Miguel Jurado Salazar, Jorge Vera Castro</i>	
TOXOPLASMOSIS	115
• <i>Telmo Fernández Ronquillo</i>	
HELMINTIASIS INTESTINAL	125
• <i>César Náquira</i>	
ONCOCERCOSIS	147
• <i>Telmo Fernández Ronquillo, José Rumba Guzmán</i>	
TENIOSIS/CISTICERCOSIS	153
• <i>Arturo Carpio R.</i>	
PARAGONIMOSIS (paragonimiasis)	161
• <i>Telmo Fernández Ronquillo, José Rumba Guzmán</i>	
GNATOSTOMOSIS	167
• <i>Eduardo Cornejo Carmigniani</i>	

X

SÍNDROME DE LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA (LMC)	171
• <i>Telmo Fernández Ronquillo</i>	
ANGIOSTRONGILOSIS ABDOMINAL	173
• <i>Eduardo Cornejo Carmigniani</i>	
ANGIOSTRONGILOSIS CANTONENSIS	175
• <i>Luigi Martini Robles</i>	
ESPARGANOSIS	181
• <i>Telmo Fernández Ronquillo</i>	
CÓLERA	183
• <i>Jean-Marc Gabastou, Carmen Pesantes Almeida</i>	
LEPRA	191
• <i>Domingo Paredes Litardo, Marilyn Yagual, Elizabeth Quito</i>	
ESCABIOSIS	201
• <i>Ricardo Almeida Fabianny, Wilson Correa Bustamante</i>	
BARTONELOSIS	203
• <i>Wilson Correa Bustamante</i>	
PIAN	205
• <i>Wilson Correa Bustamante</i>	
PARACOCCIDIOIDOMICOSIS	207
• <i>Telmo Fernández Ronquillo, Ricardo Almeida Fabianny</i>	
HISTOPLASMOSIS	215
• <i>Ricardo Negroni</i>	
DERMATOFITOSIS	223
• <i>Alicia Arechavala, Yessenia Acosta Mosquera</i>	
MICETOMAS	235
• <i>Ricardo Negroni</i>	
CROMOBLASTOMICOSIS (Cromomicosis)	243
• <i>Flavio de Queiroz Telles, Daniel Wagner de Castro Lima Santos</i>	
ESPOROTRICOSIS	253
• <i>Flavio de Queiroz Telles, Daniel Wagner de Castro Lima Santos</i>	
DENGUE	257
• <i>Sylvain Aldighieri, Telmo Fernández Ronquillo</i>	
LA INFECCIÓN VIH/SIDA EN EL TRÓPICO	265
• <i>Telmo Fernández Cadena</i>	
MORDEDURA DE SERPIENTES	271
• <i>Benedito Barraviera, Rui Seabra Ferreira Junior, Antonio Freire, Lascano</i>	
ANIMALES VENENOSOS DEL ECUADOR	279
• <i>Antonio Freire Lascano, Eduardo Cornejo Carmigniani</i>	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	285

MEDICINA TROPICAL definición

Nelly Castillo Gallo ■

Esta disciplina estudia las llamadas Enfermedades Tropicales, aquellas determinadas por las condiciones del ambiente tropical y que se producen en un contexto social e histórico bien específico, prevaleciendo justamente en los cinturones de pobreza y presentando mayores índices de morbilidad en las clases sociales más desvalidas.

Es necesario analizar diferentes enfoques que han surgido en los diversos momentos históricos, pues la enfermedad no se concibe hoy como la relación lineal causa efecto: “la doctrina de la etiología específica” ha sido reemplazada por modelos teóricos que describen el proceso enfermedad-salud y las acciones en forma general integral.

El concepto ecológico

El concepto ecológico de la historia natural de las enfermedades, contribuyó a la integración de la teoría ecológica en el selecto grupo de las ciencias médicas. Como bien señala Breilh, la historia natural se expresa como un enfoque integrador, como una síntesis de fenómenos de diferente orden físico, biológico e incluso sociales, que es una reducción naturalista de todos ellos, forjando una idea plana del ambiente, como si fueran una combinación homogénea de factores. Crea una sensación de dinamismo al reconocer la historia de los procesos, cuando en el contexto lo que reproduce es la cronología y sucesión de eventos fisiológicos y fisiopatológicos. Presenta a los niveles de prevención como tareas neutrales cuyo desarrollo depende del grado de humanitarismo de la comunidad, cuando en realidad son acciones que el Estado ejecuta de acuerdo a la importancia económica. Por ejemplo, el combate al paludismo en Panamá no fue para proteger a la comunidad local, sino para permitir la construcción del canal.

García destaca la incorporación de la nueva teoría ecológica definida en la conocida tríada ecológica: hombre-agente-medio, planteada por Cockburn en 1963 y desarrollada por Leavelly Clark en 1965, como un sistema de acciones preventivas de la enfermedad en su sentido más amplio. En esta teoría la historia natural de la enfermedad se refiere al proceso de la enfermedad (ver paradigma adjunto).

Según este autor: “La enfermedad concebida como un proceso, presupone una serie de etapas sucesivas que Lavell y Clark agrupan en dos períodos: el prepatogénico y el patogénico. En el primero se establece la interacción entre el agente potencial de la enfermedad, el huésped y los factores ambientales. Por ejemplo, en el caso de malaria (paludismo), el reservorio de Plasmodium es el hombre, pero nuevas infecciones dependen de las condiciones del agente determinante de la enfermedad y del ambiente que rodea al hombre (la presencia del mosquito *Anopheles*, condiciones ambientales satisfactorias para su propagación y los hábitos y costumbres del hombre con referencia a mecanismos de protección)”.

“El período patogénico se inicia con el estímulo que originan los cambios en la estructura y el funcionamiento del organismo humano, y termina con la recuperación, la incapacidad o la muerte del mismo. Este período comprende varias etapas: a) patogénesis temprana; b) enfermedad discernible tempranamente; c) enfermedad avanzada; d) convalecencia y e) resultado final (recuperación, estado crónico, incapacidad o muerte).” “El enfoque interdisciplinario de lo biológico y social contribuye al conocimiento de la enfermedad, este último estudia los factores psicosociales y culturales de la enfermedad en la población”.

Paradigma 1: La historia natural de cualquier enfermedad en el hombre

Período patogénico: Horizonte clínico				Resultado
Patogénesis temprana	Enfermedad discernible tempranamente	Enfermedad avanzada	Convalecencia	Estado crónico Incapacidad Recuperación Muerte

Leavelly Clark

“El primer supuesto del esquema reconoce a la enfermedad como un proceso patológico y no como un estado, es decir como un proceso dinámico. En el segundo supuesto, sin embargo se sostiene que las conexiones aludidas no son de tipo casual. El tercer supuesto, dado por Leavell y Clark al esquema, plantea que la enfermedad sigue su trayectoria definida, es decir, que ya en las primeras fases existen los elementos que aparecen en fases posteriores”.

Paradigma de las acciones preventivas

El conocimiento de los factores que intervienen en la producción y el curso de la enfermedad, permite que esta se pueda prevenir en cualquiera de sus fases, dependiendo de lo que se conozca sobre su historia. Así, en el período prepatogénico se puede prevenir a través de la promoción general de la salud y la protección específica contra el agente causal, a esto, Leavell y Clark, han llamado prevención primaria. Prevención secundaria cuando la acción se dirige a las primeras fases del período patogénico y se da por medio de un diagnóstico temprano y tratamiento adecuado. La prevención terciaria esta orientada a reducir la incapacidad y corregir los defectos.

La enfermedad es estudiada en función de la interacción mutua y el equilibrio entre el ser humano como afectado por la enfermedad, el agente como causante de la enfermedad y el ambiente como el medio global que afecta tanto la resistencia del huésped como la virulencia del agente y el contacto entre ambos.

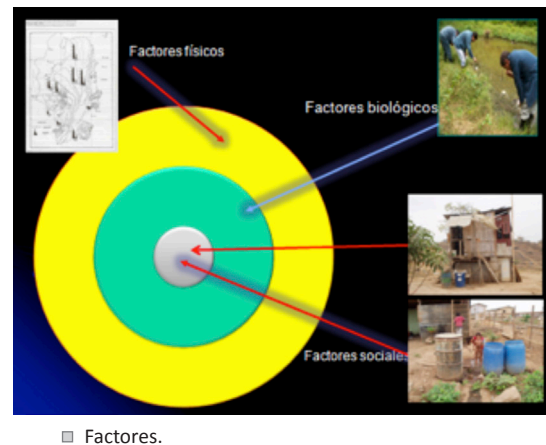
Se mencionan tres elementos esenciales para desencadenar en el ser humano los trastornos de salud: “La enfermedad es el resultado de la interacción de una serie de elementos, que han sido reunidos en tres categorías: condiciones del ambiente, factores del huésped, y el agente específico”.

Aplicación de los paradigmas en la enseñanza de la carrera médica

La enseñanza de Medicina Tropical toma este enfoque para analizarla como la disciplina que estudia las enfermedades cuya presencia, desarrollo y mantenimiento están determinados por las condiciones del ambiente tropical. Estas enfermedades, en muchos casos, tienen carácter de exclusividad en el trópico, mientras que otras, siendo enfermedades cosmopolitas, su prevalencia es más alta en la zona tropical.

Los agentes etiológicos de estas patologías tienen limitada su distribución en el trópico por la necesidad de utilizar vectores o reservorios que a su vez sólo pueden existir en estas condiciones ambientales. Además la temperatura y la humedad de estas regiones permiten sobrevivir varias formas evolutivas (larvas, quistes, etc.) en el medio externo. En consecuencia, en las enfermedades tropicales el estudio del enfermo, de los agentes causales y la transmisión son inseparables del entorno y por lo tanto deben considerarse:

1. Factores físicos
2. Factores biológicos
3. Factores humanos
4. Factores sociales



■ Factores.

Los factores físicos

Comprenden las características climáticas determinadas por un conjunto de fenómenos atmosféricos meteorológicos propios de una zona geográfica delimitada. Al estudiar el clima se lo divide en macroclima al referirse a una región, mesoclima a una localidad y microclima a un lugar específico muy delimitado. El Ecuador presenta una gran variedad de microclimas por sus particulares características geográficas, lo que determina que sea uno de los lugares con mayor biodiversidad en el mundo.

Los factores climáticos primarios son la temperatura, humedad y luminosidad. Los denominados secundarios se refieren a altitud del terreno, presencia de montañas y otros accidentes geográficos (golfo de Guayaquil), vientos, corrientes marinas (corriente de Humbolt), fenómenos naturales (el niño), hidrografía (ríos, lagos), etc.

La temperatura se la mide en grados centígrados y los lugares situados en la zona tórrida (entre los trópicos de Cáncer y Capricornio) son cálidos. Sin embargo varía mucho por ejemplo con la altitud del terreno (disminuye 1°C por cada 200m sobre el nivel del mar). En base a ello en el Ecuador se han establecido 7 pisos climáticos, de los cuales el primero, con temperatura media superior a 24°C, y el segundo, con temperatura media de 18 a 24°C, corresponden a la zona tropical.

La humedad absoluta o de saturación es la cantidad de vapor de agua suspendida en el aire y que ejerce una presión de acuerdo con la temperatura y que se expresa en mmHg. Por ejemplo a 24°C es de 22,38 mmHg, lo que significa 29 g de agua en 1 metro cúbico de aire. La humedad relativa es la cantidad real de vapor de agua en un momento dado y se expresa en porcentaje (%). Así en Guayaquil en el mes de marzo puede ser 100% y en septiembre de 70%.

La luminosidad, producto de la luz solar, es la principal fuente de energía, especialmente para las plantas, indispensable para la fotosíntesis a través de la clorofila. En las zonas tropicales la abundante luz y los períodos fijos durante todo el año permiten la existencia de vegetación permanente y variada. Además hay existencia de fauna diurna y nocturna muy variada durante todo el año.

Los factores biológicos

Se refiere a la presencia de plantas y animales. En el caso de la vegetación, esta es un mecanismo básico, pues constituye el protector térmico y húmedo natural por excelencia, que permite la existencia de nichos ecológicos estables durante mucho tiempo. En cuanto a la fauna, los animales pueden actuar como reservorios de un parásito o como un vector y huésped intermediario.

La cadena biológica se mantiene en equilibrio muy delicado. La presencia del ser humano generalmente ocasiona profundas alteraciones que en ocasiones permiten el desarrollo y en otras originan la desaparición de una patología, ejemplo, la tala de un bosque destruye el hábitat de mamíferos, el insecto *Lutzomya* desaparece y la leishmaniosis también; en cambio, la construcción de una represa puede permitir el aumento de criaderos de *Anopheles* e introducir el paludismo.

Los factores humanos

Considerando al hombre de manera individual, como huésped susceptible o resistente, con reacciones de acuerdo a su edad, sexo, raza, enfermedades concomitantes, infecciones previas, nutrición, estado inmunitario, etc. Estos factores permiten el pleomorfismo de las presentaciones clínicas (asintomático, leve, moderado, grave), las diversas evoluciones individuales, generalmente asociadas a una respuesta inmunocompetente o no.

Los factores sociales

Su importancia en la presencia de enfermedades tropicales es determinante. Son aquellos que dependen de las condiciones de vida de una población, así tenemos, los desplazamientos o migraciones que pueden transportar un agente etiológico o su vector a otra parte, o introducir gran número de personas susceptibles en un área endémica; el hacinamiento, los procesos de urbanización en barrios marginales; pobreza, capacidad de producción, ingreso salarial anual, tipo de trabajo y sus modificaciones, aspectos culturales o costumbres, características familiares y comunitarias, educación sanitaria, etc.

Las acciones de control sobre algún factor social en la lucha contra una patología tropical, son las más efectivas, pero también son las más difíciles de implementar. Por ejemplo mejorar las condiciones de la vivienda erradica el *Triatoma dimidiata*, transmisor del *Trypanosoma cruzi*, y es la medida más efectiva, radical y definitiva, pero no la más fácil y rápida de llevarla a cabo.



■ Vivienda en zona rural tropical. Complejo patogénico.

Agentes etiológicos

Se incluyen dentro de los factores biológicos, pero dada su importancia los señalamos como factor aparte. Se refiere a los agentes biológicos capaces de producir infecciones en el ser humano y su presencia o ausencia pueden determinarse por el mantenimiento o destrucción de uno o varios de los factores físicos, biológicos, humanos o sociales. Los organismos capaces de producir infección en el ser humano se los denomina agentes patógenos o parasitarios y comprenden a protozoarios, helmintos, artrópodos, bacterias, hongos, rickettsias y virus.

Es indispensable, para que perdure un agente etiológico, la integridad de los elementos de la cadena de transmisión: fuente de infección, modo de transmisión y huésped susceptible.

La integración Biológico y Social

Consideramos que este enfoque, a pesar de su complejidad, permitirá encontrar nuevas vertientes enriquecedoras para la integración de lo biológico y lo social en la producción de conocimientos sobre la salud de las comunidades tropicales. El enfoque positivista de las ciencias biomédicas ha acumulado sus conocimientos de las llamadas “enfermedades tropicales”, sin ofrecer una visión sistemática de la enfermedad sino basados en los aportes aislados de cada una de las disciplinas (entomología, parasitología, clínica etc.), sin considerar los aspectos sociales y las relaciones entre los distintos procesos de la enfermedad; según Breilh la teoría ecológica funcional se opone al conocimiento científico de los procesos que rigen la dialéctica de lo social y lo natural, la comprensión de un mundo contradictorio que implica “...que la primera naturaleza violada en su integridad es la naturaleza del hombre y entre los hombres, la de los obreros. Implica el hecho de que la primera ruptura del equilibrio entre hombre y ambiente, entre facultades vitales y recursos naturales, sucede en el trabajo y en los lugares de producción... y que desde (ellos) se difunde a la esfera del consumo y a la dimensión del tiempo libre”.

La salud-enfermedad en el trópico

Sintetizando planteamientos de diversos autores latinoamericanos (Breilh, Testa, Castellanos, Samaja), lo biológico y lo social son dos momentos indispensables del proceso salud-enfermedad, como por ejemplo en las enferme-

dades tropicales. Este es un proceso dialéctico, dinámico e integrado, que puede ser analizado en tres diferentes dimensiones: la singular, donde el objeto de estudio es de tipo individual y el interés básico es por los procesos biológicos, los que en última instancia, llevan a enfermar o morir. La segunda dimensión, es la de lo particular, donde el análisis se da en el terreno de grupos sociales o agrupaciones homogéneas de población, tomando en consideración los procesos de reproducción social, referidos a la manera de producir y consumir que caracteriza a cada grupo social. Estos procesos sirven de enlace entre los fenómenos estructurales y las manifestaciones individuales de salud-enfermedad; constituye un nivel intermedio del estudio que toma al patrón de vida del grupo como base para explicar hallazgos empíricos de enfermedad o salud en los individuos que lo componen. Por último, la dimensión de lo general, donde los fenómenos se analizan en la dimensión de la sociedad como totalidad social; esta dimensión estructural está formada por los procesos de desarrollo de la capacidad productiva y de relaciones sociales que operan en el contexto más general de la sociedad.

Si nos ubicamos en el espacio de lo general o sea la sociedad en su conjunto y las leyes sociales y los movimientos más generales de organización, producción y reproducción social, estos serán los determinantes fundamentales y la vía para una comprensión adecuada de los fenómenos de salud y enfermedad. Sin embargo, si nos ubicamos en el espacio de lo singular, como lo hace la medicina clínica, los fenómenos biológicos y los movimientos a nivel molecular asumirán un rol fundamental en la comprensión y explicación del fenómeno. Pero es necesario tener presente que estos tres niveles o espacios de determinación son categorías de análisis de la realidad pero, que en la realidad misma, ellos no existen como estratos separados; lo singular contiene los rasgos definitorios de lo general o universal.

La forma como el individuo se enferma va a depender de las condiciones sociales en que vive y trabaja el grupo social al cual pertenece; así mismo, la forma de enfermar y morir característico del grupo social estará determinada por la forma de enfermar y morir de su clase social. Así, lo biológico está subsumido en lo social, pero lo social está a su vez determinado por lo particular; las clases sociales están conformadas por individuos que viven, producen, enferman y mueren

de acuerdo a su relación particular con la naturaleza, su fenotipo, su genotipo y la forma como se producen y se distribuyen los bienes materiales en una sociedad determinada. Es decir, en la realidad existe una interrelación dialéctica entre el todo y las partes en los distintos niveles de determinación y condicionamiento.

Esta corriente plantea el enfoque más integral en el conocimiento de salud, de la sociedad, ubica los factores de riesgo y es particularmente cierta en lo que denominamos enfermedades tropicales. Estas patologías tropicales se encuentran inmersas en constantes movimientos y cambios, tanto en las formas epidemiológicas que asume como en las características patológicas y severidad en que se presentan en las diferentes clases sociales. Estos movimientos y cambios son resultado del desarrollo de las contradicciones (económico-sociales) en que se encuentran inmersas.

Por otra parte afirmamos que estas enfermedades tropicales no son resultado de hechos casuales, biológicos o de procesos sociales y biomédicos desligados y aislados los unos a los otros, sino que es resultado de un todo concatenado en donde los procesos sociales y biológicos se encuentran orgánicamente vinculados, correlacionados, condicionados entre sí y determinándose.

El Ecuador, país tropical

La República del Ecuador está situada en América del Sur, en la costa del océano Pacífico; la línea equinoccial cruza el territorio, a la altura de Quito, y así este se extiende desde 1° 21' LN hasta 5° LS y desde 75° 11' LO hasta 81° 1' LO, en un área de 283 561 km² incluidas las Islas Galápagos. La cordillera de Los Andes desciende de norte a sur, y lo divide en tres regiones: la más occidental a orillas del océano Pacífico denominada litoral o costa, la central del macizo de Los Andes llamada sierra o interandina y la oriental que forma parte de la gran cuenca del río Amazonas. Además, a 1.300 km, al oeste, en el mar, se encuentra la región insular o Galápagos.

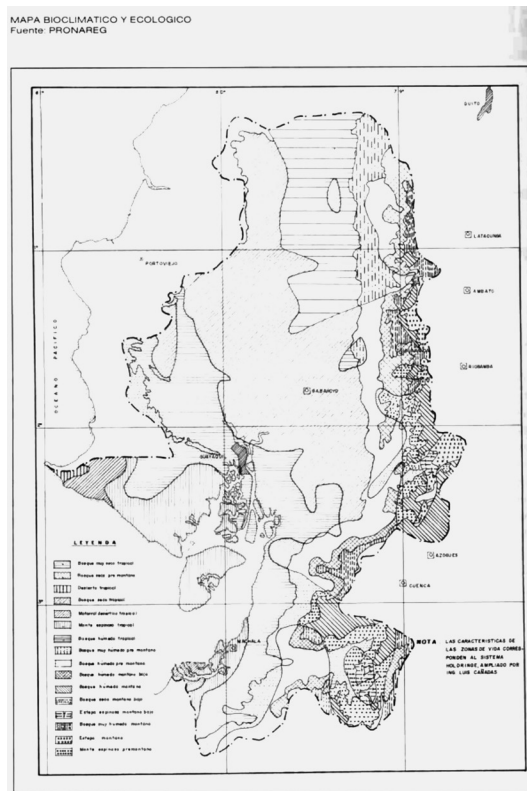
El macizo montañoso de los Andes modifica el clima y, así, la sierra tiene clima templado y frío y no corresponde realmente a lo que se denomina zona tropical; la nieve de los nevados andinos son los únicos lugares donde ella existe en el cruce de la línea equinoccial. Entre las montañas existen profundos valles que presentan clima subtropical y permiten el establecimiento de algunas patologías tropicales.

Caracterización del trópico

La zona tropical geográficamente se ubica entre el trópico de Cáncer, 23° 27' LN y el trópico de Capricornio 23°27' LS y presenta clima cálido, sin embargo esta zona tropical tiene diversos tipos de clima en cada región del mundo, de acuerdo a la influencia de varios factores como: latitud respecto a la línea ecuatorial, hacia el norte o sur; altitud sobre el nivel del mar, corrientes marinas, etc., de tal manera que es mejor definir sólo a la región donde habitamos, en este caso la costa ecuatoriana.

Región litoral o costa

Comprende la franja que se extiende entre el océano Pacífico y las estribaciones de la cordillera de Los Andes hasta una altitud de 1200 m; con 68.000 km² de extensión y políticamente esta dividida en siete provincias. Esta zona tropical es de gran importancia, pues en ella se asientan más de 7'000.000 de habitantes, con densidades poblacionales siempre superiores a 40 h/km². El clima se lo caracteriza como tropical húmedo, excepto en la zona aledaña al mar donde es seco, y también en el norte, en la provincia de Esmeraldas, donde es súper húmedo.



La precipitación pluvial anual, en promedio, es de 1.000 mm, con un período intenso de lluvias

de diciembre a abril, y la estación seca de mayo a noviembre. La época de mayor temperatura coincide con las lluvias con temperaturas máximas de 36°C y mínima de 26°C y es mal llamada invierno, y en la época seca de 30°C a 18°C. Sin embargo la media mensual de variación entre los meses más fríos y los meses más cálidos no es más de 1°C, esto es a causa de las variaciones recíprocas de máxima y mínimas temperaturas, o sea, cuando se eleva la primera también lo hace la segunda y viceversa y así se mantiene una diferencia más o menos igual, lo que hace que la temperatura sea uniforme en el transcurso del año. Es particularmente importante la ausencia del frío, factor discriminador por excelencia de animales y plantas.

Humedad: la precipitación pluvial en el clima tropical húmedo es de 1.000 a 2.000 mm anual, con dos etapas estacionales bien marcadas de precipitación abundante (diciembre-abril) y casi nula o seca (mayo-diciembre). En la parte norte puede llegar a 4.000 mm anuales. La humedad relativa del aire se mantiene en límite de 70-80% con máximo de 100% en los meses de lluvia.

La humedad y la temperatura constante permiten en el trópico la coexistencia de gran cantidad de especies animales, mamíferos e insectos, entre otros, y de vegetales que crecen de manera exuberante, formando los “nichos ecológicos” o “microhabitats” donde se mantienen microorganismos. Los insectos actúan como vectores biológicos y los mamíferos como reservorios; así un agente etiológico parasitario asegura su ciclo evolutivo y existencia. Así mismo, la fertilidad del suelo, la riqueza de productos estimulan los asentamientos humanos, con los consiguientes movimientos migratorios, además, la necesidad de trabajo y falta de educación traen consigo hacinamiento y pobreza que facilitan la transmisión y diseminación de múltiples enfermedades. La conjunción del ser humano con su hábitat, de un agente etiológico con su hábitat, de los vectores con su hábitat y de reservorios con su hábitat, y entre cada hábitat profundas interrelaciones con el otro, permiten la formación de “complejos patogénicos”, así como su estabilidad, que se traduce en la endemidad de diversas enfermedades del trópico.

El litoral es una zona surcada por numerosos ríos que forman cuencas hidrográficas de gran fertilidad; desde el norte la cuenca del río Santiago, que incluye otros dos grandes ríos, Cayapas y Onzole, con zonas de selva, cada vez más escasas por la explotación; con-

tinúa hacia el sur la cuenca del río Esmeraldas, de gran extensión y caudal. En la parte central se encuentra la cuenca del río Guayas, la más grande del continente en la vertiente del Pacífico, formada por los ríos Daule y Babahoyo y una gran cantidad de afluentes; es la de mayor desarrollo agrícola, ganadero e industrial y la de mayor densidad poblacional; en ella se asientan los grandes centros urbanos como Guayaquil con 3'000.000 de habitantes, Milagro, Babahoyo, Quevedo y otros cantones con más de 100.000 hbts. Más al sur la franja del litoral se estrecha por la proximidad de la cordillera al mar, y la profunda entrada del golfo de Guayaquil, encontrándose las cuencas de los ríos Naranjal y Jubones, de gran productividad agrícola. En las estribaciones de la cordillera, hasta 1200 msnm, se encuentran condiciones climáticas subtropicales, que condicionan enorme variedad de fauna y flora y se constituye en una de las zonas con mayor biodiversidad del continente.



■ El manglar es un importante ecosistema en la zona tropical.

En toda la costa la vegetación es exuberante, aunque las regiones de selva tropical húmeda y bosque seco tropical cada vez son menores, pues la mayor parte de la tierra ha pasado a la explotación agrícola muy variada: arroz, café, cacao, banano, frutas tropicales, maíz, caña de azúcar y grandes pastos para ganado. La fauna es extremadamente variada, pero debe destacarse la presencia de numerosos animales silvestres y domésticos así como variedad infinita de insectos, algunos transmisores de agentes biológicos entre los animales y el hombre.

Corrientes marinas: el clima de la región litoral es influenciado directamente por la presencia de las corrientes marinas: la de Humboldt que viene del sur y la del Niño que viene del norte. La corriente de Humboldt es de agua fría y evita la evaporación del agua del mar y produce aridez; viene desde Chile y a nivel del Ecuador en el cabo

Pasado gira hacia occidente y se dirige a las islas Galápagos. A la altura de las costas ecuatorianas ya no es tan fría y la profunda entrante del golfo de Guayaquil atenúan su efecto y estas tierras no son desérticas como las costas chilenas y peruanas.

La otra corriente marina proviene del norte y moviliza masas de agua caliente (25°C) lo que causa gran evaporación del agua del mar y abundante precipitación pluvial. Así la parte norte de Esmeraldas es zona tropical húmeda. La corriente el niño se acentúa en determinadas épocas, alcanzando zonas mas australes, por desplazamiento de la corriente fría de Humboldt, permaneciendo por periodos de tiempo más prolongados, causando lluvias torrenciales en todo el litoral.



■ Las costas del océano Pacífico son polos de desarrollo del trópico ecuatoriano (Manta).

Evento el Niño-oscilación del Sur (ENOS): a partir de 1925 se han presentado 12 ENOS siendo los más recientes en 1982-1983, 1986-1987 y 1996-1997, causando daños de diversa magnitud y características. No hay manera de predecir este comportamiento para prevenir y utilizar en beneficio este fenómeno natural y es casi siempre causa de desgracia y emergencia nacional. La destrucción de carreteras, infraestructura, etc. es muy grande, así como el aumento de las enfermedades tropicales e infecciosas, tal como, a partir de 1982, en que el paludismo avanzó en toda la costa ecuatoriana, acompañado del dengue, cólera, leptospirosis.

El informe de la Comisión Económica para América Latina (CEPAL) señala que, en el Ecuador, se estima el monto de daños ocasionados por el fenómeno de el Niño en 1997 – 1998 en US \$4.869 millones, en los sectores sociales (7%), pérdidas en la producción (53%), mayores costos en los servicios (29%) y gastos de emergencia (12%) . Debe destacarse que este desastre natural dejó 90.000 damnificados y ocasionó la muerte de 330 personas.

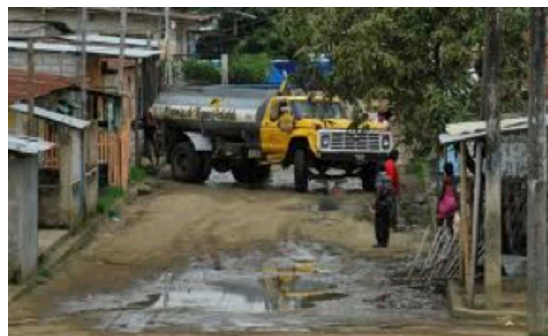


■ Evento el Niño-oscilación del Sur (ENOS)

La región amazónica

Es la otra zona tropical del Ecuador; se extiende desde las estribaciones orientales de la cordillera hacia el este, continuándose con la gran cuenca del río Amazonas. Grandes ríos como el Aguarico, Napo, Pastaza, Morona, Zamora y numerosos otros, recorren muchos kilómetros hasta desembocar en el Amazonas; la extensión territorial es de 110.000 km², dividido en 6 provincias. Es la zona menos densamente poblada, pero cada vez se incrementa el desarrollo por la migración poblacional a los yacimientos petroleros y el proceso de colonización. El clima es de selva tropical muy húmedo, con lluvia prácticamente todo el año, vegetación exuberante y gran cantidad de animales y fauna entomológica.

La región amazónica se caracteriza por presentar el clima tropical muy húmedo y súper húmedo, con más de 2.000 mm de precipitación anual y más de 250 días de lluvia, con mayores lluvias de mayo a noviembre y algo menos de diciembre a abril.



■ Falta de agua potable es un factor social determinante en varias patologías tropicales.

Microclimas

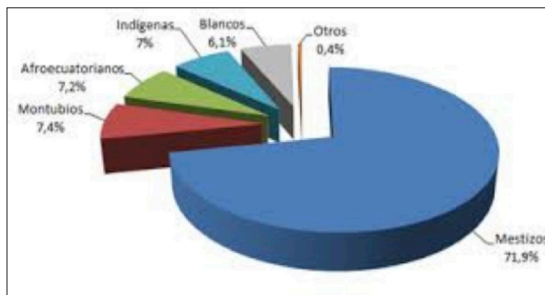
Por su situación geográfica y las características físicas del terreno a nivel del mar y, en corta distancia, altas montañas, numerosos ríos, etc.,

el Ecuador es uno de los países con mayor cantidad de microclimas, que a veces se presentan con diferencia de pocos kilómetros entre uno y otro. Estos microclimas permiten el desarrollo de seres vivos diversos y por eso el Ecuador es uno de los países con mayor biodiversidad en el mundo.

La población en el Ecuador

Según el censo de 2011 el total de habitantes en el Ecuador fue de 14.483.499, población urbana de 9.090.786 y rural de 5.392.713. La tasa de crecimiento que era una de las más altas de América Latina, especialmente en la década 60 – 70 con 3,2%, actualmente ha descendido a 1,96% (19,6 por mil). A pesar del descenso, se mantiene el incremento poblacional que trae como consecuencia falta de recursos para mantener un nivel de vida con alimentación, vivienda, educación, etc., adecuados. Además, hay una importante disminución de la tasa de mortalidad. En resumen, el efecto combinado de alta tasa de natalidad y disminución de tasa de mortalidad ha contribuido al aumento de la tasa de crecimiento poblacional.

Distribución de la población según reconocimiento étnico



Fuente INEC

Habitan zonas tropicales (costa y amazonía) más de 8.0 millones de personas, cifra en realidad mucho mayor, pues parte de las provincias serranas extienden su territorio en pleno trópico, como Echandía de Bolívar, La Maná de Cotopaxi, el sector de Bucay perteneciente a Chimborazo, zonas de Cañar, Azuay y Loja, sectores con una rica patología tropical. Viven, en total, bajo condiciones tropicales casi 9.0 millones de ecuatorianos (61%).

El proceso migratorio del campo a la ciudad ha influido notablemente en el crecimiento de los centros poblados mayores, especialmente Guayaquil y Quito, con creación de grandes barrios marginales donde se hacían miles de habitantes en condiciones precarias de vivienda, saneamiento básico, pobreza, educación, etc. Todo esto acarrea graves problemas administrativos pues los organismos municipales no pueden satisfacer las demandas de los nuevos moradores y la calidad de atención a la ciudad disminuye considerablemente. Estas migraciones permiten la movilización e instalación de patologías al transportar vectores e incrementar población no inmune, así como introducir cambios en la fauna y flora. Debemos destacar las alteraciones psicológicas de frustración, desamparo, violencia, etc. El flujo migratorio global es mayor de la sierra hacia la costa, pero mayor hacia la provincia del Guayas, considerándose que en 40 años el Ecuador de un país rural-serrano se ha convertido en urbano-costeño.

La urbanización trae también como consecuencia negativa el abandono de los campos y la disminución de la producción agrícola y ganadera.

La vivienda en el trópico

La vivienda humana tiene estrecha vinculación con la presencia y mantenimiento de enfermedades tropicales, especialmente aquellas que se constituyen en biotopos ideales para reservorios animales, vectores y transmisores, así como la transmisión interhumana.

En los centros urbanos los grandes edificios de concreto y hierro, casas confortables con todos los servicios básicos, construidas técnicamente, se combinan con las viviendas pobres, sin agua potable ni alcantarillado, construcciones de caña, de una sola habitación y en general en condiciones deplorables. En el área rural la vivienda pobre es de construcción de caña y madera, sin servicios básicos. El proceso migratorio trae la instalación de viviendas de tipo rural en las áreas periféricas de las ciudades, produciéndose grandes asentamientos humanos en terrenos no propios sino tomados por "invasiones".

Tasa de natalidad en el Ecuador (nacimientos por 1000 habitantes)

Country	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Ecuador	26,51	25,99	25,47	24,94	23,18	22,67	22,29	21,91	21,54	20,77	20,32	19,96	19,6

La vivienda no es sólo el lugar físico de construcción sino el lugar de concentración de otros elementos sociales. Por lo tanto lo más importante es establecer las razones sociales y humanas que llevan, en los sectores más pobres a optar por este tipo de construcción. A manera de hipótesis podemos señalar que un habitante podría tener condiciones económicas para construir una vivienda mejor que la que tiene, pero ¿porqué no lo hace? Las respuestas son variadas: inseguridad en la tenencia de la tierra, inseguridad en la formación del núcleo familiar, incertidumbre en su estadía a largo plazo, una tradición mantenida, una costumbre establecida, o simplemente comodidad y quemimportismo. En definitiva el estudio de las características de la vivienda es más social que físico.



■ Vivienda tropical que se observa la falta de protección.

Continuando con los ejemplos: los asentamientos recientes (invasiones), con casas precarias pero individuales, reflejan la forma de ser del habitante tropical y más aún del poblador rural, que mantiene su privacidad con un espacio libre a su alrededor aunque sea pequeño. Con el paso del tiempo, el crecimiento poblacional de la comunidad, el aumento del núcleo familiar con el incremento de otros miembros tales como nueras, nietos, sobrinos, etc., esta individualidad se va perdiendo paulatinamente y la vivienda se va transformando hasta llegar a reunir las condiciones adecuadas para que se establezca, por ejemplo, el nicho ecológico del *Triatoma dimidiata*.

La provisión de los servicios básicos como agua potable, alcantarillado, recolección de basura, entre otros, ha mejorado de manera notable en el Ecuador, lo que facilita el control de muchas patologías infecciosas, entre ellas las tropicales.



■ Característica de la vivienda rural tropical.

Alimentación

El trópico es una región que produce alimentos en gran abundancia y variedad. Todo crece en las tierras fértiles de los valles de los ríos Santiago, Esmeraldas, que decir del Guayas y tantos otros sistemas hidrográficos; el océano cercano y los ríos con amplio caudal brindan una rica variedad de peces; el ganado y aves comestibles se crían con enorme facilidad. Esta riqueza del suelo contrasta enormemente con la ingestión alimenticia de grandes masas poblacionales. Los datos de investigación muestran que la leche, carne, pescado y huevos son ingeridos regularmente por la minoría de habitantes de las zonas más pobres. En este caso la alimentación básica es el arroz, el maduro o el verde y alguna agua aromática azucarada.



■ Interior de una vivienda de bajos recursos.

Es lógico que el factor alimentación esté vinculado estrechamente al factor económico, pues aunque haya alimentos disponibles, éstos no están al alcance de los trabajadores por su alto precio. Sin embargo también influye el factor educacional en materia alimentaria, muchas veces se prefiere tomar una gaseosa antes que un vaso de leche, o comprar un dulce antes que una proteína.

La subnutrición y peor aún la desnutrición deja un marcado deterioro en el desarrollo físico e intelectual principalmente cuando ocurre antes de los dos años de edad. En niños mayores incide en la escolaridad y en los adultos en la disminución de su capacidad de trabajo. Además hace al individuo fácil presa de infecciones parasitarias y otras enfermedades.

La patología tropical y la desnutrición están estrechamente ligadas, las cuales a su vez son índice de pobreza y marginación. No es posible desaparecer la una mientras la otra se mantenga.



■ Guayaquil ejemplo de desarrollo urbano tropical.

NOCIONES DE EPIDEMIOLOGÍA

Telmo Fernández Ronquillo ■

La epidemiología es la ciencia que estudia las enfermedades en la población, así como los factores determinantes para su presencia; en otros términos, la epidemiología establece las causas para el desarrollo de una patología en un grupo humano. La finalidad principal del estudio epidemiológico es encontrar el punto más vulnerable de un ciclo infeccioso para implementar métodos efectivos de prevención y control. La epidemiología establece la presencia habitual, o endemia, de una enfermedad o un agente infeccioso en una población y el aumento en número superior de casos esperados, en determinado período de tiempo, lo que se denomina epidemia.

Índices de medida

Para cuantificar un problema de salud es necesario medir la enfermedad, en relación con la población general y en un período de tiempo determinado. La relación que se obtiene se denomina índice o tasa. Existen varias tasas, entre las más utilizadas:

Tasas de incidencia: Es el número de casos nuevos en una población establecida en un período de tiempo.

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\text{número de casos nuevos}}{\text{número total de personas}} \times 100$$

Tasas de prevalencia:

Es el número de personas que sufren la enfermedad en un momento dado. En las enfermedades crónicas, por ejemplo paracoccidiodomicosis, es el número acumulativo de personas que están enfermas desde tiempo atrás en una comunidad. En este caso el número de casos aumentará y la prevalencia será relativamente grande con relación a la incidencia. En el ejemplo propuesto la prevalencia en el Ecuador es de 400 casos mientras la incidencia anual es de 18 nuevos enfermos.

$$\text{tasa de prevalencia} = \frac{\text{número de casos (nuevos más anteriores)}}{\text{número total de personas}} \times 100$$

El factor (K) se refiere a expresar la tasa multiplicada por 100 (porcentaje) 1.000 ó 10.000, etc., tratando siempre de obtener una cifra entera antes que decimal. (0,01% es igual a 1 x 10.000). Es

de primordial importancia dejar bien claro a que población pertenece estos índices (general, escolares, adolescentes, grupos etarios, etc.) y a que período de tiempo se refiere (día, semana, anual, quinquenal, etc).

Tasa de morbilidad

Las tasas de incidencia y prevalencia son medidas de morbilidad o sea de enfermedad. Miden cuantas personas se enferman sean como casos nuevos (incidencia) o como casos acumulados o que sufren la enfermedad (prevalencia). Cuando estas tasas se refieren al número de fallecidos por una enfermedad dada se tiene el índice de mortalidad.

$$\text{Tasa de mortalidad} = \frac{\text{número de fallecidos}}{\text{población total}} \times (k)$$

Cuando ocurre un elevado número de casos, en lugares definidos, circunscritos, se denomina tasa de ataque.

$$\text{Tasa de ataque} = \frac{\text{número de enfermos}}{\text{número de expuestos}} \times (k)$$

Para los estudios epidemiológicos se varía estas tasas de acuerdo a la necesidad. Algunos índices más utilizados en la salud pública son:

$$\text{Tasa de natalidad} = \frac{\text{número anual de nacidos vivos}}{\text{población general}} \times (k)$$

$$\text{Índice de mortalidad} = \frac{\text{número anual de muertes}}{\text{población general}} \times 1000$$

$$\text{Mortalidad por edad} = \frac{\text{número anual de fallecidos por grupo}}{\text{población del grupo etario en estudio}} \times (k)$$

$$\text{Mortalidad por causa específica} = \frac{\text{Nº de defunciones directas por causa en estudio}}{\text{población general}} \times (k)$$

$$\text{Tasa de letalidad} = \frac{\text{número de fallecidos}}{\text{número de enfermos}} \times (k)$$

Expectativa de vida: Es el número promedio de años que podría vivir una persona dentro de una comunidad. Se calcula en base de tablas demográficas de vida, elaboradas con índice de mortalidad específicas de edad. Es un índice muy importante para señalar el grado de desarrollo de una población.

Otros índices para medir el estado de salud y bienestar utilizados regularmente son el ingreso per cápita, producción de la tierra, relación de números de médicos por personas, ingesta de proteínas, disponibilidad y distribución de alimentos, ocupación de las personas, índice de desempleo, etc.

En general, con las medidas a través de tasas, la epidemiología identifica grupos de poblaciones con altos índices de enfermedad, y colabora en el descubrimiento de las causas que hacen que la patología se presente en un sector y no en otro.

Epidemiología de las enfermedades tropicales

Para estudiar la epidemiología de enfermedades tropicales debe tenerse presente varias particularidades como son la relación huésped-parásito, la influencia del medio, los mecanismos de transmisión, los factores socioeconómicos y los factores inherentes al propio huésped (hombre). Los factores físicos, como clima, humedad y temperatura ya fueron caracterizados en el capítulo anterior, así como los factores biológicos, inherentes a fauna y flora.

Los aspectos socio-económicos son particularmente determinantes en la presencia de estas enfermedades. El habitante del trópico es un individuo con características propias, alegre y despreocupado, no se rige por normas estrictas de conducta y acepta nuevas situaciones con relativa facilidad, lo cual ha sido interpretado en muchos casos como “quemeimportismo”. El habitante del agro no cuida con estricto celo su salud, sino que sintiéndose “fuerte” frente al ambiente, con el cual se identifica plenamente, no toma las precauciones debidas y es fácil presa de enfermedades infecto-contagiosas. Los moradores tropicales gustan mucho de la libertad en relación a la vestimenta, al trabajar con el torso desnudo o utilizar ropas muy ligeras que los exponen a las picaduras de numerosos insectos, así como fácilmente se despoja del calzado, y es presa fácil de *Necator americanus* y otros parásitos.

El hombre tropical es abierto y amigable, acepta la migraciones sin problemas de convivencia social ni política, y gusta vivir en paz y armonía; así los grandes centros urbanos reciben una gran cantidad de nuevos pobladores lo cual trae consigo la formación de amplios centros marginales, sin infraestructura de salud, viviendo en casas precarias y transportando enfermedades desde la zona rural a la urbana. Sin embargo la tenacidad del hombre tropical y la asimilación de las costumbres de los otros pobladores poco a poco van transfor-

mando las áreas tropicales y así crecen los grandes centros urbanos, motor de la economía de varios países. Un ejemplo palpable en el Ecuador es Guayaquil, ciudad eminentemente tropical, con grandes recursos naturales y enorme productividad, industrial y comercial.

Relación huésped - parásito

Se denomina huésped a la persona o animal que en circunstancias naturales permite la subsistencia, la reproducción o el alojamiento de un agente parásito. En esta ocasión tomaremos el término parásito para designar a cualquier ser viviente que necesite nutrirse de sustancias que le son útiles al huésped, causándole, por lo tanto, algún tipo de daño; esta definición no hace distinción si el agente es virus, rickettsia, bacteria, hongo, protozoario, helminto o artrópodo.

El huésped definitivo es el que alberga un parásito en su estado adulto (sexualmente maduro), o en donde se cumple la fase sexual de los protozoarios. En los casos de microorganismos que no tienen fase sexual, el huésped definitivo será aquel que naturalmente lo alberga, independientemente si sufre o no la enfermedad. El huésped intermediario es aquel que alberga el parásito en su etapa embrionaria (sexualmente inmaduro) o se realiza en él la reproducción asexual.

Un huésped accidental es aquel que recibe un parásito que no es habitual en él y generalmente no es útil para la transmisión del microorganismo. Tal es el caso de las zoonosis, enfermedades propias de los animales que llegan al hombre; un ejemplo claro es la leishmaniosis tegumentaria, en la que el ser humano se enferma al penetrar en el nicho selvático donde se realiza el ciclo entre mamíferos y el insecto *Lutzomyia*, el hombre sale del nicho y no contribuye a infectar nuevos insectos.

El término portador designa a una persona o animal infectados que no presenta signos ni síntomas de la enfermedad, pero mantiene vivo al agente infeccioso y puede ser fuente de infección. El hombre es portador de varios agentes como la *Salmonella typhi*, *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides*, etc. Reservorio es cualquier ser humano, animal, planta, suelo o materia inanimada, donde normalmente vive y se multiplica un agente infeccioso y a partir de este lugar se transmite a un huésped susceptible. El término se hace sinónimo con portador de algunas infecciones humanas, prefiriéndose, en estos casos, esta denominación al de reservorio.

Los parásitos pueden ser obligatorios cuando no tienen más alternativa que la vida parasitaria y facultativos cuando pueden alternar el parasitismo con la vida libre. También pueden ser parásitos permanentes cuando son parásitos durante toda su vida y temporales cuando ejercen acción parasitaria sólo al tomar alimento.

Infeción

La infección es la entrada y la multiplicación de un agente infeccioso dentro de un huésped. La propiedad de este agente de alojarse y reproducirse en este huésped se denomina infectividad (I), es variable para cada agente, siendo, por lo regular, los más infectantes los virus (dengue, sarampión) pues se instalan en casi todos los expuestos, mientras que el bacilo de Hansen tiene muy poca infectividad. La patogenicidad (P), se refiere a la capacidad del parásito de producir enfermedad, es decir de manifestarse con signos y síntomas. La virulencia (V), es la propiedad de producir cuadros graves o fatales. Estas propiedades son inherentes a cada agente etiológico, pero también se hacen las correlaciones con la competencia inmune del huésped.

También intervienen otros factores como cantidad de inóculo, así como la capacidad de inducir una repuesta inmune (inmunogenicidad o antigenicidad) que conferirá al huésped una inmunidad total, parcial, concomitante o ninguna repuesta protectora. La infección tiene entonces un espectro de presentación desde infecciones subclínicas o inaparentes así como manifestaciones clínicas, leves, moderadas y graves. En Los esquemas siguientes se grafican diferentes presentaciones de varias infecciones de acuerdo a la virulencia y patogenicidad del agente infeccioso.

Cadena de transmisión

Los agentes infecciosos para mantener la supervivencia de su especie deben transmitirse de un huésped infectado a un huésped susceptible, para lo cual debe asegurarse una cadena de elementos que faciliten esta propagación. Básicamente esta cadena consta de tres eslabones importantes: fuente de infección, mecanismo de transmisión y huésped susceptible.

Fuente de infección

Es la persona, animal u objeto inanimado que continuamente provee las formas evolutivas capaces de transmitirse a otro huésped, de un agente etiológico. Las fuentes de infección más impor-

tantes son aquellas que mantienen el parásito en un estado de equilibrio biológico, que no delatan su presencia, como el caso de los portadores. No deben confundirse en ciertos casos con los mecanismos de transmisión, donde el parásito está de paso, sin tener ninguna actividad biológica, sino una espera pasiva para ser tomados por otro huésped.

Modos de transmisión

Son diversos mecanismos o vehículos que transportan al agente de un huésped a otro, que sale del huésped infectado a través de una puerta de salida natural. Los modos de transmisión se agrupan en dos categorías básicas:

La transmisión directa: se cumple por el contacto inmediato entre el huésped infectante y el susceptible, como las relaciones sexuales, el acto del beso, las gotillas del flügge al toser o estornudar, mordeduras, contactos de piel enferma con la sana.

La transmisión indirecta: se produce cuando las formas infectantes son transportadas por diferentes medios mecánicos (fómites) o por vectores. Los fómites son prendas de vestir, ropa de cama, objetos de uso personal, suelo de baños, alimentos, jeringuillas, polvo, medicamentos, etc. Los vectores son generalmente insectos de varias especies que llevan el agente etiológico de un sitio a otro, de manera mecánica o biológica. El transporte mecánico es por simple contaminación del cuerpo, patas, intestino, con formas evolutivas que no tienen ninguna actividad biológica en ellos, sino tan sólo son transportados y depositados en sus nuevos lugares; el ser humano puede actuar así por sus manos contaminadas y malos hábitos higiénicos. Para los hongos patógenos el elemento vehiculizador por excelencia es el aire, al levantar el polvo del nicho ecológico, con esporas que son inhaladas. En el vector biológico el agente etiológico cumple una parte de su evolución en el insecto, el cual a su vez lo pone en contacto con el nuevo huésped, como ejemplos tenemos el mosquito *Anopheles* en el paludismo, el *Triatoma* en la tripanosomosis y la *Lutzomyia* en la leishmaniosis.

Huésped susceptible

El huésped receptor de la forma infectante debe ser susceptible al agente biológico, pues los resistentes oponen barreras que impiden la instalación del parásito. Cada microorganismo tiene una puerta de entrada al huésped: vía digestiva

(helmintos intestinales), inhalatoria (hongos), picadura de insectos (*Plasmodium*), deyecciones de insectos (*T. Cruzi*), aparato genital (*T. vaginalis*).

Períodos parasitológicos: El parásito o agente etiológico al alcanzar al ser humano, pone de inmediato en juego sus mecanismos de adaptación, que se caracterizan en tres períodos: 1.- prepatente, 2.- patente y 3.- postpatente.

Período prepatente, es el tiempo de cambios morfológicos y metabólicos que ocurren en el microorganismo para adaptarse a este nuevo medio, que incluye un proceso de reproducción hasta alcanzar un alto número de nuevas formas evolutivas, y preparación para su localización en los órganos de ataque. Al realizar exámenes para detectar su presencia estos dan como resultado negativo y en las pruebas serológicas habitualmente es llamado “período ventana”, pues no hay aún producción de anticuerpos.

Período patente, se caracteriza porque al realizar exámenes para demostrar la presencia del parásito, sean directos e indirectos, están positivos. Es el período invasivo con localización del agente en los órganos de ataque.

Período postpatente, es la desaparición del agente etiológico por acción de las defensas y la instauración de la “secuela serológica”, como recuerdo de la invasión. Cabe señalar que en varios casos se llega al estado de equilibrio inmune, en que el parásito sigue presente, aunque generalmente en bajas cantidades.

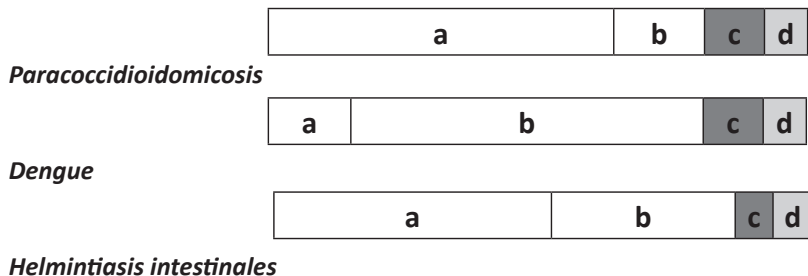
Períodos clínicos: La infección en el ser humano tiene un curso clínico que comprende básicamente: 1.- Período de incubación, 2.- Período de estado, 3.- Período de convalecencia.

Período de incubación: Comprende desde el momento de la entrada del agente biológico hasta la presentación de las primeras manifestaciones clínicas; generalmente tiene curso asintomático o subclínico y está relacionado con el período prepatente. También se está iniciando la respuesta inmune con la presentación del antígeno y el clonaje celular.

Período de estado: Se inicia con los signos y síntomas propios de cada enfermedad, aunque puede cursar de manera asintomática u oligosintomática. La gravedad de los síntomas permite clasificar los cuadros en leves, moderados graves y aún mortales. Las manifestaciones también pueden ser por afecciones agudas o crónicas y tienen características particulares de acuerdo a la respuesta inmune del huésped. Este período se relaciona con la activación de la respuesta inmune y la presencia de los mecanismos inmunitarios humorales (anticuerpos) y celulares.

Período de convalecencia: Es la recuperación del individuo y el control del parásito. La recuperación no implica necesariamente la eliminación del parásito sino que puede darse un estado de equilibrio como en los portadores. Otras manifestaciones de la enfermedad, por ejemplo, secuelas, es frecuente que se presenten: cicatrices en la piel (lepra), fibrosis pulmonar (paracoccidioidomycosis).

Espectro de enfermedades infecciosas según su Infectividad (I), patogenicidad (P) y virulencia (V)



a = asintomática b= moderada c=grave d= fatal

$$I = a + b + c + d \qquad P = \frac{b+c+d}{a+b+c+d} \qquad V = c + d$$

NOCIONES DE INMUNOLOGÍA

Telmo Fernández Ronquillo ■

El sistema inmune tiene la función de defensa del organismo contra la invasión de otros seres vivos exteriores. Los mecanismos que actúan en esta defensa son múltiples, pero se agrupan en dos clases:

1. Mecanismos innatos (naturales) de inmunidad o inespecíficos
2. Mecanismos adaptativos (adquiridos) o específicos

Mecanismos innatos de defensa

Denominados también inespecíficos, de inmunidad natural o resistencia natural. Comprenden un conjunto de barreras defensivas que impiden la penetración de cualquier agente extraño; sin duda alguna, son los más efectivos en términos cuantitativos de defensa si consideramos que nos rodean una incontable cantidad de microorganismos (bacterias, hongos, virus, protozoarios) que no pueden vencer estas barreras. Pueden denominárselos como la primera línea de defensa. Los principales órganos que realizan ésta defensa son:

Piel: pocos son los microorganismos que pueden atravesar las diversas capas de la piel intacta, sin embargo no es como barrera inerte que ejerce la piel su defensa, sino como entidad activa a través de procesos físico-químicos antimicrobianos. El PH 5 y el sudor son dos ejemplos de elementos que eliminan una gran cantidad de gérmenes, algunos de ellos reconocidos patógenos como *Streptococos*, *Proteus*, *E. coli* y algunos Protozoarios. Es importante anotar que la piel tiene su flora bacteriana "propia" o residente, principalmente compuesta de Estafilococos, gérmenes potencialmente patógenos, y otros conocidos saprofitos.

Mucosas: todas las membranas mucosas que recubren las cavidades en directa comunicación con el exterior tienen mecanismos efectivos de eliminación de microorganismos dependiendo de la mucosa en estudio.

A nivel de la mucosa nasal, la constitución anatómica de los cornetes permite atrapar sobre la mucosa húmeda la mayor cantidad de partículas

conducidas por el aire que posteriormente serán eliminadas por el mucus; otras partículas se adhieren a la mucosa de la faringe; a nivel de la laringe y árbol bronquial, células ciliadas y secretoras de mucus detienen y expulsan otras partículas, de esta manera alcanzan a llegar al alvéolo partículas muy pequeñas (de $-5 \mu\text{m}$) y muy livianas. Reflejos eficientes para la expulsión de partículas son la tos y el estornudo.

En el tracto digestivo se secretan abundantes líquidos microbicidas como son la saliva, la bilis, el jugo gástrico, el intestinal, etc. La mucosa gástrica constituye una barrera muy efectiva, tanto por la acción del ácido clorhídrico sobre los microorganismos como por el PH ácido de 1,2.

La constitución anatómica de la mucosa vaginal, la producción de ácido láctico y el glucógeno del endometrio defienden el tracto genital femenino, señalando que todos estos factores son hormono-dependientes. La integridad funcional y anatómica del tracto urinario y su mucosa es fundamental para evitar infecciones.

Otros mecanismos también significativos son el peristaltismo intestinal, las acciones de enzimas bactericidas (lisozima) y la integridad de la flora bacteriana (antagonismo bacteriano). Un factor muy importante es la secreción a nivel de las mucosas de Inmunoglobulina A, tanto inespecífica así como anticuerpo – específica; se secreta en la mucosa tráqueo bronquial, saliva, leche materna, tracto génito urinario e intestinal. A nivel de los alvéolos pulmonares, macrófagos situados en la pared, fagocitan partículas pequeñas; luego caen en la luz y a través de las secreciones, son expulsados junto con el cuerpo extraño.

Una segunda línea de defensa entra en actividad cuando el agente se pone propiamente en contacto con los tejidos, estos mecanismos impiden la instalación y reproducción del parásito. La temperatura corporal, el potencial redox, el PH, son factores físicos químicos importantes para detener microorganismos que no tienen capacidad de adaptarse a estas condiciones. La activación del complemento por la vía alterna y la inflamación son respuestas muy efectivas.

Cuando estos mecanismos no son suficientes intervienen las células fagocitarias, sistema fagocítico-mononuclear: macrófagos y polimorfonucleares. Los macrófagos se encuentran distribuidos en todo el organismo formando una extensa red en cada órgano: comprenden los monocitos en la sangre, en el tejido linfoide, hígado (Kupffer), pulmón (alveolares), cerebro (neuroglia), bazo, médula ósea; además los macrófagos especiales llamados células presentadoras de antígenos (CPA), iniciadoras de la activación del sistema inmune.

Mecanismos adaptativos (adquiridos) o específicos

Activación del sistema inmune: Las CPA degradan el microorganismo, separándolo en sus determinantes antigénicos y estos determinantes son situados en la membrana de la CPA y son presentados a los linfocitos T. Este es el momento de inicio de la respuesta inmune adaptativa o específica, y es la única vía para la activación de sistema inmune. En el momento del 1) reconocimiento por el linfocito T, se desencadenan múltiples eventos, con producción de sustancias llamadas interleuquinas, linfoquinas e interferón, que llevan a 2) la multiplicación de los linfocitos T y B activados; el proceso termina 3) con la producción final de los mecanismos capaces de destruir el agente infeccioso que dio origen a la activación.

Para comprender todo el proceso es preciso conocer: 1) La anatomía u órganos participantes, 2) Las células que intervienen: macrófagos y linfocitos y 3) El proceso de la activación (fisiología)

Anatomía del sistema inmune

El sistema inmune está distribuido en una serie de órganos y tejidos, cada uno con una función específica; el común denominador en todos los órganos es la presencia de linfocitos y por eso se lo conoce también como tejido linfoide. Forman parte de este sistema la médula ósea, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos que incluyen adenoides, amígdalas faríngeas, así como las placas de Peyer del intestino delgado.

Médula ósea: contiene las células madres pluripotenciales que dan origen a varias líneas celulares, entre ellas, la linfoide y los fagocitos (macrófagos, monocitos y polimorfonucleares). En la médula ósea también se produce la diferenciación de los linfocitos B.

Timo: es un pequeño órgano situado en el mediastino anterior, protegido por el esternón. Tiene estructura reticular, dividido en folículos que constituyen la unidad funcional; cada folículo presenta un córtex o capa externa y la médula. La médula contiene los linfocitos T diferenciados.

Ganglios linfáticos: Forman una extensa red distribuida en todo el cuerpo, comunicándose entre sí por los vasos linfáticos hasta recoger la linfa en el conducto torácico. Cada ganglio presenta una zona cortical externa donde se agrupan los linfocitos B, una zona paracortical media con los linfocitos T y gran cantidad de CPA y la zona medular más interna, se agrupan las células plasmáticas que son las productoras de anticuerpos originadas de los linfocitos B. A nivel del hilio cada ganglio presenta una arteria, una vena y un vaso linfático eferente, mientras que los vasos linfáticos aferentes llegan al ganglio por la cápsula externa ganglionar y se ramifican penetrando al interior hasta la médula.

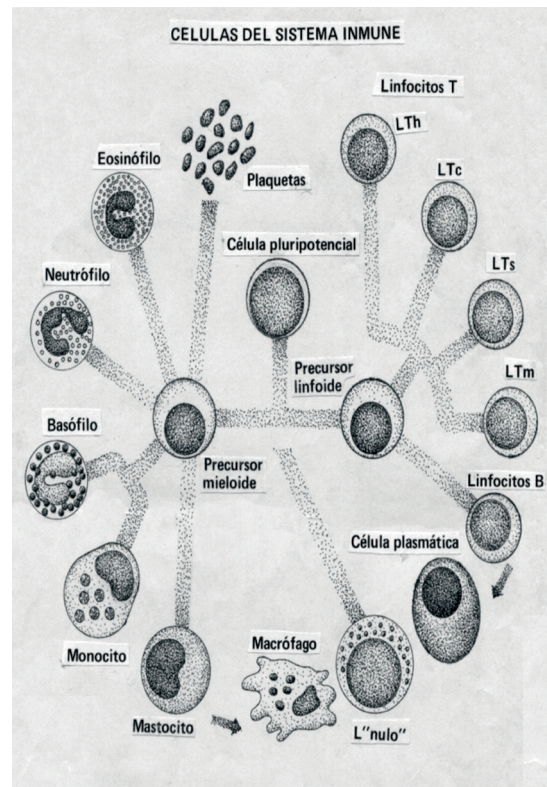
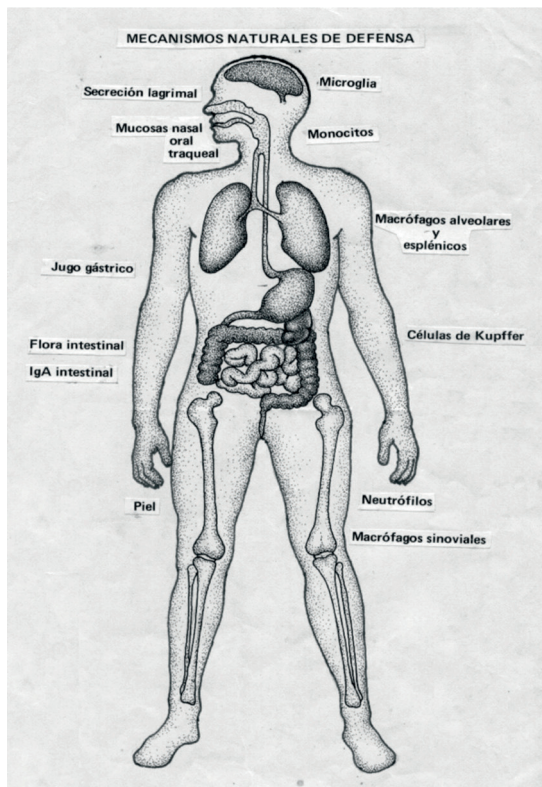
Bazo: está situado en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, sobre la pared posterior en contacto con el diafragma. Al corte presenta dos zonas: la pulpa roja y la pulpa blanca, zona que contiene los linfocitos; los linfocitos T se agrupan alrededor de la arteriola central y por fuera de la misma los linfocitos B.

Amígdalas, adenoides y placas de Peyer: son acumulaciones de linfocitos asociados a las mucosas faríngea e intestinal y juegan un papel muy importante en la secreción de IgA y la respuesta inmune local. Otras mucosas, como el árbol bronquial, también tienen este tipo de tejido de manera diseminada.

Células del Sistema Inmune

Todas las células que intervienen en el sistema inmune tienen un origen común en la célula pluripotencial (stem cell) que se encuentra en la médula ósea. Las células que participan en la respuesta inmune son: 1.- Linfocitos, 2.- Macrófagos/Monocitos.

Linfocitos: miden de 6 a 12 μm de diámetro, poseen un gran núcleo y escaso citoplasma donde pueden observarse gránulos azurófilos; representan el 25-30% de las células blancas sanguíneas en el adulto normal, mientras en el niño pueden alcanzar hasta 60-65% en condiciones normales. Los linfocitos se organizan en grandes cantidades a nivel del tejido linfoide: timo, bazo,



ganglios, etc. Morfológicamente son semejantes pero existen tres poblaciones estructural y funcionalmente diferentes: linfocitos B, linfocitos T y linfocitos “Nulos” (no B no T).

Linfocitos B, deben su nombre a que en las aves se diferencian en un órgano especial llamado Bursa de Fabricius. En el ser humano esta población se origina y diferencia a nivel de la médula ósea, son transportados por la sangre a los ganglios linfáticos, bazo, placas de Peyer donde se organizan en los folículos y centros germinativos. La función de los linfocitos B es la producción de anticuerpos (inmunidad humoral) primero son estimulados, se multiplican y dan origen a las células plasmáticas que secretan los anticuerpos, inmunoglobinas de tipo G o M cuya estructura y función es descrita más adelante.

Linfocitos T, se originan en la médula pero se diferencian en el timo, de ahí su nombre, y luego se organizan en la zona paracortical de los ganglios linfáticos, en el bazo y otros tejidos linfoides, siempre asociados a macrófagos o células dendríticas presentadoras de antígeno (CPA).

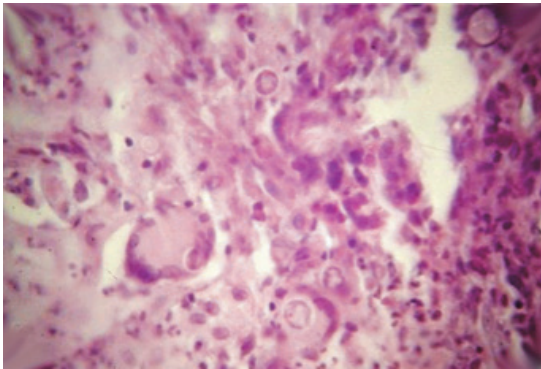
De acuerdo a su función se han identificado varias poblaciones de linfocitos T, los colaboradores o helper (LTh) que estimulan al linfocito B, a macrófagos y a linfocitos T citotóxicos, entre

otras acciones. El LTh ejerce su función a través de la secreción de varias sustancias llamadas linfoquinas, de las cuales la más importante es la interleuquina 2 (IL2). Los linfocitos T citotóxicos (LTc) deben su nombre a la capacidad de destruir células por ejemplo las infectadas por virus. Linfocitos T supresores (LTs) cuya función primordial es controlar que la respuesta inmune sea apropiada en términos cuantitativos, deteniendo la misma en el momento adecuado.

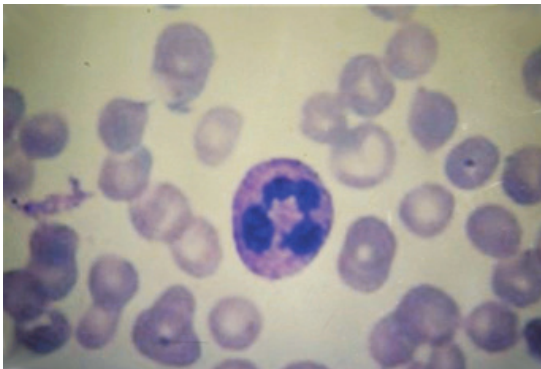
Linfocitos “nulos”, presentan características que los acercan a los linfocitos T y comparten características de macrófagos. No se conoce con exactitud su origen y función, pero se sitúan como células citotóxicas naturales (natural killer, NK) que destruyen células tumorales y las infectadas por virus; también intervienen en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediadas por células (DACC) ó sea fijan los anticuerpos sobre su membrana y el linfocito así “armado” destruye células infectadas por virus; la eliminación celular es específica de los anticuerpos, más no del linfocito.

Macrófagos: La morfología de los macrófagos es variada, dependiendo de su localización, su estado de actividad y el grado de fagocitosis. Su distribución es amplia formando una verdadera

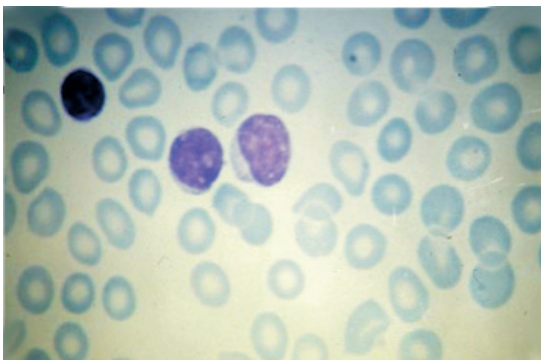
red fagocitaria en todo el organismo: sistema fagocítico monocitario, que comprenden las células de Kupffer en el hígado, macrófagos alveolares del pulmón, macrófagos de los sinus ganglionarios, células esplénicas, microglia del sistema nervioso, macrófagos de las serosas (pleural, peritoneal, sinovial), células del riñón; los monocitos de la sangre circulante también forman parte de esta red, ellos pasan a los tejidos donde son requeridos y se transforman en macrófagos tisulares. La función primordial de los macrófagos es la fagocitosis, mecanismo que comprende la ingestión de un microorganismo y su destrucción en el citoplasma.



■ Macrófagos tisulares.



■ Neutrófilo.



■ Linfocitos.

Debemos diferenciar dos tipos de macrófagos: 1.- Los llamados “profesionales” cuya función se limita a la destrucción del organismo, y 2.- los macrófagos que procesan el antígeno en su interior, luego expresan los determinantes antigénicos sobre la membrana celular los presentan al linfocito T, iniciando así la cadena de la respuesta inmune son las células presentadoras de antígeno; estas CPA se encuentran en mayor número en la piel, ganglios linfáticos, bazo y timo.

Los macrófagos, son también células secretoras, principalmente de interleuquina1 (IL1) sustancia clave en la estimulación de los linfocitos T, luego de presentarles el antígeno. Los macrófagos no sólo inician la respuesta inmune, también la finalizan como macrófagos activados específicos, es decir, capaces de fagocitar un solo tipo de microorganismo pero de manera mucho más eficaz.

Marcadores de membrana: Las células del sistema inmune (LB, LT y macrófagos), presentan sobre su membrana citoplasmática diversas proteínas características de cada una, denominadas “marcadores” por su utilidad en la identificación de la célula; en realidad son receptores que permiten el reconocimiento del antígeno específico o de una sustancia estimulante como linfoquinas, anticuerpos, complemento, etc. El LB presenta sobre su superficie receptores para anticuerpos del tipo IgM e IgD, y los linfocitos del intestino para IgA. Estos receptores de superficie no suelen presentarse permanentemente sino que se expresan según diversas etapas de la evolución (linfoblastos y linfocitos, macrófagos activados o no) o de acuerdo a estímulos recibidos (receptores de IL2 y otras linfoquinas).

Circulación linfocitaria: los linfocitos adquieren su estado de maduración cuando poseen los receptores para reconocer un antígeno determinado. Este proceso ocurre con los linfocitos T en el timo y en la médula ósea con los linfocitos B; posteriormente los linfocitos deben ir a los tejidos linfáticos periféricos: ganglios, amígdalas, placas de Peyer, donde existen las condiciones necesarias para generar la respuesta inmune, especialmente las de colaboración celular. Las células en el tejido linfático forman grupos entre sí, pero en estrecha interrelación: LB, LT y macrófagos (CPA).

Sin embargo los linfocitos no permanecen estáticos en el tejido periférico sino que existe un intenso tráfico a través de la circulación sanguínea. La recirculación linfocitaria comprende cuatro etapas:

- La distribución de los linfocitos por el torrente sanguíneo: en el adulto normal los linfocitos T son el 60-80% de los linfocitos circulantes, los linfocitos B son del 5 al 15% y los llamados “nulos” son 10 – 15%.
- La fase de atravesar el endotelio vascular, que se realiza en las vénulas post capilares de los nódulos linfáticos y placas de Peyer; los linfocitos pasan entre las uniones celulares y luego la membrana basal para llegar al intersticio. En el bazo este paso se realiza en la zona de los capilares de la arteriola central.
- La localización de los LB y los LT en los diversos sectores: en el ganglio los LB se sitúan en el córtex, y en el paracórtex los LT. En el bazo los LT están alrededor de la arteria central y los LB en folículos por fuera de la arteriola. En los otros tejidos se organizan con algunas particularidades de acuerdo al órgano.
- El regreso de los linfocitos al torrente circulatorio, a través de los vasos eferentes, llegan al conducto torácico y luego a la vena subclavia.

El antígeno llega al ganglio linfático regional por vía de los linfáticos eferentes, la presentación del Ag y la activación del sistema inmune se realizan en el tejido linfoide, así como la diferenciación y maduración de linfocitos. Los plasmocitos, que derivan de los LB, se sitúan en la médula ganglionar y secretan los anticuerpos en la vénula, directamente al torrente circulatorio. Esta amplia circulación linfocitaria permite que los linfocitos con receptores en su membrana, apropiados para un antígeno determinado, arriben finalmente al ganglio donde se encuentran con el antígeno.

Antígeno: son proteínas, o polisacáridos, capaces de estimular al SI y generar una respuesta, cuando penetra en el organismo y de reaccionar con los productos resultantes (anticuerpos) desarrollados en dicha respuesta, de manera específica.

Determinante antigénico o epitope: fracción molecular de la superficie del Ag que es capaz de desencadenar la respuesta inmune. Un Ag tiene múltiples epitopes, los Ac son específicos para cada uno de los epitopes y no para el Ag en su conjunto.

El proceso de la activación del sistema inmune

La activación se inicia con la fagocitosis del antígeno (virus, bacterias, hongos o protozoarios, etc.) por parte de la CPA. La primera fase del proceso es la adherencia del antígeno sobre la superficie del macrófago (attachment), facilitada por la opsonización, por inmunoglobulinas inespecíficas o por la fracción C3b del complemento. Luego la internalización del antígeno y su permanencia en la vacuola endosomal, donde es digerido parcialmente; las proteínas son reducidas a sus determinantes antigénicos o epitopes. Los epitopes se unen al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, formando la unidad (Ag + CMH), que se sitúa en la membrana del macrófago para ser presentada al LTh, que también tiene CMH clase II. Este es un momento crucial pues ocurre el reconocimiento entre “lo propio” y lo “no propio”, para activar o no al SI. También, cabe resaltar que ésta es la única manera como el LTh se activa, pues es incapaz de reconocer antígenos libres, en solución y en estado natural.

Este estrecho contacto entre macrófago y LTh induce la producción de citocinas que actúan bidireccionalmente: el macrófago secreta interleuquina 1 (IL1) que estimula al LTh; este a su vez secreta un factor de activación de macrófagos (MAF), gamma interferón, que transforma al macrófago en una célula altamente fagocitaria capaz, ahora sí, de hacer la degradación total del antígeno fagocitado.

El LTh secreta interleuquina 2 (IL2) que lo autoestimula para su expansión o multiplicación clonal. Este clonaje del linfocito es indispensable para aumentar el número de linfocitos específicos y ampliar la respuesta inmunitaria. Finalmente, con la acción de IL2 se diferencian poblaciones de LTh que estimula a los LB que evolucionarán hasta células plasmáticas y producirán anticuerpos; en LT supresores (LTs); LT citolíticos (LTC) y los LT de memoria (LTm).

Mecanismos efectores de inmunidad:

Los mecanismos efectores son los productos finales de la activación del SI, que son capaces de destruir el antígeno que originó esta respuesta. Son básicamente de tres tipos:

- **Fagocitosis:** por macrófagos activados que ahora son específicos.
- **Citolisis:** con linfocitos T citolíticos (LTC), especialmente para la eliminación de las células infectadas por virus.

- **Anticuerpos:** que al ligarse al antígeno desencadenan varias reacciones defensivas: neutralizan toxinas diversas, forman complejos inmunes, disuelven partículas o las aglutinan, etc. Además los anticuerpos activan el complemento, facilitan la fagocitosis por la opsonización; la citotoxicidad anticuerpo dependiente.

Fagocitosis: La fagocitosis es un proceso activo de introducción de partículas mayores de 1 μm en el citoplasma de células llamadas fagocitarias, de las cuales el macrófago y el neutrófilo son los ejemplos característicos (fagocitos profesionales). Los macrófagos activados a través del sistema inmune son específicos y alcanzan su mayor acción fagocitaria. El proceso de la fagocitosis comprende tres etapas: adherencia de la partícula (microorganismo), ingestión, destrucción.

Adherencia: el macrófago se fija directamente al antígeno por receptores que reconocen el determinante antigénico o epítopo, pero las uniones más efectivas se hacen con la ayuda de la opsonización por anticuerpos y la fracción C3b del complemento, que el macrófago reconoce por medio de receptores para el fragmento Fc.

Ingestión: La membrana celular del fagocito se va adhiriendo progresivamente a manera de una “cremallera” alrededor del microorganismo hasta recubrirlo completamente. Todo el conjunto es internalizado, formándose la unidad lisosoma – fagosoma.

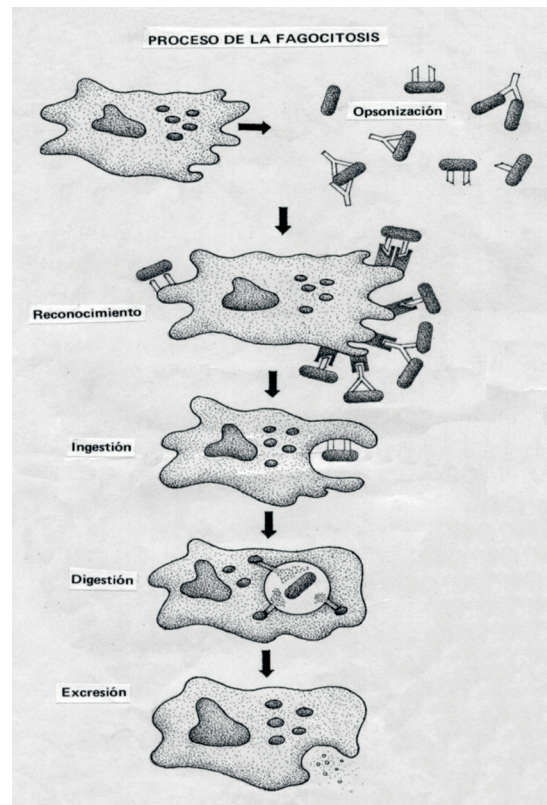
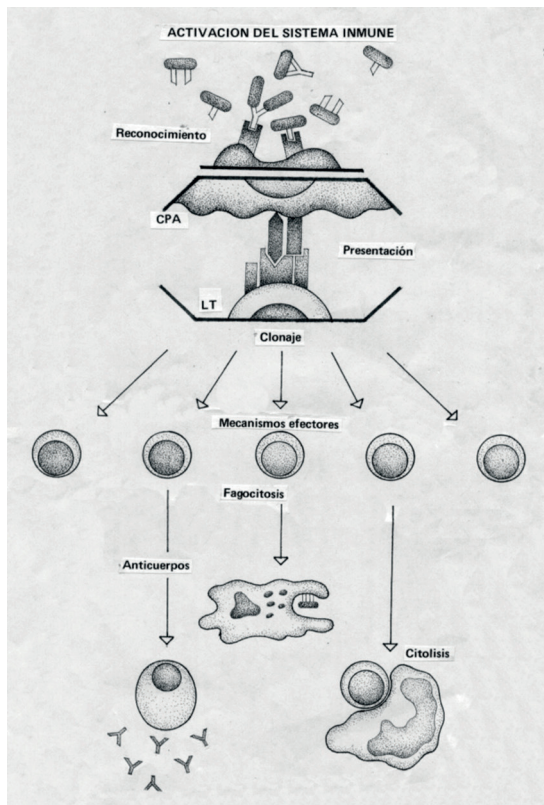
Destrucción: Este proceso se inicia con la fusión del fagosoma con lisosomas citoplasmáticos (fagolisosoma) desencadenándose reacciones bioquímicas que degradan las proteínas. En primer lugar los lisosomas vierten al interior del fagosoma diversas enzimas como la lisozima, enzimas hidrolíticas neutras, ácidas o alcalinas (peptidasa, sacaridasa, lipasas, nucleasas, elastasas, colagenasas, catepsinas, fosfatasas), además de moléculas de fijación del hierro como lactoferrina y también transporte del H^+ que acidifica a $\text{pH} 5$ el interior del fagolisosoma. Para destruir microorganismos el procedimiento más importante es la producción de varios radicales oxigenados, a través de la cadena metabólica de consumo del oxígeno, como O_2 , H_2O_2 , OH^- , O_2 , ON (óxido nitroso), mecanismo conocido como explosión respiratoria. Finalmente, en el macrófago los aminoácidos resultantes de la degradación son eliminados al exterior a través de la exocitosis.

Citolisis: es el mecanismo que elimina células perjudiciales al organismo humano como las tumorales o las infectadas por virus, a través de otras células denominadas citolíticas y que comprenden poblaciones de macrófagos y LTc. Los LTc son producto de la respuesta a un antígeno, principalmente, viral. La colaboración con los anticuerpos origina la citolisis mediada por anticuerpos, (DACC), en la que el linfocito fija sobre su membrana los anticuerpos específicos por medio de receptores del fragmento Fc, dejando libre los brazos del fragmento Fab, y así “armado”, reconoce la célula infectada.

En el mecanismo de la citolisis ocurre, en primer lugar, contacto de las membranas de LTc y la célula blanco (“beso de la muerte”), se produce una lesión anular por la que sale el contenido celular. El mecanismo de citolisis reside en gránulos citoplasmáticos de los linfocitos, se han identificado 1) un polipéptido llamado perforina, y 2) gránulos con actividad de serina proteasas (esterasas) denominados granzima A y granzima B. La perforina produce una lesión anular sobre la membrana celular, similar a la producida por la actividad del complemento y con similares consecuencias. Sin embargo el proceso total de la citolisis aún no ha sido satisfactoriamente explicado.

Anticuerpos: La producción de anticuerpos se inicia en los LB al ser estimulados por LTH; se convierten de linfoblastos, hacen la expansión clonal y maduran en células plasmáticas, productoras de diversos tipos de anticuerpos. Bioquímicamente corresponden a glicoproteína de peso molecular entre 150.000 y 900.000. En la electroforesis sérica se ubican como globulinas gama, aunque una fracción importante son globulinas beta. Se los conoce como inmunoglobulinas (Ig) y en el ser humano se han identificado cinco tipos: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

Estructura de IgG: La estructura de la IgG es modelo común para todas las Ig, y se la describe a continuación para después establecer las diferencias con cada clase. Los primeros estudios bioquímicos determinaron a la IgG en forma de una Y, los análisis de microscopía electrónica y cristalografía han constatado que esta forma es correcta. Los “brazos” de la Y están formados por una cadena polipeptídica liviana (light= L), constituidas por dos dominios, y la parte anterior de una cadena pesada (heavy= H), formadas por 4 dominios, por lo que la “cola” de la Y está formada por la parte posterior de las dos cadenas H. Las cadenas se unen entre sí por puentes de disulfuro.



Los aminoácidos se ordenan en secuencia tal que las cuatro terminaciones aminadas se agrupan hacia la punta de los brazos de la Y, mientras que las terminaciones carboxílicas de las dos cadenas H forman la punta de la cola de la Y. La orientación tridimensional de la secuencia de aminoácidos es que cada 100-110 aminoácidos se agrupan en regiones globulares llamadas dominios: 2 en cada cadena L y 4 en cada H. La secuencia de los primeros 100-110 aminoácidos, o sea el primer dominio, es diferente para cada molécula de inmunoglobulina (VL: variable ligera y VH: variable pesada). Los restantes dominios tienen la misma secuencia de aminoácidos y se los denomina constantes: de cadena ligera (CL) y de cadena pesada (CH1, CH2, CH3). La unión de los dominios CH1 y CH2 es muy flexible, como una bisagra (región charnière), lo cual permite a los "brazos" mayor radio de acción para alcanzar determinantes antigénicos idénticos. La fijación de la IgG al antígeno se realiza por los dominios variables VL y VH, en la punta de los brazos. El sitio exacto de reconocimiento del antígeno en esta región se conoce como idiotipo.

Al someter la IgG a la digestión con papaína se obtienen tres fragmentos: la cola de la Y (fracción cristalizante o Fc) y los dos brazos (dos frag-

mentos Fab). La digestión con pepsina en cambio, separa el fragmento Fc pero mantiene unidos los brazos de la Y en un solo fragmento F(ab)2. Una mayor acción de la pepsina permite separar la porción terminal carboxilo de Fc, mientras que la digestión por la tripsina, a altas temperaturas, individualiza los sectores aminoterminales de cada cadena (fragmentos Fv).

Estos estudios enzimáticos permiten analizar las funciones de las diversas partes de la molécula de IgG. Los fragmentos Fab se fijan al antígeno por su región Fv, y F(ab)2, conserva la propiedad de aglutinar el antígeno. La región Fc se fija sobre células como los macrófagos y algunos linfocitos, activa al complemento y atraviesa la placenta.

Los dominios constantes son de diversas clases y así dan origen a diferentes tipos de Ig. El dominio CL tiene los ácidos aminados ordenados de dos maneras distintas y así se observan cadenas ligeras Kappa o Lambda. Las diferencias entre los CH diferencian a las clases de Ig: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE, cuyas características son descritas más adelante.

Además en la molécula de IgG se encuentran cantidades importantes de carbohidratos, cuya función no es bien conocida, pero pueden

asociarse con la secreción de anticuerpos por las células plasmáticas y con algunas funciones biológicas de las regiones CH.

Mecanismo de acción: la función primordial de los anticuerpos es fijarse sobre el antígeno que originó su respuesta para destruirlo. Los mecanismos que se activan para lograr esta eliminación del antígeno son varios pero la manera de actuar de la IgG es:

1. La fijación sobre el antígeno es a través de las zonas hipervariables VL y VH, así cada molécula de IgG tiene dos sectores de reconocimiento del antígeno, uno en cada "brazo" de la Y. La unión de "bisagra" de CH1 y CH2 es fundamental para comprender la manera de alcanzar más fácilmente determinantes antigénicos de partículas diversas.
2. La función de la "cola" de la Y o fragmento Fc: puede fijarse en los receptores de membrana para Fc. En el caso de los macrófagos este mecanismo facilita la fagocitosis (opsonización) y en los linfocitos citotóxicos la citotoxicidad ADCC, es la única manera como los linfocitos pueden actuar.
3. Además la región CH2 es el sitio de fijación del complemento y por lo tanto la activación de toda la cascada del complemento que conduce a la lisis celular. El dominio CH3 es el responsable de la capacidad de las IgG de atravesar la placenta.

Clases de inmunoglobulinas.-

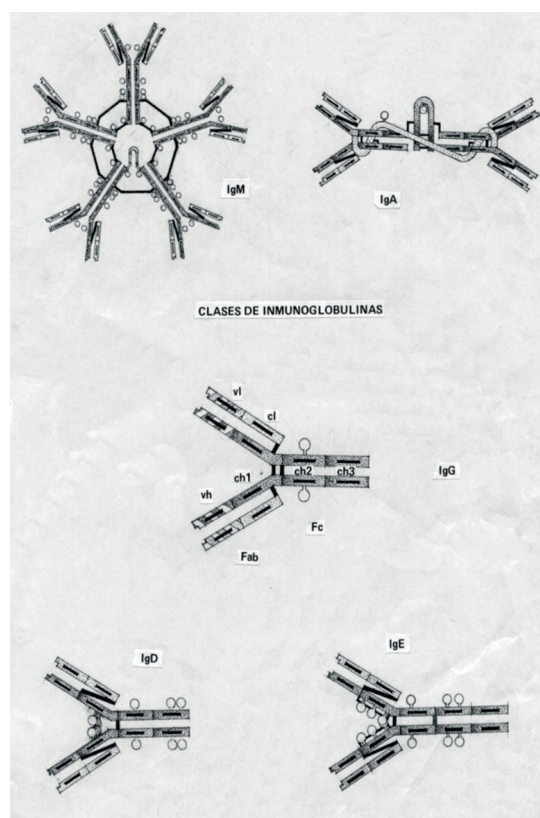
Inmunoglobulina G (IgG). En el adulto normal constituye del 70 al 75% de inmunoglobulinas séricas: 1.200 – 1.600 mg%. Se describen cuatro subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

La IgG es la única capaz de atravesar la barrera placentaria. IgG3 y la IgG1 fijan el complemento por la vía clásica, mientras que IgG4 es incapaz de hacerlo. Los macrófagos tienen receptores Fc para IgG1 e IgG3 y es así como estas Ig juegan un rol muy importante en la citotoxicidad de estas células.

A los pacientes que sufren de infecciones recurrentes por la falta, o niveles muy bajos, de uno o dos subclases de IgG, pero que tienen los demás niveles de inmunoglobulinas normales, se dice tienen una deficiencia subclase IgG selectiva. Cada subclase cumple diferentes funciones en la protección del cuerpo contra infecciones, por lo tanto, la inhabilidad de producir anticuer-

pos de una subclase específica puede hacer que el individuo sea susceptible a ciertas clases de infecciones pero no a otras.

El IgG circulante en el torrente sanguíneo es 60-70% (IgG1, 20-30% IgG2, 5-8% IgG3 y 1-3% IgG4). La cantidad de diferentes subclases IgG presentes en el torrente sanguíneo varía dependiendo de la edad. Por ejemplo, el IgG1 e IgG3 alcanzan niveles normales de adulto a los 5-7 años de edad mientras que los niveles de IgG2 e IgG4 aumentan más lentamente, alcanzando los niveles normales de adulto aproximadamente a los 10 años de edad.



Inmunoglobulina M (IgM). Es la Ig de mayor peso molecular: 900.000, pues está constituida como un pentámero donde cada monómero tiene básicamente la estructura de IgG, excepto por la presencia de cinco dominios en la cadena H y la ausencia de la región flexible o bisagra (charnière). Los diferentes monómeros enlazan entre sí con una corta cadena de aminoácidos llamada cadena J, IgM sérica representa el 10% al 12% de Ig séricas. Es incapaz de atravesar la placenta. IgM es la Ig más eficiente en la fijación del complemento, considerándose que una sola molécula de IgM, fijada al antígeno, es suficiente para desencadenar toda la cascada del complemento.

Inmunoglobulina A (IgA). Tiene particular importancia por ser la única Ig que se encuentra en las secreciones corporales, sintetizada por las células epiteliales de la membrana donde se produce la secreción: intestino, árbol respiratorio, leche materna, tracto genitourinario, saliva, etc. Su constitución corresponde a un dímero de IgG, con peso molecular 400.000. En el suero IgA generalmente se presenta como monómero y representa del 15 al 20% del total de Ig. No es capaz de atravesar la placenta humana.

Inmunoglobulina D (IgD). Existe en muy pequeñas cantidades en el suero: 0.2%. Se encuentra sobre la superficie del linfocito B. Tiene un peso molecular de 185,000 y una vida media de 2,8 días, similar a la de la IgE. La molécula de IgD tiene una larga región "bisagra" entre Fab y Fc; 10 al 15 % de las células T periféricas humanas, presentan receptores para IgD y forman rosetas con eritrocitos.

Inmunoglobulina E (IgE). La IgE fue la última inmunoglobulina descubierta (año 1967). Es el isotipo de inmunoglobulina que contiene la cadena pesada ϵ (épsilon). Su concentración sérica y su vida media son las más bajas de todas las inmunoglobulinas, normalmente presente en el plasma en una concentración menor a 1 mg/ml.

Se la denomina reagina y tiene papel importante en las reacciones alérgicas. Se fijan sobre la membrana de los mastocitos a través de receptores Fc y producen su degranulación al combinarse con el antígeno, llamado alérgeno en este caso. Con la degranulación se liberan sustancias principalmente histamina y SRL. Su concentración sérica en adultos normales es muy baja pero aumenta mucho en personas alérgicas. La molécula posee 5 dominios constantes y no tiene la flexibilidad de la región variable. La IgE por su acción sobre eosinófilos parece tener importancia en la inmunidad por vermes.

Por ejemplo, la defensa contra muchas infecciones por helmintos está mediada por anticuerpos IgE y eosinófilos. Este es un tipo especial de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), en el que los anticuerpos IgE se unen a la superficie de los helmintos, luego los eosinófilos se unen a través de receptores para Fc, y se activan y secretan las enzimas de los gránulos que destruyen a los parásitos. Los eosinófilos pueden matar más eficazmente a los helmintos que otros leucocitos, porque la proteína básica principal contenida en los gránulos de los eosinófilos pa-

rece ser más tóxica para los helmintos que las enzimas proteolíticas y que los derivados reactivos del oxígeno producidos por los neutrófilos y macrófagos. En estas situaciones patológicas, infecciones por helmintos y en la atopia grave, el nivel sérico puede aumentar por encima de 1000 mg/mL.

Activación del complemento

El complemento (C) es un sistema multimolecular, capaz de activarse en cadena con la finalidad de causar alteraciones sobre la membrana celular y causar la muerte de la célula atacada. Es por esto un elemento importante dentro de la defensa del organismo contra las infecciones.

Componentes: Los componentes del complemento son 11: C1 (C1q, C1r y C1s), C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9. En realidad está formado por unos 30 fragmentos, casi todos son glicoproteínas de alto peso molecular, y existen en cantidades relativamente bajas en el suero normal, en la forma inactivada. La cascada del complemento se activa gracias a diversos estímulos que actúan inicialmente sobre C1 en la activación llamada por la vía clásica o directamente sobre C3 en la llamada activación por vía alterna. Cada componente activado forma un complejo con el precedente y adquiere a su vez la capacidad de activar al siguiente. Una molécula activada puede activar varias moléculas de la siguiente, amplificado la activación.

Activación del complemento por la vía clásica: el proceso se inicia al fijarse C1q al complejo AgAc y lo hace sobre el dominio CH2 de la IgG (IgG1 e IgG3) y sobre el dominio CH3 de IgM. Una sola molécula de IgM es capaz de activar el complemento por la presencia de varios CH3. El factor C1q activado se fija a C1r y luego a C1s terminando de formarse el complejo llamado C1. El C1 actúa sobre C4 formando C14 que a la vez actúa sobre C2 formando C142 que es llamado C3 convertasa, que divide a C3 en un pequeño fragmento llamado C3a y otro más grande C3b que se fija al complejo y tenemos C1423.

C1423 divide a C5 en C5a y C5b, este último que se agrega formando C14235. Luego se fijan C6 y C7, y finalmente C8 y C9 completando el llamado "complejo de ataque a la membrana", formación anular que atraviesa toda la membrana citoplasmática por donde salen los componentes celulares ocurriendo la lisis celular.

Activación del complemento por la vía alterna: C3 puede ser activado directamente por varios factores inespecíficos como polisacáridos de la pared celular, endotoxinas, siempre independiente de anticuerpos. La activación del complemento por vía alterna forma parte de los mecanismos de inmunidad innata, naturales o inespecíficos. Los agentes exteriores actúan sobre C3, formando C3b. Un factor sérico (factor B) se agrega estabilizando como complejo C3bB que actúa como C3 convertasa al igual que C142 en la vía clásica. Luego la cadena de eventos sigue una secuencia similar a la descrita.

Funciones del complemento: la lisis celular por el complejo de ataque a la membrana es un mecanismo de gran eficacia. El complemento colabora en la fagocitosis por medio de la opsonización fijándose a los macrófagos por medio de los receptores para C3b. También aglutina diversos complejos pequeños que fijan C3 y así los hace más grandes permitiendo su fagocitosis. C3b solubiliza agregados del complejo AgAc permitiendo su eliminación.

C3a y C5a aumentan la permeabilidad vascular por la liberación de histamina (anafilotoxinas) al degranular los mastocitos, lo cual juega un papel muy importante en la inflamación aguda. Además atraen polimorfonucleares por su poder quimiotáctico al sitio primario de inflamación.

Interleukinas (IL)

En el proceso de la respuesta inmune se presentan varias sustancias que actúan sobre diversas células y que genéricamente se las denomina Interleukinas. Este término substituye a los anteriores como citoquinas, linfoquinas y monoquinas. Son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras actividades. Además de las células del sistema inmune, las citocinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Se conoce hasta la IL13, con funciones muy variadas, directas e indirectas, en la diferenciación y maduración de células del sistema inmunitario. Existen muchas células productoras de IL, pero se destaca a los linfocitos LTh y los macrófagos, por su participación en la respuesta inmune.

Interferones

Inicialmente descritos por su función de inducir un estado de resistencia a los virus de células

no infectadas, actualmente están descritas varias actividades antiproliferativas e inmunomoduladoras, como factor de activación de macrófagos (MAF), inhibir la migración de macrófagos (MIF), aumentar la acción de los linfocitos citotóxicos natural killer (NK) entre otros.

Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)

Son los antígenos de los leucocitos humanos (HLA) pero su presencia ha sido establecida en todas las células nucleadas. Son las estructuras que reconocen "lo propio". Su conocimiento desde el punto de vista de trasplante ha sido trascendental así como su importancia en la regulación de la respuesta inmune. Existen dos clases de CMH: Clase I y Clase II. Puede considerarse una tercera clase en relación con la respuesta inmune.

- CMH Clase I: Se encuentra presente en la membrana de casi todas las células nucleadas. Los LTc tienen CMH Clase I y así identifican "lo propio", las células que no expresan el mismo CMH serán destruidas por los LTc como "no propio".
- CMH Clase II: Está presente en los macrófagos activados, en las CPA, algunos LB y los LTh; todos actúan en la cooperación celular.

Memoria inmunológica: Durante el proceso de clonaje de los linfocitos se origina una población especializada llamada de "memoria", que circulan en la sangre y el tejido linfoide. Un segundo contacto con el antígeno específico, estimula a estos linfocitos a responder mucho más rápido que la primera ocasión, con producción de células efectoras (plasmocitos, LTc, etc.) y nuevas células de memoria. La presencia de estas células de memoria confiere, en ocasiones (toxoplasma, dengue), inmunidad permanente.

Tolerancia

Se define como tolerancia inmunológica a la incapacidad del sistema inmune de responder a un determinado antígeno y puede ser por respuesta celular, humoral o las dos. Fisiológicamente la tolerancia es fundamental para mantener la vida al no reconocer antígenos "propios" celulares y por consiguiente no desencadenan respuesta inmune contra las proteínas del propio organismo. En el embarazo la tolerancia a los tejidos fetales permite el desarrollo embrionario.

Una tolerancia absoluta se consigue cuando el antígeno entra al organismo durante la vida fetal temprana, posteriormente se puede conseguir más difícilmente. El estudio de la tolerancia tiene particular importancia para el éxito de los trasplantes de órganos. La pérdida de la tolerancia produce las respuestas autoinmunes que tienen a su vez factores múltiples que las desencadenan, como por ejemplo inmunológicos, genéticos, virológicos, parasitarios, hormonales y que pueden actuar cada uno independientemente o en forma sincronizada varios de ellos.

Respuesta Inmune vs. Infección

El ser humano está inmerso en una trama infinita de factores diversos que influyen negativa o positivamente en su salud, entre estos factores, interviniendo con un papel predominante, están los microorganismos que lo rodean y que comprenden los virus, rickettsias, bacterias, protozoarios, helmintos y hongos. Los parásitos del ser humano son aquellos seres que lo necesitan como huésped para subsistir, desarrollarse y/o multiplicarse, tomando como alimento las sustancias que le son útiles al huésped.

Los microorganismos para poder instalarse deben tener la capacidad de adaptación a los cambios bruscos ambientales a los que están sometidos; consideremos que un *Plasmodium* cambia de manera violenta cuando pasa del mosquito al ser humano, en pocos segundos, al ser inoculado en el torrente circulatorio, igual *Leishmania* al pasar de la *Lutzomyia* al tejido subcutáneo del hombre. Esta capacidad de adaptación, por sí mismo, rápida y genéticamente determinada, es la primera condición para el parasitismo y lleva implícita la capacidad de vencer las barreras de defensa innatas o inespecíficas, antes descritas. Los mecanismos tienen diversos puntos de acción, pero podemos resumir los fundamentales que permiten:

- La adhesión primaria a la célula de entrada (epitelio intestinal en *Vibrio cholerae*, hepatocitos en *Plasmodium*)
- La multiplicación: intra o extracelular, protegido de las defensas naturales
- La adquisición de nutrientes a partir del huésped
- La evasión o escape de la respuesta inmune.

Mecanismos de escape o evasión

La capacidad de eludir o evadir las defensas inmunológicas es particular para cada organismo, generalmente no es único sino una combinación de varias estrategias en diversos momentos, tales como:

- Variación antigénica: la composición química de cualquiera de los parásitos es muy compleja y varía de manera constante, principalmente con las proteínas de los ácidos nucleicos (ADN-ARN), enzimas citoplasmáticas, sustancias digestivas y las proteínas formadoras de la trama orgánica, además de los productos de degradación de su propia acción metabólica. Todos estos elementos son antigénicos y el número de fracciones que presenta es enorme. Otro aspecto muy importante es la presencia de diferentes estadios evolutivos dentro del mismo huésped, como en el *Plasmodium* con esporozoitos, merozoitos, schizontes y gametocitos o en los vermes con fases de gusano adulto o larvario, que tienen composición antigénica diferente. Así las respuestas humoral y celular no encuentran los antígenos que les dieron origen y no tienen campo de acción.
- Camuflaje molecular: incorporan sobre su membrana moléculas propias del huésped y engañan al huésped pues son reconocidos como “propios” y burlan el sistema inmune.
- Mimetismo en que moléculas semejantes a las proteínas del huésped son elaboradas por el propio parásito.
- Liberación de complejos Ag-Ac: formados sobre la membrana y son eliminados antes que se forme la unidad de ataque por histólisis o activación del complemento
- Destrucción de inmunoglobulinas o de la fracción C3b.
- Inhibición de la fagocitosis, actuando en una o varias de sus etapas: inhibición de la quimiotaxis (*V. Cholerae*), impidiendo la adhesión del fagocito (*S. typhi*), no permitiendo la fusión del fagosoma con lisosoma (*T. gondii*, *M. leprae*), destruyendo el fagosoma (*T. cruzi*), resistiendo la explosión oxidativa (*Leishmania*), paralizando la acción de los macrófagos por medio de factores supresores (*Paracoccidioides brasiliensis*, *Leishmania*).

- Varios otros que incluyen destrucción celular, secuestro anatómico, resistencia farmacológica, mutación genética, etc.

En conclusión los mecanismos de escape o evasión son variados y cada parásito utiliza varios de ellos de manera simultánea o secuencial según el estadio evolutivo.

Final de la respuesta inmune puede ser:

- Eliminación del parásito: que ocurre en la mayor parte de los casos, dejando como recuerdo la memoria inmunológica con inmunidad parcial o total.
- Equilibrio entre el huésped y el parásito, que puede durar un tiempo indeterminado. El estado de portador se alcanza en algunos parásitos.
- Muerte del huésped por agresión del parásito, condición que ocurre en la minoría de casos pues implica la muerte concomitante del parásito.
- La evolución de la infección cuando el estado inmunitario está comprometido, como en la infección VIH/SIDA, es impredecible y con características distintas.

La respuesta inmune en las mucosas

Las células linfoides están presentes ya sea como cúmulos difusos u organizados en nódulos solitarios o agrupados que contienen centros germinales (folículos secundarios). En el ser humano las amígdalas y las placas de Peyer (íleon) son particularmente prominentes. El epitelio intestinal que cubre dichas placas es especializado en el transporte de los antígenos hacia el tejido linfoide, esta función particular es realizada por células epiteliales denominadas células M (micropliegues - microfolds); las células M son capaces de absorber y transportar los antígenos, para que sean procesados y presentados a las células linfoides subepiteliales por CPAs. El antígeno se pone en contacto con tejido linfoide que contiene LT (30-35%) LB (40%) y células accesorias como macrófagos y células dendríticas (10-15%) donde tiene lugar la activación de la respuesta inmune hasta llegar a la activación del linfocito B. Los LB estimulados van a los ganglios mesentéricos, se dividen (expansión clonal) y retornan a la lámina propia de la mucosa intestinal donde como plasmocitos producen los anticuerpos tipo IgA. Estos son transportados a la luz a través de las células epiteliales por pinocitosis, el componente secretor los protege de la proteólisis. La IgA secretora

es un anticuerpo que puede atravesar las membranas mucosas y ayuda a impedir la entrada de los microorganismos infecciosos.

Además del sistema MALT, se encuentran un gran número de linfocitos en el tejido conjuntivo de la lámina propia y dentro de la capa epitelial. Los linfocitos de la lámina propia (LPL) son predominantemente células T activadas, aunque también pueden detectarse numerosas células B activas y células plasmáticas.

Las células linfoides asociadas a la mucosa recirculan principalmente dentro del sistema linfoide mucoso. Así, las células linfoides estimuladas en las placas de Peyer por un antígeno, viajan por la linfa hacia los linfáticos regionales y luego por el conducto torácico a la circulación, para de nuevo ir a asentarse en las mucosas, donde van a secretar IgA. La recirculación específica (tropismo por las mucosas) se basa en las moléculas de adhesión que estas células expresan. Basándose en este mecanismo, la estimulación antigénica en un área de la mucosa provoca una respuesta de anticuerpos (IgA) en otras zonas mucosas.

Vacunación (Inmunoprofilaxia)

Consiste en prevenir una enfermedad en base de métodos inmunológicos que básicamente son las vacunas. Una vacuna consiste en la administración de un producto biológico en un organismo con la finalidad de estimular específicamente una defensa efectiva contra el producto inoculado, y de esta manera impedir una enfermedad cuando se dé la infección natural. Es entonces objetivo de la vacuna el alcanzar a producir la inmunidad que confiere la infección natural sin los daños inmunopatológicos que esta produciría. Además eliminar los parásitos residuales que pueden actuar como fuente de infección. El ejemplo proporcionado por la efectividad de vacunas contra viruela, polio, sarampión y bacterias sirven como estímulo para emprender la investigación de vacunas igualmente efectivas contra protozoarios y vermes.

Sin embargo los resultados no han sido, salvo excepciones, de lo más halagadores, pues varios son los motivos que dificultan la obtención de una vacuna ideal. Podemos destacar algunos:

- Los diferentes períodos evolutivos que cada parásito debe atravesar, pues a diferencia de virus y bacterias cuya forma

infectante generalmente es igual a la forma que se encuentra en el hombre, los protozoarios y los vermes parásitos van pasando por etapas morfológicas evolutivas diferentes. Cada cambio de estadio evolutivo implica necesariamente un cambio en su constitución química y por lo tanto su antigenicidad.

- Los mecanismos de escape que son de lo más variados, lo cual hace que la misma forma evolutiva tenga diferente comportamiento en otros huéspedes como los de laboratorio. Se originan así características propias de género, especie y de cepas en un mismo parásito.
- La falta de conocimiento actual de la estructura y desarrollo de los parásitos.
- El desconocimiento grande aún de los mecanismos de la respuesta inmune particular.
- Medidas muy rigurosas de Bioética, para evitar afectar la integridad humana.

A pesar de todas estas dificultades para desarrollar una vacuna antiparasitaria, los esfuerzos en procura de la misma continúan. La vacuna ideal según Cox debe ser: "extracto del parásito consistente de la parte que estimula la respuesta protectora y, preferible, caracterizada químicamente para ser sintetizada y utilizada como tal o en asociación con una molécula transportadora".

Analizando este concepto: "extracto de parásito" es para evitar la inoculación de formas vivas atenuadas, siempre riesgosas. "Consiste de la parte que estimula la respuesta protectora", se obtendrá de esa manera una respuesta específica no sólo hacia el parásito en cuestión sino del mecanismo útil de defensa. "Preferible caracterizada químicamente" de esta manera se conocería mejor las propiedades que el producto tiene y su función dentro del organismo, su metabolización y los efectos indeseables que podría tener. "Para ser sintetizada" sumamente importante por la posibilidad que ello implica de ser producida en grandes cantidades, de manera pura y a bajo costo. "Utilizarla como tal o en asociación con una molécula transportadora" por la vía más conveniente. Debemos añadir tan solo de manera explícita, ya que el concepto supone, que preferiblemente la administración debe ser vía oral y en dosis únicas o dosis pequeñas en el menor número posible. Varios han sido los métodos utilizados para obtener una vacuna eficaz, se mencionan algunos.

Parásitos atenuados: Generalmente son formas evolutivas infectantes vivas pero incapaces de reproducirse y continuar su desarrollo dentro del organismo. El mecanismo de atenuación más utilizado es la irradiación por rayos X. Hay vacunas exitosas a nivel de animales pero su uso es muy limitado en el hombre por cuanto no hay aún ningún parámetro para asegurar la inocuidad del inóculo. Es conocido el caso de Blyde que al inocularse esporozoitos de *Plasmodium vivax* irradiados con 15.000 rads de Rayos X, desarrolló la enfermedad, un esquema que en experiencias anteriores se había demostrado eficaz. El ejemplo más útil es señalar el éxito obtenido contra *Ancylostoma caninum*, en que larvas irradiadas a 140 kv y 30.000 roentgen de rayos X confieren inmunidad permanente a perros.

Parásitos muertos completos o extractos de parásito: ampliamente estudiados y en algunos casos utilizados en el hombre pues serían inocuos. Los resultados frente a los anteriores son mucho menos útiles. La única ventaja sería que en caso de demostrarse su utilidad se podría intentar el aislamiento de la fracción responsable de la inmunidad. Su utilización en el hombre está limitada pues generalmente necesitan de un adyuvante para dar buenos resultados.

Antígenos solubles o productos del metabolismo de los parásitos; los protozoarios emiten antígenos solubles o inmunógenos potentes pero con poca capacidad protectora. Un ejemplo tenemos en la tripanosomiasis africana, *T. brucei*, en que los antígenos de la cubierta superficial han sido bien estudiados pero la gran variación antigénica hace que el desarrollo de la vacuna sea prácticamente imposible.

Infecciones controladas y tratadas: Inóculo de cantidades pequeñas de las formas infectantes para producir enfermedad benigna, o control medicamentoso de enfermedades especialmente producidas han dado algunos buenos resultados en animales. En el hombre obviamente son de muy poca aceptación. El único caso conocido son las inoculaciones con *Leishmania trópica* mayor en lugares estratégicos del cuerpo para ocultar la cicatriz, la respuesta protege también contra la subespecie menor.

Infecciones heterólogas: en que el inóculo se hace con especies "no virulentas" o "poco virulentas" que por reacción cruzada darían inmunidad hacia especies "virulentas". Así *Schistosoma bovis* protege contra *S. mansoni* en ratones pero en sentido contrario no ha sido probado. Lainson

reporta que la cepa poco virulenta de *Leishmania guyanensis* protege contra la altamente virulenta *L. brasiliensis*.

Vacunas modernas: La obtención de vacunas modernas se fundamenta en Biología molecular y en Ingeniería genética, identificándose determinantes antigénicos sobre la membrana celular, para luego intentar obte-

ner grandes cantidades de los mismos, que servirán para estimular la producción de anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos son estudiados para establecer si son protectores. El proceso en si es largo y costoso, pero es el más práctico. Los resultados más alentadores se han dado en leishmaniasis y malaria, también hay perspectivas en chagas, cólera y lepra.



INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Emerick Motte, Ángel Ortiz Arauz ■

El desarrollo de la biología molecular ha permitido alcanzar un conocimiento preciso de los efectos biológicos de los agentes etiológicos bacterianos, virales, parasitarios, micológicos, etc., así como sus mecanismos bioquímicos, moleculares y celulares, y, gracias a este conocimiento, la medicina moderna va creando nuevas aplicaciones científicas como son el diagnóstico molecular, la terapia génica y la ingeniería de tejidos.

Cuando observamos al microscopio el núcleo de las células, el material genético en reposo está en la llamada cromatina y, cuando la célula entra en división, esta cromatina se condensa para formar los cromosomas en las células eucariotas; dentro de cada cromosoma encontramos los genes que se transmiten de generación en generación. Los genes son la unidad básica de la herencia y se expresan en las características fenotípicas del individuo como por ejemplo, el color de la piel, estatura. Entonces, si hablamos de parásitos o bacterias serán sus características morfológicas, metabólicas etc. Los genes están formados por ADN, el orden de secuencias de los nucleótidos da como resultado un gen que tiene una función específica o un carácter específico de herencia.

Características generales de los ácidos nucleicos:

Existen dos tipos de ácidos nucleicos: ADN (ácido desoxirribonucleico: doble cadena) y ARN (ácido ribonucleico: una cadena).

Ácido desoxirribonucleico (ADN)

El ADN, contiene el material genético de todos los organismos celulares y casi todos los virus. El ADN lleva la información necesaria para dirigir la síntesis de proteínas y la replicación. La síntesis de proteínas es producción de las proteínas que necesita la célula o el virus para realizar sus actividades y desarrollarse. La replicación es el conjunto de reacciones por medio de las cuales el ADN se copia a sí mismo cada vez que una célula o un virus se reproducen y transmite a la descendencia la información que contiene. En casi todos los organismos celulares el ADN está organizado en forma de cromosomas, situados en el núcleo de la célula.

Ácido ribonucleico (ARN)

Se encuentra tanto en el citoplasma como en el núcleo de las células, formado por nucleótidos en que la timina del ADN es reemplazada por el uracilo (U): (AUGCGGCAAUUGCCCUCGCGC)

Se distingue 4 tipos:

- ARNm: se llama «mensajero» porque lleva la información genética contenida en el ADN hasta el ribosoma donde se efectuará la síntesis de las proteínas. Está formado de una sola cadena de nucleótidos.
- ARNr: ribosomal, forma el mayor constituyente del ribosoma, constituido por una mezcla de proteínas y ARN. Son los más abundantes de los ARN de la célula (aproximadamente 82%) y es el lugar de la síntesis proteica.
- ARNt: de transferencia pues su función es la de transferir, transportar, los aminoácidos que se encuentran en el citoplasma hasta el ribosoma para la síntesis proteica. Constituido de unos 100 nucleótidos, se repliega para dar un aspecto general en forma de trébol, donde uno de los extremos se llama anticodón, que es un grupo de 3 nucleótidos (tripleta) y es el sitio de reconocimiento del codón, grupo de 3 nucleótidos ubicado sobre el ARNm.
- ARNsn: (small nuclear), están formados por 50 a 200 nucleótidos, se encuentran en el núcleo de las células unidos a proteína nucleasas denominadas U1, U2, U4, U6. Se unen a proteínas nucleares cuya función es ayudar a la maduración del ARNm en proceso conocido como empalme de ARNm.

Estructura de los ácidos nucleicos: Cada monómero o nucleótido está constituido por tres elementos:

- Base nitrogenada: sintetizadas por el organismo. Son de dos tipos: bases pirimidínicas: formadas por los aminoácidos timina (T) y citosina (C) y bases purínicas: formadas por adenina (A) y Guanina (G). En el ARN la base T es sustituida por uracilo (U).
- El azúcar ribosa: es una pentosa de 5 carbonos, pero sin el grupo OH en el carbono

2 se convierte en desoxirribosa.

- Grupo fosfato: se ubica a nivel del carbono 5' de la pentosa que se une a otra pentosa adyacente de otro nucleótido por medio de carbono 3' que tiene el grupo OH.

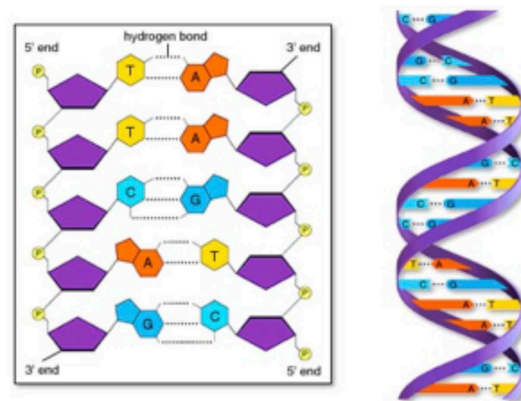
Estructura de la cadena de ADN: Las cadenas de ADN tienen tres propiedades esenciales que son:

- Forma helicoidal: Dos cadenas de ADN presentan en el espacio una configuración en espiral (helicoidal) al ser enrolladas sobre un eje imaginario, formando doble hélice retorcida hacia la derecha.
- Antiparalela: Significa que las dos cadenas de nucleótidos son paralelas, pero tienen direcciones opuestas; es decir: una cadena va de dirección 5' a 3' desde arriba hacia abajo; mientras que la segunda cadena toma la dirección de 5' a 3' al contrario, de abajo hacia arriba.
- Complementariedad: Los nucleótidos de cada una de las dos cadenas que forman el ADN establecen una asociación específica con los correspondientes de la otra cadena, debido a la afinidad química entre las bases, los nucleótidos que contienen adenina se acoplan siempre con los que contienen timina (A-T), y los que contienen citosina con los que contienen guanina (C-G), esta unión se conoce como pares de bases. Las bases complementarias se unen entre sí por enlaces químicos débiles llamados enlaces de hidrógeno.

5' ATGCGGCAATTGCCTAGCGC 3'
3' TACGCCGTTAACGGATCGCG 5'

Debido a esta característica es que, si se conoce el orden de la secuencia de una de las cadenas de ADN, la otra cadena puede ser sacada por simple deducción. Esta propiedad ha sido aprovechada para el desarrollo de las metodologías de diagnóstico como PCR, hibridación con sondas, etc.

La molécula de desoxirribosa ocupa el centro del nucleótido y está flanqueada por un grupo fosfato a un lado y una base al otro. El grupo fosfato está a su vez unido a la desoxirribosa del nucleótido adyacente de la cadena. Estas subunidades enlazadas desoxirribosa-fosfato forman los lados de la escalera; las bases están enfrentadas por parejas, mirando hacia el interior, y forman los travesaños.



Desnaturalización e hibridación del ADN

Las dos cadenas de ADN están unidas entre sí sólo por uniones débiles de puentes de hidrógeno entre sus bases nitrogenadas; estas uniones, están permanentemente amenazadas de romperse por moderados ascensos de temperatura; la llamada temperatura de fusión (T_m), es aquella que rompe el 50% de los puentes de H. La T_m de un fragmento de ADN depende de las secuencias de nucleótidos, si el ADN es rico en G-C más alta será la T_m , debido a que estas dos bases se unen por medio de tres puentes de hidrógeno. Las temperaturas de separación (T_s) es cuando las cadenas de ADN quedan totalmente separadas (fisiológicamente esto ocurre por acción de la enzima helicasa). La desnaturalización es necesaria para la replicación y transcripción del ADN. In vitro esto se logra colocando las moléculas de ADN a temperaturas altas y estas propiedades del ADN son aplicadas en las técnicas de diagnóstico molecular.

El proceso inverso a la desnaturalización se llama renaturalización o hibridación, es decir, es la formación de doble hélice a partir de cadenas sencillas. Se utiliza el término renaturalización cuando se reasocian dos cadenas simples de ADN con perfecta complementariedad, y el término hibridación cuando se asocia una simple cadena de ADN con otra cadena simple de ADN o ARN que se usa como sonda para buscar blancos de interés, que no necesariamente tienen complementariedad perfecta.

Un ADN desnaturalizado puede retornar, en ciertas condiciones experimentales, a estructura de doble cadena. Así, el enfriamiento lento produce que el ADN desnaturalizado vuelva a unirse basándose en la complementariedad. Esta propiedad es de gran importancia porque permite asociar ADN de especies diferentes o de un mismo ADN.

Esta propiedad constituye el fundamento para las técnicas de hibridación con sonda (dot blot, colony blot, PCR, DNA chip, Southern blot, Northern blot etc.).

Herramientas usadas por ingeniería genética: Existe una variedad de herramientas usadas para el diagnóstico molecular. Así tenemos las enzimas de restricción, cuya función es cortar el ADN a estudiar, otras las enzimas llamadas ligasa encargadas de unir los fragmentos cortados y los plásmidos y virus modificados que funcionan como vectores.

Enzimas de restricción o endonucleasas de restricción: Estas enzimas fueron aisladas de las bacterias, en las cuales desempeñan un papel defensivo que, en cierta manera, debería ser considerado como un sistema de defensa. Se llaman de restricción por que restringen el crecimiento de los virus bacteriófagos que infectan a las bacterias. El mecanismo utilizado por ellas es de cortar el ADN del virus (bacteriófago) que ingresa en la bacteria.

El corte que producen no es aleatorio pues las enzimas son capaces de reconocer secuencias definidas de ADN y cortarlo, cada enzima de restricción tiene su secuencia específica de reconocimiento. Por ejemplo, la EcoRI reconoce los pares de bases del virus pero no atacan el ADN bacteriano, es decir que sólo reconocen el ADN extraño que ingresa en las bacterias. En la actualidad existen más de 1200 tipos diferentes de enzimas de restricción y cada una de ellas reconoce su propia secuencia de corte en la molécula de ADN.

Nomenclatura: Las enzimas de restricción se las denomina con las tres primeras letras del nombre de la bacteria: 1a letra es la inicial del género, la 2a y la 3a son las letras iniciales de la especie, además la 4a letra designa la cepa especial y el número romano indica el orden en que fueron descubiertas. La primera enzima descubierta fue la EcoRI de *Escherichia coli* de la flora intestinal.

Mecanismo de acción de las enzimas de restricción: Hay dos tipos de cortes uno cohesivo y uno franco, el cohesivo es más utilizado en biología molecular debido a que deja, como resultado del corte, los extremos libres de simple cadena, lo permite unirse con otros extremos libres de otra simple cadena de ADN. Mediante el corte franco los extremos del corte son rectos sin dejar extremos libres. Estas propiedades de las enzimas de restricción han permitido desarrollar las técnicas del ADN recombinante.

Enzimas ligasa: Ligasa de *E. coli* es una enzima que tiene la función de unir los extremos libres consecuencia de los cortes con las enzimas de restricción, es decir, reestructuración de las cadenas de ADN cortadas.

Plásmidos: Son moléculas de ADN extracromosómicos, circulares, de 5 a 400 Kb, representan de 0.5 a 3% del genoma bacteriano, presente en la mayoría de los procariotes y en algunos eucariotas. Los plásmidos se multiplican de manera independiente dentro de la célula huésped y son transmitidos de manera regular durante las divisiones celulares. Cada plásmido controla de forma autónoma su propio número de copias, generalmente este número varía de 1 a 160 copias por célula. Los plásmidos en la célula bacteriana le dan ciertas características fenotípicas, son portadores de genes de resistencia a los antibióticos, genes que codifican toxinas bacterianas, genes que permiten que las bacterias y parásitos sean invasivos, etc.

Los plásmidos son de gran aplicación ya que constituyen el vector de clonaje para introducir genes y transformar células. Actualmente son construidos artificialmente y vendidos, reconocen varios sitios de restricción, lo cual permite que se los pueda cortar y abrir y luego cerrarlos con el uso de la enzima ligasa.

Electroforesis

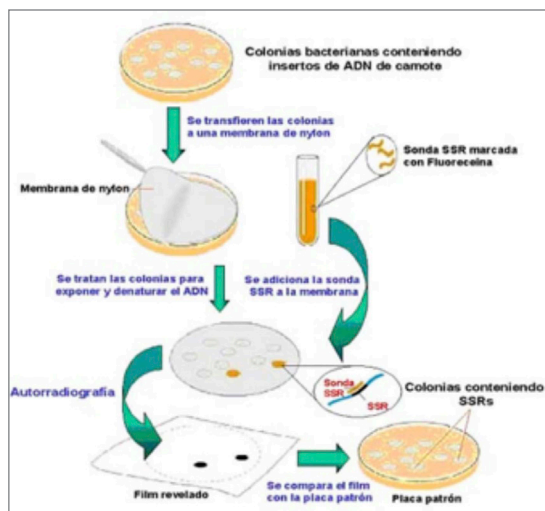
En la técnica de electroforesis se utiliza agarosa a pH neutro, colocada en un campo eléctrico, donde las moléculas de ADN, cargadas negativamente, migran del polo negativo (cátodo) hacia el positivo (ánodo). Los fragmentos de ADN a separar corren con velocidad inversamente proporcional a su tamaño, es decir los fragmentos más pequeños a mayor velocidad. Como los fragmentos de ADN son de tamaños variables estos son separados de acuerdo a la velocidad de migración.

La agarosa a diferentes concentraciones (1% a 3%), y así la más concentrada dentro de su matriz se forman poros más pequeños, lo que selecciona el paso de los fragmentos. De esta manera los geles de agarosa separan fragmentos de ADN de 100 hasta 50.000 nucleótidos. Además para visualizar los fragmentos es necesario teñirlos con sustancias fluorescentes como el bromuro de etidio y cuando el gel se expone a la luz ultravioleta el ADN se observa en forma de bandas de color anaranjado.

Clonaje: Es la inserción de un fragmento de ADN en un vector de clonaje (plásmido). El experimento más sencillo de clonaje consiste en cortar una molécula de ADN con enzimas de restricción, con la misma enzima cortar el ADN circular del vector (plásmido) y luego unir el fragmento de ADN entre los extremos del plásmido con la enzima ligasa. Una de las aplicaciones es en la elaboración de vacunas de ADN recombinantes.

Técnicas de Biología Molecular usadas para el diagnóstico

Colony Blot: Hibridación de colonias bacterianas. Es un método empleado para identificar colonias bacterianas que contengan determinada secuencia de ácidos nucleicos de interés. La metodología consiste en sembrar los clones sobre placas de Petri con agar para después de crecidos transferirlos a membranas de nylon o nitrocelulosa y luego realizar la hibridación con sondas moleculares con secuencias específicas para la bacteria que nos interesa identificar, si se observa en la membrana de nylon manchas significa que es positivo.

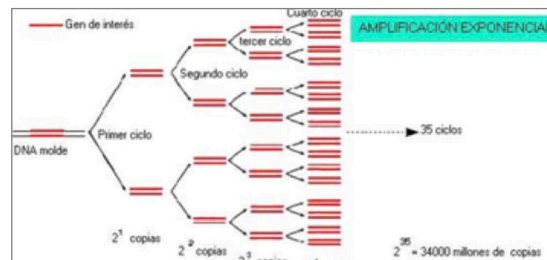


La reacción en cadena de la polimerasa PCR: La reacción en cadena de la polimerasa, ya más conocida como PCR, es una técnica que permite replicar entre cientos de miles y millones de veces, en el transcurrir de pocas horas e in vitro, pequeñas cantidades de ADN. Uno de los aportes fundamentales de esta metodología a la investigación básica en biología molecular consiste, precisamente, en la rapidez y eficiencia mediante las cuales se realiza una tarea que antes requería largas y tediosas jornadas. El producto que se obtiene al finalizar la reacción es una gran cantidad de un fragmento genético con alto grado de pureza. Por su alta sensibilidad, esta técnica permite identificar un gen a

partir de un solo parásito virus o bacteria. Entre las aplicaciones médicas de la PCR cabe destacar su aporte al desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico; permite detectar agentes infecciosos como los virus de las hepatitis B y C o regiones del genoma del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), por ejemplo, para diagnosticar de HIV en recién nacidos de madres seropositivas, pues la existencia de anticuerpos maternos impide obtener resultados confiables, con los métodos convencionales, durante el primer año de vida.



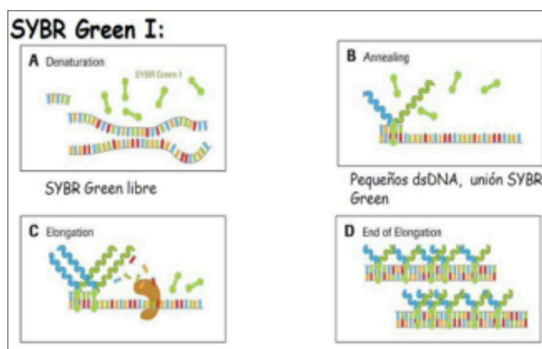
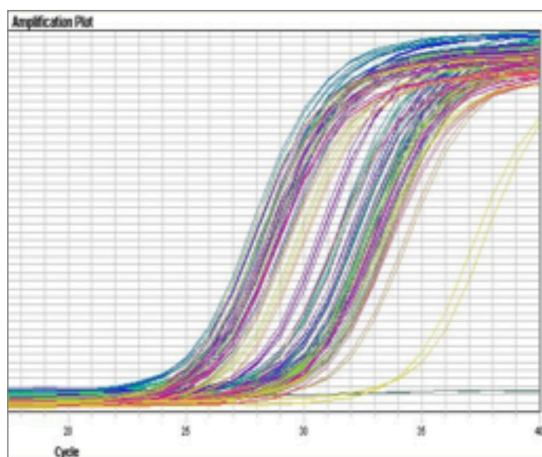
■ Gráfico de la reacción en cadena PCR.



Protein Chain Reaction: Se basa, en su forma más simple, en la realización de tres reacciones sucesivas llevadas a cabo a distintas temperaturas. Estas reacciones se repiten cíclicamente entre veinte y cuarenta veces. La muestra se calienta, en el primer paso, se conoce como “desnaturalización” es lograr la separación de las dos cadenas que constituyen el ADN. En el segundo paso, la temperatura se reduce para permitir el “apareamiento” de los iniciadores o sebadores al ADN blanco que queremos amplificar, se trata de segmentos de ADN de cadena simple sintetizados y diseñados en el laboratorio, de tal manera que permite definir los límites del fragmento de ADN que se desea replicar. Obviamente, para que se pueda producir el apareamiento cada uno de estos oligonucleótidos, a los que se denomina “iniciadores” o primers, debe ser complementario del tramo al que tienen que unirse en las cadenas separadas del ADN molde. En tercer lugar, una enzima ADN polimerasa extiende los primers, en el espacio comprendido entre ambos, sintetizando las secuencias complementarias de las hebras del ADN molde; para ello, la ADN polimerasa usa desoxidionucleósidos trifosfato (dNTPs) agrega-

dos a la mezcla de reacción. La temperatura a la que se realiza el tercer paso está condicionada por aquella a la cual “trabaja” la enzima ADN polimerasa. Al cabo del primer ciclo de tres reacciones (desnaturalización, apareamiento, extensión) el tramo de ADN elegido se ha duplicado y el doble de su cantidad original se encuentra disponible para ser nuevamente replicado en un segundo ciclo. El resultado de la aplicación de numerosos ciclos “en cadena” da lugar a la amplificación geométrica del segmento de ADN delimitado por los primers.

Real Time PCR: Higuchi y colaboradores consiguieron en el año 1992 la primera demostración de la Real Time PCR, que usa sondas marcadas con fluoresceína que marca los productos amplificados emitiendo fluorescencia mostrando la cantidad de ADN presente en cada ciclo de amplificación. Durante la amplificación, la rapidez con que la señal fluorescente alcanza el nivel umbral (Threshold level), se correlaciona con la cantidad inicial de ADN blanco, permitiendo de esta manera poder cuantificarlo. El número de ciclos necesarios para que la señal fluorescente alcance el nivel umbral, se conoce como Threshold cycle (CT) y es el parámetro en el cual se fundamenta la cuantificación según veremos más adelante. A mayor CT, menor será la cantidad de ADN blanco o templado inicial.



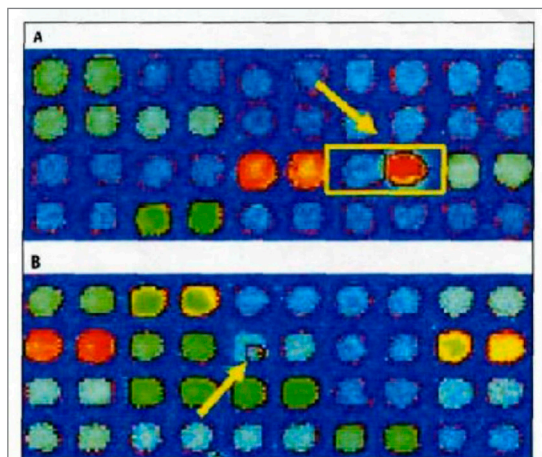
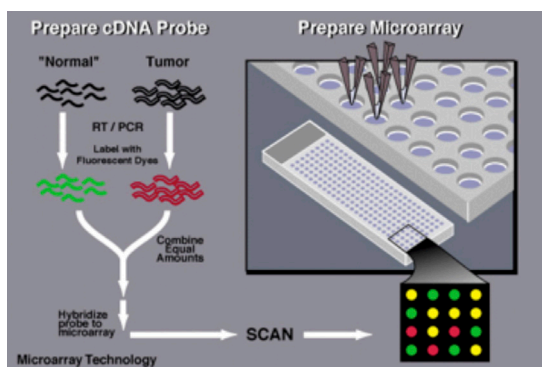
ADN chip: Los microarrays de ADN son una herramienta que permite realizar análisis genéticos diversos basados en la miniaturización de procesos biológicos, de manera que los microarrays se han consolidado como herramientas útiles en investigación genética con aplicaciones en medicina.

El funcionamiento de los microarrays de expresión se basa en la capacidad de las moléculas complementarias de ADN de hibridar entre sí. Pequeñas cantidades de ADN, correspondientes a diversos genes cuya expresión se desea medir, son depositadas en una base de cristal, con robots de precisión que usan unas agujas especiales para obtener las moléculas de sus recipientes y depositarlas en las coordenadas adecuadas; a estas muestras de ADN se las denomina dianas. Un microarray típico, de superficie 2 x 2 cm, puede contener más de 10.000 dianas en forma de pequeños puntos separados adecuadamente. De las células que queramos medir su expresión se obtiene una muestra de ARN que se convertirá en ADN complementario (ADNc) y se marcará con una molécula fluorescente. A esta muestra marcada se la denomina sonda y se enfrentará a las dianas del microarray. Cada molécula de ADNc marcada de la sonda se moverá por difusión hacia la diana que contenga su molécula complementaria para hibridarse con ella y quedar fijada allí. Después de un tiempo, para que la mayoría de las cadenas complementarias hibriden, el microarray se lava y se procede a hacer una medición relativa de la cantidad de ADN de la sonda que ha quedado fijada en cada diana. Las 2 muestras se mezclan y se hibridan simultáneamente sobre el microarray. Una vez se que se ha producido la hibridación, el microarray se lee con un escáner láser y se obtienen 2 imágenes, una para cada fluorocromo usado, con puntos de luz cuyas intensidades variarán según el nivel de hibridación que se haya producido en cada diana.

Estas imágenes se procesan mediante un software que cuantifica la señal de cada punto (diana) para cada fluorocromo (muestra) y elabora una base de datos que será analizada con técnicas estadísticas. Con frecuencia se elabora una imagen superpuesta de las dos en forma deseudocolor. Una de las imágenes se colorea en rojo y la otra en verde. De esta manera, los puntos amarillos tienen señal alta en las 2 muestras en cantidad similar. Los puntos rojos o verdes indican que la expresión de ese gen predomina en una de las muestras.

Análisis de la imagen: La cuantificación de la señal a partir de las imágenes es un proceso muy importante ya que determina los valores que posteriormente se analizarán. En la actualidad existen múltiples herramientas, tanto comerciales como de libre distribución.

El proceso de análisis de la imagen se puede dividir en 3 etapas. En primer lugar se localizan los puntos a partir de los datos que proporciona el fabricante del microarray (cuántos puntos hay, cómo están agrupados, separación teórica entre los centros). A continuación se realiza la segmentación, que consiste en identificar los píxeles que corresponden a un punto y los píxeles son fondo. Por último, se procede a la cuantificación, a menudo como el promedio o la mediana de las intensidades de los píxeles que forman el punto. En este apartado es importante que el software proporcione varias medidas que puedan ser empleadas como indicadores de la calidad del punto. Medidas típicas son los índices de circularidad, diámetro máximo, perímetro, homogeneidad de la señal dentro del punto, etc. También es necesario obtener una medida del fondo, es decir, el nivel de señal en los píxeles reconocidos como fuera de los puntos. Este valor normalmente se sustrae de la intensidad en el punto para obtener la intensidad neta. La razón entre la señal en el punto y en el fondo también es un índice de calidad importante.



Técnica Southern Blot: Estas técnicas son ampliamente usadas en biología molecular. El método consiste en aprovechar las propiedades de la electroforesis, para transferir por capilaridad los fragmentos de ADN digeridos por enzimas de restricción del gel de agarosa a una membrana de nylon o de nitrocelulosa.

Para realizar un southern blot, el ADN a investigar debe ser digerido con enzimas de restricción. Los fragmentos adquiridos se separan por electroforesis en gel de agarosa de acuerdo a su tamaño, se desnaturalizan con álcali para generar ADN de simple cadena y se transfiere a un filtro de nitrocelulosa o de nylon. El ADN de cadena sencilla se adhiere a la membrana de nitrocelulosa. Se desconoce la naturaleza físico-química de esta unión entre los ácido nucleicos a la nitrocelulosa y el nylon. Posteriormente, esta membrana se la hibrida con una sonda específica marcada.

Técnica Dot Blot: Esta técnica utiliza sondas con secuencias específicas para el reconocimiento de fragmentos de ADN de bacterias, virus y parásitos.

1. Tomar una muestra a investigar (células o material infectado con virus, bacterias, parásitos u hongos), calentar para que se libere el ADN y las cadenas de ADN se desnaturalicen.
2. Colocar una gota de esta muestra sobre la superficie de una membrana de nylon o nitrocelulosa.
3. Incubar esta suspensión con una sonda marcada en simple cadena específica para reconocer el ADN que queremos investigar.
4. La sonda identifica y se hibrida si encuentra el ADN que se está investigando.
5. Revelar la sonda. Los resultados aparecen como una mancha de color oscuro cuando es positivo; si no hay manchas se considera como negativa.

Ventajas de este método: Técnica sencilla, rápida, específica del blanco a investigar, no necesita de equipos especiales. **Desventajas de este método:** Necesita de cantidades altas de ADN blanco a investigar.

Técnica Colony Blot: Esta técnica es parecida a la anterior, la única diferencia es que se hace a partir de un precultivo bacteriano de placas de agar.

Ejemplos de sondas disponibles en el comercio

Tipo de análisis	Organismo	Casa Comercial
Detección directa en muestras clínicas	<i>Chamydia trachomatis</i>	Gen probe
	<i>Gardenella vaginalis</i>	Micro probe
	<i>Streptococcus grupo A</i>	Gen probe
	<i>Legionella pneumophila</i>	Gen probe
	<i>Nisseria gonorrhoeae</i>	Gen probe
	<i>Trichomona vaginalis</i>	Micro probe
	<i>Campylobacters</i>	Gen probe
	<i>Enterococcus</i>	Gen probe
	<i>Hemophylos influenzae</i>	Gen probe
	Micobacterias complex	Gen probe
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Gen probe
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Gen probe

Aplicación de técnicas de biología molecular para el diagnóstico de enfermedades tropicales.

Diagnóstico *Vibrio cholerae*: La toxina de cólera es codificada por un complejo de material genético llamado CTX, presente en un bacteriófago filamentoso y una región central (plásmido) que contiene los genes *ctxAB* (codifica las subunidades A y B). Sólo estas cepas están asociadas

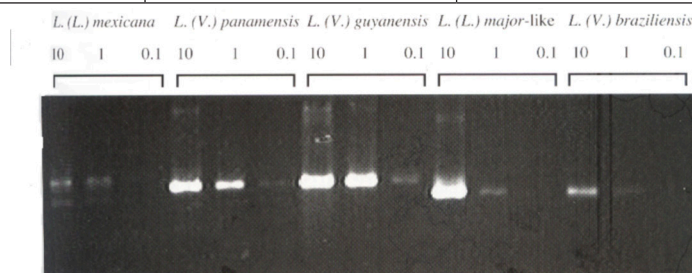
a epidemias y pandemias. La técnica de PCR esta diseñada para la identificación de estos genes y así identifica las cepas productoras de toxinas que son las patógenas. Las muestras pueden ser tomadas por hisopado rectal, en cualquier período de la infección o enfermedad, independientemente si ha recibido tratamiento con antibióticos. Esta técnica es capaz de detectar incluso a los portadores.

Referencias	Identificación	Iniciadores	Amplicon
Olsvik A. Et al.J. clinical Microbiol 1.991, pp.-2517	Detección de genes de toxinas de vibrio cólera CTXA por PCR	CTX2:CGGGCAGATTCTAGACCTG CTX3:CGATGATCTTGGAGCATTC	540 pb

Diagnóstico de Leishmaniosis: Las muestras se toman de la piel (leishmaniosis cutánea), médula ósea, bazo, aspirados ganglionares (leishmaniosis visceral). Las muestras deben ser inmediatamente congeladas y llevadas al labora-

torio. En las secuencias del kinetoplasto existen secuencias conservadas para el género *Leishmania* y secuencias polimórficas para la variedad de *Leishmania*, y así poder establecer el pronóstico y la formas clínicas.

Referencias	Identificación	Iniciadores usados	Amplicon
Roger, M.S., et al 1990 Diag. Mol. Microb. Principles and Aplications	Amplificación de secuencias de DNA del kinetoplasto	13A: GTGGGGGAGGGGCGTTCT 13B:ATTTTACACCAACCCCGATT	120 pb.



Specificity and sensitivity of PCR with primers specific for *Leishmania* minicircle kinetoplast DNA. Genomic DNA of about 10, 1 or 0.1 parasites from five reference strains, *L. (L.) mexicana*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (L.) major-like* and *L. (V.) braziliensis* were used as templates.

Diagnóstico de *Toxoplasma gondii*: La toxoplasmosis, en el feto y en el inmunodeprimido, puede tener consecuencias dramáticas. La detección de anticuerpos específicos por distintos métodos serológicos puede ser de difícil interpretación. El diagnóstico definitivo será, en consecuencia, aportado en estos casos por la detección directa del parásito. La PCR sobre líquido amniótico se ha convertido en pocos años en el examen esencial para el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita y el de elección en pacientes contaminados por el toxoplasma durante el embarazo.

El diagnóstico neonatal realizado con una PCR sobre la placenta y la sangre del cordón es un elemento importante del seguimiento del recién nacido potencialmente contaminado cuando la madre no se ha beneficiado del diagnóstico prenatal o incluso cuando este último es negativo. A causa del incremento de la prevalencia de la inmunodepresión (SIDA, trasplantes de órgano, quimioterapias...), la detección directa por PCR de los toxoplasmas en la sangre y en distintas muestras (LCR, biopsias cerebrales, líquido pleural...) se ha convertido en un examen esencial de gran valor predictivo positivo.

Referencias	Identificación	Iniciadores usados	Amplicon
Mei-Hui Lin Real-Time PCR for Quantitative Detection of <i>Toxoplasma gondii</i> J. Clinical Microbiol, 2000, p. 4121-4125, Vol. 38, No. 11	Blanco de amplificación: secuencias de DNA del gen B1de <i>T. gondii</i> Con sondas marcadas florescentes (TaqMan)	TOXO-F5'-TCCCCTCTGCTGGCGAAAAGT-3' TOXO-R5'/AGCGTTCGTGGTCAACTATCGATTG-3 TaqMan sonda 6FAMTCTGTGCAACTTTGGTGTATTTCGAG- TAMRA Nested PCR TOXO 1; 5'-GGAAGTGCATCCGTTTCATGAG-3' TOXO 2; 5'-TCTTTAAAGCGTTCGTGGTC-3'.	98pb

Diagnóstico de Bartonellas: Las cepas de Bartonellas que afectan a seres humanos son: *B. quintana*, agente etiológico de la fiebre de trincheras, endocarditis, angiomas bacilar, *B. hens-*

lae, produce endocarditis, y angiomas bacilar, arañazo de gato, *B. elizabethae*, endocarditis con daño valvular y *B. bacilliformis*; bartonelosis o enfermedad de Carrión.

Referencias	Identificación	Iniciadores usados	Amplicon
M. Matar et al., 1.999. Journal of Clinical Microbiology Dec.1999 p. 4045- 4047	Gen ARNp subunidad beta (rpoB) Bartonella	1400P.....CGCATTGGCTTACTTCGTATG 2300R.....GTAGACTGATTAGAACGCTG 1596F.....GGACAAATACGACCATAATGCG 2028D.....GGAAAATGATGATGCGAATCGTGC 1873R.....TCYCCATMGCWGAMAGATAAA	825 pb

Para sospecha de la enfermedad, se tiene un diagnóstico presuntivo por epidemiología, clínica y examen del frotis de sangre, sin embargo, el diagnóstico definitivo depende del crecimiento de colonias en cultivo, cuya duración es de 2 a 4 semanas, todo lo cual resulta laborioso y prolongado. Se puede realizar PCR en muestras de sangre, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo, sangre y biopsia de tejidos, incluso permite diferenciar las especies.

Diagnóstico de Enfermedad de Hansen (Lepra): Por PCR y Nested-PCR, se detecta *M. leprae*. De utilidad cuando hay pocos bacilos como en lepra tuberculoides, además permitiría detectar fa-

miliares expuestos con el análisis de secreciones nasales y sangre periférica. La presencia de bacilos en sangre periférica de pacientes que están o han recibido quimioterapia permitiría interpretar como prueba de sensibilidad a la quimioterapia. Otro método para determinar la viabilidad bacteriana y la sensibilidad de la antibiótico terapia es por el uso de la técnica RT-PCR (PCR con transcriptasa inversa), está disponible para la detección de una región del ARN ribosomal 16S permitiendo así la expresión de los genes en las células vivas. La detección del ARN ribosomal va a permitir mejorar la sensibilidad ya que en una célula existe de 1000 a 10000 copias del ARNr.

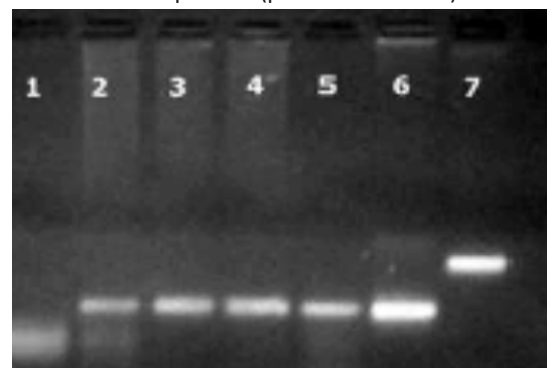
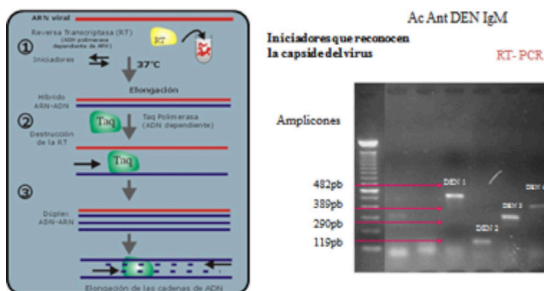
Identificación	Iniciadores usados	Amplicon
ADN bacteriano ARNr 16 s : detecta la viabilidad de <i>Mycobacterium leprae</i>	Iniciadores Externos: J1:5' ACCCGTCGGTGGTTCTTAC 3' J2: 5' CCGTTTGGAGTCCCACAG 3' Iniciadores internos: T3: 5' CTACACATTCTGGGTCACC3' T4:5' GAACTTCATTACCGTCTTGCC3 Oligo(dT)15: 5' TTTTTTTTTTTTTTTT3's P 1 = 5' AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG 3' P2=5'CGGAAAGGTCTCTAAAAAATCTT 3' P3=5'CATCCTGCACCGCAAAAAGCT T 3'	285 pb 571 pb P1P3 de 231 pb P2P3 de 171 pb

Diagnóstico de Dengue: Los adelantos en Biología Molecular e Ingeniería Genética permiten obtener diagnósticos rápidos, oportunos y sensibles al inicio de la enfermedad. Como alternativas existen varias metodologías publicadas, así tenemos: Eva Harris et al (Journal of Clinical Microbiology sep. 1988), en que refieren la utilización de una Nested RT-PCR en un solo tubo utilizando primers de una secuencia conservada de un gen de la cápside de los cuatro serotipos de dengue, este juego de primers dan como resultado 4 diferentes fragmentos cada uno de ellos correspondiente a cada serotipo; así: DEN2 un fragmento de 119pb, DEN3 un fragmento de 290 pb, DEN4 un fragmento de 389 pb, DEN1 un fragmento de 482pb. Además para diferenciar si se trata de la cepa Americana o Asiática, en la cual utilizan 4 primers seleccionados para sero tipo 1 SSR9 – SSR12 y para serotipo 4 SSR21 – SSR24 que reconocen sitios específicos de restricción en secuencias polimórficas para amplificar gen de envoltura del virus, técnica llamada RSS.RT PCR (sitios específicos de restricción reversa) basada en la retro transcripción y amplificación del virus.

Mediante este procedimiento amplificaron la región del Gen E de la envoltura viral de 240 nucleótidos definiendo que estaba constituido por tres genotipos principales (A,B,C), mientras que el serotipo 4 determinado por amplificación del Gen E, un fragmento de 179 nucleótidos, 2 genotipos se ampliaron para América del Sur .

Diagnóstico molecular de malaria: Para la identificación de *Plasmodium vivax* y *P. falciparum* la microscopía óptica es la técnica de elección pues es rápida, sencilla y barata. Está justificada la realización de una PCR si la carga parasitaria es baja y para el monitoreo de resistencia a los antimaláricos; con estas técnicas moleculares se han reportado niveles de sensibilidad de hasta 10 veces más que los obtenidos por microscopía. Es posible amplificar a partir de muestras que tienen densidades de 1 a 6 parásitos por µl de sangre. Rubio, et al, 1999, utilizaron una semi nested PCR: 5'-GACGGTATCTGATCGTCTT-3', PLF: 5'-AGTGTGTATCAATCGAGTTT-3', FAR: 5'-AGTTC CCTAGAATAGTTACA-3', VIR: 5'-AGGACTCCAAGCCGAAG- 3' del Gen del ARNr 18s. Este tiene secuencias conservadas para el género *Plasmodium*, secuencias polimórficas para la especie y obtiene como resultado amplicones específicos para *P. vivax* y *P. falciparum* de 117 pb y de 395 pb respectivamente.

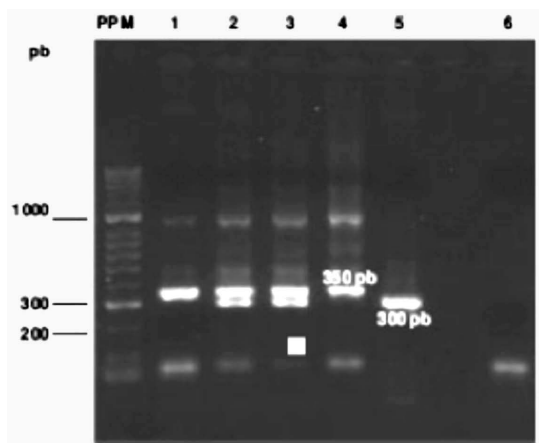
En internet se puede encontrar varios trabajos usando como blancos de amplificación las secuencias de Gen de la proteína del circumesporozoito, Gen de la proteína del merozoito, secuencias repetidas de las regiones subteloméricas, Gen de la sintetasa timidilato-reductasa etc., y una de sus más importantes y potenciales aplicaciones de técnicas moleculares será el análisis de resistencia a las drogas antipalúdicas mediante PCR-RFLP y las vacunas de ADN con proteínas antigénicas multi estadio en un vector de expresión (plásmidos o virus).



■ Nº1 Control negativo, Nº 2 –6 *P. falciparum*, Nº 7 *P. vivax*

Diagnóstico Molecular de la Enfermedad de Chagas: En los pacientes con Enfermedad de Chagas, en período indeterminado asintomático y período crónico, la identificación del tripomastigote en sangre no es posible por la baja carga parasitaria; así como en el recién nacido, frente a la transmisión uterina. La PCR ha demostrado una alta sensibilidad capaz de detectar en 10ml de sangre la presencia de un tripomastigote.

Para la detección de ADN de minicírculo de T. cruzi se utilizó el protocolo de Wincker et al., que amplifica una banda de 350 pares de bases (pb) empleando los cebadores 121 5_-AAATAATGTACGGGTGAGATGCATGA-3_ y 300 5_GGGTTCGATTGGGGTTGGTGT-3_.

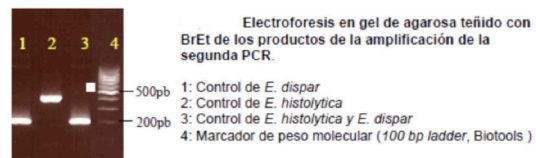


Amplificación del ADN de las cepas aisladas con los iniciadores TC, TC1, TCII. Electroforesis horizontal en gel de agarosa al 1,6 % coloreado con bromuro de etidio conteniendo 10 µl del producto de amplificación de las cepas aisladas de la madre (1), el hijo a los dos meses de nacimiento (2) y el hijo a los cuatro meses de nacimiento (3). Como controles positivos se usó el ADN de la cepa del grupo *T. cruzi* I: IRHO/CO/98/Munantá (4) y del grupo *T. cruzi* II: IRHO/BR/84/Y (5). En el control negativo (6), se usó agua destilada como plantilla. Se utilizó como patrón de peso molecular (PPM) el Hyper Ladder II (Bioline); los tamaños de sus fragmentos se indican a la izquierda.

Diagnóstico Molecular de Amebiasis: Las técnicas basadas en la PCR se consideran en la actualidad los métodos de elección para el diagnóstico clínico y estudios epidemiológicos de la amebiasis en países desarrollados (Mirelman et al. 1997). Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda utilizarlas, sustituyendo los métodos clásicos.

Hay que destacar que las técnicas de PCR presentan una sensibilidad 100 veces mayor que la detección de antígeno mediante los kits comerciales de ELISA. Además, tienen la capacidad de discriminar sin limitaciones entre las dos especies de amebas pertenecientes al complejo *E. histolytica*/*E. dispar*. Otra ventaja de estas técnicas moleculares es que se pueden utilizar para la detección de *E. histolytica* en una gran variedad de muestras clínicas como por ejemplo, heces, pus del absceso hepático, orina, sangre y biopsias (Khan et al. 2006; Solaymani-Mohammadi et al. 2006a; Zengzhu et al. 1999; Zaman et al. 2000; Parija & Khairnar 2007).

Se ha desarrollado un método de PCR para el genotipado de *E. histolytica* basado en la variación de los STRs. Se han diseñado seis parejas de primers especie-específicos que diferencian entre *E. histolytica* y *E. dispar*, de esta forma se evitan los problemas en la identificación de las infecciones mixtas. El polimorfismo intraespecie se detecta por el tamaño de los productos de PCR obtenidos, sin necesidad de análisis posteriores. La utilización de nested PCR alcanza una rentabilidad de más del 99% para todos los STRs, independientemente del origen de la muestra analizada (células de cultivo, pus del absceso hepático y heces).



Diagnóstico de Salmonelosis y Shigelosis: Para la detección de *Salmonella*, *Shigella* y otros géneros de bacterias enteropatógenas, se necesitan métodos de detección rápidos, sensibles y específicos. En este sentido, la aplicación de técnicas de hibridación de ADN, junto a PCR, acelera el diagnóstico de laboratorio y permiten obtener exactamente el serovar causante de la infección (Wang et al., 2008).

El uso de PCR y la confirmación mediante sondas para la hibridación en la detección de organismos patógenos ha logrado avances comparados con la siembra de los medios de cultivos clásicos, reportándose una alta sensibilidad y especificidad para la detección e identificación de bacterias patógenas (Fang et al., 2003; Vieira-Pinto et al., 2005).



EL LABORATORIO CLÍNICO EN MEDICINA TROPICAL

Vicenta Cevallos Garofilis ■

Finalidad de las pruebas de laboratorio

El aporte del laboratorio al diagnóstico de las enfermedades tropicales parte de la orientación clínica y epidemiológica, siendo estos la base para solicitar un examen e interpretar sus resultados. Mediante los análisis de laboratorio el equipo médico estará en condiciones de:

- Establecer, comprobar, rechazar un diagnóstico o la etiología de un trastorno.
- Controlar la progresión o regresión de la enfermedad y establecer pronósticos.
- Conocer los aspectos epidemiológicos en la transmisión y diseminación de agentes infecciosos.
- Conocer los valores de referencia en la población teniendo en cuenta la prevalencia e incidencia.

Determinar factores pronósticos de la patología del paciente.

- Clasificar a los individuos entre:
- Los que tienen la enfermedad, los que no la tienen, los que están infectados y los que no lo están.
- Los que son portadores de agentes infecciosos y los que no lo son.
- Los que son susceptibles y los que se encuentran inmunes (resistentes) a las infecciones.
- Cuantificar la concentración sanguínea de un medicamento o sus metabolitos para ajustar las dosis de acuerdo al individuo y obtener su máxima efectividad.

Interpretación de los informes de laboratorio

Resultados esperados

El laboratorio aportará al médico, resultados para ser integrados a los datos de la historia clínica y otros exámenes complementarios, como:

- Identificación del agente infeccioso por: observación directa, microscopía, cultivos, detección de antígenos, entre ellos de ácidos nucleicos (ARN o ADN) mediante técnicas de hibridación. Actualmente

la Reacción en cadena de la polimerasa o PCR (Polymerase chain reaction) es la más utilizada en el laboratorio con algunas alternativas como PCR en Tiempo Real, PCR multiplex, RT-PCR.

- Detección y titulación o cuantificación de anticuerpos específicos IgM (producción reciente) o IgG (de memoria o cicatriz serológica). Estos métodos indirectos evalúan la respuesta del huésped o individuo infectado contra el agente infeccioso. No establecen diagnóstico por sí solos y se requiere del conocimiento y buen criterio médico para integrar los datos a fin de obtener el diagnóstico.
- Reconocimiento de cambios celulares y bioquímicos en el organismo del individuo afectado, como la composición de la biometría hemática, el análisis citológico de muestras sólidas o líquidos biológicos que son con frecuencia una herramienta irremplazable en el diagnóstico de algunas entidades infecciosas. La expresión o supresión de moléculas como ADA, asociada a infección por *M. tuberculosis*, o transaminasas elevadas asociado a infección por *Leptospira*, son pruebas de laboratorio que no deben faltar ante la sospecha de estas patologías.

Rangos de referencia

Para considerar si un resultado de laboratorio indica presencia o ausencia de infección o de enfermedad es necesario asignar un valor numérico y una unidad métrica a todas las mediciones que permitan al médico interpretar el resultado. Para establecer estos valores es necesario conocer previamente como se encuentran en la población libre de la enfermedad y en la población afectada. Del análisis estadístico de estas poblaciones surgen las siguientes situaciones:

- Personas que padecen la enfermedad y tengan un rango de valores distinto a quienes no lo padecen. En este caso es muy fácil establecer que el individuo investigado posee la infección o la patología. En este grupo encontramos a las pruebas de observación directa como es el caso de la

malaria, donde visualizar un hematíe infectado por el parásito es información suficiente para confirmar el diagnóstico. Sin embargo no hallar el parásito no excluye la infección.

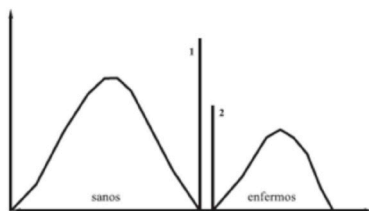


Figura .1.

- Personas que padezcan la enfermedad y tengan un rango de valores que coinciden en un margen pequeño con quienes no la padecen. Este segmento suele indicarse como indeterminado o dudoso y generalmente comprende ± 10 a 20% del punto de corte asignado a la población sana.

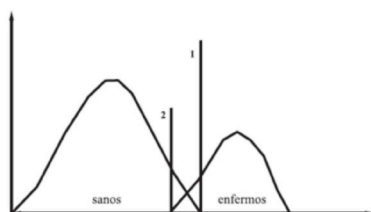


Figura .2.

- Valores que se superponen en gran parte de la población.

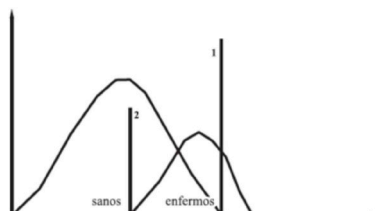


Figura .3.

Esto explica la necesidad de mencionar como “valores o rangos de referencia” a los obtenidos en el estudio de la población y descartar el uso de “valores normales”.

En muchos casos no basta con conocer los valores de referencia de la población, es necesario establecer rangos de referencia individuales, por

ejemplo, en la detección de anticuerpos anti dengue un valor de anticuerpos IgG positivo no es indicativo de infección actual, es necesario realizar con frecuencia una nueva detección varios días después a fin de ver la seroconversión. Así, los valores de referencia individuales en muchos casos son la mejor referencia.

Generalmente un rango de referencia se establece a través de un estudio poblacional con personas aparentemente sanas que no presentan la enfermedad y con otro grupo que sí presenta la enfermedad. Cuando se trata de estudios de tamizaje, como búsqueda de población en riesgo de presentar una patología o infección, los rangos de referencia suelen modificarse para aumentar la sensibilidad del método. Esta conducta permite captar mayor población en riesgo, aquellos enfermos con valores dentro del rango normal (falsos negativos), lo que llevará también a incluir a personas que no poseen la enfermedad (falsos positivos). Esta modalidad suele adoptarse para el despistaje de donantes de sangre a fin de evitar el riesgo de contagiar a los receptores. Los valores de referencia son cambiantes debido a numerosas variables como edad, sexo, raza, estilos de vida, horario, hábitos o medicamentos. También están en función del método o técnica utilizada por lo que es necesario que todo laboratorio determine y exprese sus valores de referencia.

Al momento de interpretar un examen de laboratorio el médico debe considerar todas estas variaciones, además de los aspectos clínicos y epidemiológicos de cada entidad, como los siguientes:

- Establecer el período parasitológico en que se encuentra (prepatente, patente o postpatente) para emprender la búsqueda del agente infeccioso o respuesta inmune o bioquímica que provoque. Así, por ejemplo, es posible encontrar el *Trypanosoma cruzi* en la sangre circulante durante el período agudo de la enfermedad que coincide con el período patente, en cambio en el postpatente o tripanosomosis crónica es poco práctico buscarlo, es preferible confiar el diagnóstico a la detección de anticuerpos específicos. Al inicio del proceso infeccioso encontraremos anticuerpos de tipo IgM y no los de tipo IgG, que se elevarán una o dos semanas más tarde y pueden perdurar toda la vida como memoria inmunológica.
- Conocer las vías de salida naturales de un agente infeccioso o sus formas evolutivas,

facilita la búsqueda, como es el caso de los huevos de helmintos intestinales en las heces o *M. leprae* en secreciones nasales.

- Accesibilidad a los órganos afectados, como el estudio de la sangre en busca de *Plasmodium* o toma de escamas de la piel para buscar dermatofitos.
- Existencia de vectores, otros enfermos, condiciones climáticas, costumbres específicas, permiten orientarse antes de la solicitud de exámenes.
- Conocimiento de áreas endémicas, su distribución geográfica y la permanencia del individuo en la zona.

Valor clínico de las pruebas de laboratorio

El valor clínico de una prueba consiste en la capacidad de esta para permitir clasificar correctamente a los pacientes como saludables o enfermos. En el modelo del valor de predicción influyen los siguientes aspectos: sensibilidad, especificidad, valor predictivo, prevalencia y eficiencia de la prueba.

Sensibilidad: Se describe como la probabilidad de que la prueba sea positiva (es decir esté fuera del rango de referencia) en presencia de enfermedad. Por tanto una prueba con alta sensibilidad tiene alta probabilidad de dar resultados positivos cuando se hace a sujetos enfermos. La posibilidad de resultados falsos negativos es baja. La sensibilidad de una prueba de laboratorio puede tener dos enfoques, la sensibilidad clínica, descrita antes y la sensibilidad analítica, que está en función del nivel más bajo del análisis que la prueba es capaz de detectar. Se la evalúa en porcentaje, a mayor porcentaje = mayor sensibilidad = mayor número de enfermos detectados.

Especificidad: Indica la frecuencia con la que aparecen resultados negativos en pacientes que no tienen la enfermedad. Por tanto una prueba de alta especificidad tiene alta probabilidad de dar resultados negativos cuando la prueba se hace a sujetos saludables. Con alta especificidad la posibilidad de falsos positivos es baja. Se la describe en porcentaje, a mayor porcentaje = mayor especificidad = mayor número de verdaderos positivos detectados. Al igual que la sensibilidad puede tener un enfoque como especificidad clínica y otro como especificidad analítica. La especificidad analítica es muy importante en la evaluación de procesos infecciosos, ya que frecuentemente se requiere pruebas de laboratorio inmunoquímicas que utilizan anticuerpos específicos. A mayor es-

pecificidad de un anticuerpo, mayor será la especificidad de la prueba y su valor predictivo positivo.

Para todas las pruebas de laboratorio se debe seleccionar un rango o valor de referencia que haga posible que todos los pacientes enfermos (positivos verdaderos) sean identificados (alta sensibilidad). Sin embargo, siempre algunos individuos saludables pueden presentar resultados positivos, éstos serán falsos positivos con el riesgo de ser clasificados incorrectamente como enfermos, estos casos bajan la especificidad de la prueba. Por lo tanto podemos entonces comprender que a mayor sensibilidad de una prueba se puede perder especificidad, de modo que pueden existir pruebas altamente sensibles pero con poca especificidad y otras altamente específicas pero con baja sensibilidad. Las pruebas ideales serán aquellas que puedan alcanzar alta sensibilidad con alta especificidad.

Valor predictivo positivo de una prueba: Describe la probabilidad de que el resultado positivo (fuera del rango de referencia) refleje la existencia de enfermedad. Está en relación con la sensibilidad clínica.

Valor predictivo negativo de una prueba: Describe la probabilidad de que el resultado negativo (dentro del rango de referencia) refleje la ausencia de enfermedad. Está en relación con la especificidad clínica.

Valor clínico según prevalencia: En poblaciones con elevada prevalencia o riesgo de una infección, es decir donde un alto porcentaje presenta positividad a la prueba (prevalencia alta), el valor predictivo positivo es relativo. En estas poblaciones es recomendable aumentar la sensibilidad de la prueba. También se debe utilizar una prueba con alta sensibilidad cuando la enfermedad que se sospecha tiene serias consecuencias y es curable o modificable. En ocasiones esta conducta puede ser viable en forma sencilla donde resultados falsos positivos no conllevan traumas serios, económicos o psicológicos para el paciente; por ejemplo, la detección de marcadores de enfermedades infecciosas transmisibles por la sangre en las unidades de sangre previas a ser transfundidas. Así, si encontramos un resultado positivo para anticuerpos anti Hepatitis A no será igual para un paciente con un resultado positivo para anticuerpos anti VIH. En el primer caso, tenemos una infección con características clínica y de laboratorio evidentes, es autolimitada y por lo tanto no causa trauma mayor al paciente y su familia; en el segundo caso

se trata de una infección subclínica que acarrea un gran trauma individual y familiar. Para casos como éste deben delinarse protocolos o algoritmos para aplicar antes de la entrega de resultados, que minimicen el trauma o impacto en el individuo y su familia.

La garantía de calidad: “Garantía de calidad es la medida de la calidad actual frente a criterios o estándares de excelencia, seguida de la adopción de medidas correctoras adecuadas para llegar a alcanzar estos estándares” (OMS).

La misión del laboratorio de patología clínica y microbiología es proveer, a través de resultados analíticos, la información sobre los cambios que suceden o no en el medio interno como respuesta a alteraciones internas o externas. De esta manera contribuye eficientemente al diagnóstico y tratamiento.

El laboratorio inicialmente tomó conceptos y herramientas de la industria para garantizar la calidad de sus servicios. En la actualidad todo laboratorio debe contar con programas de garantía y control de calidad. Un programa de calidad debe tener en consideración tres aspectos importantes: estructura, procesos y resultados.

Estructura: generalmente responde a estándares definidos por organismos de control oficiales. En su estructura deben estar definidos por escrito como mínimo:

- El organigrama funcional
- Manual de organización que contemple el procesamiento, control de calidad, ambiente e instalaciones.
- Inventario de equipos con características, controles y mantenimiento.
- Manual de higiene y seguridad
- Nómina de reactivos, colorantes, sustancias biológicas, medios de cultivo y otros materiales de laboratorio con sus características, vida útil, referencias, proveedores y niveles de reposición.
- Manual de procedimientos técnicos para todas las pruebas, por sección.

El laboratorio recibe muestras, las procesa y genera resultados. Para asegurarse que los resultados se encuentren dentro de los límites de tolerancia, los procesos deben constar en el manual de procedimientos de cada sección, y deben realizarse con cada prueba o lote de pruebas los controles respectivos que avalizarán o no los resultados obtenidos.

Exactitud y precisión

Exactitud: es el grado en que la medida promedio se aproxima al valor real.

Precisión: en la actualidad se prefiere valorar la imprecisión, que es el valor del error debido al azar e indica cómo varían los resultados con la repetición de la técnica. Así podemos obtener resultados exactos y precisos, exactos e imprecisos, inexactos y precisos, inexactos e imprecisos. El ejemplo más claro es la diana, cuyo centro representa el valor real (exacto) y los círculos la variabilidad.

Desde el punto de vista clínico el concepto de calidad implica, además, el valor del modelo de predicción. Antes que la exactitud y precisión, es relevante preguntarse si el resultado de la prueba tiene algún valor para hacer diagnósticos específicos o para tomar decisiones en el manejo de un caso clínico (interpretación clínica).

Fase pre-analítica

Los procesos que se llevan a cabo en el laboratorio clínico pueden ser agrupados en tres etapas: Pre-analítica, Analítica y Post-analítica.

Obtención, manipulación y conservación de muestras: La etapa preanalítica comprende los procesos involucrados desde que se extiende la orden de exámenes por parte del médico hasta que se inicia el procedimiento analítico. En esta etapa es muy importante la participación del médico o personal de enfermería cuyo apoyo radica en lo siguiente:

- La orden debe ser clara, con letra de imprenta o impresa, los nombres de las pruebas deben ser explícitos, evitando abreviaturas no usuales.
- Indicar el diagnóstico probable y tratamiento administrado que pudiera aportar al diagnóstico o interferir con los resultados.
- Indicar al paciente la hora y condiciones en que debe presentarse al laboratorio.
- Si envía muestras, indicar el tipo de muestra, órgano de procedencia y tiempo de obtención de la misma, cerciorándose que envía la cantidad adecuada y en las condiciones adecuadas. Mantener contacto con el laboratorio.

Es ideal que toda forma de requisición contenga suficiente información para que el laboratorio pueda procesar apropiadamente la muestra e

interpretar los resultados. La solicitud debe contener edad, sexo, terapéutica actual, impresión diagnóstica, antibióticos en uso, estado inmune, cirugía de trasplante, etc. En patógenos inusuales y zoonosis es necesario conocer los detalles de exposición, viajes u ocupación del paciente y debe especificarse si existe sospecha de algún organismo inusual.

En el laboratorio clínico se maneja gran variedad de muestras biológicas tratando de establecer dentro de la multiplicidad de agentes infecciosos, el o los que constituyen el agente etiológico de la enfermedad actual. Sangre, orina, heces, líquido cefalorraquídeo, pleural, ascítico, peritoneal, sinovial, espermático, secreciones, exudados, trasudados, piel descamada, biopsias, etc., son analizadas por medio de diversas metodologías. Cada una de estas muestras y según sea el agente infeccioso a investigar, exige procedimientos rigurosamente apegados a las normas, por lo que es importante que el laboratorio mantenga directrices escritas para la fase pre-analítica de las diferentes pruebas que realiza.

Las muestras fecales contaminadas con agua u orina son inadecuadas, los medicamentos que contienen bismuto, aceite mineral, antibióticos, antipalúdicos y otras sustancias químicas pueden comprometer la detección de los protozoos intestinales o de las bacterias a cultivar. Suele ser necesario un estudio seriado de hasta tres muestras para el diagnóstico satisfactorio de una parasitosis intestinal.

Las muestras obtenidas por punción requieren descontaminación de la piel. Se procede a limpiar con alcohol al 70 %, seguida por un compuesto yodado, con movimientos circulares. Se deja actuar la solución yodada por lo menos durante 1 minuto. Si el paciente tiene alergia al yodo, se utiliza solamente alcohol al 70 %. En áreas fuertemente contaminadas se debe repetir el procedimiento.

Volumen: Al laboratorio generalmente llega una cantidad de muestra inferior a la deseable. No existe consenso para volúmenes mínimos, excepto para hemocultivos. Para cultivos de algunos fluidos corporales se requieren varios mililitros, pero a menudo no son obtenidos y se realiza la siembra con el material que fue posible obtener. Siempre que se puedan obtener fluidos es preferible transportarlos en tubos estériles con tapa y evitar usar aplicadores.

Aplicadores o hisopos: Cuando sea indispensable usar aplicadores tener en cuenta el tipo de

aplicador o hisopo según el microorganismo a investigar ya que no todos los materiales permiten la recuperación de todos los patógenos. Los aplicadores deben estar elaborados de material no inhibitorio para el crecimiento bacteriano y puede ser alginato de calcio o poliéster, para investigación de virus son indicados los de Rayon o Dacrón.

Transporte y contenedores: existe variedad, dependiendo de la distancia que va a ser transportada la muestra. Se usa para la movilización contenedores estériles con un medio de transporte adecuado según el microorganismo que se investiga. Para especímenes líquidos, deben preferirse tubos plásticos estériles, con tapa de rosca. En general todas las muestras deben ser enviadas al laboratorio tan pronto como sea posible. El transporte debe realizarse en condiciones que conserven suficientemente la muestra para recuperar e identificar cualquier forma microbiológica o parasitaria.

Conservación: el líquido cefalorraquídeo, las heces y la mayoría de las muestras biológicas deben ser cultivados inmediatamente y no conservadas en refrigeración, ya que se podrían perder algunos microorganismos como *Neisserias* y bacterias anaerobias.

Las muestras de suero sanguíneo o líquidos biológicos que van a ser procesadas para pruebas bioquímicas o serológicas deben ser conservadas en refrigeración o congeladas a -20°C (congeladores domésticos pueden alcanzar esta temperatura). Deben evitarse repetidos procesos de congelación y descongelación ya que pueden provocar la destrucción de moléculas proteicas.

Las muestras fecales para el examen de huevos y parásitos deben procesarse preferiblemente dentro de los primeros 30 minutos desde su recolección si son líquidas, 60 minutos si son semisólidas, debido a que los trofozoitos se desintegran rápidamente y hasta 24 horas si son formes y probablemente no contienen trofozoitos.

Los cultivos e identificación de hongos pueden realizarse a partir de las mismas muestras que otros exámenes. Para la investigación de histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, criptococosis, candidiasis, se recomienda recoger las secreciones en recipientes estériles y conservarlos en refrigeración. En piel, uñas, cabellos, se debe limpiar el área de donde se tomará la muestra con alcohol al 70% para eliminar los contaminantes bacterianos. Las muestras de lesiones periféricas eritematosas se descaman con el borde de una hoja de bisturí

y las de las uñas infectadas debe recolectarse del material blando del lecho ungueal por debajo de la uña. Las muestras de hemocultivos deben sembrarse en agar-caldo bifásico específico para hongos.

Fase analítica

Técnicas aplicadas en el laboratorio para el diagnóstico de enfermedades tropicales.

Aunque el examen clínico junto a los datos epidemiológicos son la base del diagnóstico en toda enfermedad infecciosa, para establecer con certeza el diagnóstico etiológico y el tratamiento se requiere la demostración de la infección, sea detectando al parásito o cualquiera de sus formas evolutivas (métodos directos), o mediante el estudio de la respuesta inmune (anticuerpos) o modificaciones celulares (histopatología) producidas en el huésped como consecuencia de la infección (métodos indirectos).

Métodos directos

Examen macroscópico: Durante el examen macroscópico las áreas afectadas o las muestras deben someterse a la búsqueda de:

- Características clínicas, como en las micosis de piel y faneras, úlceras de leishmaniasis o paracoccidiodomicosis, que permiten establecer un diagnóstico presuntivo.
- Características de algunas muestras como esputos hemoptoicos o herrumbrosos, fundamental en paragonimiasis y tuberculosis; diarreas mucosanguinolentas.
- Sustancias que interfieren en el examen como bario o aceite.
- Consistencia de la muestra, en los casos de pus de absceso; heces fecales, ésta puede ser acuosa, blanda o formada.
- Búsqueda de parásitos adultos, como *Ascaris lumbricoides*, o proglótides de *Taenia saginata*, adultos de *Oncocerca volvulus*, que pueden ser observados a simple vista.
- Aplicación de la luz de Wood, generalmente por los especialistas en dermatología o micología.

Examen microscópico: la microscopía es un procedimiento fundamental en microbiología y es un primer paso importante para el examen de la mayoría de las muestras. Desde el advenimiento del microscopio, se han ideado diversidad de técnicas para detectar los agentes infecciosos en todo tipo de muestras biológicas y tejidos.

Microscopía óptica

Examen en fresco o preparaciones húmedas: se emplea para demostrar células, bacterias o parásitos en muestras líquidas como sangre para la investigación de *Trypanosoma cruzi* y microfilarias de *Onchocerca volvulus*; esputo para *Paracoccidoides brasiliensis* o *Paragonimus*; heces para parásitos intestinales; LCR para *Cryptococcus neoformans*; exudados, trasudados, suspensiones celulares entre otros. Es posible, además de las características morfológicas, observar la movilidad de algunos organismos vivos, (*Vibrio cholerae*, *T. cruzi*). Estas preparaciones húmedas se realizan con solución salina fisiológica, sin coloración, pero también existen algunos procedimientos que incorporan un colorante supravital para proveer contraste entre el núcleo y las diferentes estructuras celulares, como la solución yodo-yodurada de lugol para el examen de heces para visualizar la características de los núcleos de las amebas, o el KOH y azul de lactofenol para la observación de hongos dermatofitos.



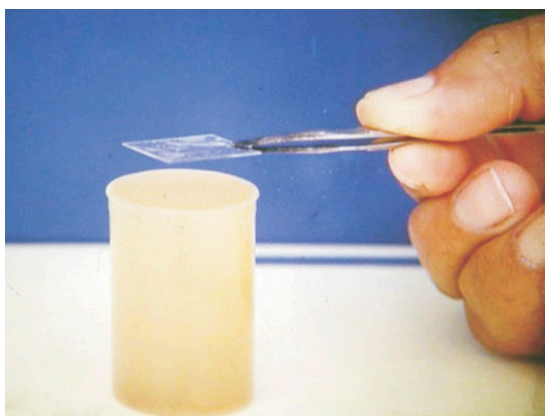
■ Examen de heces: macroscópico y por concentración.

Microscopía en campo oscuro: Mediante una adaptación al condensador del microscopio de luz se puede obtener un objeto iluminado brillantemente contra un campo oscuro y observar microorganismos en movimiento. Es muy utilizado en la visualización de la espiroqueta *Treponema pallidum*, agente causal de la sífilis.

Microscopía de contraste de fases: resalta las pequeñas diferencias del índice de refracción y la densidad entre las células vivas y el líquido en que se encuentran.

Métodos de concentración: permiten agrupar en menor volumen la mayor cantidad de parásitos, son muy útiles cuando se sospecha que la muestra biológica contiene escaso número de organismos. En sangre y orina, es suficiente la centrifugación.

gación y el examen microscópico del sedimento, en otras muestras como en las heces fecales los procedimientos de concentración son muy comunes, como el de Willis o método de flotación en solución salina saturada, útil para la recuperación de huevos de helmintos, el de flotación en sulfato de zinc y la técnica de sedimentación de formalina-éter para la recuperación de quistes de protozoos y huevos de helmintos. En la actualidad se dispone de sistemas automatizados que permiten realizar la concentración con menor manipulación de las muestras



■ Examen de heces: por concentración por flotación.

Tinciones: los colorantes proveen un excelente medio para poner de manifiesto características morfológicas, morfofuncionales o bioquímicas de las células y microorganismos. Generalmente se aplican a material seco que ha sido fijado por calor o alcohol en láminas portaobjetos que luego del proceso de tinción son observadas en el microscopio con lente de gran aumento o de inmersión con aceite.

Tinción de Gram: en microbiología lo más importante es la capacidad del colorante de violeta y yodo para unirse a la pared celular, permite distinguir entre gram positivos y gram negativos, diferencias que radican en la diferente estructura de la pared celular.

Tinciones de Romanowsky para hemoparásitos: utiliza el colorante de wright (en frotis fino) o de giemsa (gota gruesa) para observar *Plasmodium*, *T. cruzi*, microfilarias en frotis sanguíneos, y en muestras tomadas de úlceras de piel para buscar *Leishmanias*.

Tinción de Ziehl-Neelsen: las micobacterias, *Nocardias*, *Streptomyces*, etc., son llamados bacilos alcohol ácido resistentes (BAAR) puesto que al fijar la fuscina mediante calor, no se decoloran después del tratamiento con alcohol ácido.

Otras tinciones: No se utilizan en la rutina diaria, pero son necesarias en investigaciones especiales como la tricrómica de Wheatley y el de clofazol negro E y la clásica hematoxilina férrica para identificar *E. histolytica* y otros protozoarios.

Microscopía de fluorescencia: Esta metodología tiene muchas aplicaciones en la detección directa o indirecta de antígenos o anticuerpos respectivamente, que posibilitan el diagnóstico etiológico en las enfermedades infecciosas tropicales. El principio se basa en que la luz de una longitud de onda determinada incide sobre un objeto fluorescente, y este emite luz con una longitud de onda diferente. Al recubrir un agente con anticuerpos ligados a fluoresceína estos se verán de color verde al ser iluminados con luz ultravioleta.

Microscopía electrónica: el microscopio electrónico emplea un haz de electrones en lugar de luz, y usa imanes para enfocar el haz que sustituye los lentes utilizados en el microscopio óptico. Todo el sistema funciona bajo un alto grado de vacío. Se distinguen dos tipos principales de microscopía electrónica: de transmisión y de barrido. La primera requiere muestras de gran delgadez y contraste que se logran mediante varios tipos de micrótomos y colorantes electrónicos para darnos información sobre las estructuras y subestructuras. La microscopía electrónica de barrido provee imágenes tridimensionales de las estructuras superficiales de las células y microorganismos. Este es el único tipo de microscopía que permite identificar partículas virales mediante examen directo de muestras, lo que proporciona un resultado rápido y permite la detección de virus difíciles o imposibles de cultivar. Cuando se utilizan anticuerpos antivirales y se logra formar grupos de partículas virales, éstas resultan visibles al ME y el procedimiento se denomina Inmunomicroscopía electrónica.

Cultivo de microorganismos: Las bacterias, hongos y protozoarios crecen en medios sólidos o líquidos, con nutrientes, y a partir de un solo microorganismo se generan miles de células formando colonias visibles. Es posible cultivar la mayoría de bacterias, hongos y algunos protozoarios con importancia médica en medios de cultivo artificiales, pero no existe un medio de cultivo universal que permita el crecimiento de todos ellos. Algunas especies sólo pueden cultivarse en medios celulares como *Clamidias* y *Rickettsias* y otras en animales de experimentación como *Micobacterium leprae* y *Treponema pallidum*.

Los medios de cultivo son muy diversos de acuerdo a sus constituyentes y son utilizados de acuerdo al organismo que se intenta detectar. Todos ellos deben contener:

- Fuente de nitrógeno (proteínas digeridas).
- Factores de crecimiento.
- Fuente energética (azúcares).
- Sales tampones o amortiguadores.
- Sales minerales.
- Agentes selectivos (sustancias químicas, colorantes, antimicrobianos)
- Indicadores de pH (cambian el color del medio de acuerdo a la producción de ácidos a partir de los nutrientes contenidos y proveen información sobre las características bioquímicas del género o especie)
- Los medios para cultivos de hongos deben contener antibióticos o sustancias inhibitorias del crecimiento de bacterias para permitir el crecimiento de los hongos.

De acuerdo a su composición y fines los medios de cultivo pueden ser:

Medios nutritivos y enriquecidos: Contienen componentes que favorecen el crecimiento de la mayoría de microorganismos. Algunos de ellos, como el agar sangre, además permiten observar la hemólisis producida por las hemolisinas características de ciertas bacterias.

Medios selectivos: Estos medios están diseñados no sólo para prestar soporte al crecimiento de los organismos deseados, sino también para inhibir el crecimiento de los demás. Son selectivos algunos medios para el cultivo de *Vibrio cholerae*, *Neisserias*, de anaerobios, hongos, micobacterias, *salmonellas*, etc. En general, las muestras procedentes de zonas corporales que tienen una flora comensal normal contienen una flora mixta en la que es necesario reconocer el patógeno, por lo que deben sembrarse en medios nutritivos y selectivos especiales para lograr el aislamiento de una colonia única. Por ejemplo el medio de TCBS permite el crecimiento de *V. cholerae*, pues además de contar con nutrientes especiales, otros suprimen el crecimiento de gérmenes intestinales. El agar selectivo para hongos patógenos contiene actidione que inhibe el crecimiento de hongos saprofitos y antibióticos para inhibir el crecimiento de bacterias.

Medios de Identificación: siempre se requieren varios medios de cultivo para completar un mínimo de reacciones bioquímicas que caracterizan al

género o a la especie. Ellos contienen indicadores que revelan la producción de ácidos o ciertos metabolitos como consecuencia de la utilización de determinadas sustancias bioquímicas.

Medios líquidos: Se utilizan para los cultivos de sangre y líquidos biológicos que contienen pequeña cantidad de organismos. Parásitos como *Leishmania*, *Trypanosoma* y *Trichomonas* se pueden cultivar en estos medios con características particulares para cada uno.

Medios de cultivo celulares: Los virus, clamidias y rickettsias requieren cultivos de células o tejidos para su multiplicación ya que son incapaces de existir en estado libre. Los medios de cultivo celulares se obtienen en su mayoría a partir de líneas celulares continuas humanas o animales adaptadas para crecer in vitro. La muestra se agrega al medio de cultivo celular y la presencia del virus o bacteria se detecta por su efecto citopático sobre las células.

Puesto que muchos virus no causan efecto citopático, éste se produce muy lento o porque el procedimiento es laborioso y requiere personal e instalaciones especializadas, los cultivos celulares han sido reservados a instituciones de referencia y la detección de antígenos o anticuerpos resulta ser la opción disponible y oportuna para el diagnóstico de las infecciones virales, por clamidias, rickettsias o protozoarios inclusive, cuyo cultivo más bien viene a darse de forma excepcional.

Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos: la sensibilidad de los antimicrobianos para combatir eficientemente las infecciones se realiza in vitro por técnicas de difusión en placa y las de dilución, que permiten establecer las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). La interacción que se da entre germen y agente antimicrobiano, trata de reproducir ciertas condiciones que se dan in vivo, por lo que no debe perderse de vista que uno y otro no son procesos exactamente iguales entre sí, ya que in vitro no es posible evaluar la interacción que se da entre microorganismo y huésped humano.

La sensibilidad o resistencia a los agentes antimicrobianos es graduable. Un organismo se considera resistente cuando no resulta inhibido o muerto por un agente antimicrobiano a las concentraciones que se obtendrían en órganos y tejidos tras la administración de dosis regulares. Algunos microorganismos muestran resistencia innata y otros la adquieren por diferentes mecanismos.

Al igual que el tiempo para cultivar y aislar es diferente según el microorganismo, también el lapso para obtener las pruebas de resistencia y sensibilidad es variable.

Detección de antígenos, productos microbianos: fragmentos del parásito pueden ser detectados como antígenos microbianos específicos y constituyen un medio para demostrar la presencia del germen, se incluyen las toxinas y productos del metabolismo del agente. Se utilizan anticuerpos específicos (monoclonales) que se unirán a ellos formando el complejo AgAc, el que se pone de manifiesto mediante técnicas como aglutinación de partículas, precipitación en gel, inmunoelectroforesis, fijación del complemento, radioinmunoensayo (RIA-IRMA), enzimoimmunoanálisis (ELISA), quimioluminiscencia, electroquimioluminiscencia, inmunofluorescencia, etc.

Además, el rápido desarrollo de las técnicas de biología molecular que permiten detectar los ácidos nucleicos (ADN, ARN) cada vez nos brindan mayor facilidad.

Diagnóstico Indirecto

Inmunoserología (pruebas serológicas): las pruebas serológicas son muy importantes para establecer el diagnóstico oportuno de las enfermedades infecciosas, pues detectan los anticuerpos que se han producido en respuesta a una invasión por un agente determinado. Sin embargo se debe tener un enfoque muy cuidadoso para evitar diagnósticos o pronósticos equivocados. Las personas varían en su capacidad de respuesta ante los antígenos y éstos a su vez varían en su potencial para generar una respuesta inmune, además las pruebas para determinar esta respuesta cambian mucho en sensibilidad y especificidad.

En la actualidad se llevan a cabo determinaciones de anticuerpos de manera rutinaria, sin embargo, ninguna prueba es considerada ideal; todas deben evaluarse independientemente y aplicarse como técnica analítica óptima para una determinada patología.

Además permiten medir la cantidad de anticuerpos circulantes lo cual es útil para establecer la actividad del proceso (títulos altos), su declinación (descenso de los títulos) y la memoria (cicatriz serológica). Nunca es demasiado insistir acerca de la interpretación correcta con la correlación con los períodos clínicos y parasitológicos. Así tenemos por ejemplo que un título alto se puede presentar

en el período agudo y ayudar al diagnóstico, pero puede mantenerse elevado durante varias semanas, incluso meses, cuando todo el proceso ha terminado; sólo el análisis clínico permitirá otorgar el valor real de este resultado serológico.

Fundamentos de las pruebas serológicas más utilizadas

Hemaglutinación indirecta (HAI): El antígeno se liga a glóbulos rojos sensibilizados con ácido tánico que quedan cubiertos con él. Los anticuerpos se unen al antígeno y en consecuencia aglutinan a los eritrocitos dando una imagen característica en el fondo del tubo. Si no hay anticuerpos los glóbulos rojos se sedimentan formando un botón nítido.

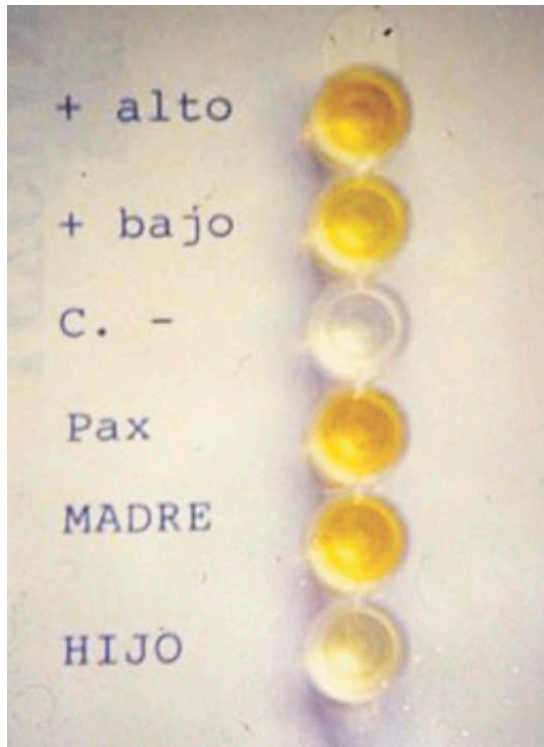
Agglutinación de látex: En las pruebas de látex y bentonita se cubren partículas de este material con el antígeno y es el mismo fundamento: si aglutinan en grumos es porque hay anticuerpos y son interpretadas como positivas.

Inmunofluorescencia indirecta (IFI): El antígeno se coloca en una placa portaobjeto, que se cubre con el suero o muestra del paciente, los anticuerpos específicos en caso de existir, se adherirán fuertemente a este antígeno. Se agrega una antiglobulina humana ligada a fluoresceína, que se une a la globulina (anticuerpo) fijada al antígeno. Al incidir el campo con luz ultravioleta la fluorescencia se observará de color verde. En caso de no haber anticuerpos la antiglobulina no tiene donde fijarse y no habrá fluorescencia.

Enzimoimmunoanálisis (EIA - elisa - microelisa - MEIA): El principio de esta metodología se basa en la reacción antígeno-anticuerpo, evidenciada mediante una reacción enzimática colorimétrica acoplada. Se utilizan antígenos o anticuerpos altamente purificados de la molécula a investigar, los que están unidos al pocillo de poliestireno. Una vez agregada la muestra del paciente al pocillo, si contiene los anticuerpos específicos contra el antígeno adherido a la microplaca, reacciona formando el complejo antígeno-anticuerpo.

La placa es lavada para eliminar los anticuerpos no ligados. Se realiza una segunda incubación con antiglobulina humana marcada con una enzima (conjugado), generalmente fosfatasa alcalina o peroxidasa de rábano picante. Se realiza un nuevo lavado y finalmente se agrega un sustrato específico para la enzima, lo que origina una coloración que es directamente proporcional a la cantidad

del anticuerpo o el antígeno en la muestra. En los casos positivos se producirá una reacción cromogénica, en los casos negativos no habrá reacción cromogénica. La intensidad del color es evaluada en un fotómetro.

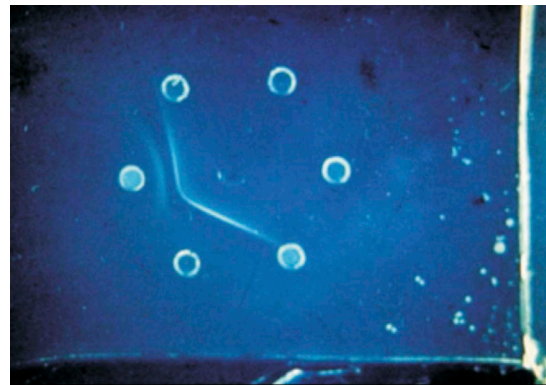


□ Enzimo inmunoensayo: Elisa

Reacción de fijación de complemento (RFC): Se basa en la utilización del complemento para un sistema antígeno-anticuerpo. En un primer paso se coloca el antígeno, el complemento y luego el suero del paciente. Si hay anticuerpos éstos se unen al antígeno y el complemento es consumido. Al agregar otro sistema de glóbulos rojos y anticuerpos antiglobulinos rojos (hemolisina), y no encontrar complemento no hay lisis de glóbulos rojos y el resultado es positivo. Si no hay anticuerpos, el complemento queda libre y es utilizado por el segundo sistema, ocurriendo lisis de los glóbulos rojos y la reacción será negativa.

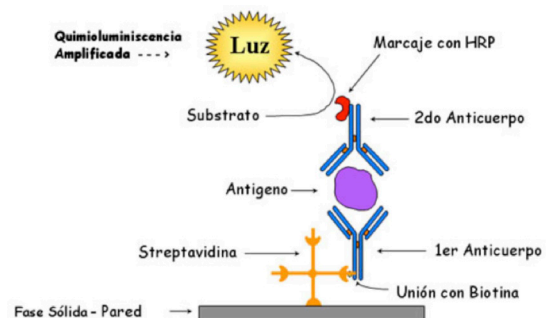
Inmunoblot o Western blot: Es un procedimiento de alta sensibilidad y especificidad. Para su realización en una primera fase se separa los componentes antigénicos de un homogenizado del microorganismo separando los antígenos por medio de electroforesis sobre una membrana de celulosa. En una segunda fase se enfrentan los anticuerpos presentes en la muestra con los antígenos de la tira de celulosa y se unirán en una reacción antígeno-anticuerpo sólo con su antígeno específico. Se observa al final una banda coloreada que es indicativa de la reacción.

Inmunodifusión radial, doble difusión en gel de agar (IDD): El antígeno se coloca en un orificio realizado en un gel de agar y frente a él, en otro hoyo, se coloca el suero a examinar. Los dos, antígeno y anticuerpo, difunden en el agar y en el punto donde se encuentran se forma un precipitado visible de complejo antígeno anticuerpo.



□ Inmunodifusión doble en gel de agar (IDD)

Quimioluminiscencia:



Este sistema utiliza esferas de poliestireno recubiertas de anticuerpos como fase sólida. Se dispensa una bola en un tubo de reacción específicamente diseñado, que sirve como recipiente para los procesos de incubación, lavado y reacción. Tras incubar la muestra con un reactivo marcado con fosfatasa alcalina, la mezcla de reacción se separa de la esfera haciendo girar el tubo de reacción a alta velocidad sobre su eje vertical. El fluido se transfiere a una cámara de residuos y se realizan lavados para eliminar los anticuerpos no ligados.

A continuación el marcador ligado se cuantifica utilizando el substrato dioxetano para producir luz. Cuando el substrato quimioluminiscente reacciona con la fosfatasa alcalina ligada a la esfera se produce una emisión de luz. La cantidad de luz emitida es proporcional a la cantidad de analito presente originalmente en la muestra. La detección se realiza a través de un tubo fotomultiplicador y se calcula los resultados en base a curvas de calibración.

Electroquimioluminiscencia: es un inmunoensayo utilizado para la cuantificación *in vitro* de numerosas moléculas como hormonas, marcadores tumorales, anticuerpos y tiene una alta sensibilidad y especificidad.

En una primera incubación se utiliza un anticuerpo monoclonal específico para la molécula a investigar, unido a biotina y un anticuerpo monoclonal específico marcado con quelato de rutenio, formando un complejo tipo sándwich. En una segunda incubación se incorporan micropartículas recubiertas de estreptavidina (una sustancia con afección por la biotina), las que se fijan a la fase sólida por la interacción entre la estreptavidina y la biotina.

La mezcla de reacción es trasladada a la celda de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con un reactivo de lavado. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración.

Inmuncromatografía o Pruebas de Flujo lateral: Es una tecnología que pone a la disposición del laboratorio pruebas rápidas, de gran sencillez para su realización, generalmente libres de equipamiento, con sensibilidad y reproducibilidad aceptables desde el punto de vista del diagnóstico, para ciertos analitos. Permiten obtener resultados cualitativos, rápidos para descartar o confirmar el diagnóstico. Muchos de estos resultados deberán ser confirmados con pruebas cuantitativas de mayor sensibilidad y/o especificidad. Ejemplo de esta metodología son las pruebas de embarazo que detectan niveles de GCH compatibles con gestación, anticuerpos anti *Treponema*, antígeno de Influenza A, RSV, etc.

Limitaciones de las reacciones inmunoquímicas

Los anticuerpos heterofílicos en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los componentes del ensayo provocando interferencias con los inmunoanálisis *in vitro*.

Las muestras de los pacientes que frecuentemente están expuestos a animales o a productos séricos de animales pueden presentar este tipo de interferencia que potencialmente ocasiona un resultado anómalo.

Generalmente los reactivos de marcas reconocidas han sido formulados para minimizar el riesgo de interferencia, no obstante, pueden darse interacciones anómalas entre sueros conflictivos y los componentes del ensayo. Con fines de diagnóstico los resultados obtenidos en los inmunoensayos deben ser usados en combinación con el examen clínico, la historia médica del paciente y cualquier otro dato clínico relevante; en algunas ocasiones se complementan con exámenes confirmatorios.

Inoculación en animales

Se utiliza en determinadas patologías y en laboratorios especializados.



■ Hamster inoculado con promastigotes de *Leishmania* sp., para aislarla con fines de identificación de especie.

Intradermorreacción

Permite establecer el contacto con un agente etiológico, pero no si hay enfermedad. Muy usados anteriormente, en la actualidad su uso está restringido a estudios epidemiológicos.



■ Intradermorreacción: En la fotografía derecha se utiliza una bacteria de varios antígenos para estudio de la respuesta inmune celular.

Bioseguridad en el laboratorio

El laboratorio es un área de riesgo y el personal que labora en él debe respetar las normas de bioseguridad e higiene que han sido establecidas a nivel mundial, recomendadas por la OPS-OMS.

1. Se prohíbe fumar, comer, beber y aplicarse cosméticos.
2. Nunca pipetear con la boca.
3. Siempre utilizar ropa protectora adecuada y guantes.
4. Mantener la limpieza y el orden.
5. Descontaminar superficies de trabajo al final de la jornada.
6. Siempre lavarse las manos al sacarse los guantes y abandonar el laboratorio.
7. Evitar procedimientos que producen aerosoles o derrames de líquidos.
8. Todo material deberá ser descontaminado antes de ser retirado del laboratorio, aún cuando se trate de material de desecho.
9. El acceso al laboratorio está restringido al personal autorizado.
10. Todos los accidentes deberán reportarse a los supervisores en forma inmediata.
11. Todo el personal debe estar entrenado adecuadamente para sus tareas y en bioseguridad.
12. Mantenga una actitud serena y responsable dentro del laboratorio.



ENTAMOEBOSIS -- AMIBIASIS

Raúl Romero Cabello ■

Definición

La infección y enfermedad ocasionada por *Entamoeba histolytica* se ha conocido desde hace muchos años como amibiasis; pero la denominación de las enfermedades parasitarias debe ser el nombre del género del parásito que ocasiona la enfermedad, con la terminación *osis*, por lo tanto si el género es *Entamoeba* la enfermedad debe denominarse Entamoebosis. La Organización Mundial de la Salud define la amibiasis como infección por *Entamoeba histolytica* y/o *E. dispar*, asintomática en el 90 % de los individuos infectados.

Dada la costumbre del uso del término amibiasis, para fines prácticos y con la idea de no generar confusiones, consideramos amibiasis y Entamoebosis como sinónimos.

Epidemiología

Entamoeba histolytica es parte del grupo de los sarcodinos de interés médico, y sin lugar a dudas es la de mayor relevancia por su patogenicidad, virulencia y frecuencia. La importancia de las amibas comensales o no patógenas se basa en su frecuencia y la dificultad para realizar el diagnóstico morfológico diferencial con respecto a *E. histolytica*, muy particularmente *Entamoeba dispar*, ya que los quistes son morfológicamente indistinguibles por microscopía de luz, la observación de trofozoítos hematófagos ayuda a establecer el diagnóstico de *E. histolytica*. Otras amibas no patógenas reportadas con cierta frecuencia y que pueden ser indicadores de contaminación fecal son *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Entamoeba hartmanni*. El diagnóstico morfológico de los sarcodinos intestinales es difícil, se ha observado en la práctica que la inexperiencia del microscopista puede ser una de las causas de un resultado negativo o el sobre diagnóstico de *Entamoeba histolytica*.

La amibiasis es un problema de salud pública a nivel mundial, particularmente de los países en desarrollo, en tanto no mejoren las condiciones socioeconómicas y culturales, en especial la higiene personal y ambiental, la disposición de agua potable y manejo adecuado de excretas. A estos factores de riesgo se suma la susceptibilidad de-

terminada por factores inmunitarios, genéticos y nutricionales del hospedero. La transmisión de *E. histolytica* es por vía fecal-oral y la forma más frecuente de transmisión es la ingestión de quistes en bebidas y alimentos contaminados.

La forma clínica más frecuente de la amibiasis es la intestinal sin embargo en la mayoría de los casos no se hace el diagnóstico confirmatorio, y siguiendo la regla de costo-beneficio las instituciones de salud tienen como norma instituir tratamiento anti-amibiano ante la sospecha clínica. La amibiasis hepática es la forma clínica extraintestinal más frecuente, y a pesar de haber disminuido aún tiene una incidencia alta.

La amibiasis tiene distribución cosmopolita, representa una de las primeras quince patologías, con un poco más de 500 millones de infecciones al año, de las cuales se expresa como enfermedad en el 10% de los casos, por lo tanto unos 50 millones, y es la causa de muerte de 100,000 personas por año. Se puede comentar por ejemplo la existencia en Argentina, del 13 al 23% de población infectada, el 10 al 39% en Brasil, 20 al 45% en Colombia, 3 al 18% en Chile, 5 al 8% en Estados Unidos de Norteamérica, 7 al 21% en Perú, 4 al 7% en Venezuela y el 13 al 43% en México.

La amibiasis se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, las poblaciones preferentemente afectadas son los menores de 15 años, con una franca elevación de los valores en niños entre los 5-9 años; aunque no es rara en otras edades. Los grupos de mayor riesgo son aquellos habitantes de zonas donde no se cuenta con servicios adecuados, como agua potable y sistemas de drenaje, entre otros. Otros grupos de alto riesgo para infección amibiana, son los enfermos recluidos en hospitales psiquiátricos y las personas homosexuales o heterosexuales que practican el contacto ano-oral.

Por su mecanismo de transmisión *Entamoeba histolytica* se considera un protozooario transmitido por fecalismo, ya que los quistes salen con las heces y junto con ellas llegan hasta un nuevo huésped.

Los datos de infección probablemente sobervalúan la prevalencia de infección por *E. histolyti-*

ca, ya que fueron obtenidos antes de la diferenciación bioquímica, inmunológica y molecular de las especies *E. histolytica* y *Entamoeba dispar*. Hasta hoy, se sabe que *E. histolytica* es la única especie de Entamoeba capaz de producir enfermedad invasora en el huésped humano, y *E. dispar* como la especie más prevalente, hay zonas de prevalencia de infección particularmente alta, como India, Tailandia, Bangladesh, Vietnam, países de África, de Norte América como México y de Centro y Sudamérica.

Los estudios de epidemiología molecular de amibiasis en México, mostraron 13.8% de prevalencia de *E. histolytica* y 9.7% *E. dispar*; en otros países como Vietnam la prevalencia es del 12% por *E. histolytica*, en la franja de Gasa 69.6% para *E. histolytica*, 22.8% de *E. dispar* e infecciones mixtas de 7.6%, en Australia *E. dispar* 70.8% y 5.6% de *E. histolytica*, en India *E. histolytica* 3.4%, y *E. dispar* 10% en Brasil en población rural *E. histolytica* 0.8% y 8.7% *E. dispar*. Es muy importante señalar que los datos mencionados se obtuvieron en poblaciones distintas, urbanas, rurales de grupos específicos, de portadores de infecciones como VIH, por los que no pueden ser comparativos entre los diferentes países o áreas referidas.

Aspectos históricos

Los primeros registros de amibiasis corresponden a formas clínicas de disentería. La disentería como entidad clínica y su asociación con un proceso infeccioso fue reconocida desde el año 3000 a.C. y discutida por Hipócrates en el siglo V a.C., Hipócrates hace la primera descripción de lo que llamó Enfermedad Ulcerativa Intestinal. En el siglo XIX en la India Annesley realizó un trabajo en relación a la disentería como enfermedad endémica en esa región. En 1839 Ehremberg creó el género Amoeba. Gros describió en 1849 amibas en las encías, a las que denominó: *Amoeba gengivalis*. Lambl en 1860 publicó la identificación microscópica de un microorganismo que encontró al estudiar heces de un niño en la ciudad de Praga, este pequeño padecía de la denominada diarrea infantil; sin embargo, y a pesar de haber obtenido al microorganismo de las heces del niño, no se consideró como la causa de la enfermedad intestinal, por lo tanto se propuso que el protozoario identificado no era patógeno y aparecía asociado a casos de patología intestinal como la del niño en referencia. En 1870 Timothy Richards Lewis informó de la presencia de amibas en evacuaciones de enfermos con cólera. Cunningham en 1871 también aisló al microorganismo de materia fecal de pacientes con

diarrea por cólera, y por ello establecieron que era un organismo asociado a esta seria enfermedad; pero que no causaba daño por sí mismo.

En 1875 Fedor Aleksandrevitch Lesh o Lösch hace el descubrimiento de *Entamoeba histolytica*, que publica en el artículo “Desarrollo Masivo de Amibiasis en el intestino grueso” en el número 65 de la revista médica “Archivos de Anatomía y Fisiología Patológicas y Medicina Interna” de Berlín, donde la describe, al observarla en San Petersburgo en los estudios microscópicos de las heces de J. Markow, campesino de 24 años de edad, procedente de la provincia de Arkangel, el cual en 1873 presentó diarrea, disentería, dolor abdominal, fiebre y debilidad generalizada; finalmente el paciente fallece el 8 de abril de 1874. Lesh realiza la autopsia y al examinar el intestino grueso encuentra úlceras que describe presentes en una gruesa capa mucosa sanguinolenta que cubría zonas engrosadas, con cicatrices y úlceras. De estas úlceras toma material que estudia al microscopio, donde encuentra las mismas formas del microorganismo, que antes había identificado en las heces del enfermo, también hace estudios histopatológicos de las lesiones, donde encuentra en la submucosa infiltración celular con presencia de amibas idénticas a las antes observadas. De todas sus observaciones hace una descripción detallada e incluye dibujos de los microorganismos, para los cuales propone el nombre de *Amoeba coli*. Posteriormente inocula a cuatro perros por vía oral y rectal el material obtenido en las úlceras, uno de ellos desarrolla diarrea, de donde nuevamente logró aislar e identificar a las amibas. A los 18 días de la inoculación sacrifica al perro y le realiza la autopsia, observa el colon hiperémico y edematoso, con tres úlceras, con secreción, donde nuevamente encuentra al protozoario.

En 1846 Parkes relacionó la disentería con patología hepática concomitante, dos años después Morehead publicó sus observaciones sobre el desarrollo de absceso cerebral y absceso hepático en un mismo paciente y posteriormente la coexistencia de disentería y absceso hepático. En 1880 Grassi, consideró que las amibas del intestino humano no eran patógenas, mientras que Kartulis y Koch en Egipto, y Hlava, en Praga, encontraban amibas en pacientes con disentería. En 1886 Stephanos Kartulis publicó 150 casos de disentería, en los que aisló de las heces amibas. Jaroslav Hlava informó del hallazgo de amibas en sesenta casos de disentería y señaló la semejanza de esos parásitos con los de Lesh, además reprodujo la enfermedad en animales de

diferentes especies. En 1887 Roberto Koch aisló a *Entamoeba histolytica* a partir de heces y colon de pacientes con disentería, y de hígado al estudiar los conductos capilares hepáticos, de pacientes con absceso hepático. En 1887 experimentalmente Hlava en Checoslovaquia demuestra el poder patógeno de *Entamoeba histolytica*, con microorganismos obtenidos de pacientes con disentería. El mismo año Kartulis demuestra la acción patógena de *Entamoeba histolytica* en 20 casos de absceso hepático. En 1891 Osler, Councilman y Lafleur integran las manifestaciones clínicas de la amibiasis intestinal y extraintestinal a nivel hepático, con lo que queda completada la causalidad de *Entamoeba histolytica* en estas patologías. En 1893 Quincke y Roos identificaron la existencia de diferentes especies de amibas que podían vivir en el colon del humano, y construyeron el ciclo biológico de *Entamoeba histolytica*. En 1903 Schaudin concluyó la diferenciación entre *Entamoeba coli* e *E. histolytica*. En 1909 Huber mostró que las amibas se propagan de un huésped a otro en forma de quistes.

En 1913, Walker y Sellards demostraron que las amibas de vida libre no producen disentería; que *Entamoeba coli* tampoco produce disentería, y que *E. histolytica* si causa disentería. En 1925 Emilie Brumpt sugirió la existencia de 2 especies de amibas, una causante de invasión y otra no. En los siguientes años hubo aportaciones de Musser, Kruse, Pascuale, Huber, Schaudinn, Mussgrave, Clegg, Rogers, Pelletier, Walker, Sellards, Craig, Kessel, etc. Durante el Siglo XX los grandes avances se debieron a la posibilidad de cultivo lograda por Beck, Dbrohlav, Balamuth y Diamond. Hoare afirmó en 1961 la existencia de dos tipos diferentes de *E. histolytica*.

En 1972 se estudia un cultivo de amibas patógenas del Dr. Bernardo Sepúlveda y Margarita de la Torre, con las que se demostró el efecto de una lectina, la concanavalina A, sobre las amibas en las que produjo una aglutinación masiva de las amibas; posteriormente se encontró que a diferencia las cepas de portadores asintomáticos presentaron escasa aglutinación, este hecho demostró diferencias en la superficie entre cepas patógenas y no patógenas. Más tarde Dorothea Trissl, Esther Orozco, Carlos Argüello y Arturo González Robles demostraron diferencias en carga eléctrica de superficie entre cepas patógenas y no patógenas.

Peter Sargeant aplicó el análisis de isoenzimas para diferenciación entre amibas patógenas y no patógenas. Reeves y Bischoff en 1968 detectaron pequeñas diferencias en algunas enzimas;

en la carga, la configuración y el peso molecular de las proteínas. Mirelman ha variado patrones isoenzimáticos de amibas patógenas añadiendo o eliminando bacterias asociadas a los cultivos amibianos.

En 1993 Diamond y Clark vuelven a postular la hipótesis de Brumpt, en base a estudios bioquímicos, inmunológicos y genéticos; pero es hasta 1997 que un Comité de expertos la OMS, reunidos en Ciudad de México aceptó esta hipótesis.

En los años noventa se desarrollaron pruebas para detectar antígenos de *E. histolytica*, que diferencian *E. histolytica* a *E. dispar*, con anticuerpos monoclonales contra Gal/ GalNAc lectina. En 1991 Tachibana utiliza PCR para diferenciarlas. Stauffer y Ravdin en 2003 informan la aplicación de Gal/ GalNAc lectina recombinante para una vacuna oral.

En México desde la época precolombina se reconocía al absceso hepático, en 1611 se registra la muerte de Don Fray García Guerra quién padeció de absceso hepático amibiano. En 1790 hay otra referencia sobre abscesos hepáticos con apertura a peritoneo y a tórax. En 1842 el Dr. Manuel Jiménez da a conocer que gracias a la punción evacuadora del absceso hepático amibiano, se disminuyó considerablemente la mortalidad por esta patología. Y en 1913 el Dr. Gregorio Mendizabal introduce el tratamiento con emetina, con muy buenos resultados.

Morfología

Entamoeba histolytica: Phylum Sarcomastigophora, Subphylum Sarcodina, clase Lobosea, Orden Amoebida, Familia Endamoebidae, Género *Entamoeba*, especie *histolytica*. Presenta dos formas trofozoíto o forma vegetativa y la de quiste o forma de resistencia. El trofozoíto de tamaño variable de 10 a 60 μm , su citoplasma dividido en endoplasma y ectoplasma; el ectoplasma es responsable de la emisión de los pseudópodos. El quiste tiene una pared de resistencia, es esférico mide de 5 a 20 μm , presenta cuatro núcleos, puede o no contener vacuola de glucógeno y barras cromatoidales.

Ciclo de vida

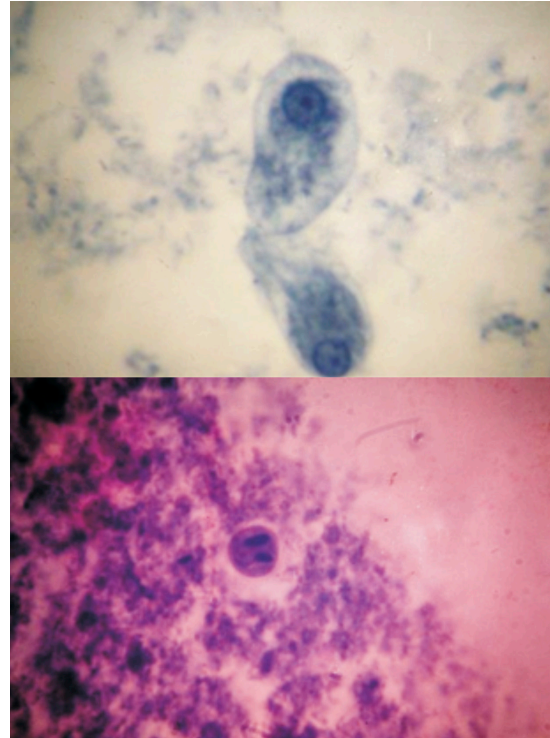
El trofozoíto se transforma en prequiste y más tarde en quiste mononucleado, por lo tanto solo el quiste es la forma de resistencia y también la forma infectante del parásito. Una vez que el quiste

se encuentra en el medio ambiente es diseminado por agua, aire, manos, alimentos, bebidas, objetos varios, utensilios para preparación o ingestión de alimentos, etc. Por diferentes mecanismos el quiste llega a la boca de un individuo; una vez que el quiste es ingerido llega al intestino se desenquista y deja libre un trofozoíto metacíclico, que da origen a las amébulas metaquísticas, que se convierten en trofozoítos. Los trofozoítos en la luz del intestino se multiplican por fisión binaria, en algún momento algunos se empiezan a enquistar, hasta convertirse nuevamente en quistes, que son arrastrados con el tránsito intestinal y salen al medio con las heces. Los trofozoítos ubicados en la luz del intestino además de permanecer a ese nivel, también pueden adherirse a la superficie de la mucosa del intestino e invadir los tejidos hasta romper la integridad de la superficie mucosa, produciendo lesiones ulcerosas, que poco a poco van creciendo en profundidad y en extensión, la progresión de las lesiones permite a los trofozoítos pasar del intestino a las estructuras contiguas, pero también pueden llegar hasta los vasos sanguíneos del intestino, con lo que se introducen a la circulación entero hepática, mediante la cual llegan hasta el hígado, donde pueden permanecer en él causándole o no lesiones, pero también puede salir mediante dos caminos posibles; el primero es por lisis de tejido hepático hasta romper cápsula de Glisson y así invadir los tejidos más cercanos, como pueden ser los del diafragma, vísceras, pared abdominal, etc., la otra posibilidad es que del hígado salgan con la circulación y se distribuyan a cualquier órgano aparato o sistema mediante la sangre. De esta forma queda muy claro que este protozooario puede llegar a cualquier sitio de la economía ya sea por contigüidad o por vía hematogena.

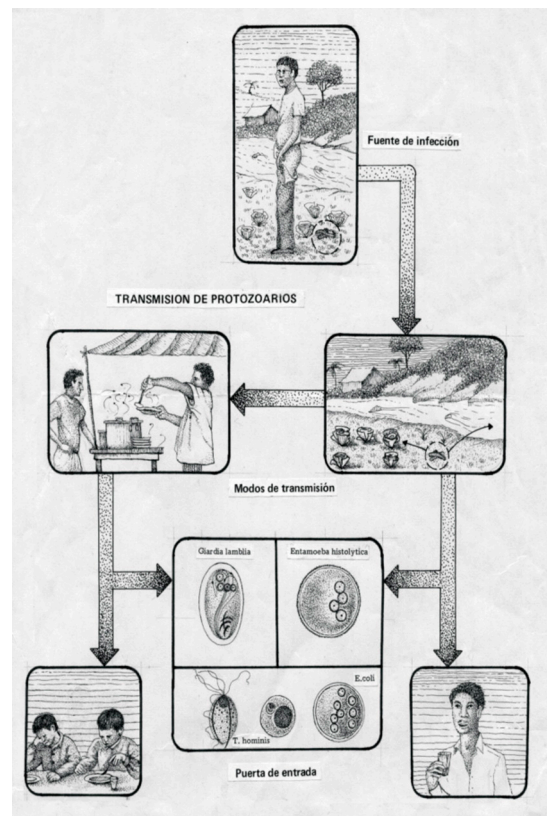
Relación huésped – parásito

Biológicamente Entamoeba puede comportarse de dos formas diferentes, una no patógena que encontramos en las personas infectadas que no presentan ninguna sintomatología, y que se conocen como portadores asintomáticos; la otra forma es la patógena que es la responsable del daño ocasionado al huésped y por lo tanto responsable de las manifestaciones clínicas de las diferentes variantes de la amibiasis enfermedad. A la fecha se cuenta con bibliotecas genómicas con lo que se han construido sondas de ADN y ARN altamente específicas, con las que se ha logrado evidenciar diferencias entre cepas distintas genéticamente dentro de una especie dada. Y en base a lo anterior se ha concluido que *E. histolytica* tiene dos subespecies, una capaz de producir enfermedad y

otra que se comporta como un microorganismo no patógeno: *E. histolytica* y *E. dispar*.



■ *E. histolytica*: Trofozoitos (Hematóxilina férrica) Quistes con cromídeos.



Entre las características más importantes de *E. histolytica* que intervienen en su relación estrecha

con el huésped humano tenemos a las adhesinas, lectinas, que colaboran en la adherencia del trofozoíto a las células epiteliales de las paredes intestinales, ya que se dio la adherencia, enseguida se da una elevación importante de las concentraciones de calcio libre intracelular, aumentando la permeabilidad de la membrana plasmática al calcio. *E. histolytica* produce lesiones a la membrana celular de las células del huésped, dispara los diferentes mecanismos que conducirán a la citolisis, libera un péptido denominado ameboporo, el cual produce en la membrana celular poros y canales, que provocan difusión rápida de iones, generando una alteración en los sistemas de transporte normales de la célula, lo que se traduce en cambios en los procesos energéticos. La falta de ATP intracelular origina pérdida de K intracelular con retención de Na y agua, lo que induce edema del citoplasma celular, seguido de aumento en el Ca intracelular, produciendo la muerte de la célula. El contacto de los trofozoítos con los tejidos también genera destrucción de tejido conectivo, que se produce por la liberación de enzimas hidrolíticas, como la colagenasa y otras enzimas almacenadas en los cuerpos electrodensos, estas enzimas actúan contra los tejidos produciendo destrucción de los mismos. Las proteasas son otras enzimas que participan disolviendo la matriz extracelular de las células blanco y estructuras de los tejidos, las neuroaminidasas como la glicosidasa está involucrada en la degradación de las mucinas colónicas o alteraciones de las glicoproteínas de superficie de las membranas de las células del huésped. Las neurohormonas amibianas pueden estar participando en la síntesis y liberación de prostaglandinas, que a su vez se comportan como potentes estimulantes de las paredes intestinales, al actuar a nivel del AMP - cíclico, con lo que se dan alteraciones en calcio y consecuentemente se libera sodio a la luz intestinal, induciendo la excreción de agua; las neurohormonas también se sabe que actúan directamente sobre la membrana basolateral abriendo canales de calcio, que evidentemente también nos llevan a cambios electrolitos muy importantes. Otros productos son las fosfolipasas, que producen daño sobre las células del huésped al desdoblar constituyentes fosfolipídicos de las membranas celulares, con la generación de productos líticos por la hidrólisis de fosfolípidos propios o de la célula blanco.

El primer paso en la invasión intestinal por trofozoítos de *E. histolytica* es la adherencia a las células, mediante adhesinas, como la lectina galactosa/N-acetil D-galactosamina (Gal/GalNAc), lectina que también participa en la citotoxicidad y

se une a C8 y C9, interrumpiendo el ensamble del complejo del complemento sobre la membrana de los trofozoítos *E. histolytica*. Otras moléculas son la proteína de superficie celular de 220 kDa y la adhesina de 112 kDa.

Después de la adherencia los trofozoítos pueden iniciar la citotoxicidad mediante un proceso rápido al contacto célula-célula; o en forma lenta a través de sustancias solubles. Hay evidencias que sugieren la inducción de una vía de señalización a través de Gal/GalNAc en la célula del hospedero, y la inducción de apoptosis con un mecanismo de calcio intracelular y la activación de una tirosina fosfatasa, aunque también se considera que la apoptosis puede ser secundaria a moléculas liberadas por las amibas, como los ameboporos o proteinasas y moléculas liberadas por las células del hospedero. También la isquemia e infarto por obstrucción de la vasculatura por trofozoítos son causa de muerte celular. Los péptidos formadores de poros, ameboporos, son factores de patogenicidad por su actividad citolítica, se insertan en la membrana de células eucariotas y bacterianas y causan su lisis.

La respuesta inmune celular del hospedero puede contribuir a la destrucción del tejido local. Los leucocitos polimorfonucleares, los neutrófilos son lisados y liberan productos tóxicos para el tejido. Se cree que la muerte celular se debe a activación directa de la maquinaria de la apoptosis por la célula del hospedero.

A diferencia de los ameboporos, una variedad de proteasas son secretadas en el entorno de *E. histolytica*. Estas proteínas han sido implicadas en la invasión de los trofozoítos amibianos en el intestino, degradan colágena, elastina, fibrinógeno y laminina. Las cisteína proteinasas interfieren con la función del sistema inmune, al hidrolizar a C3, IgG, IgA y a las anafilotoxinas, como C3a y C5a, que puede explicar en parte la relativa lentitud en los mecanismos efectores del neutrófilo en el absceso hepático amibiano; también pueden tener funciones en el parásito, como digestión de bacterias y glóbulos rojos, y la activación de otras enzimas. Las proteinasas secretadas por los trofozoítos de *E. histolytica* es una de las diferencias con la especie no patógena, *E. dispar*.

Los trofozoítos de *E. histolytica* mediante la fagocitosis ingieren células muertas, fragmentos celulares, partículas inertes o células vivas y eritrocitos, para que se realice este fenómeno intervienen diversas adhesinas, el citoesqueleto y enzimas

digestivas, es un proceso altamente ordenado, *E. histolytica* se une y adhiere a la célula blanco, causándole la muerte, preparándola para su ingestión, el citoesqueleto amibiano tiene un papel importante para que exista una unión y adhesión eficiente, se genera activación de señales que llevan a la polimerización de actina, se forma un compartimiento prefagosomal; por la señalización, se presenta la endocitosis y el crecimiento celular, y probablemente participa más directamente en el transporte de las hidrolasas hacia el fagosoma. En las lesiones de las paredes del colon solo en etapas tempranas se identifica una inflamación evidente, pero posteriormente, ésta desaparece o su expresión es mínima, aparentemente debido a que los trofozoítos liberan un factor de inhibición de la locomoción de las células de defensa sin producir daño evidente sobre ellas.

La eritrofagocitosis se inicia con adherencia del eritrocito a la membrana celular del trofozoíto, son arrastrados hacia un punto de la misma membrana, y son introducidos al interior celular, para ser digeridos.

De los factores del huésped influyen edad, sexo, estado nutricional, los antígenos de histocompatibilidad y algunos otros. El moco de la pared obstaculiza a los trofozoítos, pero por acción enzimática lo rompe; las mucinasas se unen a la lectina amibiana, lo que dificulta la adhesión de la amiba, pero el parásito produce secreción intensa de mucinasa, se produce fatiga y ya no se libera mucinasa. Proteasas pancreáticas y sales biliares son elementos de defensa que pueden bloquear la adhesión amibiana, actúan en combinación con las glicosidasas bacterianas disminuyendo la adherencia de la lectina, pero también, en especial las sales biliares, reducen el efecto de las hidrolasas colónicas sobre el parásito.

Patogénesis y patología

La lesión tisular en las paredes del intestino grueso por la invasión de *E. histolytica* es la necrosis por dos mecanismos diferentes, por la capacidad de atraer y posteriormente destruir leucocitos polimorfonucleares (PMN), y por acción directa del trofozoíto sobre los tejidos, mediante la liberación de productos secretados por el parásito. La destrucción de los PMN se logra por lisis directa mediante productos enzimáticos liberados por el parásito, en especial el ameboporo y las fosfolipasas; a la destrucción de estas células de defensa se liberan los productos enzimáticos contenidos en los lisosomas y estas enzimas quedan en contacto

con los tejidos produciendo lesión de los mismos. Las fosfolipasas amibianas pueden dañar a los PMN interactuando directamente con constituyentes fosfolipídicos de las membranas celulares o produciendo sustancias líticas como productos de la hidrólisis de fosfolípidos amibianos o de células blanco. Otra forma de eliminación de PMN sin riesgo para los tejidos es la destrucción directa por fagocitosis, de manera similar a la descrita para la eritrofagia.

E. histolytica produce necrosis tisular por medio de mecanismos independientes de la destrucción de células inflamatorias, se han aislado enzimas y sustancias capaces de degradar componentes tisulares tales como la fibronectina, lamina, colágenas, glucosaminoglicanos, etc. También se ha logrado bloquear la capacidad de producir lesiones necróticas de cepas patógenas del parásito, por inhibición de la actividad colagenólica de las amibas, sin alteración metabólica sobre su viabilidad.

La localización de los trofozoítos de *E. histolytica* es a nivel del colon con una concentración mayor en recto sigmoides, colon descendente o colon ascendente, ya que en estos sitios la velocidad del bolo fecal es inferior y los trofozoítos se mantienen por más tiempo en la luz intestinal, por esta circunstancia la invasión de las paredes colónicas generalmente es más probable que se presente a estos niveles del intestino grueso. La lesión intestinal genera gran destrucción por debajo de la mucosa y hace que se desprendan pedazos de mucosa a la luz intestinal; las lesiones pueden afectar todo el intestino grueso, pero se observa con mayor frecuencia en ciego, colon ascendente y recto sigmoides. En la amibiasis cuando las úlceras confluyen se producen áreas de necrosis y hasta perforación. Si la necrosis se extiende por grandes zonas o a todo el intestino grueso hablamos de colitis necrosante, y se produce clínicamente un cuadro sumamente grave y mortal en una tercera parte de los casos; otra situación que puede inducir una peritonitis es la ruptura de una absceso hepático amibiano, pero es más grave la secundaria a perforación intestinal. De las colitis amibianas graves algunas de ellas, en promedio el 15% también presentan apendicitis asociada, y de estas apendicitis la tercera parte mueren. Otros sitios en los que se llegan a desarrollar lesiones amibianas, aunque en proporción mucho menor y en la mayoría de las ocasiones a partir de diseminación hematogena o por contigüidad, son pulmón, cerebro, riñón, vesícula biliar, estómago, duodeno, cavidad pleural, pulmón, pericardio, y piel.

La lesión de tipo tumoral que se desarrolla en algunos pacientes, a nivel del colon es el ameboma, y en términos generales es rara, se presenta en menos del 10% de los casos de amibiasis intestinal, se localiza predominantemente en el ciego y recto. El ameboma se va desarrollando a partir de un engrosamiento de la pared del colon, y poco a poco va abarcando casi siempre toda la circunferencia del intestino, su presentación puede ser segmentaria, única o múltiple y puede coexistir con úlceras.

Parece ser que cuando los trofozoítos abordan al hígado son rodeados por leucocitos PMN, los cuales junto con histiocitos son destruidos por el parásito, mediante la acción lítica, la liberación de gran cantidad de productos líticos provenientes de las células de defensa, aunados a los productos citotóxicos liberados por los trofozoítos, producen destrucción de hepatocitos y necrosis del parénquima hepático y va dejando un lisado en el interior de una cavidad, cuyas paredes presentan tejido hepático en proceso de destrucción, trofozoítos muy activos, linfocitos, plasmocitos y tejido fibrótico; esta lesión cavitaria puede ser única o en ocasiones múltiples, cuando las dimensiones son muy grandes se destruye gran parte de la glándula hepática y la destrucción puede llegar hasta la periferia del hígado, para posteriormente abrirse a cavidad peritoneal, cavidad torácica, a pulmón, a pleura, a bronquios y a pericardio, o bien a cavidad abdominal, o produce fístulas, a la pared abdominal, si la comunicación se da a otras vísceras la severidad del cuadro estará en función del daño que se produzca y la víscera de que se trate, por ejemplo la apertura a pericardio es una de las situaciones más peligrosas, en la que se genera de manera muy rápida un síndrome de taponamiento y la evolución es corta hacia la defunción si no se interviene de inmediato.

Las lesiones cutáneas de amibiasis son úlceras cutáneas o cutáneo mucosas, bien definidas con bordes gruesos e irregulares, que crecen rápidamente y sangran con facilidad; esta lesión se rodea de eritema. El centro de la úlcera tiene tejido de granulación cubierto con exudado purulento, que se rodea de una zona de color oscuro y aspecto necrótico y finalmente, en forma más externa hay un área violácea con eritema alrededor.

Respuesta inmune

La respuesta inmune ante la presencia e invasión de *E. histolytica* en el huésped humano se presenta tanto de manera humoral como celular.

Las inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA parece que no establecen una situación de protección contra las reinfecciones y más aún, tampoco se ha demostrado una participación fundamental en la resolución del caso agudo, eso sí su importancia, radica en su utilidad para establecer el diagnóstico de la amibiasis. En casos de amibiasis invasora se han detectado títulos altos de anticuerpos específicos contra *E. histolytica*, los que han persistido, posterior a la resolución clínica y curación del problema. Se ha logrado detectar anticuerpos hasta 3 años después de un cuadro amibiano resuelto, sin aparente presencia de infecciones recurrentes, aunque se estima que pudiera deberse a persistencia de antígenos amibianos en el sistema fagocítico mononuclear. El 85 al 100% de sujetos con amibiasis invasora desarrollan anticuerpos de clase IgM, IgG e IgA contra componentes del parásito, en especial aquellos que están expuestos en la membrana de la amiba o de diversos productos secretados que intervienen en su virulencia. La lectina gal/galNac induce formación de anticuerpos de clase IgA y los que se encuentran en las secreciones tienen un papel protector, pero los de clase, IgM, IgG e IgA del suero no ofrecen protección contra la reinfección. La presencia de anticuerpos indica contacto con el parásito mas la concentración de inmunoglobulinas no correlaciona con la severidad de la enfermedad.

Aparentemente la respuesta inmune celular en la amibiasis tiene un papel mucho más importante, la experiencia tanto en amibiasis humana como experimental, sugiere que la respuesta inmune celular participa en forma determinante en la resistencia a la infección con *E. histolytica*, sobre todo en el caso de formas invasoras de amibiasis.

La sobrevivencia de los trofozoítos puede ser ayudada por un estado transitorio de inmunosupresión del hospedero causada por el absceso hepático amibiano que afecta las funciones de macrófagos y linfocitos T y la respuesta a los productos de *Entamoeba histolytica*. La inmunidad celular se asocia después a un estado protector. La modulación de la función de los macrófagos es multifactorial, su actividad amebicida aumenta por el interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, y factor estimulante de colonias. Productos del parásito como lecitinas, fosfolipasas, cisteinproteasas, y el lipopeptidofosfoglicano alteran la actividad de los macrófagos.

Hay factores de riesgo que modifican la inmunidad celular como el embarazo, la diabetes mellitus tipo 2, el alcoholismo, la desnutrición y las

infecciones crónicas. En pacientes con VIH-SIDA no hay mayor frecuencia de amibiasis que la población general, a diferencia de quienes reciben corticoides, o quimioterapia, que pueden desarrollar formas fulminantes.

Con las evidencias que hasta ahora se han demostrado sobre *E. histolytica* y la respuesta inmune del huésped humano podemos establecer que la inmunidad humoral parece no ser protectora, lo cual queda manifiesto al haber reinfecciones intestinales habituales en las zonas endémicas de esta parasitosis, a diferencia de la respuesta inmune celular, la cual de alguna forma protege contra las formas invasoras del parásito, ya que la reaparición de abscesos amibianos es muy rara en las personas que han sufrido previamente de un absceso hepático amibiano y ha sobrevivido a él.

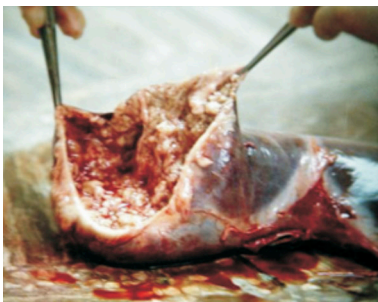
Como conclusión en lo relativo a respuesta inmune y la posibilidad de contar con una vacuna protectora contra la amibiasis, se puede decir que las evidencias clínicas y de experimentación en modelos animales, han demostrado que es posible desarrollar estados de protección a partir de inoculación de cultivos vivos y de extractos crudos del parásito, lo más importante, se ha evidenciado protección contra cepas bien conocidas por su patogenicidad y alta virulencia. También el bien conocido fenómeno in vivo del individuo que ha sufrido absceso hepático amibiano, y ya recuperado no vuelve a presentar un segundo ataque del mismo, situación que claramente deja ver una posible protección a partir de la primera experiencia frente al parásito

a nivel hepático. Por lo anterior se ha pretendido desarrollar una vacuna antiamebiana utilizando la proteína de adherencia inhibidora de la galactosa, o una molécula superficial rica en serina; sin embargo hasta ahora los esfuerzos no han terminado en un inmunógeno del que se pudiera disponer a corto plazo para poder establecer la prevención específica contra la infección amibiana.

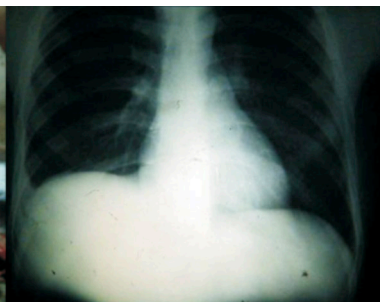
Formas clínicas

Intestinal: Se clasifican en amibiasis intestinal crónica, amibiasis intestinal aguda, colon tóxico amibiano o colitis amibiana fulminante, apendicitis amibiana, ameboma y amibiasis perforada.

Amibiasis intestinal aguda, colitis amibiana disenterica, recto colitis aguda o disentería benigna; se caracteriza clínicamente por la presencia de evacuaciones disminuidas de consistencia, entre 3 a 5 al día, las heces según la severidad del cuadro pueden presentarse como diarrea simple no muy líquida, o bien acompañarse con la presencia de moco o de sangre, o evacuaciones disminuidas de consistencia con moco y con sangre, en otros casos las evacuaciones suelen ser escasas con mucho moco y algo de tinción sanguinolenta. En niños pueden ser evacuaciones explosivas y numerosas. Estas manifestaciones se pueden acompañar de dolor abdominal tipo cólico de intensidad moderada, que aparece antes de la evacuación, también se puede presentar esfuerzo a la defecación, mejor conocido como pujo y también tenesmo rectal.



Grave AHA



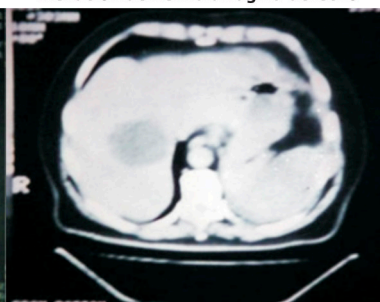
**Absceso hepático amebiano:
Elevación de hemidiafragma derecho**



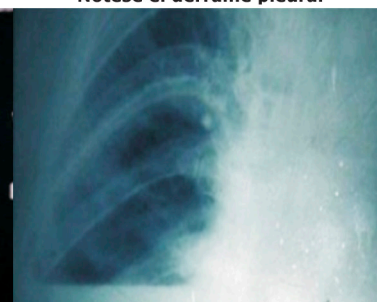
**Ecosonografía de AHA.
Nótese el derrame pleural**



**Ecosonografía en un caso de
absceso hepático amebiano**



**AHA diagnosticado por
tomografía**



Absceso pulmonar amebiano

El cuadro más agudo presenta la disentería, con lo que las evacuaciones diarreicas tienen moco, sangre y se presenta pujo y tenesmo. Colon tóxico amibiano o Colitis amibiana fulminante es la más grave amibiasis intestinal, puede afectar todo el colon y complicarse con perforación intestinal, peritonitis y abdomen agudo.

Amibiasis intestinal crónica generalmente es un cuadro de evolución por largo tiempo, presenta cambios en el ritmo de las evacuaciones, teniendo largos períodos de constipación, alternos con cortos de diarrea no muy intensa, a estos datos se pueden sumar plenitud posprandial, náuseas, distensión abdominal, flatulencia, borborigmos, se identifica el marco cólico palpable y sigmoides espástico. Apendicitis amibiana clínicamente es indistinguible de una apendicitis bacteriana, pero tiene algunos datos extras, como son la presencia de evacuaciones mucosanguinolentas y a la exploración física se identifica una masa palpable a nivel de la fosa ilíaca derecha.

Ameboma, lesión de tipo tumoral se localiza en ciego y sobre todo en la primera porción del colon ascendente, masa palpable en fosa y flanco derecho, datos de suboclusión o de oclusión intestinal. Amibiasis intestinal perforada es una complicación en la que el paciente presenta distensión abdominal, timpanismo, abombamiento del abdomen, borramiento de la matidez hepática, vómito, fiebre, deshidratación y estado toxémico. Portador asintomático se define como la persona que excreta quistes de *E. histolytica* en sus heces, pero que no presenta sintomatología alguna.

Hepática. Se presenta con malestar general, fiebre, hepatomegalia y hepatalgia a la percusión, dolor intenso a la dígito presión, el dolor se puede irradiar a hombro derecho, epigastrio y espalda; también puede haber hiporexia y pérdida de peso, puede dar manifestaciones de tos, disnea, dolor a la inspiración profunda, a la exploración hipomovilidad diafragmática y abombamiento abdominal.

La invasión a pulmón puede ser por contigüidad o por vía hematogena, con derrame pleural, tos, expectoración con esputo, dolor torácico, disnea y vómito. Las lesiones cutáneas por amibiasis se observan como úlceras superficiales irregulares de fondo rojizo y granular, son lesiones necróticas de la piel y tejido subcutáneo, con bordes indurados e irregulares, el fondo de la úlcera se cubre con secreción amarillo sanguinolenta, que si se remueve genera sangrado en capa. *Entamoeba histolytica* puede llegar a cualquier sitio del cuer-

po y las manifestaciones clínicas que se presenten estarán en función de la localización y magnitud de las lesiones: cerebral, renal, mediastino.

Diagnóstico

Los exámenes o técnicas de laboratorio para identificación en heces: el examen directo en fresco para detectar trofozoítos, métodos coproparasitológicos de concentración por dilución, sedimentación u otros para búsqueda de quistes; en lactantes está la toma directa del pañal, o directamente del recto, mediante el uso de la cucharilla rectal. Cuando se pretende hacer una observación detallada de las características de los trofozoítos es indispensable hacer frotis y tinción con técnicas de coloración para protozoos como la hematoxilina férrica de Heidenhain, tricómico de Gomori, carmín, etc.

Estudios de gabinete de utilidad en esta parasitosis son la rectosigmoidoscopia con toma de material para examen directo en fresco y biopsia. A partir de las lesiones cutáneas se recomienda hacer un raspado de los bordes de la úlcera, material que se procesa como en un examen directo en fresco, y toma de biopsias para realización de preparaciones histopatológicas.

El diagnóstico imagenológico se realiza con la ultrasonografía, preferida por su facilidad y rapidez de ejecución en mostrar imágenes de absceso hepático; además hay la fluoroscopia, la gammagrafía, por último la tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear.

La sensibilidad para la detección de anticuerpos contra *E. histolytica* es del 100%, existen diferentes metodologías para la detección de anticuerpos: hemoaglutinación indirecta, aglutinación en látex, inmunoelectroforesis, contra-inmunoelectroforesis, prueba de difusión en gel, inmunodifusión, fijación de complemento, ensayo de inmunofluorescencia indirecta y el ensayo de inmunoadsorción ligado a una enzima.

La prueba de fijación de complemento es la menos sensible, la hemoaglutinación indirecta es sencilla de realizar y altamente específica; Las pruebas de inmunoelectroforesis, contra-inmunoelectroforesis e inmunodifusión son de precipitación de anticuerpos y antígenos en una membrana gelificada de agar. La inmunofluorescencia es rápida, confiable y reproducible. La prueba de ELISA puede ser utilizada para amibiasis intestinal y extraintestinal, la detección de anticuerpos

IgM contra una lectina anti-LC3 ha resultado muy útil en pacientes con colitis aguda de una semana de evolución. La prueba de ELISA puede detectar antígenos amibianos en muestras fecales que resulta muy útil para diagnóstico. Por diferencias antigénicas de lectinas de *E. histolytica* y *E. dispar*, la prueba de ELISA puede hacer la identificación específica de los dos protozoarios.

El PCR convencional para diagnóstico de *E. histolytica* puede ser utilizado en muestras de heces, tejidos y aspirados de abscesos hepáticos y es aproximadamente 100 veces más sensible que el mejor método de ELISA. El PCR en tiempo real es una metodología para usarse en el diagnóstico en el laboratorio por sus características de eliminar el subsecuente análisis que se hace después de terminar la amplificación del ADN, realizándose en un menor tiempo y reduciendo la posibilidad de amplificar ADN contaminantes del medio. El PCR en tiempo-real aumenta la sensibilidad comparado con el PCR convencional, y permite determinar el número de parásitos en una muestra.

El diagnóstico inmunológico está dirigido a encontrar y cuantificar anticuerpos específicos contra antígenos de *E. histolytica*, de los diferentes procedimientos mencionados, los más prácticos y recomendables en estos momentos son la prueba de ELISA, la hemaglutinación indirecta y la inmunofluorescencia indirecta. También hay pruebas inmunológicas para identificar antígenos amibianos presente en la materia fecal, el coproantígeno, otro estudio de aplicación sencilla y rápida es la detección de Ig A en saliva.

Tratamiento

El tratamiento médico de la amibiasis o Entamoebosis se realiza utilizando diferentes fármacos, que tienen acción anti-amibiana a diferentes niveles en el huésped: los que actúan solo en la luz intestinal, los que actúan a nivel de los tejidos y un grupo que combina la acción tisular e intestinal. De acción en intestino son las amidas, fármacos de tipo semisintético que se concentran bien a nivel del colon, presentan una absorción intestinal parcial y tienen acción anti-amibiana al entrar en contacto con los trofozoítos, por lo que se les conoce como anti-amibianos de contacto, y en el ser humano prácticamente no provocan efectos secundarios.

Las dicloroacetamidas o amidas tienen acción exclusivamente en la luz o en la luz y las paredes del colon, el grupo está integrado por Etofami-

da, Clefamida, Diloxamida y Teclozán, que son fármacos muy similares, y que se manejan prácticamente de la misma forma; a diferencia de la Quinfamida que se recomienda por un solo día. El mecanismo de acción que se conoce de estos medicamentos es la interferencia con el metabolismo de los fosfolípidos en la pared quística; el fármaco prototipo del grupo, a nivel intestinal se absorbe en un 90% y la fracción que queda en intestino ejerce el efecto anti-amibiano.

La Etofamida se utiliza por 3 a 5 días a razón de 20 mg por kg de peso por día; en adultos se puede utilizar a dosis fijas de 500 mg cada 12 horas. Sus efectos secundarios son mínimos, pero puede presentarse un poco de meteorismo y constipación. Su indicación es el tratamiento de amibiasis intestinal aguda, crónica y los portadores asintomáticos.

La clefamida y la diloxamida son fármacos muy similares, que se manejan prácticamente de la misma forma. La diloxamida bloquea la síntesis de proteínas, tiene pobre absorción intestinal y ha resultado eficaz en el 90-95% de los portadores. La dosis es de 500 mg tres veces al día en el adulto y en niños a 20 mg/kg/día por 10 días; como efectos indeseables llega a producir flatulencia. La diloxamida se recomienda sólo en portadores de quistes. Se administra en dosis de 500 mg tres veces/día durante 10 días. No hay efectos colaterales graves, solo molestias gastrointestinales leves como flatulencia.

El teclozán es otro fármaco de características similares al anterior, que se utiliza a razón de 1 gramo por día por 5 días, pero la dosis total se divide en 2 tomas de 500 mg, con un intervalo de 12 horas; si se trata de pequeños entre 3 y 8 años, lo recomendable es administrar la mitad del tratamiento del adulto y fraccionarla en tres tomas. Y si es menor de 3 años se utiliza solo 3 tomas de 75 mg.

Quinfamida es un derivado del dicloroacetil quinolinol, se trata de una tetrahidroquinoleína halogenada, que tiene acción anti-amibiana en la luz y la pared del intestino grueso, está indicada para tratamiento de amibiasis intestinal aguda, amibiasis intestinal crónica y portadores asintomáticos. Como efectos secundarios se pueden llegar a presentar náusea, vómito, meteorismo, timpanismo y cefalea. Su manejo se recomienda de la siguiente forma: en menores de 6 años, 150 mg divididos en 3 tomas de 50 mg cada 8 horas solo día, de 6 años a 12 años 225 mg divididos en 3 tomas de

75 mg cada 8 horas por un solo día, en mayores de 12 años se recomiendan 300 mg divididos en 3 tomas de 100 mg cada 8 horas en un solo día. Otra forma de manejar este antiamebiano es utilizado en dosis única, de tal forma que según la edad se puede administrar los 150 mg, los 225 mg o los 300 mg, en una sola ocasión.

La diiodohidroxiquinoleína, es un derivado de la quinoleína, que tiene acción antiamebiana, por la destrucción de trofozoítos a nivel de la luz del intestino, su absorción es muy limitada, por lo que no tiene acción en los tejidos, sus efectos secundarios que ocasiona son poco importantes y no pasan de cefalea y leves trastornos gastrointestinales, como diarrea, pirosis y prurito anal. El manejo recomendado es de 10 a 20 días a razón de 30 a 60 mg por kg de peso por día, dividido en tres tomas, en adultos se usan 650 mg tres veces al día, también por 20 días. También se ha asociado a metronidazol o dehidroemetina para casos de amibiasis invasora, su indicación como tratamiento único es la amibiasis crónica y los portadores asintomáticos, desde luego esto incluye la presencia de *Entamoeba dispar* en colon. Dentro de los compuestos de 8-hidroxiquinolinas se encuentran el yodoquinol (diiodohidroxiquinoleína) y clioquinol (yodocliohidroxiquinolona – comercializada como Entero-Vioformo). Para el primero se emplea dosis de 650 mg, tres veces al día durante 2 a 3 semanas. Algunos autores recomiendan 20 días. El clioquinol a 500-750 mg tres veces por día durante 10 días. La aplicación en exceso de estos productos puede producir neuritis óptica. Estos compuestos actúan como quelantes sobre el hierro, impidiendo que sea utilizado por la amiba. Como únicas limitantes para el uso de estos productos, no se recomienda en pacientes con intolerancia al yodo o con daños hepáticos, así como en personas con problemas ano rectales.

La Cloroquina es un derivado de la quinoleína, que se concentra en tejidos y selectivamente a nivel hepático, con acción amebicida y que se indica para tratamiento de las formas hepática de la amibiasis. Tiene buena absorción por todas las vías y su distribución es lenta y extensa, que permite el secuestro en hígado, bazo, pulmones, tejidos con melanina y el sistema Nervioso Central. Ocasiona algunos efectos secundarios como cefalea, náuseas, vómito, hiporexia, gastritis, trastornos visuales, erupción cutánea, insomnio y cierta ototoxicidad y retinotoxicidad. Su manejo se recomienda a 10 mg por kg de peso al día, durante 5 días y posteriormente la mitad de la dosis por 15 días más. En estos días la cloroquina se

usa poco en razón de que hay otros fármacos antiamebianos de primera elección.

Los 5 – nitroimidazoles integran un gran grupo de acción contra protozoos intestinales y de cavidades, con excelente acción antiamebiana y concentración intestinal y tisular, por esta razón su uso está indicado para el tratamiento de amibiasis intestinal aguda, amibiasis intestinal crónica, portador asintomático, la amibiasis hepática, y las de otras localizaciones tisulares en otros órganos u otros sistemas. El mecanismo de acción de este grupo de antiamebianos es la alteración de las macromoléculas del parásito, en especial de su ácido desoxirribonucleico, actúan sobre los trofozoítos en cualquier localización, pero por su rápida absorción son más efectivos contra las formas tisulares que contra las luminales. Estos medicamentos se concentran en todos los tejidos.

Hay varios fármacos de este grupo de gran interés en parasitología: metronidazol, hemezol, tinidazol, nimorazol, ornidazol y secnidazol, en general se manejan a dosis entre 30 y 50 mg por kilogramo de peso y el número de días varía de acuerdo al fármaco que se decida aplicar; para el metronidazol 10 días, hemezol 7 días, ornidazol 5 días, tinidazol 3 días y secnidazol un solo día. Los efectos secundarios son numerosos, entre los que se encuentran gastritis, náusea, vómito, diarrea, cefalea, efecto antabuse, mal sabor de boca, leucopenia transitoria y alergia. El metronidazol es en la actualidad el medicamento de elección tanto en la disentería amibiana como en el absceso hepático amibiano y puede ser combinado con dehidroemetina en casos graves como el colon tóxico o absceso hepático amibiano, además de la perforación intestinal. Tienen los imidazoles un efecto sobre gérmenes anaerobios que pueden infectar secundariamente el absceso hepático. Tiene el metronidazol un margen de seguridad amplio, su absorción se efectúa casi totalmente en el yeyuno, es activo por vía sistémica e inhibe la oxidación del etanol que ejerce la enzima alcohol deshidrogenasa del hígado. No se une a proteínas del plasma y por su capacidad para atrapar electrones depleta al microorganismo de ADN y ADNP. La ruptura del anillo nitro produce una sustancia tóxica que lleva a la muerte celular. A dosis altas produce cambios electroencefalográficos similares a los producidos por el disulfiram, que es un inhibidor de la colinesterasa. Sus efectos indeseables son náusea, vómitos, sabor metálico, lengua saburral y ocasionalmente erupción cutánea. Puede producir depresión de médula ósea y de la espermatogénesis. También se les ha considerado a los grupos

nitro (imidazoles) efectos mutagénicos. El metronidazol ha mostrado su eficiencia en la mayoría de los casos de disentería y de absceso hepático siendo superior o cuando menos igual a la lograda por la combinación de emetina y cloroquina. Puede ser administrado por vía oral e intravenosa.

La emetina y la dehidroemetina son amebicidas tisulares y están indicadas para tratamiento de amibiasis intestinal aguda, amibiasis hepática y amibiasis cutánea, tienen dos mecanismos de acción bloqueo de la síntesis de proteínas e inhibición de la síntesis de ADN. Se administran por vía parenteral y se concentran en hígado, bazo, riñones y pulmones y provocan efectos adversos como dolor y debilidad muscular, parestesias, abscesos estériles, náuseas, vómitos y arritmias, dolor precordial, o insuficiencia cardíaca congestiva. La emetina es más tóxica que la dehidroemetina.

La dehidroemetina se maneja a razón de 1 mg por kg de peso por día, durante 10 días, con la recomendación de no pasar de 600 mg dosis total, otra recomendación es evaluar al paciente con electrocardiogramas, por su efecto cardiotóxico. Como efectos secundarios se pueden presentar vómito y diarrea. Se prefiere la dehidroemetina al clorhidrato de emetina porque la primera se elimina más rápidamente, tiene una toxicidad menor y se puede repetir a las tres semanas, en cambio el clorhidrato de emetina no se puede repetir hasta a los 3 meses. Actúa sobre los trofozoítos a nivel tisular (no tiene actividad en la luz intestinal). Bloquea la síntesis de proteína en todos los eucariotes, al inhibir el movimiento del ribosoma por medio del RNA mensajero; la síntesis de DNA se bloquea en forma secundaria. El medicamento es acumulativo y puede recobrase en la orina del paciente cuarenta días después del tratamiento. El paciente debe vigilarse con ECG por la toxicidad sobre el miocardio (raro en niños), se llega a observar aplanamiento o inversión de la onda T, prolongación de PR, ensanchamiento del complejo QRS y alteraciones del ritmo (arritmias). Está contraindicada en casos de cardiopatía severa, insuficiencia renal y embarazo.

De las complicaciones de la amibiasis algunas se tienen que resolver mediante intervención quirúrgica, como es el caso del colon tóxico amibiano, esta complicación es más frecuente a edad avanzada de la vida y en el sexo masculino y desde luego requiere de una intervención oportuna y definitiva, para salvar la vida. Otra complicación en la que en ocasiones requiere de tratamiento quirúrgico, es el absceso hepático amibiano, que según el caso puede requerir de punción evacuadora y

en otros casos tratamiento por cirugía endoscópica o a cielo abierto, los aspectos a considerar para decidir alguno de estos procedimientos son la localización de la cavidad en el hígado, el tamaño, la cantidad de líquido que contenga, y la cercanía con la cápsula de Glisson. La apendicitis aguda se presenta de manera similar a una apendicitis bacteriana, por lo que el tratamiento quirúrgico es el mismo, la resección de la pieza, y posteriormente por estudios histopatológicos se demuestra su etiología específica. Complicaciones mucho menos frecuentes que tienen que ser resueltas por procedimientos quirúrgicos son los abscesos hepáticos que se llegan abrir y comunicar a otros órganos, como pleura, bronquios, pericardio, estómago, vías biliares, grandes vasos; las lesiones cutáneas también requieren de cirugía cuando son muy extensas y destructivas, al igual que las presentaciones necróticas de tipo cutáneo o mucocutáneo de genitales en ambos sexos.

Para evaluación del tratamiento antiamibiano es necesario efectuar coproparasitoscópicos por concentración 2 semanas después de la última toma del medicamento. Si queremos tener una confirmación de curación de la amibiasis intestinal, idealmente se debe cumplir con un criterio triple: clínico, endoscópico y el parasitoscópico. Se puede declarar a un paciente curado cuando además de la desaparición de los síntomas, no presente lesiones a la rectosigmoidoscopia y sus heces estén libres de formas parasitarias. La amibiasis tratada exitosamente no deja signos de cicatrización, debido a que en las lesiones no se observa movilización de fibroblastos, ni depósitos de tejido conjuntivo.

Prevención

Entre las medidas más prácticas para prevenir la infección por *E. histolytica* está el control adecuado de las heces y las aguas negras con alcantarillado y red de drenaje, fosas sépticas, letrinas y pozos negros. La disponibilidad de agua potable y la ingestión de agua hervida. El manejo higiénico de los alimentos, tanto en su preparación como en su manejo para su ingestión. Pero sin duda lo más importante es la educación, que hace que las personas practiquen medidas higiénicas cotidianamente en todas sus actividades. La inmunoprofilaxis o prevención específica para la amibiasis o Entamoebosis se ha intentado desde hace varias décadas, sin embargo hasta la fecha no se dispone de un inmunógeno que se pueda producir en grandes cantidades y produzca protección eficaz y duradera contra la infección por este protozoo.

GIARDIOSIS

Yessenia Acosta Mosquera ■

Giardiosis (sinónimo: giardiasis) es la infección del intestino delgado del ser humano por el protozoario flagelado *Giardia lamblia*, cuya presencia y acción como agente patógeno es reconocido cada día como más importante.

Datos históricos

Van Leeuwenhoek, descubridor del microscopio en 1681, reportó la presencia de un elemento móvil, en sus propias heces, cuya descripción corresponde a un trofozoito de *Giardia lamblia*. El siguiente reporte fue hecho por Lambl en 1859 y lo llamó *Cercomona intestinalis*. A partir de entonces se descubrieron un gran número de Giardias, tanto en el hombre como en los animales, lo cual creó gran confusión taxonómica que aún no se aclara. En el hombre el nombre de *Giardia lamblia* es aceptado, pero también se utiliza *G. intestinalis*.

El parásito

Trofozoitos: *G. lamblia* se localiza en el duodeno y las primeras porciones del yeyuno, tiene forma de una gota, algo aplanada, mide 10 a 12 μm de largo por 5 a 7 μm de ancho y 1 a 2 μm de grosor. La superficie dorsal es convexa y lisa, mientras que la ventral es cóncava con un disco adhesivo anterior, grande, llamado disco suctorio.

El trofozoito tiene 8 flagelos que emergen del cuerpo en pares: un par anterior, entre el extremo de la célula y la superficie dorsal; un par lateral, en el cuarto anterior desde los márgenes laterales del disco suctorio; un par caudal, en el extremo posterior puntiagudo y un cuarto par ventral, en el extremo posterior del disco suctorio. Todos los flagelos se dirigen hacia atrás, inmediatamente de tornarse libres.

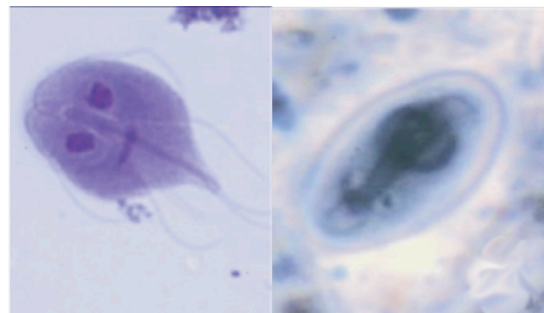
El disco suctorio tiene función de ventosa, no es simétrico bilateral y tiene un pequeño sitio por donde salen los flagelos ventrales que expulsan el líquido de la cavidad del disco, produce el vacío y causa la adhesión como ventosa. El disco es rígido y su adherencia ocurre entre las microvellosidades del intestino.

G. lamblia es binucleada; a la microscopía de luz los núcleos dan la apariencia de ojos, lo que

confiere a todo el trofozoito una forma de “rostro”. En sentido longitudinal se observan dos axonemas o axostilos, que sirven como endoesqueleto; se hacen libres en el polo posterior como flagelos posteriores o caudales. En la parte media del cuerpo se observa, a manera de una barra con forma de cabeza de un martillo, un cuerpo transversal llamado cuerpo mediano o parabasal, cuya función está en relación con el movimiento de los flagelos posteriores y la adhesión del disco suctorio. En el citoplasma se encuentran gránulos grandes, que probablemente son de glucógeno y gránulos pequeños que son los ribosomas. También hay retículo endoplásmico, pero no aparato de Golgi.

El movimiento de los flagelos permite el traslado de *G. lamblia* y su sincronización, además, les permite realizar otras funciones, como la succión y desprendimiento del disco suctorio.

Quistes: Cuando los trofozoitos de *G. lamblia* salen del yeyuno se transforman en quistes. En el interior del quiste hay un proceso de división y tiene 4 núcleos. Se conservan los flagelos alrededor del parásito y los axonemas o axostilos. Los quistes son ovalados de 10 a 15 μm de largo por 4 a 6 μm de ancho.



■ Trofozoito y quiste de *Giardia lamblia*.

Ciclo evolutivo

El ciclo evolutivo es directo; se inicia con la salida de los quistes en la materia fecal y la contaminación de agua y alimentos, que son ingeridos por un nuevo huésped. El ciclo se cierra al localizarse el parásito nuevamente en el duodeno y yeyuno alto.

La transmisión de *G. lamblia* es alta por la facilidad de instalación del parásito, se necesita

Los mecanismos inmunes juegan algún papel, aún no bien establecido, en el proceso de la parasitosis. Hay una baja sensible de IgA sérica además de IgA secretoria a nivel de intestino, lo cual facilitaría la fijación del trofozoito. En los casos con deficiencia de IgA, el tratamiento con imidazólicos es difícil y aún resistente. Los niños inmunodeficientes pueden presentar cuadros más severos que los niños normales; los menores infectados con *G. lamblia* tienen un incremento de linfocitos intraepiteliales que pueden ser LT, que indicaría un rol de la inmunidad mediada por células. Factores inmunodepresores como hipogamaglobulinemia y desnutrición pueden agravar la giardiosis.

Curso clínico

En el adulto la giardiosis casi siempre es asintomática. En los niños el cuadro se caracteriza por diarrea y dolor abdominal. La diarrea es de tipo explosivo, con despeños diarreicos, generalmente entre 4 a 6 por día, fétidas, de color amarillo verdoso, en grumos, también se observa moco y muy rara vez estrías sanguinolentas. En los casos moderados la frecuencia se aumenta pero no conduce a la deshidratación. El dolor abdominal, tipo cólico, precede al despeño diarreico, frecuentemente es intenso y los niños presentan palidez y sensación intensa de malestar y decaimiento que se alivia luego de la deposición, se localiza en la parte alta del abdomen, en el epigastrio. También se acompaña de náusea, muy rara vez vómito, irritabilidad, flatulencia y decaimiento general.

Los casos más graves cursan con verdadera esteatorrea con abundantes heces, muy líquidas o pastosas y un cuadro de deshidratación importante, el dolor cólico es más intenso así como la posturación general. El cuadro agudo es auto-limitado, de corta duración, excepto en los casos graves. Las recaídas son frecuentes. La disminución de los síntomas no significa eliminación del parásito, la excreción de quistes puede permanecer mucho tiempo de manera asintomática.

Síndrome de mal absorción: Algunos pacientes que presentan diarrea severa o heces pastosas, muy fétidas y amarillas, a menudo presentan pérdida de peso y dificultad para recuperarse a pesar del tratamiento. Estos pacientes tienen problemas de mal absorción intestinal, con alteración de las pruebas de absorción a la vitamina B12, grasas y D-xylosa. La mayor parte de estos niños habitan en las zonas tropicales y fueron catalogados como sprue tropical, pero la presencia de *Giardia* en su intestino y la terapéutica actual a base de metro-

nidazol, con recuperación mucho más rápida, permite sugerir que este protozoario tiene un papel muy importante en este cuadro.

El daño a nivel de las microvellosidades intestinales está en relación directa con el número de parásitos, así como la acción mecánica de "tapizado" de la superficie por la gran cantidad de trofozoitos y serían la causa del síndrome. También se asocia con defectos en la inmunidad humoral local de IgA e IgM, pero también hay niños inmuno-competentes con mal absorción y giardiosis. La inmunidad celular podría estar incluida, con respuesta a los antígenos de *G. lamblia* por linfocitos T locales en la mucosa, que daña la mucosa por respuesta inmune exagerada. El tránsito intestinal está acelerado y hay alteraciones de las vellosidades que tardan en desaparecer algunos días. El papel real de *G. lamblia* en la patogenia de la mala absorción es objeto de amplios estudios y aún falta mucho para dilucidarlo.

Diagnóstico

El examen directo microscópico de la materia fecal es el método de diagnóstico. Cuando la infección es alta los quistes son fácilmente encontrados, mientras que en caso contrario puede ser necesario utilizar técnicas de concentración.

La producción de quistes de *G. lamblia* es irregular, por lo tanto un solo examen negativo no descarta su presencia, y múltiples exámenes son necesarios cuando hay una fuerte sospecha clínica. En las heces diarreicas se encuentran numerosos quistes y aún trofozoitos. En algunos casos sólo es posible encontrar la *G. lamblia* a través de la "cuerda encapsulada", con la cual se extrae contenido duodenal directamente. En este caso la observación inmediata permite ver a los trofozoitos en movimiento.

Tratamiento

Por su fácil transmisión el tratamiento debe administrarse a todos los miembros de la familia afectada, al mismo tiempo, para evitar reinfecciones. Actualmente las drogas modernas son altamente efectivas y han desplazado a otras usadas anteriormente.

Derivados imidazólicos: comprenden varias drogas derivadas del metronidazol, como tinidazol y ordinazol. Se utiliza dosis únicas de 500 a 1000 mg en un solo día, con porcentaje de curación superior a 90%. También puede administrarse

se 200 mg una vez al día por 5 días con similares resultados.

Albendazol: en dosis de 400 mg, diarios por 5 días alcanza niveles de curación similares al metronidazol. Las ventajas son el mejor sabor y menos efectos colaterales.

Pronóstico y prevención

El pronóstico es favorable aún en los casos más severos. Las complicaciones ocurren por la sobreinfección bacteriana en un organismo debilitado. La disposición adecuada de las excretas, la higiene personal y la educación sanitaria controlan la transmisión de una persona a otra. El tratamiento del enfermo y de los contactos, especialmente familiares, es importante para evitar las reinfecciones rápidas dentro del seno familiar.

OTROS FLAGELADOS INTESTINALES

En el intestino grueso del hombre se alojan otros flagelados cuya acción patógena es discutida, pero en general se los considera como comensales. Su importancia radica en que su presencia indica contaminación fecal del agua de bebida y de alimentos. Además por utilizar los mismos vehículos de transmisión que los parásitos verdaderos, se sospecha de la presencia de estos cuando se observan aquellos. Entre estos flagelados más frecuentes tenemos: *Pentatrichomonas hominis*, *Chilomastix mesnili*, *Retortamonas intestinalis* y *Enteromonas hominis*.

Pentatrichomonas hominis

Conocida como *Trichomonas hominis*. Posee 5 flagelos anteriores. Es piriforme y mide 7 a 14 μm de largo. Los cuatro flagelos se hacen libres hacia la parte anterior, mientras el otro se dirige hacia atrás formando el borde libre de una membrana ondu-

lante que abarca todo el largo del cuerpo y se hace libre en el extremo posterior. En el interior un axostilo, que recorre todo el organismo y se hace libre, mantiene la rigidez.

No se conocen quistes y la transmisión se hace por trofozoitos. Habitan en la última porción del íleo y en el ciego. No causan enfermedad pero en ciertos estados diarreicos solo se encuentran estos flagelados, lo cual permite sospechar alguna patogenicidad. Estos estados cursan con diarrea obscura, mal oliente y muy líquida.

Chilomastix mesnili

Se presenta en forma de trofozoitos y quistes. Mide 10 a 20 μm de largo, con cuerpo en forma de una pera retorcida sobre su eje. Hay un gran citostoma en la parte más anterior. Contiene tres flagelos y uno cuarto muy pequeño situado cerca del citostoma, actuando a manera de "lengua". Presenta un movimiento regular, orientado y girando sobre su propio eje. Los quistes son pequeños, redondos, con una pequeña protuberancia que le da el aspecto de una lima. Miden de 5 a 8 μm sirven para la transmisión por agua y alimentos contaminados.

Retortamonas intestinales

Conocida como *Embadomonas intestinalis*, es un habitante frecuente del intestino grueso humano. El trofozoito mide de 4 a 8 μm de largo y tiene movimientos espasmódicos. Los quistes son ovalados, piriformes y miden de 4 a 7 μm de largo.

Enteromonas hominis

Los trofozoitos miden de 6 a 10 μm , con tres flagelos anteriores. Los quistes miden de 6 a 8 μm . No se conoce alguna acción patógena.

BALANTIDIOSIS

Telmo Fernández Ronquillo ■

Balantidiosis es la infección del ser humano por el protozoo ciliado *Balantidium coli*, parásito cuyo huésped natural es el cerdo.

El parásito

Balantidium coli es un infusorio o ciliado, pertenece al orden heterotrichos que agrupa los protozoarios que presentan cilios longitudinales, uniformemente repartidos alrededor de todo el cuerpo, tiene la fase de trofozoito y de quiste.

El trofozoito, de forma ovoide, mide 50 a 70 μm de diámetro mayor por 40 a 60 μm de ancho, aunque hay algunos que alcanzan tamaños mayores hasta 100 μm de largo, constituyéndose en el protozoo más grande que puede parasitar al hombre. En el extremo anterior, más estrecho, presenta una abertura en forma de embudo denominada citostoma provisto de cilias, cuyo movimiento dirige partículas alimenticias hacia el interior. En el extremo posterior más ancho, se forma en el momento de la expulsión, un agujero denominado citopigio. En el citoplasma se observa varias vacuolas alimenticias y dos núcleos; un macronúcleo que tiene forma de riñón y en la concavidad se ubica el micronúcleo redondo. El protozoo está dotado de gran movilidad gracias al movimiento coordinado de sus cilios. Se multiplica por división binaria simple transversal y, luego de varias divisiones, hay un proceso de "conjugación" que algunos autores lo interpretan como reproducción sexual.

Los quistes se forman en el intestino del cerdo y muy raramente en el hombre. Son grandes y redondos, de 50 a 60 μm de diámetro, poseen doble pared y los dos núcleos.

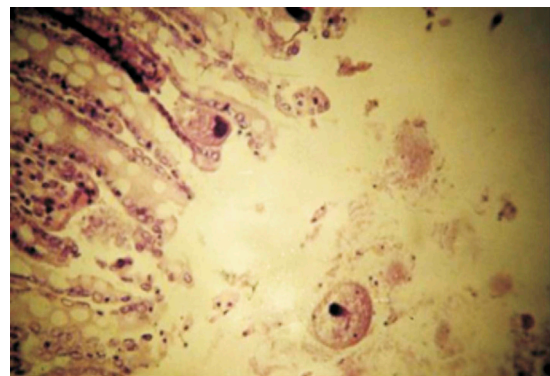
Ciclo evolutivo y epidemiología

Balantidium coli es un parásito común del cerdo y llega al ser humano cuando el agua o los alimentos se contaminan con heces de suinos. También hay el contagio interhumano, menos importante. La transmisión se hace por medio de los quistes, los trofozoitos mueren rápidamente en las condiciones ambientales. Los quistes dejan en libertad un solo trofozoito que se aloja a nivel del ciego donde se multiplica. Normalmente vive adherido a las células epiteliales y

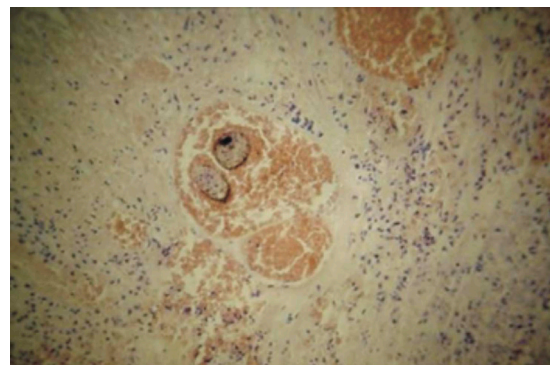
se alimenta de glóbulos rojos y tejido. Hemos observado un huevo de *T. trichiura* fagocitado por *B. coli*.

B. coli, tiene distribución cosmopolita pero es más abundante en las regiones húmedas tropicales y subtropicales. La frecuencia en los cerdos es alta en los lugares endémicos y hay relación directa entre el número de casos humanos y hábitat de cerdos. Los cerdos con *B. coli* no presentan sintomatología y bien podría considerarse el protozoo como comensal más que como parásito.

Curso clínico



■ *Balantidium coli* invadiendo la mucosa intestinal.



■ Trofozoito de *B. coli* en un vaso sanguíneo.

El ser humano es resistente de manera natural a la infección por *B. coli*, pues el número de personas infectadas en áreas con alto índice de infección en cerdos es relativamente baja, al comparar las facilidades de infección con el número de muestras humanas positivas. La mayor parte de las infecciones cursan de manera asintomática.

La enfermedad intestinal tiene curso agudo o crónico. Los trofozoitos pueden causar ulceracio-

nes de la mucosa rectal, con hemorragia e inflamación y la manifestación clínica de un síndrome disentérico con pujo, tenesmo, dolor abdominal y heces diarreicas con moco y estrías sanguinolentas. El aspecto del intestino grueso es absolutamente semejante al cuadro producido por *Entamoeba histolytica* y la diferenciación solo se puede hacer al encontrar el agente parasitario en el examen microscópico de las heces. Los casos crónicos se presentan con episodios diarreicos intermitentes y períodos normales, aún de estreñimiento. El tiempo de duración es difícil establecer, puede durar algunos meses o años.

En los pacientes con compromiso del sistema inmune el cuadro intestinal es grave y puede ser mortal; aún puede haber diseminación hemática. En estos casos es frecuente encontrar trofozoitos en la muscularis mucosa, vasos sanguíneos y aún ganglios linfáticos. La tasa de mortalidad en estos casos es muy alta y se presenta principalmente en niños.

Diagnóstico

El examen de heces demuestra la presencia de los grandes trofozoitos de *B. coli*, especialmente en el moco de las deposiciones disentéricas. En los casos asintomáticos se encuentran trofozoitos y menos frecuentemente quistes.

Tratamiento

B. coli es muy sensible a la tetraciclina y otros antibióticos como eritromicina. La tetraciclina 500 mg 3 veces al día durante 7 a 10 días generalmente elimina el parásito. Los cuadros agudos pueden ser controlados con eritromicina 500 mg 3 a 4 veces al día y en niños las dosis de 40 – 50 mg/kg/día, dividida en tres dosis. La eliminación total del parásito en niños menores de 10 años, que no pueden recibir tetraciclina, se puede hacer con un antiprotozoárico luminal, como el teclosan, a razón de 100 mg, 2 veces al día durante 10 días.

ENFERMEDAD DE CHAGAS (Tripanosomosis Americana)

Alejandro Luquetti Ostermayer, Marcelo Aguilar V. Fernando Abad-Franch ■

La enfermedad de Chagas es producida por el parásito *Trypanosoma cruzi* y es propia de América latina, donde es problema de salud pública mayor. Sin embargo, debido a las migraciones de latinoamericanos en todo el mundo, hoy puede encontrarse en otros continentes. Se transmite principalmente por las heces de insectos hematófagos de la familia reduvidos.

Datos históricos

Carlos Chagas, investigador brasileño, en 1909, descubrió en un triatomídeo, un flagelado que denominó *Schizotrypanum cruzi*. Como los insectos eran hematófagos orientó la búsqueda del protozoo hacia otros animales mamíferos que les servían como alimento, encontrándolo en ellos. Poco después lo encontró en una niña, Berenice, de dos años de edad. Posteriormente realizó estudios clínicos, patológicos, del ciclo evolutivo y epidemiología, sentando las bases firmes para identificar esta nueva enfermedad. Por todo lo realizado por este investigador, es con justicia que la enfermedad debe denominarse con su nombre. Por otra parte, Chagas ha sido el único investigador en el mundo, que ha descrito la cadena completa de una enfermedad, describiendo el protozoo, el triatomo transmisor, los reservorios animales y la enfermedad en el hombre.

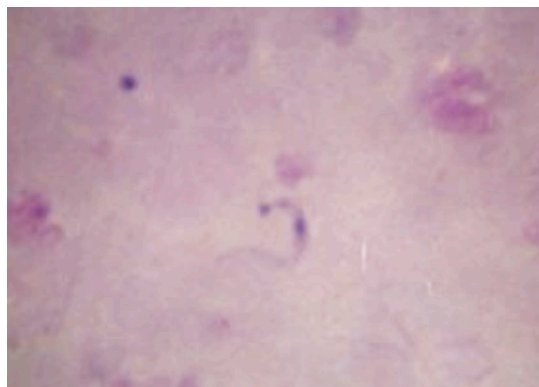
En 1913 Guerreiro y Machado introducen la reacción de fijación del complemento en el diagnóstico y, un año más tarde, Brumpt aplica el diagnóstico con triatomas criados en laboratorio. En los años siguientes se comenzaron a apuntar casos de diversos países sudamericanos, por ejemplo, Mazza y Romaña en Argentina. En el Ecuador Claudio Arteaga Martinetti en 1921, describe los dos primeros casos en niños estudiados durante el trabajo de investigación a lo largo de la vía férrea Guayaquil – Salinas, examinando además gran cantidad de *Triatoma dimidiata* y demostrando la existencia de la enfermedad y su vector. Desde esa época a la actual los estudios sobre *T. cruzi* sus vectores, su fisiopatología y aspectos inmunológicos son intensos tratando de desentrañar innumerables enigmas que permanecen aún.

En los años 60 se describe el primer tripanosomicida de la forma sanguínea el Bay 2502

(nifurtimox o lampit) que es bastante efectivo en los casos en fase aguda de la enfermedad. Posteriormente se sintetizó el benznidazol (Radanil, Rochagan) que se utiliza hasta el día de hoy, aunque no es efectivo en todos los casos. Otros compuestos están siendo estudiados, pero aún no se ha logrado una droga con la eficacia y tolerancia deseadas. En la actualidad la enfermedad de Chagas es reconocida como un problema mayor de salud pública en América Latina y cuando la OMS creó el TDR (Tropical Diseases Research) en 1975, incluyó la tripanosomiasis americana dentro de las 6 mayores endemias a investigar en sus programas. Gracias a esfuerzos conjuntos de la OPAS y países del cono sur, la transmisión por *T. infestans* ha sido interrumpida en Uruguay, Chile, Brasil y algunos departamentos de Paraguay, Argentina y Bolivia. También algunos países de América Central, como Honduras, han certificado la interrupción de la transmisión por *Rhodnius prolixus*.

El parásito

Trypanosoma cruzi (Chagas, 1909), presenta estadios diferentes durante su ciclo evolutivo que son: tripomastigote, epimastigote y amastigote.



■ Figura: Tripomastigote de *T. cruzi* en sangre periférica (x40, gota gruesa)

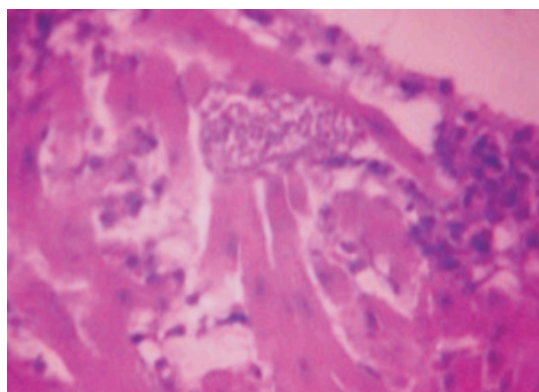
Tripomastigotes: se observan en la sangre del mamífero así como en el contenido rectal del insecto triatomídeo. Tienen un cuerpo alargado, fino de 16 a 20 μm de largo y 2 a 4 μm de ancho. El núcleo redondo y alargado se presenta en el tercio medio del cuerpo y el cinetoplasto en el extremo posterior, éste es voluminoso, que hace saliente de los márgenes del parásito.

Junto al cinetoplasto, pero fuera de la mitocondria, sale el flagelo, cuyo origen en realidad es en el corpúsculo parabasal; el flagelo recorre todo el cuerpo celular y se hace libre en la parte anterior. En la microscopia electrónica se observa que el flagelo se exterioriza bien cerca de su origen y recorre junto a la membrana celular. La aparente membrana ondulante que se observa en la microscopia simple, no tiene equivalente anatómico visible a la microscopia electrónica, siendo apenas un artificio.

Los tripomastigotes en el insecto son más uniformes en su morfología (tripanosomas meciclicos) que los encontrados en la sangre del vertebrado (tripanosoma sanguicola), donde el polimorfismo es grande pero pueden agruparse en tres grupos: finos, anchos y los intermedios. Los finos tienen 20 μm de largo y 2 a 3 μm de ancho, y adquieren en las preparaciones coloreadas la forma de "C" o de "S" itálica, el flagelo es relativamente corto y no se observa claramente la membrana ondulante. Los anchos miden 20 a 25 μm de largo, y 3 a 6 μm de ancho, el citoplasma es vacuolado y el núcleo es redondo, el flagelo libre es bien largo, y la membrana ondulante puede observarse con cierta facilidad. Las formas intermedias están entre la descripción de las finas y las anchas, miden de 15 a 20 μm de largo y 2 a 4 μm de ancho, con flagelo generalmente largo.

Los tripomastigotes finos han mostrado en animales de laboratorio mayor virulencia y capacidad de entrar en las células, así como ser destruidos por anticuerpos; desarrollan una infección más grave, con parasitemia elevada, invasión tisular intensa y alta mortalidad. Lo contrario ocurre con las formas más anchas. Sin embargo estos datos no pueden extrapolarse a la infección natural de otros animales y, menos aún al hombre.

Amastigotes: son esféricos o fusiformes, con 2 a 5 μm de diámetro, un núcleo esférico, un cinetoplasto, que se tiñe intensamente, en forma de barra y no hay flagelo visible. Se localizan exclusivamente dentro de las células, en cuyo citoplasma se multiplican, formando un conjunto conocido como "nido de amastigotes" (nidos leishmanioides). Las células parasitadas inicialmente son las del sistema fagocítico monocitario, pero después pueden ser invadidas una gran variedad de células como las musculares, neuronas, del endotelio vascular, células adiposas, hasta alcanzar las más específicas que son las musculares de cualquier tipo: cardíacas y esqueléticas.



■ Figura: Nidos de amastigotes de *T. cruzi* en músculo cardíaco (x100) HE

Epimastigotes: se observan exclusivamente en el intestino del insecto donde se constituyen la forma de multiplicación. Son alargados de 10 a 15 μm de largo y 1 a 3 μm de ancho. El núcleo es esférico en la mitad del cuerpo y el cinetoplasto, en forma de barra, se sitúa adelante y próximo al núcleo, dando nacimiento al flagelo, que pronto se hace libre en el extremo anterior. También se encuentran en cultivos acelulares mantenidos a 26°C.

Ciclo evolutivo

Desarrollo en el mamífero: *T. cruzi* entra al mamífero en el momento de la picadura pues, al mismo tiempo, el insecto defeca y deposita los tripomastigotes, estos son autoinoculados con el rascado y penetran por la lesión de la picadura con invasión inmediata de las células "in situ", pasando a la forma de amastigote. Se reproduce rápidamente, especialmente en las células del sistema fagocítico monocitario (SFM) y al cabo de 3 a 5 días los "nidos de amastigotes" se rompen, se forman tripomastigotes que, por medio de la linfa y el torrente circulatorio, llegan a diferentes órganos y tejidos, invaden otras células y como amastigotes continúan la reproducción.

Todos los tejidos pueden ser parasitados y este proceso se mantiene hasta que se desarrollan las defensas del huésped, humorales y celulares, que destruyen las formas circulantes y aún las tisulares. El parásito puede quedar "protegido" en el interior de algunas células y permanece en ellas durante un tiempo variable.

Desarrollo en el vector: El ciclo se desarrolla en el intestino del insecto que por su característica hematófaga, se infecta al tomar la sangre de un mamífero infectado con tripomastigotes circulantes, los que se transforman a epimastigotes en

el intestino medio, donde permanecen toda la vida del insecto reproduciéndose continuamente. Los epimastigotes que pasan al intestino posterior se transforman en tripanosomas metacíclicos que son infectantes y salen en las deyecciones.

Epidemiología

T. cruzi es un parásito de mamíferos silvestres, que llegó al domicilio humano cuando el insecto vector se habituó a él. Por lo tanto es considerado como una zoonosis.

Factores del vector: La distribución en la naturaleza está en relación directa con la presencia de un insecto de la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae, que en total agrupa más de 100 especies, 53 de las cuales han sido encontradas parasitadas naturalmente, pero sólo 36 tienen algo que ver con el domicilio humano. Apenas 12 especies de triatomíneos tienen importancia epidemiológica en la transmisión de la enfermedad al hombre, mientras todas las demás son importantes para mantener la infección fuera, en la naturaleza. Así, de acuerdo a la afinidad que tienen los triatomas en el domicilio humano, se los considera:

- a. Insectos bien adaptados al domicilio humano (antropofílicos) como *Triatoma infestans* y *Rhodnius prolixus*. Estos insectos tienen su hábitat dentro de la casa, desde el estadio de huevos hasta adulto, y se adaptan a diversas circunstancias de temperatura, humedad, etc. Su alimento de elección es la sangre humana aunque la toman también de animales domésticos.
- b. Insectos en vías de adaptación al domicilio humano, mantienen nichos externos pero cercanos de la habitación (zoofílicos domiciliados), como *T. dimidiata*, cuyo alimento preferido son los animales, como ratas, zarigüeyas o raposas, alimentándose del hombre sólo a falta de esta fuente de alimentación. Viven en las paredes de la casa, debajo del piso, o madrigueras cercanas.
- c. Otras categorías de insectos silvestres que mantienen el ciclo de *T. cruzi* exclusivamente fuera del domicilio humano.

El *Triatoma* necesita de absoluta tranquilidad para tomar su alimento cuando el vertebrado está dormido y en la oscuridad. La picadura es indolora, especialmente en los antropofílicos como *T. infestans*, mientras que la picadura de *T. dimidiata* produce una sensación ligera y posteriormente

un prurito más intenso. Esta característica es muy importante para el acto de autoinoculación de los tripanosomas metacíclicos depositados en las heces del *Triatoma*.



■ Adultos de *Triatoma dimidiata* (Reduviidae)



■ Fases evolutivas de *T. dimidiata* (Huevos, larvas y adultos)

Factores del mamífero: *T. cruzi* tiene una gran cantidad de mamíferos como reservorios, perros y gatos, entre los animales domésticos, pero la importancia de cada mamífero es variable según la región y costumbres, en Bolivia tienen gran trascendencia los cobayos o cuyes. Las ratas constituyen un reservorio importante, así como la zarigüeya (*Didelphys*) por su cercanía al domicilio humano.

En los mamíferos silvestres se han encontrado parasitadas más de 150 especies, como murciélagos y roedores varios. El comportamiento de *T. cruzi* en cada mamífero puede ser diferente, causando la muerte en algunos, pero en otros como el *Didelphys* puede haber parasitemia de muy larga duración sin evidencia de lesión orgánica, e inclusive la cura espontánea, lo que indica una excelente relación parásito-huésped. Por eso las zarigüeyas o raposas, son reconocidas como reservorios naturales de *T. cruzi*.

Entonces, *T. cruzi* cumple a nivel de la naturaleza tres niveles en su ciclo evolutivo: uno eminente

temente silvestre entre mamíferos y vectores con estas características, un segundo cerca del domicilio humano con animales peridomiciliados y domésticos y un tercero dentro del propio domicilio humano; los tres niveles tienen muchos eslabones de contacto, formando una vasta cadena en la naturaleza.



Figura: Raposa, zorro común zarigueya (*Didelphis sp*)

Factores sociales: La presencia de *T. cruzi* está estrechamente relacionada con bajas condiciones socio-económicas, con viviendas precarias construidas de caña, con revestimiento de papel y numerosos lugares que sirven de escondite a los Triatomas como subpisos, acumulación de objetos y leña en los patios, etc., en donde conviven los insectos y los mamíferos vertebrados. El hombre es infectado cuando duerme sin protección, en cuarto oscuro, pobremente ventilado y hacinamiento de muchas personas.

La enfermedad de Chagas es eminentemente rural, sin embargo donde existe gran movilización de personas a las zonas urbanas y el crecimiento de amplios sectores suburbanos sin mayor infraestructura sanitaria ni planeamiento habitacional, hace que ciudades como Guayaquil presenten una población de *T. dimidiata* muy elevada. Las condiciones ecológicas se completan con la presencia de diversos animales domésticos y peridomésticos.

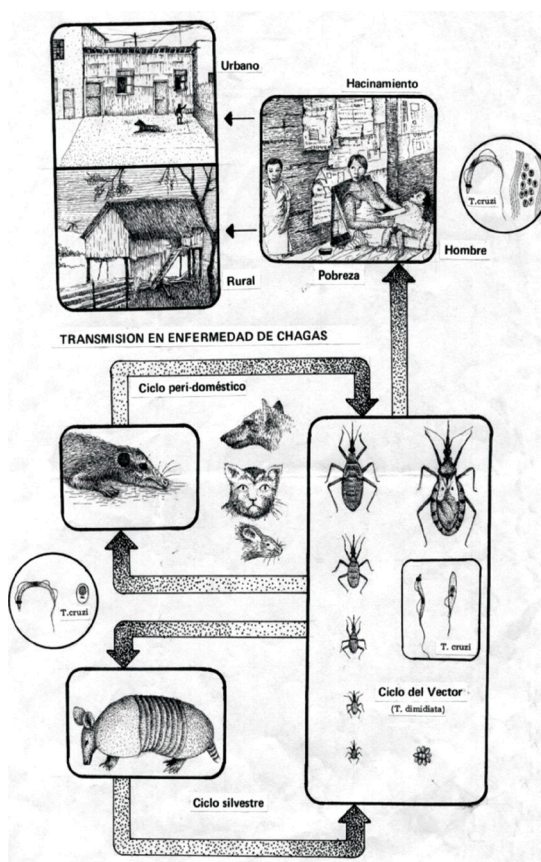


Figura: *Rhodnius ecuadoriensis* capturado en domicilio humano de un caso de Chagas agudo (Los Ríos, Zapotal)

R. ecuadoriensis vive en las hojas de palmas y la costumbre de construir techos con estas hojas de palmas, puede domiciliar al vector.

Distribución geográfica

La infección humana se extiende desde el sur de Estados Unidos hasta el norte de Argentina y es exclusiva del continente americano. Según la OMS, representa un grave problema de sanidad pública en 17 países latinoamericanos, con casi 100 millones de personas expuestas y aún hoy en día con cerca de 8 millones infectadas. Además se señala (Schofield) que el costo anual indirecto de la enfermedad de Chagas alcanza 2.000 millones de dólares en el continente entero. Las regiones donde se presenta son de clima tropical o subtropical, con temperaturas de 20° 34°C y con humedad permanente, aunque este último factor es más variable para la sobrevivencia del triatómico. Temperaturas inferiores a 20°C impiden el desarrollo del parásito en el insecto, y es así que puede encontrarse vectores no infectados en las zonas más templadas.



Otros mecanismos de transmisión: el ser humano puede infectarse a través de las transfusiones sanguíneas, pues *T. cruzi* puede vivir por varias semanas en la sangre refrigerada y conservar su



Balzar (Guayas)



Pedro Carbo (Guayas)



Cúmulo de palos y leña y ejemplares de *T. dimidiata*



Cerro del Carmen, Guayaquil



T. dimidiata capturados en el interior del domicilio

infectividad. En Guayaquil se encontró hasta un 3% de donadores de sangre con serología positiva y en Buenos Aires hasta el 7%. A pesar de las precauciones serológicas que toman los bancos de sangre esta transmisión concita el interés de los países desarrollados por el gran flujo migratorio de infectados. *T. cruzi* puede permanecer vivo, circulando en la sangre, por muchos años en los portadores asintomáticos, hay algunos que lo llevan durante 15 o 20 años después de haber salido del área endémica. Berenice, la primera paciente que encontró Carlos Chagas, tenía 2 años de edad en 1909 y hasta 1978 continuaba positiva al xenodiagnóstico.

La transmisión congénita es otro mecanismo importante en las áreas endémicas con producción de abortos, partos prematuros, mortinatos y niños infectados con bajo peso al nacer y que presentarán manifestaciones de la enfermedad. Hoy en día sabemos que en realidad más de la mitad de los casos congénitos nacen con peso normal y algunos, se contaminan durante el parto. En algunas zonas endémicas se ha establecido la norma de hacer la serología de la madre en el prenatal o con la sangre del cordón umbilical. Si hay anticuerpos presentes, la madre es chagásica y se debe buscar el parásito en el recién nacido, si no se lo encuentra, debe controlarse la madre y el infante de los seis a nueve meses de edad, con serología. Si en el niño hay anticuerpos a esa edad, está infectado, y debe ser tratado con benznidazol inmediatamente pues antes del año de edad, el tratamiento es efectivo en el 100% de los casos, con curación total. La transmisión por la vía de leche materna no se ha podido comprobar, aunque *T. cruzi* existe en la leche de algunos animales.

Otras rutas como la oral, o a través de la orina y heces, que son las habituales entre animales como el *Didelphys*, son relatadas como brotes, en varias oportunidades. En Brasil, luego de un episodio festivo en Catolé do Rocha, varias personas comenzaron con fiebre, hubo algunas muertes, y se constató que era la fase aguda de Chagas, adquirida por la ingestión de jugo de caña de azúcar que había sido molida con triatomíneos contaminados. Existen microepidemias en la región amazónica, con varios casos al mismo tiempo, que se encuentran relacionados con la ingestión de jugos de frutas preparados localmente, en particular el acai.

El hombre puede infectarse en accidentes de laboratorio o por manipulación de triatomíneos

infectados, en personas que trabajan con *T. cruzi* vivo.

Curso clínico

En la enfermedad de Chagas, el fenómeno de la pirámide epidemiológica o "iceberg" es manifiesto, pues la mayor parte de los casos cursan asintomáticos u oligoasintomáticos.

En el sitio de entrada del parásito, luego de un período de incubación de 7 a 10 días, puede observarse una formación tumoral, en las regiones descubiertas de la piel, con apariencia de forúnculo, dolorosa a la presión y con una amplia área edematosa, de 5 a 10 cm y linfadenopatía regional. A este conjunto se denomina "chagoma de inoculación" y permanece por dos a cuatro semanas, para luego involucionar de manera espontánea, curando sin dejar secuelas. La entrada del parásito por la vía conjuntival se caracteriza por edema bupalpebral, unilateral, conjuntivitis hiperémica, lagrimeo, escozor dolor y adenopatía periauricular y/o cervical, lo que se conoce como complejo oftalmo-ganglionar o "signo de Romaña". La puerta de entrada, en cerca de la mitad de los casos pasa desapercibida o no se la diagnóstica como tal.

El curso clínico es variable pero se pueden identificar dos fases: fase aguda y fase crónica. La fase aguda puede pasar silenciosamente y luego de varios años presentar una cardiopatía crónica grave, o también una fase aguda severa puede no dejar ninguna secuela.

Fase aguda



■ Chagas agudo: Chagoma de inoculación y adenopatías satélites.

En las zonas endémicas se presenta generalmente en niños aunque no es reconocida en la mayor parte de los casos, apenas en el 1 o 2%. El chagoma de inoculación desaparece espontáneamente, las adenopatías pueden ser generalizadas, lo que indica invasión por el parásito a todo el organismo. La fiebre, variable en intensidad, en ge-

neral no es superior a 38.5°C y es la manifestación más frecuente; a veces hay escalofrío y síntomas generales como decaimiento, pérdida del apetito, cefaleas, artralgias y mialgias, en ocasiones hepatomegalia y esplenomegalia. La miocarditis aguda se presenta en algunos casos, en particular en niños pequeños, de grado variable, desde apenas localizada sin síntomas, hasta grave que puede causar la muerte con gran crecimiento del corazón (cor-bovis), con insuficiencia cardiaca, pero sin signos de bloqueo. Alrededor del 30% de los casos muestran alteraciones en el ECG con taquicardia sinusal, prolongación del segmento P-R, alteraciones primarias de la onda T y bajo voltaje de QRS. La radiografía del tórax revela cardiomegalia de diverso grado. La miocarditis y la meningoencefalitis son las principales causas de la muerte en este período, esta última ocurre más en menores de 2 años, y cursa con convulsiones, con o sin fiebre y grados variables de pérdida de conciencia y la mortalidad alcanza el 50%.



■ Complejo oftalmoganglionar (signo de Romaña)
El mismo niño (curado), en su entorno epidemiológico (Cerro del Carmen, Guayaquil)

Lo más característico de la fase aguda, y que la define, es la presencia de parásitos fácilmente detectables por métodos directos, como el examen en fresco, o los métodos de concentración como el microhematócrito o la técnica de Strout. Esta parasitemia también se presenta en la reagudización en chagásicos crónicos inmunosuprimidos (Sida o tratados con inmunosupresores)



■ Figura: cardiomegalia debido a Chagas agudo

La fase aguda, aparente o inaparente, leve o severa, tiene evolución espontánea hacia la curación clínica, dejando o no secuelas.

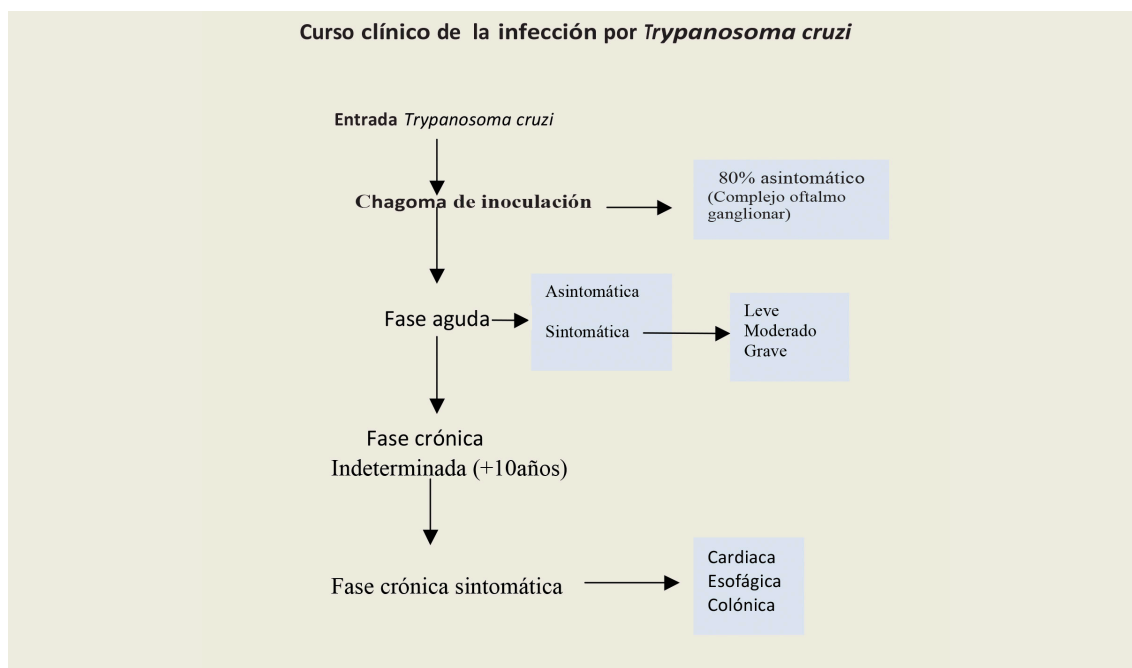
Fase crónica

Inmediatamente después de la fase aguda, que dura unos dos meses, comienza la fase crónica, en sus diversas formas clínicas, siendo la más frecuente la forma asintomática, con ECG y radiografías normales, también conocida como forma indeterminada. Más de la mitad de los individuos infectados permanecen en esta forma indeterminada de la fase crónica, por toda la vida, falleciendo de otras causas. Esta forma clínica de la fase crónica se caracteriza por baja parasitemia y presencia constante de grandes concentraciones de anticuerpos, sin lesiones ostensibles en ningún órgano, y sin manifestaciones clínicas. Los exámenes clásicos de electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, radiografía de esófago y colon por enema, son normales. No se conocen hasta hoy en día, cuáles son las razones que llevan a este excelente equilibrio huésped-parásito en cerca de la mitad de los infectados.

Desde el punto de vista epidemiológico y pronóstico, diagnosticar esta forma es de gran importancia, porque presupone un buen pronóstico por los próximos 10 años de la vida de cada infectado y si se administra benznidazol, se evitan lesiones posteriores. Debe quedar claro que el hecho de que estos exámenes sean normales, no quiere decir que no haya lesiones inflamatorias en los respectivos órganos, pero si existen, no son suficientes para que se traduzcan en alteraciones de los exámenes señalados. Si se hace una búsqueda con exámenes sofisticados, como electrocardiografía dinámica, manometría de esófago, etc., podremos encontrar alteraciones que no invalidan el buen pronóstico de la forma indeterminada.



■ Figura: Ecocardiograma con dilatación de cavidades en Chagas crónico.



Formas sintomáticas de la fase crónica: cardíaca y digestiva

En la otra mitad de los infectados, en proporciones que varían de acuerdo a la región geográfica, pueden aparecer alteraciones cardíacas (forma cardíaca), o digestivas (forma digestiva: megaesófago o megacolon) o ambas (forma clínica asociada, cardíaca y digestiva). Otras formas son excepcionales, como la nerviosa.

Forma cardíaca: la miocarditis crónica puede dar manifestaciones progresivas o producir muerte súbita. La sintomatología está en relación directa con la extensión del daño del corazón, en los grados más avanzados con frecuencia hay cardiomegalia con hipertrofia ventricular derecha de diverso grado y aún síndrome de Stokes Adams. Los trastornos de conducción y las manifestaciones electrocardiográficas más frecuentes son de bloqueo parcial o completo aurículo ventricular, principalmente de la rama derecha del haz de His. Se han establecido cuatro grados de intensidad de la cardiopatía chagásica:

- I. Sin evidencias clínicas, radiológicas ni electrocardiográficas
- II. Alteraciones discretas a nivel del EKG como bloqueo pequeño en la conducción y alteraciones en la onda T. Hay sintomatología generalmente inespecífica y puede pasar desapercibida.
- III. Sintomatología marcada y alguna manifestación radiológica. Claros signos de alteración del EKG, principalmente bloqueo de

rama derecha, trastornos de la repolarización ventricular, zonas inactivas del miocardio ventricular.

- IV. Insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, arritmias, severas alteraciones del EKG. Puede presentarse bloqueo completo de rama derecha con síndrome de Stoke Adams, postración general y muerte.

La cardiopatía crónica puede permanecer estática en los primeros estadios o durante toda la vida del paciente, o ser progresiva de manera lenta hasta llegar al estadio IV. La sintomatología más frecuente es con palpitaciones, disnea, dolor precordial y lipotimia. Las palpitaciones son motivadas principalmente por la cardiomegalia y las arritmias que se presentan en reposo o en esfuerzo de tipo irregular y de frecuencia variable. La disnea empieza de mínimo esfuerzo, y habitualmente permanece como de grandes esfuerzos durante mucho tiempo. La disnea es manifestación de una hipertensión venocapilar pulmonar por la limitación funcional del ventrículo izquierdo, tanto por las lesiones propias en su pared como por la arritmia. El dolor precordial no es de tipo anginoso pues no hay afección de la circulación coronaria sino, más bien, de tipo pesantez causado por la cardiomegalia por su efecto compresivo. La lipotimia es la manifestación más frecuente cuando hay bradicardia y arritmias, con disminución de la contractibilidad del ventrículo izquierdo y con diferentes grados de presentación, de leve a grave. También se puede observar síntomas de fatigabilidad muscular, edema de extremidades inferiores,

accidentes tromboembólicos, pero muy rara vez edema pulmonar.

Al examen físico, es frecuente encontrar pulso que tiende a la bradicardia, irregular y arritmico, en los casos avanzados hipotensión arterial. Además puede observarse ingurgitación yugular y soplos de acuerdo al grado de afección cardiaca. Según la gravedad del proceso también se presentan hepatomegalia y edema de extremidades inferiores con insuficiencia derecha.



■ Figura: Aneurisma de la punta del corazón



■ Figura: detalle del aneurisma y trombo interior

En el EKG la anomalía más frecuente es el bloqueo de rama derecha (70%), solo o asociado a otros trastornos de conducción. Con frecuencia importante se detecta extrasistolia ventricular en forma de bigeminismo, acompañada o no de trastornos de conducción, a tal punto que en las extrasístoles, como único síntoma en personas residentes en áreas endémicas, se debe descartar prolijamente la enfermedad de Chagas. Los desniveles del segmento S-T y las alteraciones de la onda T son observaciones frecuentes, esta última puede presentarse aplanada o invertida. Las alteraciones del EKG en la Enfermedad de Chagas son múltiples, y sólo dan diagnóstico cuando hay antecedentes epidemiológicos y clínicos en el paciente, sin embargo,

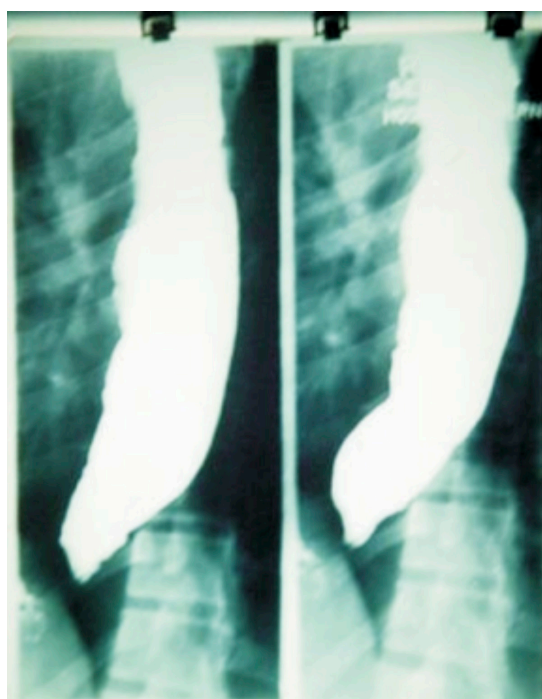
es sugestivo de miocarditis chagásica crónica, en orden de frecuencia, cuando se encuentra:

- Bloqueo completo de rama derecha
- Hemibloqueo anterior izquierdo
- Onda T negativa de tipo coronario
- Extrasístoles ventriculares frecuentes y polifocales

A nivel de la punta del corazón puede observarse un aneurisma apical, asintomático, pero con un gran potencial de formar trombos y originar embolias severas.

Forma digestiva: los órganos más afectados son esófago y colon con el cuadro clínico de megaesófago y megacolon respectivamente; también se encuentra asociados megaduodeno, megayeyuno y aún megavesícula.

Megaesófago: es usual que aparezca 20-30 años después de la fase aguda, por lo tanto en el adulto. El síntoma predominante es la disfagia progresiva, primero la dificultad para tragar los sólidos y después de algunos años para los líquidos; no hay correlación entre la intensidad de la disfagia y el grado de distensión del esófago. La regurgitación es común, especialmente de noche, lo cual puede conducir a una neumonía por aspiración. Finalmente la falta de paso de cualquier alimento lleva al enflaquecimiento severo, emaciación e inclusive a la caquexia.



■ Figura: Chagas crónico: megaesófago

En el examen radiológico se encuentra dilatación del esófago y alteraciones motoras que permiten clasificar el megaesófago en grupos:

- Grupo I: ligera estasis al paso del medio de contraste y ausencia de dilatación. En ocasiones es necesario recurrir a técnicas radiológicas especiales como la velocidad de paso del bolo baritado por el esófago, para evidenciar el retardo en la conducción motora, haciendo una segunda radiografía un minuto después de la ingestión del bario, la permanencia del mismo indica grupo I.
- Grupo II: megaesófago de menos de 4 cm de diámetro transversal, pero el tono se mantiene. Hay ondas peristálticas.
- Grupo III: megaesófago de 4 a 7 cm. con falta de conducción motora e hipotonía. El esófago se presenta como un tubo rígido, sin ondas peristálticas.
- Grupo IV: diámetro transversal mayor de 7 cm, atonía total y no hay conducción motora. Hay un aumento de la longitud del órgano, con acodamiento de la parte final, dando la sensación de que el esófago se ha doblado y no cabe en el mediastino.

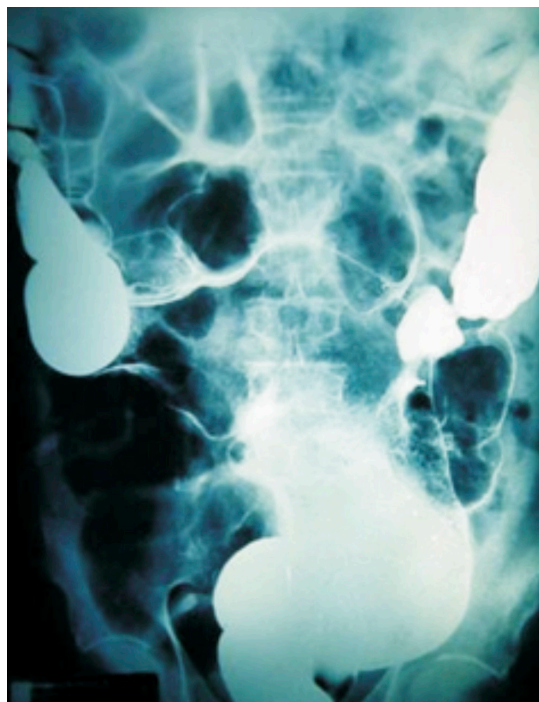
Megacolon: Se presenta varios años después de la adquisición de la enfermedad y se caracteriza por la constipación o estreñimiento de instalación crónica, progresiva e insidiosa; el paciente se ve obligado al uso cada vez más frecuente de laxantes que son menos efectivos en cada ocasión. En los estadios iniciales hay alteración funcional que no se acompaña de dilatación demostrable del colon. Las heces son abundantes y resacas con meteorismo y úlceras traumáticas a nivel de la región anal. En los casos más graves hay grandes fecalomas que sólo pueden ser removidos con técnicas invasoras y por cirugía. Además de fecaloma, el vólvulo del colon sigmoide es indicativo de Chagas y lleva a cirugía. Los síntomas generales son diversos, pero finalmente conducen a un marcado enflaquecimiento y desnutrición. Radiológicamente se observa la dilatación distal del colon, en particular de sigmoides y recto en el cuadro ya instalado, y algunas alteraciones cinéticas, no patognomónicas, en los casos sin dilatación.

Patogenia

Fase aguda: El proceso inflamatorio por la invasión del parásito y la respuesta local es la base para las manifestaciones de la enfermedad de Chagas aguda. Hay destrucción de las células parasitadas principalmente nerviosas y musculares que produ-

cen procesos degenerativos y serán reemplazadas por tejido fibroso. La alteración funcional del órgano generalmente se recupera "ad-integrum" sin secuelas morfológicas evidenciables, excepto en algunos casos.

Fase crónica: Aún no existe una explicación satisfactoria sobre el mecanismo patogénico en esta fase, lo más importante es que es muy difícil demostrar la presencia del parásito a nivel sanguíneo y menos aún a nivel cardiaco o digestivo, lo que ha llevado a la idea del origen autoinmune de las lesiones. Sin embargo, investigaciones con modernas técnicas inmunoenzimáticas, han conseguido demostrar parásitos en los tejidos, en escaso número, pero siempre presentes, lo que ha llevado al concepto actual de la importancia del parásito en la determinación de la existencia de lesiones. Eso ha jerarquizado la importancia de destruir el parásito por medio de quimioterápicos como el benznidazol, para evitar la progresión de las lesiones.



■ Figura: Chagas crónico: megacolon

Un hecho constante que se observa es la amplia destrucción del sistema nervioso autónomo, el porqué de esta destrucción aún no se conoce pero se inicia en la fase aguda. A nivel del esófago y colon esta denervación explica los trastornos funcionales, al no haber un movimiento peristáltico adecuado los alimentos no pueden pasar al estómago, se quedan por encima de la zona denervada y paulatinamente el esófago se va dilatando, similar situación ocurre a nivel del colon. La denervación es global en todo el intes-

tino, pero por las características de vehiculizar material casi líquido, en el estómago, duodeno, yeyuno e íleon, las dilataciones en estos lugares son poco frecuentes.

En la miocarditis crónica hay otras consideraciones. Así tenemos que al microscopio se observa, junto a fibras musculares sanas e hipertróficas otras en vías de degeneración y tejido fibroso en cantidad variable y focos de infiltrados dispersos en el miocardio. También se observan vainas sarcolémicas vacías con algún infiltrado y, con el auxilio de técnicas inmunoenzimáticas, se observan pocos parásitos presentes o sus antígenos. En el sistema de conducción del corazón la reacción inflamatoria es más intensa especialmente a nivel del haz de His. Por otro lado con técnicas especiales se demuestra la intensa denervación global.

Otras razones para explicar la destrucción de las neuronas se han buscado en la presencia de anticuerpos antineuronas y se correlaciona su presencia como evidencia inmunológica de esta destrucción y la puesta en marcha de un mecanismo de autoagresión. Esto perpetuaría la destrucción por linfocitos citotóxicos contra las células cardíacas.

Otras alteraciones cardíacas como el aneurisma de la punta podría ser producido por alteraciones del tono parasimpático-simpático, demostrado de manera experimental al inyectar catecolaminas y obtener las lesiones en ratones. Es fácil romper el equilibrio nervioso pues las células nerviosas más destruidas son las parasimpáticas y es así como una catecolamina induce un estado simpático que causa el aneurisma.

Diagnóstico

En el período agudo de la enfermedad de Chagas el diagnóstico será por métodos directos, o sea observando al *T. cruzi* en la sangre circulante, búsqueda que se facilita por el hecho de que esta fase cursa habitualmente con parasitemia importante. Luego que los anticuerpos aparecen, la parasitemia disminuye y entonces el diagnóstico serológico cobra importancia. En la fase crónica, ante la ausencia de parasitemia, el diagnóstico a base de pruebas serológicas es el indicado.

Fase aguda: para observar el parásito circulante se puede utilizar diversos procedimientos, generalmente sencillos, de ahí su gran utilidad.

1. Examen en fresco: de una pequeña gota de sangre entre lámina y laminilla; se bus-

ca cuidadosamente los tripomastigotes móviles entre los glóbulos rojos. Es el procedimiento más rápido y útil cuando hay parasitemia elevada.

2. Métodos de concentración: son usados el microhematócrito, en particular en niños pequeños, pues no es necesaria gran cantidad de sangre, o el método de Strout, que consiste en la centrifugación primero a baja rotación, separar el sobrenadante y centrifugar a alta rotación. Los tripomastigotes se detectan en el sedimento de la segunda centrifugación. Ambos métodos tienen elevada sensibilidad, o sea, son positivos en la mayoría de los casos agudos.
3. Examen en gota gruesa: Es un método de concentración de mayor cantidad de sangre lo que permite detectar el parásito cuando la parasitemia es más baja, además se identifica morfológicamente al *T. cruzi*. La técnica de coloración es giemsa. El método es simple y puede guardarse la placa para ser observada detenidamente en otro momento o ser enviada al laboratorio regional o de confirmación. El parásito puede deformarse, de ahí la necesidad de un observador con experiencia. Es el método de elección para el diagnóstico a nivel de campo.
4. La ampliación de ADN del parásito por técnica de PCR, aún sólo disponibles en centros de investigación. Son más utilizados en la fase crónica de la infección, en protocolos de tratamiento etiológico.
5. Hemocultivo: consiste en colocar 3 a 5 ml de sangre venosa citratada en un medio de cultivo, donde los tripomastigotes pasan a epimastigotes y entonces se reproducen. Al cabo de 10 a 20 días se observa el cultivo y las posibilidades de encontrar el parásito son amplias en la fase aguda, pero escasas en la crónica, en donde los cultivos deben observarse por hasta 180 días. El procedimiento es práctico y los medios son sencillos, pero requiere de esterilidad absoluta y ambiente estable para el desarrollo del parásito. Útil en pacientes con baja parasitemia.
6. Inoculación en animales: en ratones blancos de laboratorio, se les inocula sangre venosa citratada por vía intraperitoneal, luego de 1 semana a 10 días se examina los ratones en búsqueda de *T. cruzi*.
7. Xenodiagnóstico: Es considerado el más sensible de todos los métodos parasitológicos, aunque su implementación se puede hacer sólo en determinados

laboratorios. Consiste en alimentar Triatomas, criados en laboratorio, con sangre que obtienen del paciente. Los Triatomas se llenan de sangre y son mantenidos en condiciones adecuadas de aislamiento y se examina su contenido intestinal cada 10 a 30 días, por un lapso no menor de 60 días. Pese a las inconveniencias del procedimiento respecto a la cría del insecto y su mantenimiento en el laboratorio, el envío de las cajas para practicarlos y la demora en dar los resultados, es método diagnóstico en la fase aguda cuando los otros han sido negativos.

Por el hecho que ningún método por sí solo es capaz de dar seguridad en el diagnóstico de enfermedad de Chagas, es aconsejable practicar 2 o 3 procedimientos al mismo tiempo y repetirlo en días diferentes por 2 o 3 ocasiones.

Fase crónica: por la casi ausencia del *T. cruzi* circulante en la sangre, o la falta total de parásitos, los métodos directos no son de utilidad en esta fase y por lo tanto las pruebas serológicas son de gran importancia. Sin embargo debe utilizarse el xenodiagnóstico como única alternativa para establecer si hay baja parasitemia o ausencia de parásitos, ocasionalmente puede realizarse además hemocultivos.

En estos últimos años el desarrollo de diferentes tipos de pruebas de detección de anticuerpos anti *T. cruzi* ha sido muy grande y la sensibilidad y especificidad han aumentado considerablemente, y por eso contamos con métodos absolutamente confiables para detectar la existencia de anticuerpos. Sin embargo, debemos establecer que la presencia de anticuerpos sólo indica infección, sin relación con la forma clínica.

Se aplica en diagnóstico de enfermedad de Chagas la reacción de fijación de complemento (RFC), hemaglutinación indirecta (HAI), inmunofluorescencia indirecta (IFI), pruebas inmunoenzimáticas (ELISA), aglutinación de látex (LA), entre otras. Por las facilidades técnicas y el mejor desempeño HAI y ELISA son las recomendadas para los laboratorios de diagnóstico. Aglutinación de látex se debe utilizar sólo como una prueba epidemiológica para estudiar prevalencia de anticuerpos en una población, mas no como diagnóstico.

La interpretación de resultados es muy importante, los anticuerpos aparecen a partir del día 10

a 14 después del inóculo, aumentan rápidamente y permanecen en elevados títulos durante toda la fase aguda. Cuando la parasitemia disminuye los anticuerpos de la clase IgM disminuyen lentamente y los de tipo IgG se mantienen, y durante la forma indeterminada (latente), por años continúan siendo positivas las pruebas de detección, a títulos estables. En la fase crónica, aún con proceso de actividad, los títulos no suben, lo cual aboga en función que la actividad no es en función de la presencia del parásito.

La técnica de PCR, es muy sensible y puede detectar parasitemias muy bajas. Su empleo en la rutina de los laboratorios cada día es más amplio y su importancia radica en la fase crónica de la infección, pues permite asegurar el diagnóstico.

Aspectos inmunológicos

En la defensa de la tripanosomosis americana participan tanto los factores humorales como los celulares pero el mecanismo completo no está aún dilucidado. El parásito permanece protegido en el interior de la célula en su fase de amastigote pero es destruido cuando sale de ellas, sin embargo es muy frecuente la observación de parasitemia en poca cantidad que puede durar inclusive toda la vida (infectados sin enfermedad). En este aspecto mucho tiene que ver la biología del parásito pues estos anticuerpos "in vitro" son capaces de lisar al *T. cruzi*, cosa que no ocurre "in vivo". Hay participación importante del complemento así como de macrófagos estimulados que destruyen los parásitos.

Los anticuerpos en la fase aguda son de tipo IgM, que pronto son reemplazados por IgG que son detectados durante toda la vida a títulos en general altos. También hay producción importante de anticuerpos contra componentes del propio organismo como los anticuerpos anti-neurona y los del factor EVI, que posteriormente se determinó, son anti-laminina, y no tienen significado clínico.

Tratamiento

Los medicamentos específicos disponibles en la actualidad tienen eficacia limitada y pueden tener efectos colaterales de modo que su indicación debe evaluarse cuidadosamente. Una vez establecidas las lesiones crónicas, los tratamientos paliativos, son largos, sofisticados y extremadamente caros. No hay vacunas eficaces y seguras que ayuden a prevenir la aparición de la enfermedad; las particularidades biológicas del parásito, junto con la relación entre el sistema inmune y el desarro-

llo de las lesiones crónicas sin duda dificultarán la producción de vacunas en los próximos años.

Es indispensable que los equipos de salud locales desarrollen las competencias técnicas mínimas necesarias para un adecuado manejo del paciente chagásico. Este manejo incluye tratamiento médico (antiparasitario específico, terapia de sostén, tratamientos sintomáticos, etc.), información, orientación y educación sanitaria, seguimiento y apoyo psicológico.

El tratamiento específico se basa en el uso de drogas tripanocidas. El uso de benznidazol se recomienda según las pautas que se exponen a continuación:

1. Todo paciente con ECh en fase aguda, incluyendo infecciones congénitas, reactivaciones por inmunodepresión y casos sospechosos de infección por accidentes de laboratorio o transfusión de sangre contaminada.
2. Pacientes seropositivos asintomáticos (forma crónica indeterminada) en los que pueda establecerse que la infección tiene menos de 10 años de evolución. En la práctica, esta recomendación hace referencia a personas menores de 12-15 años que presentan una mejor tolerancia y se benefician a mediano y largo plazo de una evolución más benigna de las formas crónicas; será necesario que la transmisión vectorial esté controlada en el área, y deberá existir garantía de supervisión médica para los 60 días de tratamiento. Además, la fecha probable de infección puede determinarse en algunos pacientes que residen en zonas sin transmisión vectorial (estancia breve en zonas de riesgo, recepción de transfusiones potencialmente contaminadas, hijos de mujeres seropositivas).
3. En la fase crónica para destruir los tripomastigotes y disminuir la parasitemia. En aquellos países en donde se ha utilizado (Argentina, Chile, Brasil), es posible obtener hasta un 25% de cura, con ausencia de parásitos y de anticuerpos, en seguimientos de varios años. Este porcentaje de cura durante la fase crónica contrasta con el 60% de cura en aquellos tratados durante la fase aguda o en niños hasta los 12 años.
4. Existe una contraindicación absoluta de administración de benznidazol durante el embarazo. Tampoco debe emplearse en pacientes con procesos infecciosos o neoplásicos activos, con insuficiencia car-

diaca, respiratoria, renal o hepática ni en ancianos muy debilitados.

Dosis y duración del tratamiento:

- Casos no complicados y pacientes con peso hasta 40kg: 7.5 mg/kg/día por 60 días, repartidos en 2 ó 3 tomas diarias, preferiblemente después de las comidas;
- Pacientes con peso >40kg: 5 mg/kg/día por 60 días, pautados como antes;
- Meningoencefalitis aguda: hasta 25 mg/kg/día repartidos en 2-3 dosis diarias;
- Infección congénita: iniciar con 5 mg/kg/día; si después de 3 días no hay leucopenia ni trombocitopenia, aumentar a 10 mg/kg/día y completar 60 días;
- Estas pautas se aplicarán del mismo modo en casos de reactivación de la infección por *T. cruzi* en pacientes inmunodeprimidos. Si hay sospecha de infección accidental en laboratorio o de transfusión de sangre contaminada, debe iniciarse inmediatamente (sin esperar los resultados de las pruebas diagnósticas) un ciclo de tratamiento con 7-10 mg/kg/día por 10 días;
- En pacientes con coinfección por VIH/*T. cruzi* (no sometidos a terapia antirretroviral) se recomienda la administración de 5 mg/kg/día de benznidazol tres veces por semana para evitar reactivaciones.

Los efectos secundarios del benznidazol, que aparecen en 30% de pacientes, incluyen:

- I. Reacciones generales: dermatitis (exantema, urticaria, prurito), problemas digestivos (dolor abdominal), las alteraciones por hipersensibilidad cutánea, son frecuentes (25%), pero la mayoría se contorna con antihistamínicos y/o corticoides y se consigue terminar el tratamiento de 60 días.
- II. Depresión de la médula ósea: púrpura trombocitopénica (trombopenia, petequias, vesículas hemorrágicas y/o epistaxis y agranulocitosis (neutropenia, fiebre, faringitis y septicemia); estas son las reacciones adversas más graves, que obligan a la interrupción del tratamiento y deben abordarse mediante el uso de antibióticos y corticosteroides; son excepcionales (0,01%).
- III. Alteraciones neurológicas: cefaleas, neuropatías periféricas (polineuritis y parestesias al final del tratamiento) que son infrecuentes (1-5%).

Los niños raramente presentan reacciones adversas.

El nifurtimox es otra droga tripanocida, mejor tolerado por niños y adolescentes, en quienes se presenta más frecuentemente el cuadro agudo. La dosis diaria es de 15 a 20 mg/kg de peso, algo menos en adolescentes, durante 90 días. Los adultos deben recibir de 8 a 10 mg/kg por 15 días, y aumentar paulatinamente la dosis por semana hasta máximo de 11 a 12 mg/kg hasta 60 días. Los trastornos colaterales, especialmente en adultos, son baja de peso con anorexia y algunos trastornos neurosimpáticos, especialmente en pacientes con antecedentes de neurosis, ansiedad, daño cerebral, etc. Los trastornos son reversibles al suspender el tratamiento.

El tratamiento sintomático en la fase aguda incluye un manejo adecuado de fiebre, vómitos y diarrea, cuidando de mantener una correcta hidratación; se debe prestar atención a la aparición de cuadros de miocarditis aguda (que puede requerir diuréticos, digital y restricción de sodio) y afectación del SNC (tratamiento con sedantes, anticonvulsivos y, en caso de meningoencefalitis, manitol intravenoso). En casos excepcionalmente graves puede intentarse la administración de benznidazol + corticosteroides.

La cardiopatía chagásica crónica debe enfrentarse con medidas generales (reposo, dieta hiposódica), terapia antiarrítmica (la amiodarona es especialmente efectiva en el control de las extrasístoles ventriculares y taquicardias) y anticoagulantes en caso de tromboembolia (sobre todo si se detectan trombos intracavitarios). El tratamiento de la IC incluye: digitálicos (vigilando la aparición de arritmias, en especial si los niveles de potasio son bajos; la amiodarona puede producir elevaciones moderadas de la digoxinemia), diuréticos (con corrección de la hipotensión y la pérdida de potasio), vasodilatadores (cuidando de no combinar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con diuréticos ahorradores de potasio, puesto que podría provocarse hiperpotasemia) y drenajes de líquido ascítico cada 7-30 días; existe una contraindicación absoluta de amins simpaticomiméticas. La implantación de marcapasos está indicada en caso de bradicardia sintomática, bloqueo sinoauricular de alto grado o bloqueo aurículo-ventricular avanzado o completo. Las extrasístoles ventriculares con taquicardia ventricular sostenida (especialmente si hay descompensación hemodinámica) y la fibrilación ventricular requieren un desfibrilador auto-

mático implantable. La presencia de aneurismas de punta sólo puede abordarse mediante aneurismectomía; el trasplante cardiaco puede estar indicado en pacientes con IC grave o arritmias severas refractarias.

El tratamiento de la esofagopatía incluye medidas generales (masticación adecuada, consumo de alimentos calientes, semilíquidos y no irritantes, ingestión de la última comida al menos dos horas antes de acostarse), el uso de isosorbitol dinitrato (2-2.5mg sublingual, indicado en tratamientos breves) para el control de la disfagia o la dilatación del esfínter inferior con balón; la cirugía (cardiotomía extrínseca en casos leves y resección segmentaria con cardiectomía en los graves) es la opción que da mejores resultados a medio plazo.

En casos de megacolon, debe abordarse el tratamiento del estreñimiento (dieta, laxantes suaves como la fenoltaleína o los aceites minerales, evacuación de fecalomas, lavativas con agua y glicerina 10:1); el tratamiento del vólvulo incluye intubación descompresiva por sonda (vólvulo parcial sin necrosis) y rectosigmoidectomía y colostomía a piel o perianal (en los casos severos). El tratamiento quirúrgico del megacolon (indicado en casos con estreñimiento severo, fecaloma o vólvulo) da, por lo general, buenos resultados a mediano plazo.

El paciente debe recibir apoyo y orientación médica y psicológica con el fin de estimular conductas adecuadas para lograr una vida de calidad razonable en función del estado clínico. La incapacidad laboral debe ser manejada según los grados de discapacidad asociados a diferentes fases y formas clínicas. Así, las formas agudas causan incapacidad profesional total temporal y requieren de reposo y tratamiento específico. Las formas indeterminadas producen ineptitud para labores pesadas o peligrosas; se debe dar seguimiento mediante examen clínico periódico, ECG y ergonometría. Las formas crónicas cardiacas leves permiten actividades de mínimos esfuerzos físicos; las graves producen invalidez permanente; las formas digestivas crean distintos grados de invalidez en función de su gravedad.

La efectividad del tratamiento antiparasitario en términos de curación puede ser medida por diversos métodos. Por motivos prácticos, solamente la evaluación serológica convencional, siguiendo las mismas pautas indicadas para el diagnóstico, puede ser aplicada de modo rutinario en nuestro medio. Otras técnicas inmunológicas y parasitoló-

gicas se reservan para fines de investigación. En pacientes agudos, la seroconversión negativa es el criterio de curación aceptado universalmente y tiene lugar después de un período de unos 12-18 meses tras la administración del tratamiento específico. En enfermos crónicos adultos, la negativización de la serología puede retrasarse hasta 10-20 años, pero una reducción progresiva, significativa y consistente de los títulos de anticuerpos, de al menos tres títulos respecto de los títulos pre-tratamiento, hasta alcanzar niveles muy bajos (o llegar a cero) generalmente es suficiente para considerar que el paciente está curado.

Prevención

La amplia distribución de la enfermedad, no sólo a nivel del ser humano sino en el peridomicilio y en el ambiente silvestre, sin manifestaciones clínicas, con portadores asintomático, lo impredecible de su curso clínico y la gravedad de sus manifestaciones cuando se presentan, la falta de una terapéutica adecuada, hacen que la profilaxis sea el único camino a seguir en la lucha contra la enfermedad. Además, la profilaxis compleja hace que la *tripanosomiasis americana* sea uno de los complejos problemas sanitarios a los cuales el hombre se enfrenta.

Mientras existan viviendas precarias, los extensos suburbios con hacinamiento humano y presencia de criaderos de animales domésticos y peridomésticos, el *Triatoma dimidiata*, y otros vectores regionales como *Rodhnius ecuadoriensis*, continuarán transmitiendo el *T. cruzi*. La manera definitiva de terminar con la endemia de la enfermedad de Chagas sería modificando las estructuras económicas y sociales para eliminar la pobreza y malas viviendas.

La educación sanitaria está orientada a eliminar las condiciones que favorecen el desarrollo del Triatomídeo, aún en las precarias condiciones actuales: mantener limpia la habitación con eliminación de posibles escondites, eliminación de fisuras en los pisos y paredes para evitar la entrada del insecto, remoción continua de leña y otros objetos en los patios, búsqueda cuidadosa periódica de los insectos, destrucción de fuentes de alimentación y limpieza periódica de gallineros, cría de conejos u otros animales, etc. La instrucción debe incluir dar a conocer la morfología del *Triatoma*, su ciclo evolutivo y nichos de reproducción, sus hábitos nocturnos, su picadura indolora y la facilidad de ser capturado, además la causa por la que se lo combate así como que es la enfermedad de Chagas.

En el caso específico del *T. dimidiata* la medida de encementar el piso ayudaría, de manera muy importante, para evitar el contacto con el hombre.

La eliminación del vector a través de insecticidas en el domicilio y peridomicilio ha demostrado ser de gran efectividad en los países del Cono Sur, en donde el *T. infestans*, que tiene hábitos intradomiciliares exclusivos, se ha eliminado de gran parte de esos países, llevando a la interrupción de la transmisión. Resta saber si en Ecuador, con otras especies de triatomídeos, se alcanzaría el mismo éxito. Sin duda que éste no se alcanzará sino se instaure simultáneamente la educación sanitaria. Los programas de rociamiento fracasan por múltiples razones pero principalmente por la inaccesibilidad del hábitat del triatoma por medio de los clásicos métodos; las ninfas más pequeñas que habitan en las profundidades del nicho quedan fuera del alcance del insecticida y, peor aún, que éstas se cubren con tierra, en un acto de "camuflaje", para protegerse de sus depredadores. *T. dimidiata* es sensible a la mayor parte de insecticidas como el DDT, baygón, malathión y HCH (hexoclorociclohexano).

Con buenos resultados se está ensayando el uso de pinturas insecticidas en que esta sustancia es incorporada a una matriz incolora a base de látex de donde se libera lentamente. Una sola aplicación de la pintura tiene efecto por 24 meses. También se está utilizando potes fumígenos que son cartuchos que liberan humos de insecticidas con acción sinérgica entre ellos y colocados en el interior de la vivienda. Estos últimos métodos han dado muy buenos resultados, cortándose la transmisión en los sitios donde *T. infestans* es el transmisor domiciliario.

Otra medida profiláctica de gran utilidad, ha sido el examen serológico de tamizaje (screening) de todos los donantes en los bancos de sangre de todos los países, llevando a la interrupción de la transmisión transfusional. En la mayoría de los países de América Latina, el tamizaje para la infección por *T. cruzi* es obligatorio, así como de hepatitis B, HIV y sífilis. En los países en donde se hacen trasplantes de órganos es importante verificar si el donante no está infectado, pues transmitirá la infección al receptor.

No debemos olvidar, dentro de la profilaxis, la detección de casos congénitos, ya que el tratamiento con benzonidazol es efectivo en el 100% de ellos. Por último, la transmisión por accidente de laboratorio, puede evitarse con la protección adecuada.

Enfermedad de Chagas en Ecuador

Algunos hallazgos arqueológicos sugieren que la EC estaba presente en Manabí antes de la llegada de los europeos. Alrededor del año 1530, algunos soldados de Pizarro sufrieron una enfermedad (descrita como “mal de ojos”) en el valle del río Portoviejo cuyos síntomas han sido atribuidos a la EC aguda. El primer registro de *Triatoma dimidiata* (el principal vector en el país) data de 1811. En 1917, Tamayo estableció la asociación entre la picadura de *T. dimidiata* y un cuadro clínico caracterizado por inflamación local en la puerta de entrada, edema y fiebre; en 1930 Claudio Arteaga confirmó la existencia de EC en la zona del ferrocarril Guayaquil-Salinas. Las investigaciones subsiguientes certificaron que la enfermedad era endémica en Guayaquil, con colonias de *T. dimidiata* establecidas en las viviendas de caña y madera. Los cerros de El Carmen y Santa Ana eran las zonas más afectadas en la primera mitad del siglo XX, y continúan siéndolo en la actualidad.

Estudios actuales como los realizados por el Instituto Nacional de Higiene [INH]-MSP/Universidad de Ohio/Universidad Católica del Ecuador [PUCE]) analizaron 11400 muestras de sangre en 1999; casi el 1.3% resultaron reactivas por microELISA. Ante los indicios de endemidad en la amazonía, los investigadores ampliaron la cobertura del estudio (7000 muestras de Sucumbios, Napo, Orellana y Pastaza), lo que reveló una seroprevalencia general del 3%. La gran mayoría de seropositivos son oriundos de la región; el perfil epidemiológico por grupos de edad es compatible con un escenario de endemidad establecida: incremento progresivo de seropositividad con la edad hasta llegar a 8% en el grupo de 50-60 años y >11.5% en el grupo de 60-70 años, así como de transmisión activa (2% de seropositividad en menores de 10 años) (Grijalva, comunicación personal). Con estos datos adicionales, este estudio arroja un total aproximado de 2.5% de muestras reactivas sobre más de 12000

analizadas (3% en la región amazónica, 2% en la sierra y 2% en la costa).

En 1998, la prevalencia en donaciones al banco de sangre del hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil ascendió al 6%. En 1999, AG Guevara y colaboradores informaron de tasas de prevalencia del 1.1% en el banco de sangre de la Cruz Roja de Guayaquil y del 6.9% en el banco de sangre de Machala. En 2000, el análisis de más de 70000 donaciones recibidas por el banco de sangre de Quito (>90% del total) demostró un 0.1% de seropositividad. Tomando en consideración solamente los estudios disponibles realizados en los bancos de sangre de las principales ciudades después de 1995, las seroprevalencias alcanzan el 0.1% en Quito (área no endémica y con baja inmigración desde zonas endémicas) y el 4.4% en Guayaquil (área endémica y receptora de inmigrantes rurales de zonas endémicas).

En un estudio de alcance limitado sobre población abierta en Piñas (El Oro), Córdova et al., encontraron 11% de seropositivos. Más recientemente, Garzón et al., informaron de prevalencias del 0.4% (Manabí), 1.2% (Guayas), 16.4% (El Oro) y 3.9% (Pichincha).

Los resultados globales de investigaciones epidemiológicas de campo sobre población abierta llevados a cabo entre 1997 y el presente (usando diversas variantes de técnicas del ensayo inmunoenzimático) se resumen en la siguiente tabla.

Estimaciones muy conservadoras, derivadas de estos datos indican que la prevalencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* entre la población general del Ecuador probablemente es alrededor de 1%, sugiriendo que al menos entre 125.000 y 135.000 personas son seropositivas en el país. Entre 2.2 a 3.5 millones de personas vivirían bajo condiciones de riesgo en áreas donde la transmisión vectorial ha sido demostrada o es altamente probable. Asumiendo tasas de mortalidad relativamente bajas,

Seroprevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi*: estudios de campo 1997-2002

Región	Muestras*	Prevalencia	Observaciones
Costa	5550	3.03%	Las tasas más altas se observan en El Oro
Sierra	1300	2.3%	Las tasas más altas se observan en Loja
Amazonía	8000	3.25%	<2% en menores de 10 años
País	14850	3.08%	

*Número aproximado de muestras analizadas

se estimó que unas 300 personas mueren cada año por causas directamente relacionadas con la EC; aunque los registros oficiales de mortalidad (1979-1996) no reflejan este dato; hay que mencionar que entre el 20% y el 25% de los fallecimientos ocurridos en zonas rurales del país fueron calificados como “muertes con diagnóstico mal definido”. En cuanto a la incidencia de nuevos casos, las estimaciones mencionadas indicaron que puede esperarse que unas 3.000 personas adquieran la infección cada año en ausencia de medidas eficaces de control.

Existe en el Ecuador la obligación legal de analizar todas las donaciones de sangre para detectar la presencia de anticuerpos anti-*T. cruzi*. Sin embargo, la aplicación efectiva de la norma legal requiere de mejoras sustanciales, incluyendo esquemas rigurosos de control de calidad y dotación de kits diagnósticos, equipamiento y reactivos.

Vectores: La extraordinaria biodiversidad del Ecuador se refleja también en la subfamilia Triatominae que agrupa a los redúvidos hematófagos y por tanto incluye a todos los vectores conocidos de EC. Hemos encontrado informes señalando la presencia de 18 especies, más del 13% de todas las conocidas en el mundo, en el territorio de la República.

Se considera a *T. dimidiata* como el principal vector doméstico en el país, seguido por *R. ecuadoriensis*. *T. carrioni*, *Panstrongylus rufotuberculatus* y *P. chinai* han sido señalados como transmisores de la enfermedad en diversas áreas de los focos andinos y del litoral, y *R. pictipes* y *R. robustus* son vectores importantes en la región Amazónica, con alguna participación de *P. geniculatus*.

En la zona de Zapotal en la Provincia de Los Ríos encontramos *R. ecuadoriensis*, en todas sus fases evolutivas, en el intradomicilio, sin más fuente de alimentación que el ser humano, a propósito de un caso agudo cardiaco. Posteriores estudios en el sector demostraron la presencia de *R. ecuadoriensis* en varias casas, pero no domiciliado; también se constataron 4 personas con serología positiva para EC.

Un nuevo foco de transmisión ha sido descrito en la Provincia de Esmeraldas en comunidades del Noreste de la provincia, en donde se examinaron 144 personas de la etnia Awa y se registra seroprevalencia mediante uso de ELISA y PCR de 3,47%. Fueron capturados 28 ejemplares de *Tri-*

toma dispar, 1 de *Panstrongylus rufotuberculatus*. El *T. cruzi* fue detectado en 11 (42,3%) de 26 insectos examinados (Guevara y cols. 2014).

La cardiopatía chagásica ha sido identificada como la forma crónica sintomática predominante. Galindo demostró etiología chagásica en el 20% de 150 pacientes con patología cardiaca en Guayaquil. El 20.7% de los pacientes chagásicos tenía menos de 40 años y presentaban cardiopatía severa. Gómez informó en 1968 de que el 1.4% de un grupo de 1537 personas residentes en Guayaquil, aparentemente sanas y escogidas al azar, presentaba alteraciones del electrocardiograma (ECG) compatibles con cardiopatía chagásica. Kawabata y colaboradores encontraron que el 40% de 154 seropositivos de la provincia de El Oro presentaba alteraciones del ECG (en comparación con un 8% de los seronegativos), incluyendo el 64% de los mayores de 60 años; el 22% de los seropositivos mayores de 40 años sufría bloqueo completo de rama derecha. Esta prevalencia de anormalidades del ECG fue menor entre los seropositivos del Guayas que entre los procedentes de El Oro. Se ha estimado, de modo conservador, que al menos 14000 pacientes sufren diferentes grados de cardiopatía crónica de origen chagásico en el Ecuador.

La enfermedad crónica digestiva también está presente en el país, con casos tanto de megaesófago como de megacolon severo descritos en pacientes de varias provincias. Se calcula que las formas digestivas pueden representar alrededor del 3% de todos los pacientes chagásicos del Ecuador, y AG Guevara ha sugerido que el megacolon podría ser más frecuente que la enfermedad cardiaca en El Oro. Sin embargo, no cabe duda de que la mayoría de los casos de EC no son diagnosticados por el sistema de atención primaria del país.

Recientemente, EA Garzón y colaboradores caracterizaron, usando electroforesis de enzimas, 10 cepas de *T. cruzi* aisladas de pacientes crónicos (sintomáticos y asintomáticos) y vectores (*T. dimidiata*) en el litoral. Los resultados muestran que los tres zimodemas principales de Miles (Z1, Z2 y Z3) circulan en la zona. *T. cruzi* I (Z1) fue aislado de *T. dimidiata*, y *T. cruzi* II (Z2 y Z3) de pacientes con formas crónicas.

En 1997 la República del Ecuador se adhirió a la Iniciativa de los Países Andinos para el control de la transmisión vectorial y transfusional de la EC, impulsada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). En 1999, la EC regresó oficialmente a la lista de prioridades de

Especies de Triatominae cuya presencia ha sido señalada en el Ecuador

Tribu	Género	Especie
Cavernicolini	Cavernicola	<i>Cavernicola pilosa</i>
Rhodniini	Rhodnius	<i>Rhodnius ecuadoriensis</i>
		<i>R. pictipes</i>
		<i>R. robustus</i>
		<i>R. prolixus*</i>
Triatomini	Triatoma	<i>Triatoma dimidiata</i>
		<i>T. carrioni</i>
		<i>T. venosa</i>
		<i>T. dispar</i>
		<i>T. infestans*</i>
	Panstrongylus	<i>Panstrongylus chinai</i>
		<i>P. rufotuberculatus</i>
		<i>P. geniculatus</i>
		<i>P. herreri</i>
		<i>P. howardi</i>
Eratyrus	<i>Eratyrus mucronatus</i>	
	<i>E. cuspidatus</i>	

*Registros sin confirmar; **Ver texto

salud pública del MSP, y se encargó a un grupo de expertos la definición de las líneas técnicas generales para un programa de control. Varios

grupos de investigación han hecho importantes esfuerzos para actualizar la situación de EC en el país*.

La enfermedad de chagas en el Ecuador: emergencia de la endemia en la amazonia

H. Marcelo Aguilar V.

Reservorios

En el Ecuador el reservorio más importante lo constituye el marsupial del género *Didelphys* (*D. azarae*, *D. paraguayensis*), estudiado por Álvarez en 1947 y Espinoza en 1955. En los trabajos de Fernández et al., se demostró que animales capturados en Guayaquil están parasitados en un 66% y los capturados en algunas zonas rurales en 22%. Los *Didelphys* son conocidos popularmente como zorros, raposas o zarigüeyas. El análisis de 200 ratas en la ciudad de Guayaquil no permitió encontrar ninguna parasitada. Con mucha menor proporción se ha reportado la infección en perro y guatusas.

Las zarigüeyas, popularmente llamados zorros, son frecuentemente encontradas en los domicilios

urbanos o rurales de los infectados agudos que hemos estudiado. Sin lugar a dudas constituyen el eslabón más efectivo entre Chagas silvestre y el peridomiciliario.

La Enfermedad de Chagas (EC) en América Latina sigue siendo un importante problema de salud pública, especialmente en los Países Andinos, México, la Región del Gran Chaco, y su importancia epidemiológica, crece en la Amazonia. En el 2007 la enfermedad de Chagas fue reconocida como un problema mundial por la presencia de portadores de la enfermedad en países no endémicos como efecto de la migración asociada a la globalización lo que exige esfuerzos de control y atención especialmente en Europa y USA (Coura y col. 2010).

En el Ecuador la Enfermedad de Chagas es endémica en el litoral y en los valles andinos templados y en la Amazonia. Los focos más significativos están en la Provincia de Loja y en la amazonía actualmente la transmisión de *T. cruzi* es un fenómeno emergente. En el litoral *Triatoma dimidiata* y *Rhodnius ecuadoriensis* son los vectores principales y los secundarios son *Panstrongylus howardi*, *Triatoma carrioni* y *P. geniculatus* que producen transmisión de la enfermedad en ciclos domiciliarios y peridomiciliarios (Grijalva y col. 2012). En la Amazonía los vectores son *Rhodnius robustus*, *R. pictipes* y *Panstrongylus geniculatus*. Se estima que 6,2 millones de personas están en riesgo de adquirir la infección y existen unas 230.000 personas son portadoras de *T. cruzi* y unas 50.000 personas sufren de cardiopatía chagásica.

La clínica de la enfermedad de Chagas en el Ecuador, tiene marcadas particularidades en diversos momentos históricos, ciertamente asociados al desarrollo y condiciones ambientales y de las viviendas de las áreas endémicas. Entre 1920 y 1942, se describían casos agudos procedentes de las Provincias de Guayas, Manabí, El Oro y Los Ríos, en la actualidad esos hallazgos son ocasionales, sin embargo esas provincias mantienen focos de transmisión de *T. cruzi* posiblemente de menor intensidad determinado por la mejoría sistemática de las condiciones de las viviendas en la toda la región de la Costa. Actualmente se diagnostican más casos agudos de Chagas en la Amazonía, especialmente en la zona de alta intervención humana que producen deforestación ligadas a un proceso de cambio climático local (Aguilar 2012). La relación ecológica de palmeras que contienen colonias de vectores y la dinámica de transmisión a la población humana por vectores silvestres que invaden a las casas sin colonizarlas es un fenómeno establecido (Abad-Franch F., y col. 2010).

La cardiopatía chagásica ha sido identificada como la forma crónica predominante en las áreas endémicas de la Costa, en algunas series se reporta que 40% de seropositivos presentan alteraciones de ECG. Se calcula que las formas digestivas pueden representar alrededor del 3% de todos los pacientes chagásicos del Ecuador y son más frecuentes en la Provincia del El Oro. (Abad-Franch F. & Aguilar V.H.M. 2003)

Es relevante los que estamos observando en la Amazonía Ecuatoriana (AE) en donde se ven indicios de que la enfermedad de Chagas pudiera

establecerse como una gran endemia en la Amazonia y esta potencialidad está mediada por una compleja relación de determinantes de ocupación espacial, social y biológica que ocurren en toda la región (Aguilar y col.). Se reconocen especialmente la deforestación descontrolada y la dramática transformación del ambiente amazónico generado por violentas y ocupación espacial depredatoria (Aguilar, 2013).

La Amazonia contiene de forma natural una gran variedad de reservorios, vectores y *Trypanosoma cruzi*, que en fase de distintos grados de transformación paisajística, generan: Intensos ciclos de transmisión en focos naturales selváticos; invasión de domicilios por vectores silvestres altamente infectados por *T. cruzi* (60%); adaptación progresiva de vectores como *Triatoma maculata* al ambiente domiciliario, y; patrones de baja transmisión hipoendémica de *T. cruzi*, con seroprevalencias de entre 1 y 3%. Se ha documentado más de 500 casos graves de cardiopatía chagásica autóctonos en la Amazonia y en la medida que más se estudia, se incrementan los registros patológicos y crece la dimensión del impacto en la salud (Aguilar et al. 2007).

En 2003 en un estudio seroepidemiológico en la AE, se determinó que la prevalencia de la infección por *T. cruzi* regional era de 2.91% y se estableció definitivamente el carácter endémico de la tripanosomiasis (Grijalva et al. 2003).

Un reciente estudio 4 comunidades que representan distinto estratos de paisajes amazónicos, mostró que: 1) **5 de Agosto**, comunidad de colonos, en donde predomina bosque muy fragmentado, cultivos y pasto, se registró la mayor prevalencia de infección humana para *T. cruzi* (4,38%); 2) **Guacamayo**, poblada por nativos, rodeada mayormente de bosque secundario y cultivos (Prevalencia 2,52%); 3) **Pakokocha**, población nativa, con cobertura forestal del selva primaria y pequeños cultivos de subsistencia; 4) **Barrios urbanos**, en donde predominan una estructura de ciudad con un mosaico de paisajes amazónicos residuales de alto deterioro 0.69%. Las cifras muestran diferencias muy significativa entre el área rural y el área urbana lo que configura un riesgo de 2,64 veces mayor [OR 4,77 (1,82 OR 13,19)] (RR 2,64 1,30 RR 5,67) $p \leq 0,01$. Los fenómenos de invasión vectorial y transmisión de *T. cruzi* están en directa relación con el grado de deforestación y degradación del bosque amazónico. (Aguilar & Chiriboga, 2013)

El estudio se realizó en seguimiento a las necesidades de conocimiento propuesta por AMCHA (2004 y 2005)

El Programa Nacional de Control de Chagas, establecido en el 2005 no ha tenido acciones sistemáticas y suficientes para causar impactos significativos como la interrupción de la transmisión del *T. cruzi* en las áreas con vectores domiciliados y persiste focos de transmisión en la antigua zona endémica

y en las emergentes, por lo que se hace necesario emprender algunas acciones urgentes: a) Actualizar la línea de base epidemiológica y vectorial al menos en las zonas endémicas antiguas y recientes a fin de ajustar las estrategias de control con metas claras y posibles, b) Poner a punto un plan de detección seropositivos menores de 15 años, c) Fortalecer la capacidad de manejo integral del paciente chagásico, d) Continuar con la vigilancia de *T. cruzi* en los bancos de sangre.

LEISHMANIOSIS

Eduardo Gómez Landires ■

La leishmaniosis agrupa a infecciones cuya evolución, sintomatología y epidemiología son diferentes, pero tienen como denominador común ser producidos por parásitos morfológicamente indistinguibles pertenecientes a los flagelados del género *Leishmania*.

El parásito

Los protozoarios del género *Leishmania* son flagelados kinetoplástidos, caracterizados por la presencia de un kinetoplasto, mitocondria grande que contiene gran cantidad de ADN y da nacimiento al flagelo, que se lo observa en forma de una barra teñida intensamente por los colorantes usuales. El género *Leishmania* presenta dos fases diferentes en su desarrollo vital, como promastigote en el vector (huésped invertebrado o intermediario) y amastigote en el huésped vertebrado (definitivo).

Promastigotes: son fusiformes, miden 20 a 30 μm de largo por 3 a 5 μm de ancho, presentan un núcleo central y en el extremo anterior el kinetoplasto, alargado, de donde nace un flagelo de 20 ó 25 μm de largo, que se exterioriza inmediatamente en el extremo anterior.

Amastigotes: son pequeños corpúsculos ovales de 2 a 5 μm de diámetro con un núcleo excéntrico y redondo, y el kinetoplasto alargado que se tiñe más intensamente que el núcleo y de ahí parte un pequeño flagelo intracelular, o axonema no visible a la microscopía de la luz, sino a la microscopía electrónica.

Clasificación taxonómica del género *Leishmania*

La clasificación inicial de *Leishmania* se realizó en base a las características clínicas, epidemiológicas y de especificidad parasitaria. Actualmente se determinan caracteres intrínsecos a través de técnicas como la densidad flotante de DNA (schizodema), presencia de isoenzimas en el citoplasma (zimodema), la organización cromosómica o cariotipo (kariodema), anticuerpos monoclonales especies-específicos (serodema). También se utilizan PCR (reacción en cadena de la polimerasa). La clasificación más aceptada es la siguiente:

Subgénero *Viannia*

Complejo *Leishmania (Viannia) braziliensis*:
Especies: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) peruviana*.

Complejo *Leishmania (Viannia) guyanensis*
Especies: *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) shawi*.

Complejo *Leishmania (Viannia) naiff*
Especie: *L. (V.) naiffi*.

Complejo *Leishmania (Viannia) lainsoni*
Especie: *L. (V.) lainsoni*.

Subgénero *Leishmania*

Complejo *Leishmania (Leishmania) mexicana*:
Especie: *L. (L.) mexicana* (sin.: *L. (L.) pifanoi*).

Complejo *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.
Especie: *L. (L.) amazonensis* (sin.: *L. (L.) garnhami*).

Complejo *Leishmania (Leishmania) donovani*:
Especie: *L. (L.) donovani*, *L. (L.) archibaldi*.

Complejo *Leishmania (Leishmania) infantum*
Especies: *L. (L.) infantum* (sin.: *L. (L.) chagasi*).

Complejo *Leishmania (Leishmania) trópica*:
Especie: *L. (L.) trópica*.

Complejo *Leishmania (Leishmania) major*
Especies: *L. (L.) major*, *L. (L.) major-like*.

Complejo *Leishmania (Leishmania) aethiopica*
Especie: *L. (L.) aethiopica*.

Formas clínicas:

Leishmaniosis visceral (Kala azar): Producido por *L. (L.) donovani* y sus complejos, puede ser endémica, esporádica o epidémica, de acuerdo a la especie de parásito.

Leishmaniosis cutáneas del viejo mundo: *L. (L.) trópica* que origina la forma antroponótica o úlcera seca y *L. (L.) major*, que es zoonótica, produce lesiones húmedas deformantes. *L. (L.) aethiópica*, puede dar lugar a lesiones cutáneas difusas más que a lesiones dérmicas.

Leishmaniosis cutánea del nuevo mundo: se presenta con lesiones cutáneas, en ocasiones graves y crónicas, conocida también como leishmaniosis tegumentaria americana (LTA). Además, *L. (V.) braziliensis* da localización mucosa (espundia); *L. (V.) guyanensis* ocasiona lesiones secas a veces de tipo nodular y diseminación linfática y *L. (V.) panamensis* en que las metástasis ganglionares son la regla.

L. (L.) mexicana produce lesiones de orejas (de chicleros) y otras partes del cuerpo; *L. (L.) amazonensis*, da ulceraciones progresivas, crónicas y en un alto porcentaje de pacientes, causa leishmaniosis cutánea difusa (LCD). *L. (V.) peruviana* causa úlceras secas (uta), benignas y se presentan en altitudes de los Andes desde 900 hasta 2,800 metros sobre el nivel del mar.

Ciclo evolutivo

El ciclo evolutivo se realiza en dos huéspedes: un vertebrado y un insecto de la familia Psychodidae, subfamilia Phlebotominae. En el vertebrado, por ejemplo el hombre, la *Leishmania* parasita exclusivamente las células del sistema fagocítico monocitario, es decir los macrófagos.

Los vectores o huéspedes intermediarios pertenecen a la subfamilia Phlebotominae con el género *Phlebotomus* en el viejo mundo y el género *Lutzomyia* en el nuevo mundo. Los insectos se infectan a partir de los amastigotes que llegan a la hembra al momento de ingerir la sangre del vertebrado. El parásito adquiere la forma de promastigote y se multiplica en el intestino del insecto, de donde son regurgitados en el momento de una nueva picadura e inoculados en la piel del mamífero. Los promastigotes son fagocitados por macrófagos y en su interior se convierten en amastigotes que se multiplican por fisión binaria. La célula infectada se rompe liberando los amastigotes que son fagocitados por nuevos macrófagos.

Patogenia

La *Leishmania*, una vez que penetra en el mamífero parasita las células del sistema fagocitario mononuclear y ocasionalmente otro tipo celular.

Una vez dentro de la célula el proceso continúa o se detiene, dependiendo de la habilidad de la célula fagocitaria de destruir el amastigote, o de este de escapar de la destrucción.

La presencia de los promastigotes en el macrófago lo más probable es que sea una acción activa de su parte y de fagocitosis por parte del macrófago. El paso de amastigotes de una célula a otra, también por fagocitosis, sería facilitada no sólo por el tamaño del amastigote sino por su propia composición y falta de movimiento.

En el interior del macrófago la *Leishmania* vive en el lugar más inhóspito para un ser viviente como es el fagosoma, al parecer impidiendo la unión de éste con los lisosomas y, en consecuencia, impide la formación del fagolisosoma. Este proceso es específico y depende de la especie de mamífero parasitado, así tenemos el origen del concepto de resistencia y susceptibilidad a nivel celular. La resistencia, o mamíferos resistentes a una especie de *Leishmania*, son aquellos cuyos macrófagos son capaces de destruir al parásito en este período; la susceptibilidad es el concepto contrario. Los amastigotes se multiplican por división binaria dentro de la célula, hasta llenarla completamente, entonces estalla y los amastigotes son rápidamente fagocitados por células vecinas.

También existiría una estimulación, por parte del parásito a la célula para la división celular (factor mitógeno), y así se perpetuarían en las células hijas, lo cual explicaría en parte la larga sobrevivencia de la Leishmania, especialmente en los casos en que la lesión mucocutánea aparece 3 a 13 años (promedio 6) de la curación de la lesión inicial.

Mientras este proceso tiene lugar, el sistema inmune responde con la formación de granulomas y reacción inflamatoria, con hiperplasia del sistema fagocítico-monocitario, alrededor de los macrófagos infectados. Estos granulomas producen alteraciones profundas en el tejido y son la causa real de la patología en algunos casos, especialmente cuando hay hiperactividad. Por otro lado, la falta de respuesta permite el desarrollo del parásito sin producir lesiones, y esto ocurre en algunos mamíferos reservorios, de acuerdo a cada especie de *Leishmania*. En la leishmaniosis visceral hay una supresión de la inmunidad celular que permite el desarrollo incontrolado y la invasión generalizada que caracteriza el cuadro.

Leishmaniosis Tegumentaria Americana (LTA)

La leishmaniosis tegumentaria americana (LTA) es producida por varias especies de *Leishmania* que se encuentran en el continente americano, con lesiones cutáneas diversas y en algunas especies con metástasis tardías a mucosa nasal, oral y faríngea.

Datos históricos

La LTA es una enfermedad autóctona del continente americano, pues las lesiones características en el ser humano son fácilmente identificables en los “huacos” o figuras de cerámica antropomórficas precolombinas de las civilizaciones peruanas, colombianas y ecuatorianas, además la propia biología del parásito al presentarse como zoonosis en lugares profundos de las selvas vírgenes, y las expresiones lingüísticas aborígenes y posteriormente los relatos de los conquistadores españoles que hablan claramente de su encuentro con “llagas rebeldes” o “mal de narices” cuyas descripciones y aspectos epidemiológicos pueden atribuirse a leishmaniosis. En 1909, en Brasil, Lindenbery descubrió el parásito en lesiones cutáneas y en septiembre de 1910 a nivel de mucosa. En el Ecuador, Valenzuela en 1920 demostró por primera vez, con dos casos parasitológicamente comprobados, la existencia de la enfermedad. Trabajos posteriores ampliaron el conocimiento de la clínica y los lugares de procedencia. Rodríguez y Avilés en 1953, hicieron una descripción amplia de lo conocido hasta esa época, en lesiones tuberculoideas y no tuberculoideas, desde el punto de vista anatomopatológico. León propuso aumentar a la clasificación de Pessoa y Barreto formas clínicas encontradas en el Ecuador.

El parásito

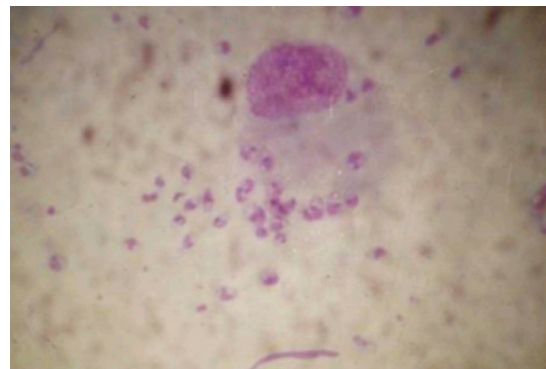
La LTA es producida por parásitos tanto del complejo del subgénero *Leishmania* como del subgénero *Viannia*. En el Ecuador, tenemos en total 7 especies de *Leishmanias*: *L.(L.) mexicana*, *L.(L.) amazonensis*, *L.(L.) major-like*, *L.(V.) braziliensis*, *L.(V.) panamensis*, *L.(V.) guyanensis* y *L.(V.) naiffii*, esta última aislada de *Lu. tortura* y aún no en casos humanos (Kato y col. 2008)

Generalmente, las lesiones mucosas (espundia) son ocasionadas por *L.(V.) braziliensis*, mientras que *L.(V.) panamensis* y *L.(V.) guyanensis* se limitan a lesiones de piel, aunque hay reportes de su aislamiento a partir de mucosas. *L.(L.) mexicana*,

L.(L.) amazonensis y *L.(L.) major-like* siempre producen lesiones de piel, aunque *L.(L.) amazonensis* y *L.(L.) mexicana* pueden causar la variedad denominada leishmaniosis cutánea difusa (LCD).



■ Amastigotes de *Leishmanias* en frotis de lesión de piel.



■ Macrófago con abundantes amastigotes de *Leishmanias*.

Ciclo evolutivo

La LTA es una zoonosis, pues originalmente se encuentra a nivel de mamíferos silvestres y es transmitida por insectos (manta blanca) del género *Lutzomyia*.

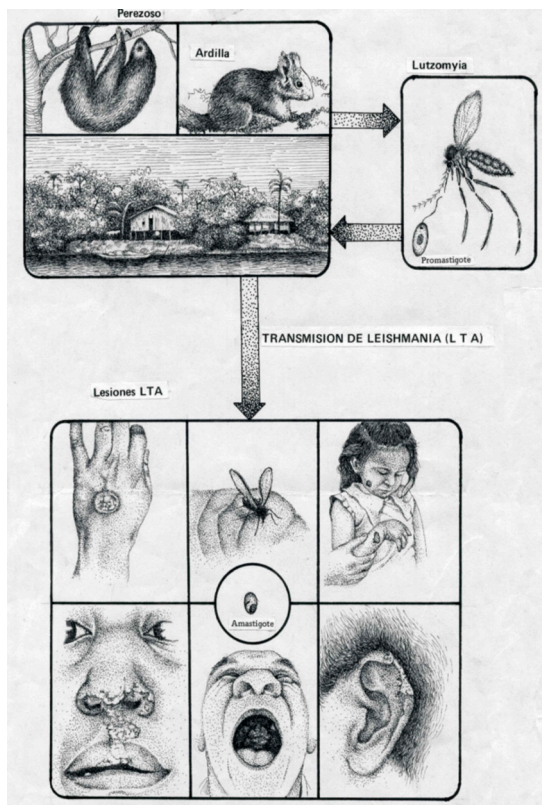
Para las especies de género *Leishmania* mencionados anteriormente, los reservorios mamíferos más importantes ya detectados son los perezosos (*Choloepus hoffmani didactylus* y *Bradypus variegatus ephippiger*), ardillas (*Sciurus granatensis* y *Sc. vulgaris*), cusumbo (*Potos flavus*), ratas (*Rattus rattus*), oso hormiguero (*Tamandua tetradactyla*) y perro (*Canis familiaris*). El perro está siendo observado como un reservorio potencial para *Leishmania* en la costa y sierra ecuatorianas. *Leishmania* tiene una gran cantidad de animales reservorios pero los roedores salvajes son los más importantes.

Las más importantes especies de *Lutzomyia* en la transmisión de leishmaniosis al humano son:

Lu. trapidoi, *Lu. Hartmanni* y *Lu. gomezi*, *Lu. welcomei*, *Lu. olmeca*, *Lu. umbratiles* y *Lu. Flaviscutellata*. En Ecuador *Lu. Trapidoi*, *Lu. hartmanni*, *Lu. gomezi* en la costa, y *Lu. ayacuchensis* en la sierra, están incriminadas como vector de LTA. Kato H y col., en 2008, la aislaron *L. naiffi* en *Lu. tortura*, en la amazonía ecuatoriana.

Epidemiología

Los nichos naturales de la enfermedad existen dentro de la floresta tropical; el ser humano se infecta de manera accidental cuando penetra en estos lugares. La enfermedad se presenta básicamente en los llamados colonizadores o colonos, personas que en busca de mejorar sus condiciones de vida se dirigen a lugares aún no explotados de la selva para incorporarlos a la explotación moderna, agrícola y ganadera. Esto comprende un primer tipo epidemiológico en que la acción humana produce cambios ecológicos importantes y definitivos, eliminando los nichos naturales, con la desaparición de la enfermedad al cabo de algunos años. La colonización generalmente es por familias que hacen sus viviendas en la misma selva y así los enfermos son de todas las edades, desde niños recién nacidos hasta adultos y no hay predominio de sexos.



Un segundo tipo epidemiológico es la entrada al área leishmaniósica de cazadores, mineros, mili-

tares, etc., que dejan la selva intocada, sin ningún cambio ecológico y, por consiguiente, continúa indefinidamente la presencia de la *Leishmania*. Los pacientes en su mayoría son adultos y del sexo masculino.

En cambio, en la zona andina casi todos los pacientes son de menos de 5 años de edad, causada por el parásito *L. (L.) mexicana* o *L.(L.) major-like* en Ecuador, y *L. (V.) peruviana* en Perú.

Un tercer patrón epidemiológico hace referencia a la urbanización de la LTA, pues algunas cepas de *L.(V.) braziliensis* han sido aisladas de suburbios de ciudades brasileñas. Hasiguchi en 1987, Hasiguchi 1991, y Kato en 2005, reportan en el Ecuador los focos urbanos de Leishmanosis en Paute, Hui-gra y Alausí.

Los nichos ecológicos de los flebotomus *Lutzomyia*, están en la selva tropical con temperatura más o menos constante. La vegetación tupida confiere un protector térmico natural, especialmente en huecos de árboles, cuevas de animales, etc. En estos mismos lugares viven los vertebrados que les sirven de fuente de alimentación.



■ Manta blanca (*Lutzomyia* sp) trasmisor de leishmaniasis

Distribución geográfica

La LTA se encuentra en toda América tropical desde el sur de Estados Unidos (Texas) hasta el norte de Argentina. La distribución de las especies

de *Leishmania* no es exclusiva de ninguna región pues en la mayor parte de los focos tropicales se encuentran superpuestas algunas de ellas. Las regiones tropicales, con las características ya descritas, se encuentran situadas entre 400 a 1.800 metros sobre el nivel del mar, excepto para *L. (V.) peruviana*, en Perú, y *L. (L.) mexicana* y *L. (L.) major-like* en Ecuador que existen en altitudes superiores a 2.000.

Curso clínico

La LTA se manifiesta como una enfermedad crónica de la piel y que puede presentarse en las mucosas años después de la cura de las lesiones iniciales. El cuadro clínico de la enfermedad es muy variado, pues hay una relación con la especie parasitaria y el estado inmune del huésped.



■ Lesiones incipientes de leishmaniosis.

El ser humano se defiende de la infección poniendo en juego los dos mecanismos inmunológicos, el humoral y el celular, sin embargo varias experiencias muestran que los anticuerpos no tienen ninguna acción de protección contra la *Leishmania* dada la localización intracelular. Por el contrario la inmunidad celular es el mecanismo efectivo contra el parásito, cuando los macrófagos se tornan activos y pueden destruir los amastigotes. Enton-

ces, la evolución clínica de la LTA está ligada de una manera directa con la inmunidad celular, es decir, que la gravedad de las lesiones está en relación directa con el grado de inmunodepresión y falta de respuesta del huésped.



■ Evolución temprana y picaduras múltiples.

El proceso se inicia con la picadura de la hembra de *Lutzomyia* que inyecta los promastigotes. La picadura es característica, se puede sentir un intenso dolor, comparado con pringarse con aceite hirviendo. Puede haber una sola inoculación, pero es frecuente que el flebotomus pique varias veces en sitios aledaños, inyectando parásitos en cada ocasión; esto se debe a que, cuando el insecto tiene promastigotes, estos obstruyen su tracto digestivo y su alimentación no es normal, regurgitando y debe interrumpirla y reiniciarla varias veces, en cada regurgitación inocula promastigotes.

En el mismo lugar de la picadura se forma una pequeña pápula que al cabo de 10 a 15 días se ulcera en su parte superior, y crece lentamente en su diámetro superficial y en profundidad. La ulceración tiene forma oval o redonda, con los bordes elevados y muy bien delimitados, con separación clara de la piel sana con la enferma, tiene aparien-

cia granulomatosa y se cubre generalmente con una costra que se desprende fácilmente dejando observar un fondo limpio y regular. El tamaño de la úlcera oscila de 2 a 5 cm de diámetro y 2 a 3 mm de profundidad, no alcanza a profundizarse más allá de las capas de la piel. El número de lesiones oscila de 1 a 4 ó 5, pero pueden ser en gran cantidad y se han encontrado más de 100, en un mismo individuo.

El aspecto de esta lesión cambia significativamente a causa de los tratamientos médicos no específicos y, lo más importante, por los tratamientos empíricos múltiples, generalmente agresivos. Además las infecciones sobreañadidas que pronto se instalan.

Esta primera lesión evoluciona hacia la curación después de algunos meses, pero puede persistir aún después de varios años, y desaparecer dejando una cicatriz indeleble. Son particularmente importantes las lesiones de los pabellones auriculares a causa de su cronicidad y resistencia al tratamiento. En los casos más graves, quedan lesiones deformantes especialmente cuando se localizan en la cara.



■ Lesiones severas de leishmaniosis.

Frecuentemente se observan otras múltiples formas clínicas, como lesiones de aspecto nodular no ulceradas, bien delimitadas, duras no móviles. Lesiones verrucoides, con múltiples excrecencias y que se extienden en un área mayor y pueden ulcerarse, dando el aspecto úlcero-verrucoide, generalmente de difícil diagnóstico por la semejanza con otras patologías como tuberculosis cutánea, cromomicosis y carcinomas. Son importantes las formas infiltrativas en las cuales no hay ulceración, sino engrosamiento de los bordes que se confunden con la piel sana y se extienden hacia la periferia; la sensación al tacto es de una piel acartonada, lisa y elástica; el diagnóstico diferencial especialmente es con lupus, y de ahí que algunos la denominan forma lupoide.



■ Localizaciones severas de leishmaniosis.

Frecuentemente existe diseminación por vía linfática regional, pudiendo infectarse toda la cadena ganglionar, con ganglios dolorosos, al comienzo duros que luego se reblandecen y aún se ulceran (forma ganglionar). Estas metástasis ganglionares ocurren cuando hay cierto grado de inmunodepresión.

Las lesiones de mucosas se presentan principalmente en el cartílago nasal, el paladar y la faringe, en los casos más avanzados toma toda la naso-oro-faringe e inclusive alcanza la parte superior de la laringe y produce disfonía por la lesión de las cuerdas vocales. Las zonas afectadas son destruidas y hay pérdida de tejido muy importante. En estos casos la evolución es siempre progresiva y no hay curación espontánea. La mutilación causa graves trastornos emocionales y orgánicos, y la muerte, aunque rara, puede ocurrir por bronconeumonía o mal nutrición.



■ Lesiones de tipo tumorales.

La leishmaniosis cutánea difusa (LTD) se caracteriza por un engrosamiento generalizado de la piel, distribuidos en placas o en lesiones nodulares que recuerdan a la lepra lepromatosa, no hay ulceración así como tampoco lesiones de mucosa. La enfermedad es progresiva, no cura espontáneamente y es rebelde a cualquier tratamiento.

Inmunología

La respuesta humoral produce anticuerpos que en general no tienen una actividad efectiva contra el parásito, y su cantidad es alta en los casos más graves que cursan con inmunodepresión celular.

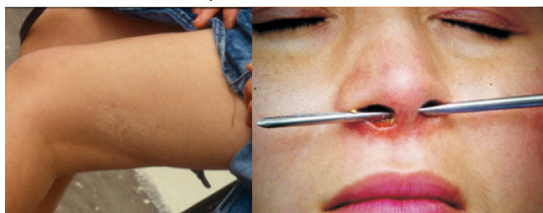


Lesiones generalizadas

La respuesta celular es el mecanismo efectivo contra el parásito. Alrededor de los macrófagos parasitados se forman granulomas con células mononucleadas fagocíticas, que es respuesta histopatológica característica, de acuerdo al grado de respuesta inmune y refleja el balance entre esta y la multiplicación parasitaria. En los casos con buena respuesta se observan muy pocos parásitos, mientras que en la LTD, donde hay anergia completa y no formación de granulomas, se observan grandes cantidades de parásitos. La manifestación de la respuesta celular se la evidencia con la intradermoreacción a la leishmanina (o IDR de Montenegro) de hipersensibilidad retardada, que es positiva en caso de una buena respuesta inmune y negativa cuando hay inmunosupresión celular como en la LTD.



Lesión mucosa después de 29 años de la lesión dérmica



Lesión mucosa después de 5 años de la lesión dérmica

Se puede considerar a la LTA como una enfermedad espectral, con dos polos bien definidos: uno benigno y otro maligno, en base a parámetros clínicos, histopatológicos, inmunológicos y terapéuticos.

Polo benigno

Se caracteriza por lesiones ulcerosas, pequeñas, localizadas y que curan espontáneamente. Al examen histopatológico presenta granulomas bien formados, tipo tuberculoide con células epiteloides, macrófagos, células gigantes y células plasmáticas y muy pocos parásitos. La cantidad de anticuerpos es escasa y la IDR de Montenegro es claramente positiva.

Polo maligno

Representado por la LTD, no hay granulomas sino grandes cantidades de macrófagos repletos de parásitos y ausencia de infiltrado linfocitario. Los anticuerpos se presentan en grandes cantidades y la IDR es negativa. No responde al tratamiento.



LTD al momento del diagnóstico (1987)

Formas intermedias

Constituyen la mayor parte de los casos, con lesiones cutáneas de diversa gravedad, también las lesiones en mucosas así como las metástasis ganglionares. Generalmente son IDR positivas, con cantidad variable de anticuerpos. Los parásitos son más o menos numerosos de acuerdo a cada caso y la respuesta al tratamiento es lenta. El considerar a la LTA como enfermedad espectral ayuda a la evolución clínica y establece un pronóstico y criterio de cura.

Diagnóstico

Es fundamental el diagnóstico clínico y una evaluación cuidadosa de los lugares donde la persona pudo ser picada por *Lutzomyia*. No es necesario habitar en la zona endémica, sino muchas veces una sola y corta estadía, aún de horas, cerca del nicho ecológico, da la oportunidad de estar en contacto con el insecto.

Para el diagnóstico de laboratorio se emplean varios procedimientos que en la lesión inicial permite encontrar fácilmente el parásito, no así en aquellas que tienen algún tiempo de evolución y que han sufrido traumatismos múltiples, especialmente por medicación empírica agresiva.

El parásito es más fácilmente observable en un frotis directo. Se toma con un bisturí una pequeña muestra del borde de la ulceración, es aconsejable tomar varias muestras de diferentes lugares de la lesión, se hace un extendido fino sobre la lámina portaobjeto, se tiñe con los colorantes usuales de wright o giemsa. Los frotis con exceso de sangre, pus o detritus deben descartarse. La búsqueda microscópica debe ser cuidadosa y durante no menos de 20 minutos, con lente de inmersión (100 x); los amastigotes se identifican por el kinetoplasto intensamente teñido, bien sea dentro de los macrófagos o libres por ruptura de las células. Los frotis sin teñir pueden ser enviados desde el campo hasta un laboratorio regional, en caso de no contar con facilidades de tinción, dentro de los 3 primeros días.

Cultivos

Los cultivos no son útiles para el diagnóstico y más se utilizan con fines de obtener la cepa para identificación taxonómica. El material a cultivar se toma asépticamente de los bordes de la lesión y se siembra directamente en el medio, luego de 10 a 14 días se observan los promastigotes.

Biopsias

Muy pocas veces hay necesidad de hacer biopsias para diagnosticar LTA, sin embargo es importante para estudiar la respuesta inmune que está ocurriendo, de acuerdo al granuloma formado.

Intradermorreacción de Leishmania (IDR de Montenegro)

Consiste en la inyección intradérmica de 0,1 cc de un antígeno elaborado a base de promastigotes y esperar la reacción de hipersensibilidad tardía después de 48 a 72 horas. Toda pápula superior a 5 mm es considerada positiva. La respuesta indica contacto con la *Leishmania* en algún momento y es positiva en los enfermos de leishmaniosis, en los pacientes curados y en los habitantes de regiones endémicas que nunca han presentado la enfermedad. Es muy útil, entonces, para evaluación epidemiológica. En la LTD (polo maligno) es negativa.

Tratamiento

El tratamiento de elección es con antimoniales pentavalentes, el más utilizado es el antimonio de N-metilglucamina (glucantime), cada ampolla contiene 5 ml de solución con 1.5 g. La administración es por vía intramuscular profunda, 10 a 20 mg/kg/ día, durante 20 días como mínimo; en casos necesarios se puede prolongar la administración hasta 30 días o repetir una nueva serie de 20 días, con 15 días de reposo intermedio. Puede presentarse anorexia, vómitos, dolor articular. Su administración en enfermos cardíacos o renales debe ser bajo estricto control. Las recidivas se presentan con una frecuencia aproximada de 20%.

Los antimoniales trivalentes cada vez se utilizan menos por su toxicidad, sin embargo, a falta de glucantime puede emplearse el estibofen (reprodal), bajo control hospitalario. Se administra una ampolla de 5 ml de una solución de 6.3%, vía intramuscular profunda, por día, hasta 20 o 25 días. En caso de presentarse trastornos colaterales como prurito generalizado y erupción cutánea o dolor intenso de articulaciones, se administra pasando un día hasta completar la dosis. Especial cuidado hay que tener en la función cardíaca, aún en pacientes sin antecedentes de afección cardíaca, igual consideración en la función renal.

Otra droga alternativa es la Anfotericina B, pero por su característica forma de administrarse y efectos colaterales severos, su efecto es apenas restringido a los casos resistente a los antimoniales, principalmente a los pentavalentes.

El Nifurtimox (Lampit) utilizado para la Enfermedad de Chagas presenta cierta acción en LTA a 10 mg/kg/día, durante 30 días.

Es importante señalar que los casos de leishmaniosis localizadas curan más rápidamente con la inyección intralesional única de glucantime, muy dolorosa. Este tipo de tratamiento merece dos consideraciones, la primera, que impediría que se complete una buena respuesta inmune que protegería al paciente de nuevas contaminaciones y, segundo, no garantiza la desaparición de todos los amastigotes, lo cual es serio en el caso de *L. (V) braziliensis* por las metástasis mucosas tardías. En las áreas con pacientes con lesiones mucosas, es preferible considerar a todos los enfermos como parasitados con *L. (V) braziliensis*, y ser sometidos a un tratamiento radical de su lesión cutánea, considerando que así se previenen las afecciones oronasofaríngeas.

De los tratamientos alternativos el mejor parece ser en nuestra opinión la aplicación directa de nitrógeno líquido, estudio que está próximo a publicarse.

Prevención

No es posible, en la práctica, implementar ninguna medida preventiva pues es imposible luchar contra los vectores y sus reservorios. La utilización de insecticidas intradomiciliares no tiene razón de ser pues el insecto es silvestre; sin embargo, se puede utilizar si se confirma que hay picadura intradomiciliar en el campo y en las áreas donde la leishmaniosis está urbanizada. Apenas puede ensayarse una educación orientada a la utilización de repelentes y ropas adecuadas, lo cual es muy difícil de hacer por las características de la gente que coloniza las zonas selváticas. También se trabaja intensamente en el desarrollo de una vacuna pero aún sin éxito.

Leishmaniosis tegumentaria en el Ecuador

Epidemiología y distribución geográfica: la leishmaniosis tegumentaria se circunscribe a regiones localizadas entre los 200 y los 1.000 metros de altitud, con vegetación selvática tropical, de grandes árboles y abundantes plantas; la temperatura oscila entre los 24° y 28°C, con máximas de hasta 33°C y mínimas de 18°C, la humedad relativa del aire es superior a 65% y la precipitación pluvial anual es de 800 a más

de 1.800 mm. En región litoral o costa, apenas permanecen lugares en las laderas de la cordillera occidental de los Andes, pues la colonización permanente va destruyendo el hábitat natural.

En los valles interandinos hay zonas leishmaniósicas en las provincias de Carchi al norte, Azuay y Loja al sur; Guerrero L., Sempértegui J., y otros autores cuencanos reportan casos autóctonos de lugares serranos más elevados como Paute, Gualaceo, Chordeleg, Chaullabamba, con características clínicas de UTA, y su agente *L. peruviana*. Los trabajos de Hashiguchi y colaboradores, a partir de 1987, caracterizaron este cuadro clínico como particular de leishmaniosis andina, con *Lu. Ayacuchensis* como vector.

En la región amazónica, Amunárriz hace un estudio completo a lo largo del curso del río Napo en el nororiente ecuatoriano. Este autor demuestra que el problema es grave y, con la intensa colonización actual, llegará a tomar características más serias aún.

Cabe destacar el aporte, desde 1982, del grupo de investigación de Yoshihisa Hashiguchi (japonés) y Eduardo Gómez (ecuatoriano), en los estudios sobre leishmaniosis en el Ecuador. Sus trabajos se presentan en los libros: "Studies on new world Leishmaniasis and its transmisión, with particular reference to Ecuador 1987, 1990, 1992 y 1994, 1997, 2000".

Aspectos clínicos

Las formas clínicas son diversas en la misma región: una paciente de 58 años con lesiones tumorales en ambos antebrazos y piernas, duras e infiltrativas; y su cuñada que vivía a 50 m, con lesiones aplanadas, eritematosas, infiltradas edematosas a nivel de la cara que simula lupus eritematoso. Los dos presentaron gran cantidad de amastigotes. Es difícil pensar que las lesiones fueron producidas por especies diferentes en cada persona.

La complicación mucosa se considera se presenta en el 9.2%, generalmente revisten gran gravedad. La mucosa rino-oro-faríngea se ulcera y puede alcanzar grandes áreas hasta las cuerdas vocales, con la disfonía consecuente. La cicatrización deja secuelas amplias del área afectada.

En 1988 Reyna E., diagnosticó el caso de Leishmaniosis Tegumentaria Difusa (LTD). El paciente durante 25 años ha sido tratado con varias combinaciones de tratamiento, con mejorías de

diverso grado pero seguidas de rápida recidiva de las lesiones. Actualmente (2014) presenta lesiones muy graves, aunque su estado general se conserva.

MALARIA (Paludismo)

Miguel Jurado Salazar, Jorge Vera Castro ■

Malaria o paludismo es la infección humana causada por parásitos del género *Plasmodium*. La enfermedad se caracteriza por escalofrío, fiebre y sudoración profusa, que se presenta cuando el parásito cumple su ciclo esquizogónico eritrocitario. El parásito es transmitido por mosquitos del género *Anopheles*.

El parásito

Los parásitos causantes de malaria o paludismo pertenecen al orden de los Coccídeos, familia Plasmodiidae que agrupa los protozoarios que tienen dos tipos de reproducción: una asexual por esquizogonia en las células de un huésped vertebrado y otro sexual o esporogónica en el huésped invertebrado. El género *Plasmodium* tiene como característica fundamental el presentar un primer ciclo asexual esquizogónico, que se realiza en las células hepáticas del huésped y además otra multiplicación asexual en el glóbulo rojo o eritrocito. Otra característica es realizar su fase sexual o esporogónica en mosquitos del género *Anopheles*. Existen cuatro especies de *Plasmodium* que parasitan al hombre:

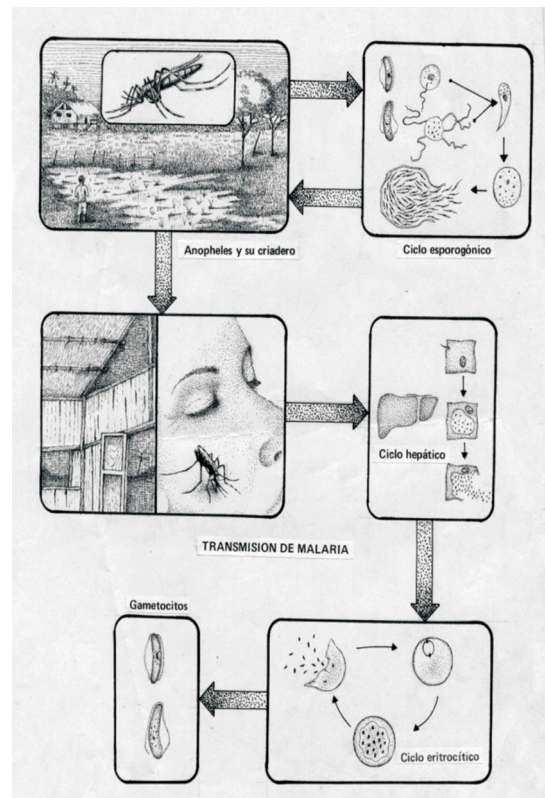
- *P. malariae* (Laveran, 1881)
- *P. vivax* (Gras and Feletti, 1890)
- *P. falciparum* (Welch, 1897)
- *P. ovale* (Stephens, 1922)

Ciclo evolutivo y morfología

Todas las especies de *Plasmodium* cumplen un ciclo evolutivo similar, con una fase de reproducción sexual en mosquitos de género *Anopheles* (esporogonia) y la fase de reproducción asexual (esquizogonia) en el huésped vertebrado. Así, desde un punto de vista de definición zoológica, el mosquito será el huésped definitivo, mientras que el hombre el huésped intermediario. La fase esquizogónica o reproducción asexual se cumple en dos períodos, el primero en las células del parénquima hepático y se denomina esquizogonia exoeritrocitaria, tisular o hepática y, la segunda la que se cumple dentro del glóbulo rojo y se conoce como esquizogonia eritrocitaria.

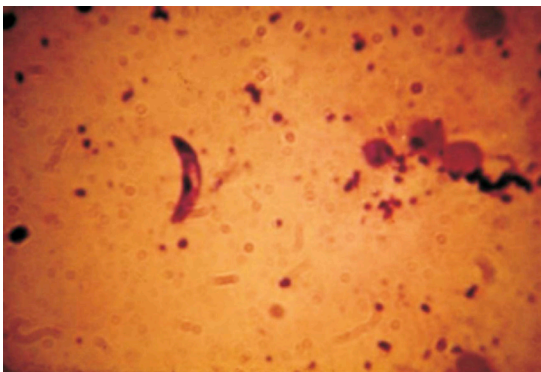
Ciclo esporogónico: Se cumple exclusivamente en la hembra del mosquito del género *Anopheles*,

y se inicia cuando esta ingiere sangre humana, en la cual se encuentran los gametocitos o células sexuales. El microgametocito o gametocito masculino en el estómago del mosquito pierde la membrana del glóbulo rojo; su núcleo se divide en 4 u 8 núcleos que dan origen a igual número de flagelos de 20 a 25 μm de largo. Este proceso de ex-flagelación tiene lugar en pocos minutos y es la maduración de la célula a gameto masculino. El macrogametocito o gametocito femenino sufre un proceso de maduración a macrogameto cuando pierde la cubierta del glóbulo rojo, crece, se redondea y forma una pequeña proyección por donde penetra el microgameto. El producto de esta fertilización es el huevo o cigoto, de forma redondeada que luego se transforma en un elemento alargado, de 18 a 24 μm de largo, móvil, denominado ooquineto u oocineto.

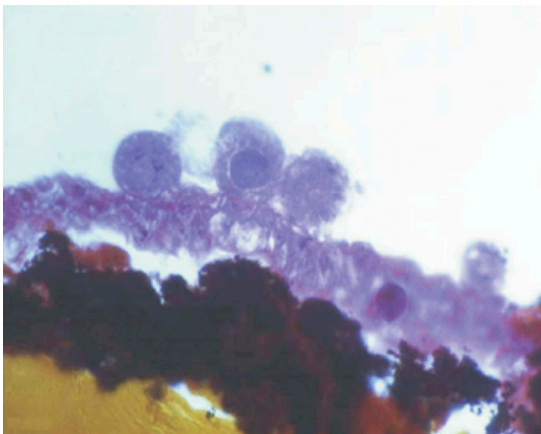


El ooquineto se forma aproximadamente a las 24 horas y atraviesa las células epiteliales de la pared del estómago del mosquito, y debajo de la capa más externa se inmoviliza, se recubre de una membrana elástica, semeja una pequeña esfera,

constituyendo el ooquiste u oocisto, este crece hasta tener 40 a 80 μm de diámetro, su núcleo se divide repetidamente, formándose una gran cantidad de elementos alargados de 10 a 12 μm muy finos y mótils llamados esporozoitos. El ooquiste se rompe, los esporozoitos caen en la cavidad general del abdomen del mosquito, se dirigen a las glándulas salivales y junto con la saliva son inoculados al hombre en el momento de una nueva picadura.



■ Ooquineto en la luz del estomago del mosquito *Anopheles*.



■ Ooquistes en la pared del estomago del mosquito *Anopheles*.

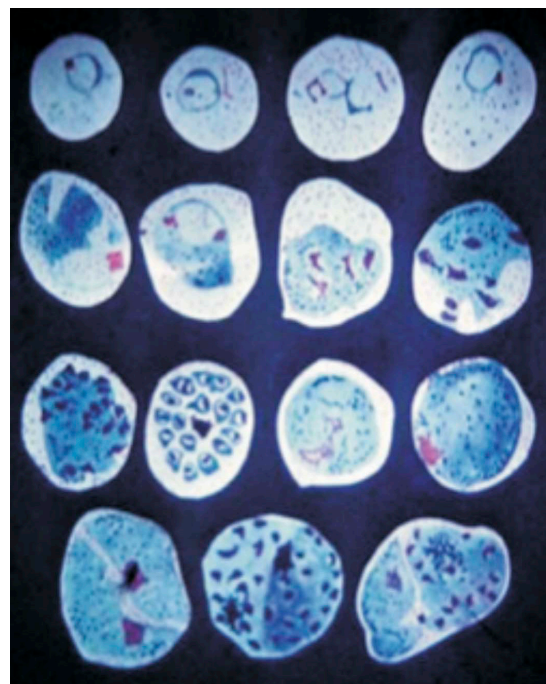
Ciclo esquizogónico: Se cumple en el ser humano en dos fases: 1) en el hígado (hepática) y 2) en el glóbulo rojo (eritrocitaria).

Fase hepática: La mayoría de los esporozoitos inoculados por el mosquito en el torrente sanguíneo circulatorio son captados por los macrófagos; aquellos que logran evadirlos, son los que penetran a las células del parénquima hepático. En el hepatocito se multiplican formando esquizontes multinucleados que alcanzan 30 a 70 μm de diámetro, y rompen la célula, enviando a la sangre miles de merozoitos, que invaden los glóbulos rojos. En *P. vivax* y *P. ovale*, y se cree que también en *P. malariae*, algunos merozoitos pueden entrar en nuevas células hepáticas, dando lugar a una se-

gunda fase hepática, esto no ocurre en *P. falciparum*; así se explica algunas recaídas en los plasmodios primeramente mencionados.

En *P. vivax* y *P. ovale* se forman también elementos muy pequeños, de 3 μm de diámetro y muy escaso citoplasma, denominados hipnozoitos que permanecen en la célula hepática en estado latente por períodos prolongados de varios meses a 5 años. Los hipnozoitos crecen, forman esquizontes, y dan lugar a nueva salida de merozoitos, que invaden los eritrocitos; esto explica las recaídas mucho tiempo más tarde del período inicial y por varias ocasiones en estos dos *Plasmodium*.

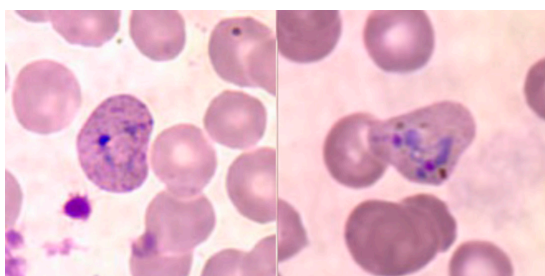
Fase eritrocitaria: los merozoitos invaden los glóbulos rojos de manera activa, a través de una invaginación de la membrana del eritrocito y toma el nombre de trofozoito, que inicialmente está formado por un núcleo que se tiñe de rojo, citoplasma escaso azulado y una gran vacuola que polariza el núcleo, así todo el conjunto tiene forma de anillo y de ahí su nombre de trofozoito anular; el citoplasma comienza a aumentar, así como la cromatina nuclear, y su forma se hace irregular. Mientras se conserva un núcleo único se mantiene la denominación de trofozoito. Al mismo tiempo se empieza a observar cambios morfológicos en el glóbulo rojo parasitado y el aparecimiento de un pigmento pardo llamado hemozoina, producto de la degradación de la hemoglobina utilizada por el parásito.



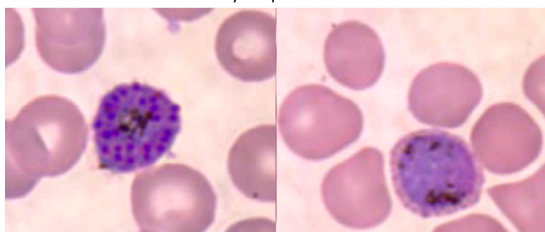
■ Esquema de los estadios morfológicos eritrocitarios de *Plasmodium vivax*.

Cuando el núcleo comienza a dividirse se forma el esquizonte cuyo producto final es un número variable de merozoitos, que llenan completamente el glóbulo rojo hasta hacerlo estallar; invaden nuevos hematíes, repitiéndose el ciclo eritrocítico por varias ocasiones hasta que la respuesta inmune lo detiene. Cada ciclo dura 48 horas en *P. vivax*, *P. falciparum* y *P. ovale*, mientras que en *P. malariae* dura 72 horas.

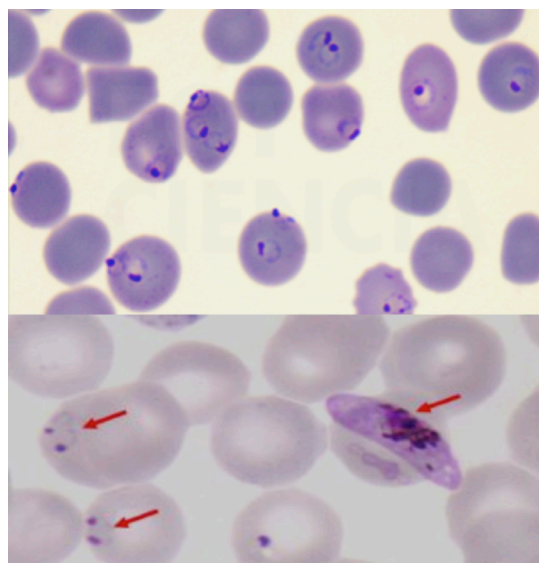
Al cabo de varios ciclos aparecen los gametocitos o células sexuales. Estos son ovals, excepto en *P. falciparum* que tienen la forma de semiluna. Los macrogametocitos o gametocitos femeninos se caracterizan porque su citoplasma se tiñe de azul intenso y poseen un solo núcleo compacto; mientras que los microgametocitos o gametocitos masculinos se tiñen muy débilmente y poseen un núcleo difuso, más grande.



■ *P. vivax*: trofozoito y esquizonte de dos núcleos



■ *P. vivax*: mórula y gametocito



■ *P. falciparum*: trofozoitos y gametocito.

Características diferenciales de los Plasmodios humanos

	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>
Eritrocito parasitado	grande, pálido y deformado	normal, luego forma alterada	normal
Infección múltiple del eritrocito	rara	frecuente	muy rara
Formas encontradas en frotis	todas las formas	trofozoitos anulares y gametocitos	todas las formas
Gránulos en eritrocitos	Shcüffner	Maurer (raros)	
Trofozoitos anulares	irregular, grande núcleo único	pequeño, muy fino binucleado (halterio)	redondos y anchos
Trofozoitos tardíos	ameboides muy irregulares	ovales, redondos núcleos compactos	formas en banda
Esquizontes	formas bizarras ameboides hemozoína irregular	ovales irregulares no se ven en sangre periférica	Redondos y pequeños, hemozoína regular
Mórula	12-14 merozoitos irregulares grandes	8-36 merozoitos regulares. No se ven en sangre periférica	6-12 merozoitos dispuestos como pétalos de flor con pigmento central
Gametocitos	grandes, ocupan todo el hematíe	formas en semiluna o banano	redondos, pequeños escasos

Curso clínico

A más de los períodos de incubación, de estado y de convalecencia, se deben considerar las recaídas o recrudescencias.

Características de los plasmodios humanos

	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>
Ciclo hepático (días)	12 - 14	7 - 10	14-18
Ciclo eritrocítico (horas)	44-48	36-48	72
Ciclo esporogónico (días)	8-10	9-10	14-16

Período de incubación: Comienza a partir del momento de la entrada del Plasmodium hasta la culminación del ciclo hepático; este tiempo es de 12 a 14 días en *P. vivax* y en *P. falciparum* de 7 a 10; cursa sin síntomas.

Período de estado: Se caracteriza por el establecimiento del paroxismo malárico con etapas sucesivas de escalofrío, fiebre y sudoración profusa. El escalofrío es intenso con castaño de los dientes, estremecimiento y sensación de frío intenso, hay palidez generalizada y los labios y dedos pueden aparecer cianóticos; a menudo hay náuseas y aún vómito y el pulso se torna rápido y débil: el acceso dura aproximadamente 15 a 30 minutos; coincide con la ruptura de los hematíes parasitados y la salida al torrente circulatorio de merozoitos, hemozoina y demás productos metabólicos del parásito, a los que se implica como causantes del cuadro. La fiebre asciende rápidamente y puede alcanzar hasta 40° ó 41°C. Hay intenso sudor en la cara, palidez y sequedad de la piel, cefalea intensa y el pulso es rápido y fuerte; se mantiene por 2 a 6 horas. La sudoración es intensa hasta llegar a empapar la ropa del enfermo y entonces la temperatura cae rápidamente, a menudo por debajo de 37°C. El paciente queda con sensación de cansancio del cual se recupera en los primeros ataques, pero es más difícil en los paroxismos sucesivos.

El paroxismo malárico se corresponde con el final de cada multiplicación eritrocitaria, cuando se rompen los hematíes y dejan en libertad los merozoitos. Así la repetición de cada paroxismo y su periodicidad está en relación con el tiempo de duración de la esquizogonia eritrocitaria: 48 horas

en *P. vivax*, *P. falciparum* y *P. ovale* y 72 horas en *P. malariae*. Las manifestaciones clínicas descritas sufren variaciones en función de la especie de parásito, cantidad de parásitos, la edad del paciente, la constitución orgánica, grado de desnutrición y otros factores de cada comunidad o del paciente. La toma de medicamentos antifebriles y otros pueden también alterar la presentación clínica clásica del paludismo.

Durante el período de estado clínico, el parásito es fácilmente encontrado dentro de los hematíes, en diferentes estados evolutivos, y por eso se correlaciona con el período parasitológico patente.

Período de convalecencia: Cuando los síntomas han desaparecido y los parásitos no son detectables por los métodos usuales de laboratorio el paciente está en recuperación, especialmente de la anemia que en mayor o menor grado, está presente. Se correlaciona con el período parasitológico post-patente, pues no se encuentran parásitos, pero sí hay anticuerpos presentes.

Recrudescencia: La no evidencia clínica de malaria no garantiza la eliminación del parásito y puede ocurrir recrudescencia con nueva sintomatología, luego de un período de latencia más o menos largo, dentro de las primeras 8 semanas. Puede deberse a formas eritrocitarias supervivientes en escasa cantidad o al desarrollo de hipozoitos. Se reserva el término recaída para la presencia de nueva sintomatología luego de un período de latencia más prolongado, de meses hasta de 5 años.

Malaria vivax: Tiene un período de incubación de 10 a 14 días. El período de estado se inicia con la fiebre con características de irregularidad, pero luego de 2 a 3 ciclos se instaura el patrón regular intermitente de accesos cada 48 horas. El paroxismo (escalofrío, fiebre y sudoración) se presenta, generalmente, al atardecer o al inicio de la noche y la temperatura puede llegar a 41°C. Cefalalgia, náuseas y vómitos pueden presentarse, así como zumbidos y mareos que indican cierto grado de irritación cerebral. Luego de dos semanas hay esplenomegalia que puede llegar a grado II o III y la anemia se instala progresivamente a causa de la creciente destrucción de los hematíes. El paciente se observa pálido y decaído y es más grave el cuadro en niños y personas mal nutridas y previamente anémicas. La ruptura esplénica por traumatismos puede ocurrir pero es una rara complicación.

Los síntomas y la parasitemia desaparecen espontáneamente en la mayor parte de los casos gra-

cias a la respuesta inmunológica, pero las recaídas son frecuentes por la presencia de hipnozoitos a nivel de las células hepáticas; igual ocurre en los pacientes tratados con sólo drogas esquizotónicas eritrocitarias (cloroquina) que no tienen acción sobre las formas tisulares. Las recaídas pueden ocurrir dentro de las primeras 8 semanas del primer ataque y el período de latencia puede ser más largo como de 30 a 40 semanas. Pueden ocurrir varias recaídas durante un período de hasta 5 años, pero siempre son más benignas que el ataque inicial.

Malaria vivax: por su periodicidad cada tercer día, su baja mortalidad y curso benigno relativo, se la conoce como malaria terciana benigna, y su importancia radica en el impacto socio-económico sobre la comunidad al disminuir la capacidad de producción del hombre, disminución del rendimiento escolar infantil y aumento de gasto médico hospitalario.

Malaria falciparum: El período de incubación es más corto que *P. vivax*, generalmente de 7 a 10 días y su comienzo es más brusco con el paroxismo malárico e intensa cefalea, náusea, vómito, dolores musculares y diarrea. Cuando la fiebre se presenta, hay signos neurológicos severos, como confusión mental, ansiedad y aún convulsiones; es irregular y no hay una periodicidad establecida. En pleno período de estado se acentúan los síntomas neurológicos pudiendo llegar a la confusión mental severa y aún el coma. Hay hepatomegalia importante y la esplenomegalia se hace presente con rápido crecimiento del órgano. La anemia se incrementa diariamente y aparecen síntomas renales con hemoglobinuria y albuminuria importantes. Malaria falciparum, por su curso casi siempre grave y con alta mortalidad, se la conoce como malaria perniciosa o paludismo terciano maligno.

Hay bloqueo de los capilares terminales en el sistema nervioso central y por eso las manifestaciones neurológicas son severas, que pueden confundirse con meningitis, intoxicaciones y otras patologías cerebrales. Recientes estudios sugieren que este cuadro es una forma de vasculomielitis diseminada por respuesta hiperérgica a los antígenos de *P. falciparum*. La mortalidad es alta aún con tratamiento adecuado, pero el restablecimiento total es la regla y aún en casos severos las secuelas son raras.

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes principalmente diarrea con moco, pus, sangre y síndrome disentérico con pujo y tenesmo; los vómitos y la diarrea pueden deshidratar de manera

importante, especialmente a los niños y conducir a una insuficiencia renal aguda con alta mortalidad.

La denominada fiebre de aguas negras corresponde a la eliminación por la orina de hemoglobina proveniente de una hemólisis masiva intramuscular, no sólo de los glóbulos rojos parasitados sino de los hematíes no parasitados; además, puede observarse nefritis con albuminuria y cilindros granulados que avanza con oliguria, anemia y hematuria; caracterizada por comienzo agudo, orina roja oscura o casi negra, vómitos, decaimiento, postración rápida y alta mortalidad. El edema pulmonar agudo y cuadro pulmonar que semeja neumonía también pueden presentarse, así como neuritis y otras complicaciones. El síndrome de coagulación intravascular diseminada, con frecuencia mortal, es complicación poco frecuente.

Malaria cuartana: producida por *P. malarie*, es poco frecuente, pero su sintomatología es parecida a *P. vivax*. Su período de incubación es de 18 a 20 días o más, y los paroxismos maláricos ocurren cada cuarto día, de donde deriva su nombre. Puede cursar como un síndrome nefrótico con edema discreto o generalizado.

Malaria ovale: se observa con cierta frecuencia en algunas regiones de África tropical y su curso es parecido a *P. vivax*, pero más benigno y tiene curación espontánea. Se observan recaídas por la presencia de hipnozoitos tisulares.

Malaria crónica: malaria crónica es un término muy utilizado para designar a los pacientes que presentan recaídas, a menudo varias veces, durante años. Aunque impropio, se podría aplicar en el caso de *P. malarie* y en algunas ocasiones a *P. vivax* y *P. ovale*, que pueden dar recaídas hasta 4 o 5 años más tarde, por activación de hipnozoitos. *P. falciparum* no da este tipo de malaria por la no formación de hipnozoitos remanentes. Los pacientes presentan anemia importante y esplenomegalia marcada, así como decaimiento, retardo del desarrollo, disnea, edema y ascitis.

Malaria en pacientes no inmunes: La malaria en niños no inmunes, las embarazadas así como adultos no expuestos, presenta características que pueden enmascarar el cuadro; la postración, el dolor de cabeza, los vómitos y la deshidratación complican rápidamente el cuadro con pérdida importante de electrolitos y proteínas. Los síntomas gastrointestinales como diarrea, con moco, pus y sangre, dolor intenso, son frecuentes. La hepatoesplenomegalia es común así como las convulsiones.

Las complicaciones y la mortalidad están en relación directa con el grado de nutrición del paciente, y la presencia de otros parásitos y bacterias. En la embarazada, puede haber transmisión congénita de la malaria, especialmente cuando la madre no ha tenido contacto antes con el parásito. En las regiones endémicas esta condición se presenta en baja frecuencia. En los primeros meses de embarazo ocurre aborto y muerte fetal, y al final del embarazo ocurren mortinatos o niños con bajo peso. El síndrome de insuficiencia renal aguda en *P. falciparum* es más frecuente y estos pacientes son considerados como de altísimo riesgo.

Patogenia

La invasión del glóbulo rojo y el desarrollo de la fase asexual eritrocitaria originan los procesos patológicos de la malaria; la sintomatología clásica ocurre al momento de la ruptura de los hematíes, al final de esta esquizogonia; no se conoce exactamente la causa del escalofrío y la fiebre, pero está en relación con los productos vertidos al torrente circulatorio al momento de la ruptura del hematíe (gránulos, hemozoina, restos celulares, etc.), que a su vez actúan sobre los centros del hipotálamo, provocando la excreción de prostaglandinas. La destrucción de los hematíes lleva progresivamente a anemia, que es más grave cuando las condiciones previas del paciente son precarias; sin embargo, el grado de anemia es generalmente más grande de lo esperado por la sola hemólisis de hematíes parasitados y para esto se analizan tres posibilidades:

1. Algún factor tóxico que destruye hematíes no parasitados o un aumento de la eritrofagocitosis en el bazo.
2. Formación de complejos autoanticuerpos-antígeno de los eritrocitos y activación del complemento.
3. Defecto de función de la médula ósea por efecto de algún factor parasitario.

Las observaciones recientes demuestran la actuación conjunta de varios de estos factores. Los eritrocitos parasitados sufren alteraciones importantes, se tornan frágiles y el transporte de oxígeno disminuye, además se hacen rígidos y tienden a adherirse al endotelio vascular; estos cambios son más pronunciados en *P. falciparum*, apareciendo formaciones globulares (knobs) en la superficie del hematíe que permiten la adhesión entre ellos, su agregación con formación de microtrombos que se quedan atrapados en la red capilar; todo esto causa anoxia importante en órganos como

cerebro y riñón. Los cambios a nivel del sistema nervioso central, además de la obstrucción, parecen deberse a una reacción hiperérgica con varios estadios de vásculo-mielopatía; el edema cerebral, generalmente importante, contribuye a las manifestaciones clínicas neurológicas.

A nivel renal *P. falciparum* causa congestión y hemorragias petequiales, tanto en la corteza como en la médula, con depósito de complejos antígeno-anticuerpo y complemento a nivel de la membrana basal.

La esplenomegalia al inicio se debe a una congestión del órgano, pero posteriormente hay un gran depósito de pigmento malárico que da una coloración oscura al bazo. Los cambios son reversibles, pero en la "malaria crónica" hay fibrosis y el órgano se vuelve duro y permanece agrandado. El hígado está tumefacto y luego toma un color oscuro por la presencia del pigmento malárico dentro de las células de Küpffer. Las plaquetas a menudo están disminuidas y de una leucocitosis inicial se pasa a leucopenia con monocitosis. La velocidad de eritrosedimentación se acelera. Hay aumento de urea y creatinina en la sangre y, en caso de disfunción hepática, aumenta la bilirrubinemia, con presencia de bilirrubina y urobilinógeno en la orina. La placenta muestra una gran concentración de elementos parasitarios en la infección por *P. falciparum*, con esquizontes jóvenes y maduros en los espacios intervellosos.

Inmunología

Existe inmunidad o resistencia natural del ser humano que no permite la infección de *Plasmodium* de otras especies animales, como de aves, roedores y primates; los factores que controlan estas infecciones están en relación con composición bioquímica de los glóbulos rojos y es controlada genéticamente.

La invasión y desarrollo del parásito dentro del hematíe humano también está en relación con factores genéticos intrínsecos, como por ejemplo la presencia de receptores adecuados, como en el caso de los portadores del antígeno sanguíneo duffy (Fy a Fyb), cuya ausencia impide la infección con *P. vivax*; los portadores de hemoglobina S son más resistentes a la infección por *P. falciparum* que la población con hemoglobina normal; los eritrocitos con deficiencias de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD) también son más resistentes a la infección. Parece ser que, en el primer caso de la ausencia del grupo duffy, el mero-

zoito no puede invadir el hematíe, en el segundo caso de la hemoglobina S, el merozoito no puede utilizarla y en la deficiencia de G-6PD, los hematíes parasitados son destruidos más rápidamente por el sistema de fagocitosis.

La respuesta inmune adquirida como consecuencia de una infección natural es compleja. Tanto la inmunidad celular, así como la rama humoral, originan respuestas múltiples que dependen de la fase parasitaria; los esporozoitos por su corto período extracelular no estimulan el sistema inmune y así no hay respuesta antiesporozoitos efectiva, de tal manera que futuras reinfecciones si son posibles; la efectividad de protección de anticuerpos antiesporozoitos se la observa cuando se inoculan esporozoitos irradiados, que no pueden penetrar en las células hepáticas, son captados por macrófagos y hay una buena respuesta que protege de futuras inoculaciones. Los estadios intracelulares no son capaces de inducir una respuesta inmunológica y, dentro del hepatocito o hematíe, escapan a la destrucción por cualquier mecanismo inmune. Los merozoitos, mientras alcanzan otros hematíes, son fagocitados por macrófagos y son estimuladores inmunológicos. Tenemos entonces una respuesta celular, cuya efectividad en la defensa contra la infección malárica no está completamente dilucidada y una respuesta humoral con gran producción de anticuerpos.

Los anticuerpos inicialmente son de tipo IgM pero rápidamente aparecen los de tipo IgG, mientras los IgM desaparecen. Como hay una IgG para cada antígeno, la multiplicidad de antígenos de *Plasmodium* origina una respuesta múltiple, con anticuerpos no protectores, sin embargo una fracción de estos anticuerpos tipo IgG son efectivos para neutralizar merozoitos e impedir su entrada en nuevos hematíes y otros que, al fijarse sobre el parásito, facilitan su fagocitosis por la opsonización.

En las áreas endémicas donde la transmisión se mantiene por casi todo el año, las reinfecciones son frecuentes pero la población desarrolla un alto grado de inmunidad pero al mismo tiempo mantiene parásitos viables en pequeña cantidad, en un estado conocido como premunición o inmunidad concomitante.

Los anticuerpos IgG por su capacidad de atravesar la placenta se encuentran en los recién nacidos en las áreas endémicas, confiriendo cierta protección que decae luego de los primeros 6 meses, siendo casi nula al año de edad, quedando expuesto a nuevas infecciones a partir de entonces.

En malaria se ha establecido, además, complicaciones que directamente pueden atribuirse a una base inmunológica, entre estos tenemos la anemia, la nefropatía y el síndrome de esplenomegalia tropical. La anemia es intensa por la destrucción de hematíes parasitados y no parasitados mientras las nefropatías por el depósito de complejos inmunes a nivel renal con activación de complemento. El síndrome de esplenomegalia tropical se presenta en adultos jóvenes y se caracteriza por el gran crecimiento del bazo, también hay hepatomegalia e hipertensión portal; su etiología no está esclarecida, pero la coexistencia de altos niveles de IgM y de anticuerpos antimalaria, lleva a concluir alguna participación de los mismos en la patogenia por algún efecto mitogénico del parásito sobre el tejido esplénico.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico es orientador en la mayor parte de los casos, cuando hay el antecedente epidemiológico de habitar en áreas endémicas; aún una corta visita de horas en las dos semanas previas es orientadora.

El diagnóstico definitivo se fundamenta en el hallazgo del parásito en la sangre periférica; el más fácil procedimiento es puncionar el pulpejo del dedo o el lóbulo de la oreja y preparar una gota gruesa o un frotis delgado, para luego teñirlos y observar los parásitos con sus características morfológicas. El frotis delgado o extendido tiene la ventaja de presentar el conjunto de parásito y glóbulo rojo, pero la búsqueda puede tornarse laboriosa cuando la parasitemia es baja. La gota gruesa es un método de concentración y los parásitos son más fácilmente encontrados, pero el glóbulo rojo es destruido; los servicios nacionales de malaria practican en la misma lámina los dos procedimientos.

1-39	1 - 39 parásitos por 100 campos
½ +	40 - 60 parásitos en 100 campos
+	1 parásito por campo (100 por 100 campos).
++	2 hasta 20 parásitos por campo.
+++	21 hasta 200 parásitos por campo.
++++	Incontables parásitos por campo.

Es necesario cuantificar la infección y por lo tanto es indispensable la buena preparación de la lámina y así los resultados en una gota gruesa pueden reportarse con la observación de lente de

inmersión 100x y la observación promedio de 100 campos microscópicos:

Otros procedimientos como la punción esternal, centrifugación de la sangre, etc., no ofrecen ventaja importante sobre la gota gruesa para encontrar el parásito, además de las dificultades técnicas que presentan. En las áreas endémicas el personal médico y los colaboradores voluntarios deben conocer el procedimiento y tomar la muestra correctamente para enviarla al centro más cercano. No debe esperarse el resultado para iniciar un tratamiento, especialmente en áreas de difícil acceso, pero si debe tomarse primero una muestra y luego iniciar la administración terapéutica.

La detección de anticuerpos antimalaria tiene importancia para estudios epidemiológicos de prevalencia de infección. El método que se ha demostrado más satisfactorio es la inmunofluorescencia con alta sensibilidad y especificidad, mientras que la hemaglutinación indirecta tiene la ventaja de ser más económica y técnicamente más fácil, aunque con menor especificidad y sensibilidad. También se utiliza ELISA y el test de inmuno-precipitación. Los residentes en áreas endémicas presentan generalmente títulos altos de anticuerpos, mientras que una infección fortuita, en un no residente, no dará sino bajos títulos de anticuerpos. Es así como a través de los test serológicos se puede delimitar las áreas endémicas, cambios en los grados de transmisión y el tipo de agente predominante.

Epidemiología.

La transmisión de malaria depende básicamente de condiciones ambientales; aún dentro de las áreas de clima tropical hay grandes áreas sin transmisión; *Plasmodium vivax* se encuentra en el trópico, subtropical y en zonas más templadas, mientras que *P. falciparum* es más tropical, sin excluir su presencia en las otras zonas mencionadas.

La malaria es considerada como una de las enfermedades tropicales mayores y la transmisión ocurre por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*, que se infecta en un ser humano enfermo o portador asintomático; cuando malaria es endémica una proporción de los habitantes son portadores de gametocitos, especialmente en los menores de 5 años. No se conoce la existencia de reservorio animal. La cadena de transmisión se completa con la presencia de individuos susceptibles que reciben el parásito y permiten su desarrollo.

Hay alrededor de 400 especies de *Anopheles*, pero unas 60 han demostrado ser transmisores, sin embargo en cada área existe apenas 3 o 4 especies que pueden servir como vector. Una especie en un lugar puede ser un vector muy importante, mientras que en otro puede no tener ninguna incidencia, esto está en relación con varios factores especialmente la cantidad de mosquitos y su cercanía al domicilio humano (antropofilia).

Los lugares óptimos para que ocurra la transmisión son aquellos con temperaturas no inferiores a 20°C ni superiores a 30°C y la humedad no puede ser menor al 60%, por fuera de estos límites la transmisión disminuye o desaparece, aún con la presencia del *Anopheles*. También tiene gran importancia las condiciones socioeconómicas de la población pues la malaria es enfermedad de países subdesarrollados, con falta de saneamiento ambiental, malas viviendas y pobre nutrición y bajo nivel de educación. La malaria, en las regiones donde existe se presenta generalmente como endémica, es decir, se mantiene la transmisión durante casi todo el año y puede presentar epidemias en estas áreas o en otras no endémicas. Una epidemia o sea el aumento del número de casos esperados puede ser por:

1. Aumento de la susceptibilidad de la población por ejemplo por la llegada de personas no inmunes a las áreas maláricas, como ocurre en las construcciones de carreteras o en la explotación petrolera o agrícola.
2. Aumento de los portadores que infectan a los mosquitos.
3. Mayor contacto del hombre con el mosquito *Anopheles*, principalmente al construir viviendas dentro de las zonas endémicas.
4. Un *Anopheles* en un área determinada se vuelve vector efectivo.
5. Aumento del número de criaderos de anofelinos en áreas habitadas.

Generalmente concurren varios o todos los factores mencionados. Para estimar la situación epidemiológica de una determinada región se utiliza diferentes parámetros como índices de morbilidad, mortalidad, pluviométricas, etc., pero también se determina el 1) Índice esplénico o la proporción de esplenomegalia en la población y 2) El índice parasitario o sea la presencia de parásitos en la población en general.

También debe estudiarse la densidad del mosquito, el número de insectos infectados, la canti-

dad de habitantes, su relación con el domicilio humano y la longevidad del mosquito. En la América tropical el transmisor más importante es *A. darlingi*, pero *A. Aquasalis* es importante en otros sectores. *A. darlingi* crece y se reproduce en amplias colecciones de agua como canales de irrigación, campos irrigados y represas, es antropofílico y se alimenta dentro del domicilio humano. Otros vectores en áreas localizadas son *A. puntimácula*, *A. pseudopuntipecnis*, *A. albatarsis* y *A. albimanus*. El *A. albimanus* es el más importante en el Ecuador.

Tratamiento

Las drogas antimaláricas pueden ser utilizadas con tres finalidades: profiláctica, terapéutica (curativo), impedir la transmisión. Para el tratamiento de malaria debe observarse el tipo de parásito, la fase del ciclo evolutivo y la droga a utilizarse. Las drogas antimaláricas tienen diversos puntos de acción, así las drogas esquizonticidas tisulares actúan sobre las fase hepática y las esquizonticidas eritrocitaria sobre la fase en el glóbulo rojo, mientras que las gametocitocidas sobre los gametocitos.

La curación clínica de la malaria se consigue con las drogas esquizonticidas eritrocitarias, pues suprimen esta parte del ciclo evolutivo que es el causante del escalofrío, fiebre y sudoración; en el caso de *P. falciparum* es suficiente actuar en este nivel para alcanzar la curación total; en *P. vivax* y *P. ovale* es obligatorio el uso de drogas esquizonticidas tisulares para eliminar los merozoitos hepáticos remanentes y los hipnozoitos, causantes de las recaídas.

Uso profiláctico: En este aspecto se trata de la administración de drogas que impidan la infección, aunque realmente lo que impiden es la presentación de los síntomas pues ninguna droga actúa sobre los esporozoitos, pero si las hay que actúan sobre las fases hepáticas tempranas e impiden la liberación de merozoitos al torrente circulatorio. Se utiliza 300 mg de cloroquina base una vez por semana (niños 5 mg/kg), desde 1 o 2 semanas antes de ingresar al área palúdica hasta 2 semanas después de salir de ella. También la combinación de sulfadoxina 1.500 mg y pirimetamina 75 mg (Fansidar) una vez por semana (3 tabletas para adulto), menores de 60 kg 2 tabletas, desde una semana antes de entrar a la zona endémica. Nunca será demasiado insistir que la mejor profilaxis será impedir la picadura del mosquito. La quimioprofilaxis es administrada sólo para los visitantes del área endémica, más no para los residentes permanentes.

Uso terapéutico: su utilidad para detener el ataque agudo ya fue mencionado, eliminan los síntomas del acceso palúdico, y entre las más importantes tenemos: cloroquina, mefloquina, amodiaquina, sulfadoxina/pirimetamina, quinina, artemisinina. En las especies que producen recaídas la cura radical se obtiene con la administración de drogas que actúan sobre la fase exoeritrocitaria o hepática, en la que se destaca la primaquina.

Uso para impedir la transmisión: Son las drogas gametocitocidas, bien sea destruyendo los gametocitos en sangre periférica o impidiendo la fase esporogónica, al actuar en el estómago del mosquito cuando los parásitos son liberados del glóbulo rojo. Las más importantes son la cloroquina y la pirimetamina

Drogas más importantes

Las drogas más importantes en el tratamiento de la malaria son cloroquina y primaquina. También muy útiles, pero con indicaciones más precisas, tenemos quinina, sulfonamidas, piremamina y artimisinina.

1. La cloroquina pertenece al grupo de las 4-aminoquinoleinas y es la más utilizada contra las formas eritrocitarias, es decir es esquizonticida, y también tiene acción importante sobre los gametocitos de *P. vivax*. Se administra en forma de tabletas (cada tableta tiene 150 mg de base) 600 mg el primer día, 450 mg el segundo día y 450 mg el tercer día. En algunos casos puede ser necesario administrar hasta los 4 o 6 días en *P. falciparum*. En niños se dosifica 10 mg/kg de peso el primer día y los otros dos días a 7,5 mg /kg.
2. La primaquina pertenece a las 8 aminoquinoleinas y previene las recaídas en *P. vivax* por su acción sobre las formas exoeritrocitarias en el hígado; prácticamente no tiene acción sobre las formas eritrocitarias y por lo tanto no se la puede utilizar sola en el tratamiento, sino siempre asociada a la cloroquina. Se administra 15 mg diarios con el esquema inicial de cloroquina y continuar hasta completar 14 días; en el Ecuador se está utilizando Primaquina por 7 días a 30 mg diarios (0,50 mg x kg), para mejorar la adherencia al tratamiento. (Ver anexo). En niños se administra 0,25 o 0,50 mg/kg.
3. La quinina es extraída de la corteza del árbol de la quinua, y durante mucho tiempo

fue la única cura contra la malaria. Su uso fue prácticamente abandonado con el advenimiento de nuevas drogas, menos tóxicas, pero actualmente su utilización ha vuelto, especialmente en los casos producidos por *P. falciparum* resistente a la cloroquina. En el coma malárico se utiliza 600 mg por dosis, hasta 3 dosis con intervalo de 8 horas, por goteo lento, diluido en solución dextrosada al 5% en agua (300 ml y pasar en dos horas). En niños 10 mg/kg de peso.

4. Las sulfonas y sulfamidas actúan por competición del ácido paraminobenzoico (PABA) en el metabolismo celular; su acción es potencializada por un antifolato como la pirimetamina. La sulfona más utilizada es la sulfadoxina en combinación con pirimetamina en proporción 20:1 (Fansidar); por su prolongada vida media es suficiente la administración oral de 1.500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina (adultos 3 tabletas) una sola dosis. La utilización de esta presentación está indicada en los casos de malaria resistente a la cloroquina; no deben ser administrados indiscriminadamente y sólo por cortos períodos de tiempo. Actualmente ya se han detectado cepas de *P. falciparum* resistentes a estos fármacos.

Otras drogas: La aparición creciente de cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, y ahora incluso al Fansidar, ha obligado a la incesante búsqueda de nuevos fármacos. Entre los que tenemos:

- La mefloquina, con estructura química muy parecida a la quinina. La dosis curativa es de 15 a 25 mg/kg de peso con pocos efectos colaterales; su uso indiscriminado a nivel de población puede originar cepas resistentes a mefloquina.
- La amodiaquina, muy parecida estructuralmente a la cloroquina, y en dosis superiores a las habituales puede curar algunas infecciones por *P. falciparum* resistente a la cloroquina.
- El Qinghaosu (artemisinina) es el principio activo de una planta medicinal china y tiene una buena acción contra *P. falciparum* resistente a la cloroquina. Impide la síntesis de proteínas del parásito, atacando la estructura de la membrana plasmática. Actualmente se cuenta con el artesunato, el artemeter y otros deriva-

dos como la dihidroartemisinina. El artesunato se inicia con 200 mg (2 tabletas) y después de 12 horas 100 mg, se continúa con esta dosis hasta el cuarto día; en niños es 1,6 mg/kg y la primera dosis es el doble. Se recomienda su uso en combinación con otros antimaláricos para potencializar su acción y además evitar la aparición de resistencia. En el Ecuador se está utilizando combinación de artemeter + lumefantrina para *P. falciparum* no complicado.

Resistencia de *P. falciparum* a los antimaláricos: La respuesta parasitológica a un antimalárico se basa en el cambio de la densidad parasitaria a una dosis estándar, densidad medida por examen de gota gruesa de control, que se tomarán los días 2, 3, 7 y 14, y 21 y 28 para los estudios de 28 días, así como cualquier otro día en que el paciente presente fiebre. La respuesta parasitológica se categoriza empleando el siguiente esquema, tomando como día 0 el día de la toma del medicamento:

- RIII: densidad parasitaria el día 2 superior al menos en 25% de la densidad del día 0.
- RII: gota gruesa positiva el día 2 con densidad parasitaria menor al 25% de la densidad del día 0 y gota gruesa positiva el día 7.
- RI temprana: gota gruesa negativa el día 2 y gota gruesa positiva en cualquier día entre los días 3 y 14.
- Sensible / RI tardía: gota gruesa negativa el día 2 o densidad parasitaria que es menor al 25% de la densidad del día 0 y gotas gruesas negativas en cada examen de seguimiento entre los días 7 y 14 o 28, dependiendo de la duración del estudio. Las cepas sensibles se distinguirán de una RI tardía por la ausencia de parasitemia en las visitas de seguimiento de los días 21 y 28.

Resultados clínicos

estos se basan en los cambios de la condición clínica del paciente como respuesta a una dosis estándar de un medicamento antimalárico.

Fracaso terapéutico precoz (FTP):

- Desarrollo de signos de peligro o malaria grave los días 1 – 3 en presencia de parasitemia.
- Densidad parasitaria del día 2 mayor que la densidad parasitaria del día 0.

- Densidad parasitaria del día 3 mayor en un 25% de la densidad parasitaria del día 0.
- Fracaso terapéutico tardío (FTT):
- Desarrollo de signos de peligro o malaria grave el día 4 o posteriormente, con presencia de parasitemia, sin haber tenido previamente los criterios de FTP.
- Aparición de parasitemia después de haberla eliminado sin haber tenido el criterio anterior de FTT.

Respuesta clínica adecuada (RCA)

- Ausencia de parasitemia el día 14, 21 y 28 para las pruebas de 28 días, sin haber reunido previamente criterios de FT

Definición de la malaria grave *Plasmodium falciparum*: se define como malaria grave, todo paciente que tenga formas asexuadas de *P. falciparum* y con manifestaciones clínicas potencialmente mortales, tales como: 1) Hiperparasitemia, anemia grave, hemorragias, ictericia, 2) Cualquier disfunción cerebral, hipoglucemia, hipertermia, 3) Alteraciones de la concentración de líquidos y electrolitos, insuficiencia renal, 4) Afecciones agravantes o relacionadas, edema agudo de pulmón, vómitos.

Errores comunes en el manejo clínico de la malaria grave

1. Diagnóstico equivocado.
2. Juicio erróneo de la gravedad.
3. Problemas técnicos en el diagnóstico.
4. Omisión del diagnóstico de afecciones relacionadas o agravantes.
5. Omisión del diagnóstico de hipoglucemia.
6. Errores de sustitución de líquidos y electrolitos.
7. Problemas del cuidado de los pacientes.

Esquemas terapéuticos más útiles.

Los esquemas terapéuticos se presentan en los cuadros del Ministerio de Salud Pública al final del capítulo.

Prevención

Múltiples son las medidas que pueden implantarse para el control de la malaria; el término erradicación, aún conservado en varias entidades de lucha, es por hoy una lejana realidad. De acuerdo al ciclo evolutivo se puede actuar con efectividad

en diversos puntos, que pueden agruparse en tres categorías:

- Eliminando el parásito *Plasmodium*.
- Controlando el vector *Anopheles*.
- Previniendo la infección en el huésped susceptible: protección de las personas de la picadura del mosquito. La vacuna es todavía una posibilidad en desarrollo.

Eliminación del parásito *Plasmodium*: el tratamiento masivo para eliminar los portadores de toda la población de las áreas hiperendémicas técnicamente es posible y, de manera más específica, hacer que los gametocitos no sean viables cuando pasen al mosquito; de esta manera el *Anopheles* no se puede infectar cuando se alimente sobre el hombre y se conseguiría el estado de anofelismo sin malaria. Se administra Cloroquina 300 mg por persona a todos los habitantes, de manera periódica. El procedimiento es costoso y difícil de llevarlo a la práctica por múltiples razones; en algún momento se utilizó la sal de cocina con cloroquina (sal cloroquinada) sin mayores resultados

Control del vector: sin considerarse como medida exclusiva, continúa siendo el punto más débil de la cadena biológica; se puede actuar en cada una de las fases: de huevo (eliminando los sitios de postura), de larvas (drenajes de criaderos, peces larvíferos, petrolización, etc), de adultos (insecticidas).

La utilización del rociado interno de la casa con DDT produjo un descenso marcado del paludismo entre los años 50 y 60; el fundamento es simple, pues el mosquito una vez repleto de sangre busca posarse en lugares cercanos como la pared más próxima, en su parte baja, lugar donde se encuentra con el insecticida, de esta manera el *Anopheles* recién alimentado y potencialmente infectado muere y no continúa con la propagación. Actualmente el problema consiste en la resistencia desarrollada por el insecto al DDT, además de otros problemas como los cambios de hábitos y costumbres de los habitantes de las zonas rurales luego del desarrollo tecnológico (televisión, etc.). La utilización de otros insecticidas conlleva numerosos inconvenientes como el de ser más caros, más tóxicos y no tener la prolongada acción residual del DDT.

Otra medida aconsejada es la eliminación por drenaje de los criaderos de mosquitos, situación muy costosa y difícilmente se puede llevar a la práctica, excepto en criaderos muy localizados. Las

larvas de los mosquitos se pueden destruir con la petrolización de las aguas o de manera biológica sembrando peces que se alimentan de larvas. La extensión de los criaderos naturales impide que estas medidas tengan toda la efectividad técnica que propugnan.

Prevención en el huésped susceptible: La administración de drogas, periódicamente, para evitar que el *Plasmodium* se desarrolle es una medida práctica desde el punto de vista de pro-

tección individual, como el caso de personas que entran en el área palúdica pero no permanecen en ella, mas no es útil en las comunidades que viven en las áreas endémicas. Las medidas que evitan la picadura del insecto como uso de repelentes y toldos deben ser usadas de manera permanente así como la protección de las casas con telas metálicas y mallas. Actualmente se distribuye toldos impregnados con insecticida (permetrina) que no sólo evita la picadura sino que mata el mosquito.

Manifestaciones y complicaciones graves de la malaria falciparum y su tratamiento inmediato

ADMINISTRAR INMEDIATAMENTE CLOROQUINA O QUININA

Manifestación/complicación	Tratamiento inmediato
Coma (malaria cerebral)	Mantener las vías respiratorias permeables. Decúbito lateral. Excluir otras causas de coma (meningitis bacteriana).
1. Convulsiones	Administrar anticonvulsivantes.
2. Hiperpirexia	Baño de esponja, inyección de dipirona.
3. Anemia grave (hematocrito < 20%) Hemorragia y coagulopatía	Transfundir sangre completa o glóbulos rojos empaquetados. Sangre fresca.
4. Hemoglobinuria	Alcalinizar la orina.
5. Edema pulmonar agudo	Posición semisentada, administre O ₂ y diuréticos, restricción de líquidos I.V.
6. Insuficiencia renal aguda	Excluir deshidratación y NTA. Balance hídrico estricto. Diálisis peritoneal o hemodiálisis.
7. Acidosis metabólica	Descartar hipoglucemia, hipovolemia y septicemia gramnegativa. Administrar O ₂ .
8. Hipoglicemia	Administrar dextrosa al 50% y continúe con dextrosa al 5%.
9. Septicemia gramnegativa ("malaria álgida")	Administrar antibióticos específicos corregir las alteraciones hemodinámicas.
10. Neumonía por aspiración	Antibióticos terapia específica, cambio de posición, fisioterapia y O ₂ .

Vacuna antimalárica

El *Plasmodium* es muy complejo en su estructura antigénica (proteica), tanto en la misma fase morfológica como en las distintas fases del ciclo evolutivo y el sistema inmune se enfrenta a una gran diversidad de componentes antigénicos. Algunos antígenos son comunes a todos los estadios evolutivos, pero otros son específicos de determinada forma evolutiva y muchos son especie-específicos; así el sistema inmune responde a cada componente antigénico y la respuesta total es la producción de anticuerpos, la mayoría de los cuales no tiene nada que ver con la protección por

cuanto se ligan a sectores antigénicos no vitales del parásito. Además debemos indicar la rápida variación antigénica, de tal manera que cuando los anticuerpos se presentan el antígeno que los originó ya desapareció. Sólo unos cuantos anticuerpos otorgan protección efectiva. Por esta razón las vacunaciones con el parásito especialmente con esporozoitos irradiados atenuados o muertos dieron resultados variables y este procedimiento está abandonado.

Actualmente se intenta obtener los determinantes antigénicos de partes vitales del parásito lo que redundaría en una respuesta protectora.

Gracias a la ingeniería genética se identifican los genes que codifican ese determinante antigénico, se lo introduce en una bacteria, por ejemplo *Escherichia coli* que producirá grandes cantidades del antígeno, que permite el análisis de la molécula y sintetizarla, y el último paso es vacunar a personas con este péptido y observar si inducen una producción satisfactoria de anticuerpos.

El avance más importante y promisorio en este campo es la identificación de una proteína protectora que rodea el esporozoito, llamada proteína circumsporozoito (CS), identificada en este estadio en varios Plasmodios, entre ellos los parásitos humanos *P. vivax* y *P. falciparum*. Esta proteína es muy importante para la penetración del parásito en la célula hepática y su bloqueo por un anticuerpo inhibe esta invasión; el gen que codifica la formación de la proteína CS ya ha sido clonado y la proteína ha sido sintetizada.

Otras proteínas, identificadas en estadios como los esquizontes y merozoitos, también son objeto de estudio en su poder inmunogénico y utilización como vacuna. Es interesante la posibilidad de desarrollar una vacuna contra los gametocitos, cuyos anticuerpos actuarían a nivel del estómago del mosquito, cuando los gametos se despojan de la cubierta protectora del glóbulo rojo, impidiendo la formación del cigoto y la continuación del ciclo esporogónico.

La producción de una vacuna simple, inocua y efectiva contra la malaria es ahora, una real posibilidad gracias a la ingeniería genética y la biología molecular. Aún faltan aspectos importantes que tardarán algunos años, pero parece que el camino a seguir está establecido.

El control de malaria en el Ecuador

El control del paludismo en el Ecuador es ejercido por el Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM), quien lleva los datos estadísticos correspondientes y efectúa los diagnósticos, distribuye el tratamiento, realiza todas las actividades de rociado y otras acciones de control. Según sus datos, hasta 1980 se observa que *P. vivax* y *P. falciparum* son las especies presentes en todo el territorio, incluyendo la región amazónica; *P. malariae* identificada por Alvarez J. en la tesis doctoral de Montalván J., se lo encuentra muy rara vez.

Tomando como inicio el año 1957, la malaria se mantuvo a niveles bajos de incidencia y sólo en algunos lugares localizados, no sobrepasando el

índice de 2.0 por mil hasta 1968; hasta esa época el mantenimiento del control, especialmente el rociado domiciliario era presente y constante, momento que disminuyó y hubo un violento repunte de 1968 y 1969, con índices de 12.6 y 16 respectivamente; la reanudación efectiva del rociado permitió volver a los índices primeramente nombrados, hasta 1982.

En 1982 el país sufrió el evento climatológico conocido como el fenómeno el Niño, más intenso de los últimos tiempos, con grandes inundaciones y lluvias continuas por más de 15 meses, con destrucción de caminos y carreteras y aislamiento de poblaciones; en consecuencia hubo un aumento de los criaderos de mosquito y migración de la población. Las actividades de rociado disminuyeron y el control se hizo difícil por las condiciones climáticas; a partir de 1983 los índices de incidencia demuestran un repunte brusco, llegando a 14.9 por mil en 1984 hasta 1989, con ligera tendencia a disminuir. Durante este período el número de casos alcanzó la cifra record de 78.599 en 1984.

Evolución epidemiológica de la malaria en el Ecuador: período 1996-2002

La influencia de la corriente fría de Humboldt desde el sur y la corriente cálida del Niño, con sus variaciones estacionales, que viene desde el norte y se desvía al occidente a la altura de cabo Pasado en la Provincia de Manabí, dividen a la costa ecuatoriana en dos regiones climáticas diferentes: la del norte cálida y húmeda, montañosa, con precipitaciones pluviales durante todo el año y la del sur, con estaciones marcadas seca (verano) y la lluviosa, mal llamada invierno. La primera comprende la provincia de Esmeraldas, parte norte de Manabí y norte de la cuenca del Guayas, y por su régimen permanente de lluvias hay condiciones favorables para la proliferación de vectores y transmisión de la malaria durante todo el año. Los fenómenos el Niño, cuando se presentan y de acuerdo con su intensidad, cambian totalmente el sistema estacional desapareciendo o acortándose el período seco o de verano.

El área malárica comprende esta región costa, también la región amazónica y los valles subtropicales de las vertientes hidrográficas del Pacífico y Amazonas; que abarca 175.462 Km² y una población de más de 7.500.000 habitantes. Las condiciones en que se produce la transmisión palúdica están íntimamente relacionadas con las características de las diferentes regiones geográficas, sus variaciones en su altitud, vegetación, clima, etc., que

influyen en la biología de los vectores y la fase sexual de los parásitos. En el Ecuador se han registrado como factores coadyuvantes de la transmisión de la malaria: ampliación de la frontera agrícola que modifica el entorno medioambiental, viviendas inadecuadas y desprotegidas, movimientos migratorios internos y fronterizos, factores operativos (difícil acceso a los servicios de salud, disminución y deficiente asistencia técnica a la red de colaboradores voluntarios), limitados recursos económicos asignados al sector salud, ocurrencia de fenómenos climáticos desfavorables cada vez más frecuentes y adversos. Además, la forma de vida y actividades de la población; de ahí que su conocimiento debe ser parte fundamental de los estudios epidemiológicos; y servir como base primaria de los procesos de estratificación.

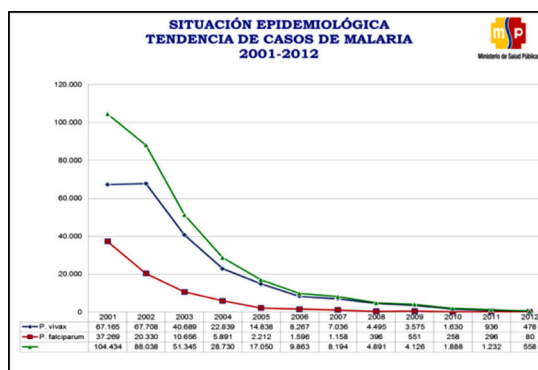
Las especies consideradas como vectores de malaria son las siguientes: en la costa predomina el *A. albimanus* y *A. punctimacula* y en lugares determinados como la ciudad de Esmeraldas el *A. pseudopunctipennis*, responsable de la transmisión en las urbanizaciones que están en las márgenes de las quebradas Santas Vainas y Nuevos Horizontes en donde proliferan en aguas servidas, características que no corresponde a esta especie; también se lo encuentra en la cuenca hidrográfica del río Portoviejo. En la región Amazónica existen *A. oswaldoi*, *A. nuneztovari*, *A. trinkae*, *A. triannulatus* y *A. rangeli*. En los valles subtropicales hay el predominio de *A. pseudopunctipennis*; en la provincia de Loja, en el cantón Macará, en arrozales encontramos *A. albimanus* en alta densidad.

De los datos estadísticos presentados se deduce: en el año 1984 el incremento de casos es por *P. vivax*; *P. falciparum* representa menos de la cuarta parte del total de casos (20%); hay alto nivel de transmisión: índice de láminas positivas (ILP) 19.2%. En 1993, se registra un menor número de casos de malaria; sube considerablemente *P. falciparum* al 46.2%; el área más afectada fue la provincia de Manabí, especialmente las localidades de la cuenca del río Portoviejo, incluyendo la ciudad del mismo nombre, *P. falciparum* llegó al 91.0% de positividad y a nivel provincial 71,0%. En la provincia del Guayas se registraron 20 defunciones por malaria. En 1999 la reducción fue notoria gracias a los esfuerzos de control.

Un nuevo evento de el Niño, 1997-1998, condujo a un incremento marcado de casos, que en el año 2000 alcanza el máximo de 104.597 casos, el 90% en la costa, con casi el 50% por *P. falciparum*.

Control a partir de 2002

Las actividades de prevención y control de la malaria están enmarcadas en los lineamientos de la iniciativa "Lucha Global contra la malaria" propuesta por OMS en 1992, y de la estrategia Roll Back malaria de 1999, así como de la adhesión a las metas del milenio propuestas por la ONU en el 2005, que incluyen las áreas estratégicas de 1) vigilancia epidemiológica 2) vigilancia entomológica, 3) investigación operativa y 4) promoción de la salud.



En Ecuador, para el año 2000 se estableció que la población en riesgo era de 10.000.000 de los casi 14.000.000 de la población total, con 106.641 casos diagnosticados en 2001. Esta cifra se redujo a 4.129 en el 2009 y en el 2012 a 558 casos. Para este descenso significativo intervinieron algunas organizaciones desde la misma estrategia Roll Back malaria, en la cual hubo flujo de recursos económicos. Asimismo, desde el 2001, la producción de conocimientos en el control de malaria se ha dinamizado significativamente con la creación de la Red de Vigilancia (RAVREDA-AMI), desarrollada por OPS/USAID, orientada a evaluar la eficacia de los tratamientos antimaláricos; esto condujo al cambio de los esquemas terapéuticos que permitió mejorar significativamente el control del *P. falciparum* y reducir el riesgo de casos graves y mortalidad por malaria.

Además, desde el 2005 al 2008 se ejecutó el "Proyecto de control de la malaria en las fronteras de los Países Andinos, un enfoque comunitario", PAMAFRO, a través del Organismo Andino de Salud, el mismo que actuó en estrecha coordinación con el SNEM en las provincias fronterizas, logrando importantes logros en el control de la transmisión en las zonas de intervención. Desde el año 2009 se ejecuta el control de la malaria con apoyo del FONDO GLOBAL, organismo internacional que contribuye igualmente con otros programas como tuberculosis y VIH sida. El mismo apoya al progra-

ma de control en las provincias que aun reportan casos integrando el diagnóstico y tratamiento a los servicios de salud del MSP.

Estrategia Global de control

Destinada únicamente al control de la enfermedad teniendo como clave la movilización o participación comunitaria para la detección, diagnóstico y tratamiento en las unidades de atención primaria ubicadas en las zonas de riesgo. Así, los casos febriles acuden al laboratorio, o los promotores de salud lo detectan en su casa y toman la muestra, se realiza el diagnóstico temprano por medio de la gota gruesa (estándar de oro); es necesario personal entrenado en microscopía, en los sitios estratégicos y el equipamiento suficiente; así puede diagnosticarse dentro de los primeros 3 a 5 días de iniciado el cuadro, antes de que se produzcan los gametocitos. De inmediato se inicia el tratamiento oportuno y adecuado, gratuito y vigilado en su cumplimiento; la eliminación de los parásitos termina con los síntomas y el abandono del tratamiento es un riesgo que debe reducirse al mínimo; además permite la aplicación de medidas selectivas, es decir de

acuerdo a las condiciones del lugar donde hubo la transmisión.

Esta estrategia permite mejor detección y control de brotes o epidemias, pues la intervención inmediata en el sitio donde ocurrió la transmisión, con actividades locales y participación comunitaria consigue cercar el lugar; estas acciones, las más utilizadas, se concentran en la fumigación de interiores con insecticidas de acción residual y la distribución de mosquiteros impregnados con permetrina; los moradores eliminan los lugares cercanos y factibles de cría de mosquitos como cortando la maleza y eliminando el agua estancada y la limpieza del peridomicilio, entre otras acciones. La eliminación rápida del parásito minimiza el riesgo de desarrollar malaria resistente y, como no ha habido producción de gametocitos la reducción en la posibilidad de transmisión es alta pues los mosquitos no tienen fuente de infección. Además, en esta estrategia global hay componentes de evaluación de la respuesta.

El Ecuador en los años 2007, 2008 y 2010 ha sido reconocido como “Campeón en la lucha contra la malaria” por la Organización Mundial de la Salud.




MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
SNEM
2012
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIPALUDICO
TRATAMIENTO RADICAL DE INFECCIONES A *P. vivax*

ESQUEMA #1

GRUPOS DE EDAD	CLOROQUINA (3 DIAS)			PRIMAQUINA (7 DIAS)		
	1er. DIA	2do. DIA	3er. DIA	1er. DIA	2do. DIA	3er. al 7mo. DIA
MENORES DE 6 MESES	1/4	1/4	1/4	---	---	---
DE 6 A 11 MESES	1/2	1/2	1/2	1 Inf.	1 Inf.	1 Inf.
DE 1 A 2 AÑOS	1	1/2	1/2	1 Inf.	1 Inf.	1 Inf.
DE 3 A 6 AÑOS	1	1	1	2 Inf.	2 Inf.	2 Inf.
DE 7 A 11 AÑOS	2	1 1/2	1 1/2	3 Inf.	3 Inf.	3 Inf.
DE 12 A 14 AÑOS	3	2	2	2 Ad.	2 Ad.	2 Ad.
DE 15 O MAS AÑOS	4	3	3	2 Ad.	2 Ad.	2 Ad.

DOSIS CLOROQUINA BASE:
 1er. DIA 10 mg./kg./PESO
 2do. DIA 7,5 mg./kg./PESO
 3er. DIA 7,5 mg./kg./PESO

DOSIS PRIMAQUINA:
 0,50 mg./kg./PESO/ DIA/7 DIAS

PRESENTACIÓN:
 Cloroquina Tabletas 150 mg.
 Primaquina Adultos Tabl. 15 mg.
 Primaquina Infantil Tabl. 7,5 mg.

TRATAMIENTO PARA MALARIA NO COMPLICADA POR *P. falciparum*

ESQUEMA # 2


ARTEMETER+LUMEFANTRINA		Número de tabletas y tiempo aproximado de dosificación					
Edad En años	Peso en Kg.	0H00	8H00	24H00	36H00	48H00	60H00
< 3 ←→ 5 - 14		1	1	1	1	1	1
3 a 8 ←→ 15 - 24		2	2	2	2	2	2
9 a 14 ←→ 25 - 34		3	3	3	3	3	3
> 14 ←→ > 34		4	4	4	4	4	4

El regimen puede ser expresado de manera más simple para un uso fácil del programa por niveles de la siguiente manera:
 *La segunda dosis del primer día puede administrarse en cualquier momento entre 8 y 12 horas después de la primera dosis.
 *La dosificación en el segundo y tercer día se la administrará dos veces (AM y PM - mañana y tarde).

PRESENTACION:
 Tabletass: Artemeter: 20mg + Lumefantrine 120mg.

CONTRAINDICACIONES:

No usar en embarazadas, menores de 6 meses o pacientes con malaria complicada.


MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
SNEM
2012
TRATAMIENTO DE *P. falciparum* CON QUININA PARA CASOS COMPLICADOS

ESQUEMA #3

GRUPOS DE EDAD	DOSIFICACION DE QUININA	
	PESO KG.	MG./BASE
De 1 a 3 años	10 - 14	90
De 4 a 6 años	15 - 16	130
De 7 a 10 años	20 - 29	200
De 11 a 15 años	30 - 40	300
De 16 o más años	50	600

DOSIS:
 10 mg/kg./ peso - diluida 300cc de Dextrosa al 5%.
 Maximo 3 dosis con intervalo de 8 horas.

PRESENTACIÓN:
 Ampollas Biclorhidrato de Quinina 2 ml. =600mg.

MALARIA - CASOS ESPECIALES

En malaria por *P falciparum* en **EMBARAZADAS** utilizar: Quinina Oral 10mg/kg/en tres tomas x 7 días + Clindamicina Oral 10mg/kg cada/12 horas por 5 días.
Menores de 6 meses: Quinina Oral 8 mg/kg/c/8h x 7 días + Clindamicina Oral x 5 días (10 - 20mg/kg/día).
PRESENTACION: Frasco x 80 ml. Cada 5 ml. equivalen a 75 mg. de Clindamicina Base

TRATAMIENTO DE INFECCIONES A *P. vivax* (EMBARAZADAS)

MEDICAMENTO	Semana 1			Semanas seguimiento
	1er DIA	2do DIA	3er DIA	de 2da. a 40sm. (9º mes)
CLOROQUINA	10mg/kg	7,5mg/kg	7,5mg/kg	2 tab/semana

Una vez concluida la gestacion se puede optar por suspender la lactación y administrar Primaquina o continuar con el tratamiento supresivo hasta la semana 16 post-parto, y luego administrar Primaquina según tabla ESQUEMA Nº 1.

CONTRAINDICACIONES DE PRIMAQUINA

No usar en menores de 6 meses, embarazadas, enfermedades hepáticas, renales o medulares severas.

TOXOPLASMOSIS

Telmo Fernández Ronquillo ■

La Toxoplasmosis es la infección por *Toxoplasma gondii* del ser humano, otros mamíferos y aves. Se transmite por ooquistes excretados en las heces del gato y por la ingestión de quistes tisulares en carnes mal cocidas. La infección natural adquirida tiene, por lo regular, curso benigno y curación espontánea, pero puede ser grave cuando un niño la adquiere por vía congénita con daños especialmente neurológicos.

Datos históricos

T. gondii fue observado por primera vez en 1908 por Splendore, en Brasil, como "corpúsculos parasitarios" y reportado como un nuevo protozoo parásito del conejo pero no lo identificó ni ensayó una ubicación taxonómica. En este mismo año, Nicolle y Manceaux lo aíslan de un pequeño roedor el *Ctenodactyllus gundi*, del África y por su forma de arco lo denominan Toxoplasma. Hasta 1937, se lo había aislado, de diversas especies animales, considerándose cada una como especies diferentes: *T. aviar*, *T. hominis*, *T. alencari*, *T. bahiensis*, *T. brumpti*, *T. colubri*, *T. gondii*, *T. hammondi*, *T. pardalis*, *T. ranae* y *T. serpai*, etc., en este año, Sabin y Olitsky comprobaron que eran una sola especie al realizar la transmisión cruzada.

En 1937 Wolff y Cowen encontraron el primer caso en humanos y los mismos autores, en 1939, diagnosticaron en vida el segundo caso. Los dos casos correspondían a recién nacidos con diagnóstico de encefalitis, en la actualidad sabemos es infección congénita, describiendo en la autopsia, "corpúsculos" que ellos los catalogaron como *Encephalitozoon hominis*, que Sabin corrigió al reconocer que eran similares a los que él estaba estudiando en animales. En 1940, se reporta el primer caso de toxoplasmosis adquirida del adulto en una manifestación generalizada grave. A partir de estas descripciones se practicaron varios trabajos retrospectivos, de historias clínicas y muestras anátomo-patológicas, en especial de recién nacidos, descubriéndose que la toxoplasmosis era frecuente y además había la fuerte sospecha de su transmisión congénita.

A partir de 1950, con las pruebas serológicas, se estableció que *T. gondii* es capaz de producir infección inaparente, como en los casos de las

madres asintomáticas que tienen hijos con enfermedad congénita. Se destaca la descripción hecha por Siim sobre adenopatías, de evolución benigna, oligo sintomáticas, similares a mononucleosis infecciosa, que en la actualidad se reconoce como la forma más frecuente de presentación de toxoplasmosis adquirida. También se identificaron los problemas oculares como coriorretinitis, iridociclitis, que hoy se conocen que son manifestaciones tardías de toxoplasmosis congénita. Los avances en epidemiología eran más lentos y en 1970, Hutchison definió la transmisión al descubrir los ooquistes como producto de reproducción sexual, en las heces del gato. El parásito fue clasificado como un coccidio.

Con la epidemia del SIDA la toxoplasmosis ha adquirido gran importancia por las graves presentaciones clínicas en estos pacientes.

El parásito

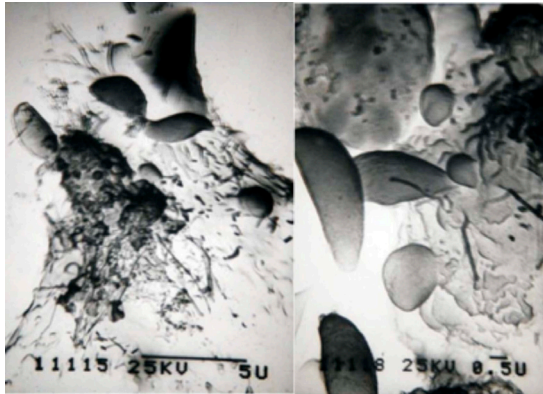
T. gondii tiene dos estadios asexuales: trofozoitos y quistes (tisulares) y uno sexuado: ooquistes.

Trofozoitos: En un examen en fresco, sin tinción, *T. gondii* tiene la forma de semiluna o arco (toxón), con un extremo más agudo y el posterior redondeado, mide de 2 a 7 μm de largo por 1 a 3 μm en su parte más ancha, no se ve ninguna estructura como flagelos o cilios, así como tampoco ningún movimiento. Con las tinciones habituales, como giemsa, se observa un núcleo excéntrico, más próximo al polo más ancho. En el citoplasma de macrófagos son numerosos, tienen la misma forma, aunque un poco más pequeños.

Microscopia electrónica

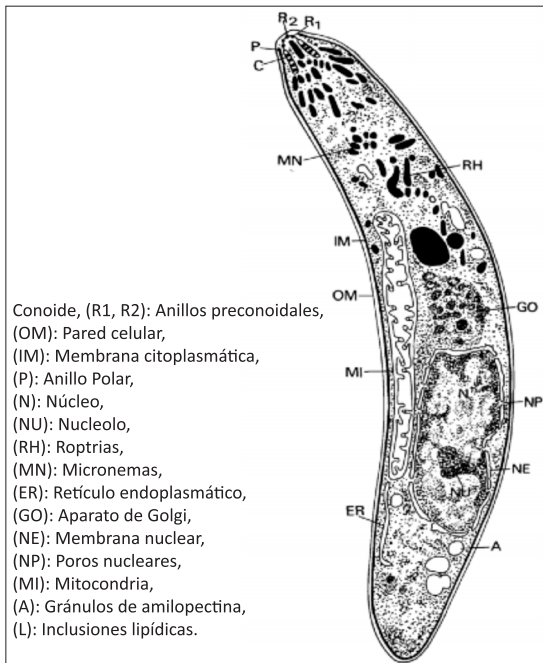
La microscopia electrónica, tanto la de barrido como de transmisión, ha permitido conocer mejor la biología de *T. gondii*, en base a la estructura interna, que tiene las características comunes de los coccidios: el conoide, que parte del extremo más agudo hacia el interior, de los toxonemas que se originan en él y las roptrias u organelas secretoras, todo este conjunto es el sitio de penetración a la célula. En el citoplasma se encuentran las mitocondrias, aparato de Golgi, granulaciones varias y en el núcleo, un nucléolo. En la superficie de la

membrana, observamos las nervaduras radiales que atraviesan toda la longitud del cuerpo.



■ *Toxoplasma gondii* en proceso de invasión de macrófagos, obtenidos de líquido ascítico de ratón (x 15.000 A). Microscopía electrónica de barrido.

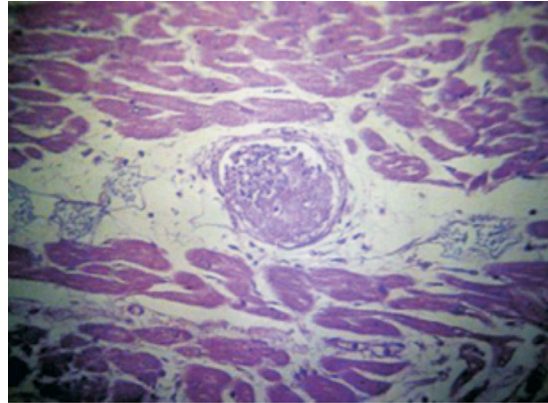
La estructura que cabe destacar es el conoide, pues con su forma de cono truncado de 0,1 a 0,25 μ de diámetro y de 0,2 a 0,3 μ de profundidad. El *T. gondii*, al entrar en contacto con una célula, este efectúa movimientos diversos de extensión o retracción, rotación, etc., fijándose en la membrana celular y por secreciones líticas de las roptrias penetra en la célula.



Original: E.Schlotysek y P.Overdulve.1988

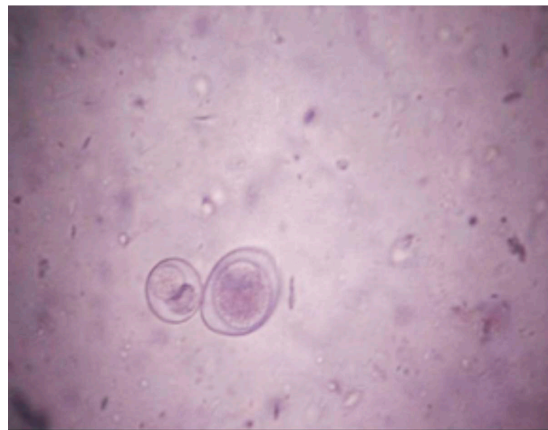
Quistes: denominados también quistes tisulares se desarrollan dentro de las células y se presentan más comúnmente a nivel del músculo esquelético, cardíaco y cerebro, aunque pueden existir en cualquier órgano y contienen centenares

o miles de trofozoitos. Miden de 10 a 100 μ m de diámetro y tienen membrana propia.



■ Quiste tisular de *T. gondii* (He) x100

Ooquistes: se los encuentra en las heces del gato y especies felinas muy afines. Son ovaes y miden de 10 a 15 μ m de diámetro mayor, en el interior se ven dos esporoquistes con cuatro esporozoitos en cada uno. Se excretan en grandes cantidades, por espacio de 1 a 3 semanas, teniendo un período de maduración o esporulación y entonces se vuelven infectantes. Son resistentes a las condiciones externas, en humedad y temperatura adecuadas sobreviven y permanecen infectantes durante varios meses hasta 1 año.



■ Ooquiste de *T. gondii* (pequeño) *I. belli* (grande) x40

Reproducción: los trofozoitos se multiplican en el interior de las células por un proceso asexual denominado endodiogenia, en el que dos células hijas se forman en el interior de la célula madre, en una vacuola parasitófora. La reproducción en este estadio es rápida y por eso se los denomina taquizoitos.

En el interior de los quistes tisulares la multiplicación binaria, es mucho más lenta y por eso se

los denomina bradizoitos y su formación se realiza bajo factores aún no del todo esclarecidos, pero está involucrada la respuesta inmune del huésped. Cuando los quistes son ingeridos por otro huésped o si se rompe dentro del mismo huésped por falla inmunitaria, los bradizoitos se comportan inmediatamente como taquizoitos o elementos de multiplicación rápida.

Los ooquistes se forman por reproducción sexual, es decir, la conjunción de gametocitos femeninos y masculinos, que se originan en las células epiteliales del intestino del gato, se unen y el producto, ooquiste, sale al ambiente por medio de las heces. Cabe señalar, que en los felinos ocurren los dos ciclos esquizogonia y esporogonia (huéspedes monoxenos), situación que es muy importante para entender la respuesta inmune en estos animales y su rol epidemiológico.

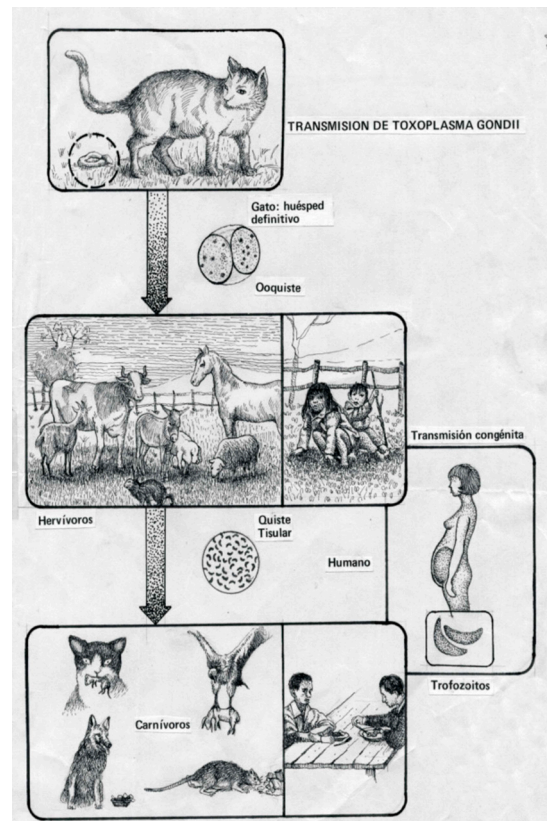
Ciclo evolutivo

Los gatos se infectan al ingerir quistes (tisulares), presentes en la musculatura y órganos de roedores o aves pequeñas, también podría ser por ooquistes provenientes de material fecal de otros gatos y el agua de bebida; liberan trofozoitos que en el intestino invaden las células epiteliales de la mucosa, se multiplican activamente en el citoplasma, rompen la célula e invaden el organismo. En este proceso se producen los elementos sexuados: gametos femenino y masculino que dan origen a los ooquistes. El agua de lluvia, la dilución de las heces, el manipuleo de la tierra y vectores como moscas y cucarachas, diseminan estos ooquistes en grandes áreas del ambiente contaminando alimentos (pasto y hierba) y agua de bebida.

Los ooquistes son ingeridos por una amplia variedad de especies mamíferos y aves, especialmente herbívoros, invaden las células epiteliales del intestino y luego, por vía hematógica se diseminan a todo el organismo, alcanzando los tejidos. La multiplicación intracelular destruye la célula con salida de nuevos elementos e invasión de otras células. El proceso es autolimitante por los mecanismos inmunes y la reproducción se hace lenta, los trofozoitos quedan agrupados dentro de la membrana celular, secretan sustancias que forman una pared interna y el quiste tisular queda conformado, conteniendo miles de trofozoitos. El ciclo se cierra cuando el gato ingiere quistes tisulares por carnivorismo.

El hombre por su característica de omnívoro, se infecta como los herbívoros con ooquistes

a partir del ambiente y como carnívoro al ingerir carnes infectadas con quistes tisulares. En las dos formas del ciclo es igual, con multiplicación inicial en el epitelio intestinal y diseminación linfo-hematológica a cualquier órgano.



Transmisión transplacentaria: *T. gondii* es capaz de parasitar la placenta y atravesarla para infectar al producto. Llega por vía sanguínea en el momento de la parasitemia diseminadora de la infección, y como esta parasitemia sólo ocurre de manera importante y prolongada en la primo infección, sólo puede acontecer la transmisión congénita una vez en la vida.

Otros mecanismos de transmisión: *T. gondii* puede sobrevivir algún tiempo en la sangre citrada para transfusiones sanguíneas o derivados. Esto tiene particular importancia para pacientes que requieren transfusiones múltiples.

El personal de laboratorio puede contaminarse con *T. gondii* por varias vías. No hay evidencias de transmisión por la leche materna.

Epidemiología

La toxoplasmosis es una zoonosis y es el protozooario más difundido en el mundo. *T. gondii* es un parásito eurixeno, pues es capaz de multiplicarse

y desarrollarse en alrededor de 300 especies de mamíferos, incluyendo mamíferos marinos y 30 especies de aves. Sin embargo, en su ciclo sexual demuestra una gran especificidad pues sólo lo cumple en el gato y en especies muy afines.

Esta amplia diseminación se ve facilitada por la resistencia de los ooquistes a las condiciones ambientales, pues permanecen viables e infectantes, durante casi un año en suelos húmedos y con temperatura adecuada. También la persistencia de los quistes tisulares por largos períodos de tiempo, en animales que sirven como alimento, contribuye de manera importante a la diseminación. El ser humano se infecta naturalmente, por ooquistes, quistes y por vía transplacentaria.

Infección por ooquistes: el gato doméstico, y algunos felinos salvajes muy cercanos son los únicos huéspedes definitivos de *T. gondii* y excretan varios millones de ooquistes por día. Esta excreción es una sola vez en la vida del animal, aunque es posible que haya otros períodos mucho más cortos de eliminación por procesos de reinfección y falla inmunitaria del animal. Es necesario que el felino no sea inmune y por eso la producción de ooquistes es posible en animales de corta edad, como gatos menores de 4 meses, cuando el animal no se aleja del domicilio humano.

Los ooquistes en el ambiente maduran, bajo condiciones de humedad, oxigenación y temperatura adecuadas. Son sensibles a la desecación, putrefacción dentro de la materia fecal, presencia de bacterias, acción directa de luz solar y temperaturas de extremo frío o calor. Las lluvias son fundamentales para la diseminación de los ooquistes, los liberan de la materia fecal y los distribuye en amplias áreas húmedas. Los vectores como moscas y cucarachas, los transportan de un lugar hacia los alimentos y las lombrices de tierra los sitúan en la superficie de la tierra. El hombre los ingiere en el agua de bebida y los alimentos contaminados.

Infección por quistes: los quistes, en las carnes de consumo habitual humano, resisten el paso por el estómago y liberan trofozoitos que desencadenan la infección. Estas formas evolutivas se destruyen a 60°C. Las carnes de cerdo y oveja son las que mayor porcentaje de quistes tisulares han demostrado, la carne de vacuno también está infectada, así como las aves domésticas. Los quistes permanecen viables hasta 1 mes en carnes guardadas a -4°C., pero temperaturas más bajas los destruyen en pocos días.

Infección transplacentaria: los trofozoitos son capaces de atravesar la barrera placentaria llegando a la placenta por vía hematógena. En primer lugar parasitan las células de la placenta para luego infectar al feto. Esta transmisión puede ocurrir sólo si la madre adquiere la primera infección durante el embarazo, pues la inmunidad proporcionada por infecciones pasadas no permite nuevas parasitemias y en caso de alguna reactivación de un quiste tisular materno esta parasitemia es escasa y muy poco probable que pueda causar daño. La primera infección materna no produce un niño infectado, en la mayor parte de los casos, en otros da lugar a aborto, parto prematuro, mortinatos o niños aparentemente asintomáticos que desarrollan problemas neurológicos o visuales más adelante.

Prevalencia de la infección: no hay prevalencias diferentes en lo que respecta a sexo o características raciales. En diversas áreas geográficas varía de manera muy significativa, siendo la más alta en regiones tropicales donde más del 80% de los adultos ya han sido infectados; en las regiones más frías y de montaña el porcentaje oscila entre 20 a 40%. Las tasas se incrementan con la edad y los cuadros con sintomatología son muy escasos. Los estudios de prevalencia son hechos en base a la titulación de anticuerpos por diversas técnicas serológicas, de fácil ejecución y alto grado de sensibilidad y especificidad alcanzadas.

Prevalencia de la infección congénita: el riesgo de la infección congénita es exclusivo para las mujeres nunca infectadas o sero-negativas y dependen de la incidencia anual de la toxoplasmosis en esa población. En otros términos, se refiere a cuántas nuevas personas son infectadas cada año en la comunidad y, por consiguiente, cuál es la posibilidad de reunir las dos condiciones fundamentales de: mujer sero-negativa embarazada y la infección en ese momento. En realidad el riesgo es pequeño y oscila entre 2.4 por mil a 4 por mil. En términos generales puede admitirse que a mayor número de mujeres infectadas antes del embarazo (adolescencia, niñez), menor es el riesgo de toxoplasmosis congénita.

Curso clínico

Existe una diferencia clínica evidente entre la toxoplasmosis adquirida después del nacimiento, con la toxoplasmosis congénita.

Toxoplasmosis adquirida: la mayor parte de estos casos cursan sin ninguna sintomatología, se conoce que la infección ocurrió por mostrar un título

de anticuerpos que permanece positivo por toda la vida. Otro grupo de infectados presenta sintomatología leve variada (ganglionar), oligosintomáticos y pocos con cuadros generalizados graves.

Forma ganglionar: de los cuadros sintomáticos es el más común, con linfadenopatía que incluye los ganglios cervicales principalmente, también crecen los ganglios subclaviculares, axilares e inguinales así como los más internos, mediastínicos y mesentéricos, que se acompañan de malestar, ligero decaimiento y febrículas, en ocasiones fiebre de 39°C, con postración, mialgias, dolor de cabeza, cuadro faríngeo, amigdalitis y rash máculo papular, rara vez se acompaña de hepatoesplenomegalia. Los ganglios crecen moderadamente, son duros e indoloros, aunque algunos son más suaves, no hay supuración.

El cuadro clínico es usualmente autolimitado, la sintomatología desaparece en poco tiempo y la linfadenopatía puede persistir por varias semanas y meses. Es importante destacar que este cuadro clínico puede ser diagnosticado como enfermedad de Hodgkin, linfomas y tuberculosis ganglionar, además de otras patologías de carácter benigno como mononucleosis infecciosa, rubéola, impétigos del cuero cabelludo y otras.

Formas orgánicas: la toxoplasmosis puede presentar cuadros de hepatitis, neumonía, meningo-encefalitis, oculares, pericarditis, miocarditis, polineuritis, patologías que se presentan solas o en combinación, más a menudo, en el curso de la toxoplasmosis ganglionar. Son de evolución benigna y curación espontánea, excepto en casos de infecciones masivas o en huéspedes inmunocomprometidos.

Toxoplasmosis congénita: el destino del embarazo depende de la edad gestacional y da lugar a aborto, parto prematuro o mortinato. La gravedad de las lesiones del niño está en relación con la edad de gestación, más grave cuando el embrión se afectó en el primer trimestre y menos graves cuando lo fue en el tercer trimestre. En el primer trimestre los recién nacidos presentan desde la típica tríada (típica) descrita por Sabin: coriorrenitis, hidrocefalia y retardo psicomotor, y con encefalomielitis, macrocefalia, convulsiones, microoftalmía, estrabismo, en general de gravísima evolución en pocas semanas o meses.

La infección del segundo trimestre, puede presentar una diseminación multivisceral: neurológica, hepática y/o esplénica, con ictericia, hepatoes-

plenomegalia y colitis ulcero-hemorrágicas; o un cuadro similar a sepsis, totalmente inespecífico de evolución grave.

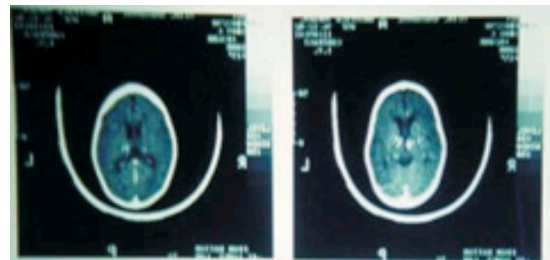


■ toxoplasmosis congénita: hidrocefalia, ceguera, retardo mental.

Si la infección ocurre en el tercer trimestre el aspecto del recién nacido puede ser normal, y sólo presentar convulsiones, retraso psicomotor y coriorretinitis pigmentaria al cabo de varios años. La consecuencia inmediata es la prevalencia acumulada de niños con diverso grado de dificultades en su desarrollo sicomotor.



■ Microcefalia y ceguera total niña de 4 años.



■ TAC que muestra la calcificación prematura así como otras interiores

La infección de la placenta ocurre en primer lugar y es el único momento en que podría realizarse un tratamiento que evite que el feto se infecte.

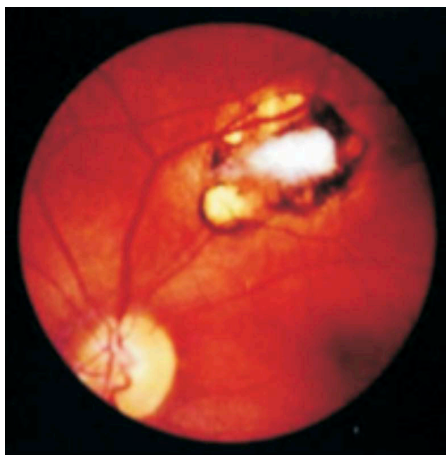
Esta observación es importante pues la respuesta de anticuerpos en la madre está en sus inicios y las reacciones serológicas pueden dar resultados negativos o a títulos bajos que llevan a confusión.

Este riesgo de la gravedad de las lesiones está en relación directa con el período de gestación en que ocurrió la infección. Este riesgo se presenta en el cuadro siguiente, en el que cabe destacar, que durante las primeras seis semanas de gestación el riesgo de contaminación es solo de 1% y hasta la semana 10 alcanza el 2%, dato de importancia para el consejo de interrupción médica del embarazo.

Riesgo de infección fetal según la edad Gestacional		
Trimestre	Semana	% de Riesgo
Primero	0 -10	2
	11 - 15	15 – 20
Segundo	16 -28	30 – 55
Tercero	29 - 42	60 – 65

La infección primaria es raramente reconocida en la madre, incluso bajo interrogatorio retrospectivo intenso cuando se confirma que el niño nació con toxoplasmosis. Reinfecciones y reactivaciones no pueden producir toxoplasmosis congénita y es así que la madre que tuvo un niño o un aborto a causa de *T. gondii*, no volverá a tener otros.

Toxoplasmosis ocular: es la manifestación clínica más frecuente de toxoplasmosis congénita, que al nacimiento fue asintomática y se presenta en la niñez o adolescencia, y aún en adultos jóvenes. El compromiso ocular también ocurre como complicación de la toxoplasmosis adquirida, pero su evolución es benigna.

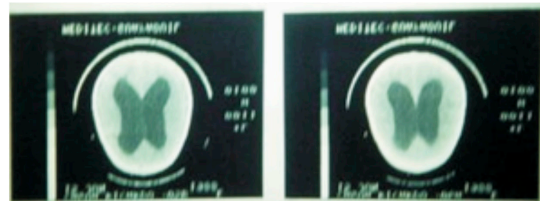


■ Coriorretinitis toxoplásmica.

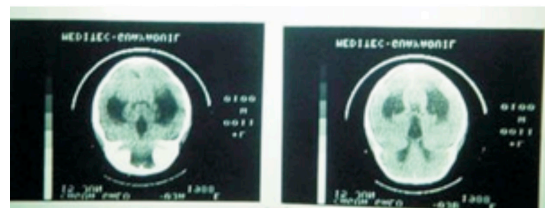
La retinocoroiditis es la presentación más frecuente. En el recién nacido es grave, bilateral con ceguera total, casi siempre acompañada de otros trastornos neurológicos graves. Las lesiones más leves se descubren a partir de los 2 años de edad con lesión unilateral, focalizada, no dolorosa y con un centro necrótico cerca de la mácula, la cual respeta en sus primeros estadios, y localizada entre los vasos sanguíneos más gruesos. La visión está afectada en función de su localización, pues hay muchas lesiones periféricas que no dan ninguna sintomatología. En los primeros momentos hay disminución de la agudeza visual, visión borrosa y aún casi ceguera unilateral. En los casos más benignos, la función se recupera casi totalmente, pero las recrudescencias son frecuentes y la lesión se hace más extensa. Cuando la mácula se afecta las secuelas son definitivas. También hay edema de retina, atrofia del nervio óptico, iridociclitis y panocitos. Al examen oftalmoscópico la lesión aguda es blanco-amarillenta, de aspecto algodonosa, con márgenes no bien delimitados y una zona de hiperemia. Las lesiones cicatrizales, más antiguas son grisáceas con bordes definidos, manchas negras de pigmento corioide. Es importante señalar lesiones de edad diferente alrededor de una lesión antigua, que indican reactivaciones focalizadas frecuentes.



■ Mellizos de 8 años, ceguera total de los dos.



■ TAC que muestra gran hidrocéfalo.



■ TAC del otro niño también con hidrocéfalo.

La diseminación linfohematógena primaria es la causante de la sintomatología inicial y la parasitemia que se presenta por 10 a 14 días permite la localización del parásito en la placenta. Los anticuerpos se hacen presentes en 7 a 14 días, destruyen los trofozoitos extracelulares y termina la parasitemia, también se activa la respuesta celular con fagocitosis y destrucción por parte de los monocitos y macrófagos.

T. gondii es capaz de localizarse en cualquier órgano y puede invadir cualquier célula del organismo excepto los glóbulos rojos, los taquizoitos originan focos de necrosis con intensa reacción inflamatoria que se resuelven sin secuelas. Cuando hay defecto inmunológico el proceso es progresivo y puede ser fatal con amplias lesiones necróticas en cerebro, pulmón, miocardio, músculo esquelético e hígado.

Los ganglios agrandados, al estudio histopatológico, muestran hiperplasia inmune con la arquitectura bien preservada, con marcada reacción linfóide y reticular, infiltración histiocitaria de los centros germinales, ausencia de necrosis y células gigantes. Es muy difícil observar Toxoplasmas.

Los quistes tisulares no provocan ninguna reacción inflamatoria y se encuentran, entre el tejido, como elementos redondos de 10 a 100 µm de diámetro y con centenares de bradizoitos. Su ruptura origina parasitemia, siempre fugaz rápidamente controlada. Su localización en la retina es importante, pues son la causa de las recrudescencias locales en los niños y adolescentes con coriorretinitis que se hace progresiva con múltiples focos de necrosis.

A nivel de la placenta se forman focos de necrosis que destruyen microscópicamente áreas más grandes del órgano. El paso de los trofozoitos a la circulación fetal es impedido por la integridad de la capa de células de Langhans y las defensas inmunes maternas; y las lesiones placentarias curan. Por lo tanto, una infección materna no lleva obligatoriamente a una infección del feto antes de la cuarta o quinta semana, esta sería la época más precoz en que puede ser invadido.

Las lesiones en el niño con toxoplasmosis congénita son variables en la cantidad de tejido u órgano afectado, con daño del SNC en la casi totalidad de los casos. Hay zonas de necrosis y reacción inflamatoria que curan dejando amplias secuelas. En los órganos fuera del SNC, la cicatrización y fibrosis pueden no producir manifestaciones funcionales por la capacidad de regeneración, no así en el SNC, donde la inhabilidad del tejido nervioso de regenerarse y la nobleza de su función, hace que la fibrosis tenga importancia fundamental.

Diagnóstico

El aislamiento de *T. gondii* a partir de tejidos o fluidos corporales es extremadamente difícil, aún en la fase aguda durante la parasitemia. A partir de la placenta pueden obtenerse algunos aislamientos por inoculación en animales susceptibles, como el ratón blanco de laboratorio. El material a estudiar se inocula en la cavidad peritoneal del animal y el *T. gondii* produce una infección fatal en el mismo, con gran cantidad de parásitos en el líquido peritoneal. Es poco práctico ensayar el aislamiento de *T. gondii* con fines diagnósticos, excepto en estudios de investigación.

La técnica de detección de ADN (PCR) permite detectarlo en los tejidos o fluidos corporales. Es útil para confirmar el diagnóstico en inmunodeprimidos cuya repuesta serológica puede ser irregular.

Diagnóstico serológico: las pruebas serológicas, que detectan anticuerpos, son determinantes en el diagnóstico de toxoplasmosis, las altas sensibilidad y especificidad de las técnicas actuales permiten asegurar que un resultado negativo excluye el diagnóstico de toxoplasmosis, mientras que la presencia de los mismos (resultado positivo), indica contacto con el parásito y deben ser cuidadosamente interpretados.

Cinética de producción de anticuerpos Los primeros anticuerpos aparecen a partir de los 7 días del inicio de la infección, su cantidad aumenta paulatinamente y alcanzan el máximo nivel de respuesta a las 10 a 14 semanas, se mantienen en un "plateau" por varios meses y descienden lentamente para permanecer presentes, a títulos bajos, con el concepto de cicatriz serológica, durante toda la vida. Cabe mencionar que la parasitemia inicial es cuando aún no hay anticuerpos y desaparece cuando estos están en fase ascendente, en un lapso de 2 a 3 semanas.

Los primeros anticuerpos en aparecer son de tipo IgM, que luego de un ascenso rápido descienden también en poco tiempo, tres a cuatro meses, y casi desaparecen en un máximo de 6 a 9 meses (Figura 1), por lo que son indicativos de infección reciente. En cambio los anticuerpos de tipo IgG aparecen un poco más tarde (2 a 4 semanas), ascienden lentamente pero se mantienen elevados (plateau) durante varios meses, luego descienden lentamente y se los detecta durante toda la vida pues son los presentes en la cicatriz serológica (Figura 2).

Los anticuerpos tipo IgM no atraviesan la barrera placentaria, por lo que su presencia en el

niño es de su propia producción, que se inicia al nacer. Los anticuerpos IgG, en el tercer trimestre de gestación, atraviesan la placenta y se presentan en el niño; estos anticuerpos maternos descienden lentamente y mantienen las reacciones positivas aún hasta los 18 meses de edad. En caso de ascenso del título en el niño, esta ya es producción propia de él.

Figura 1

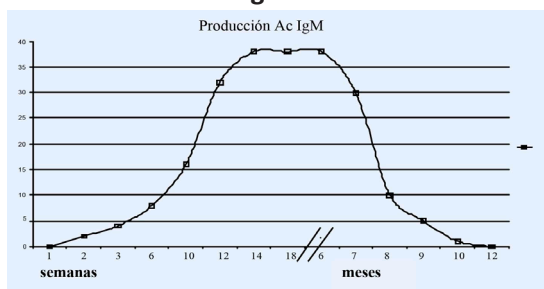
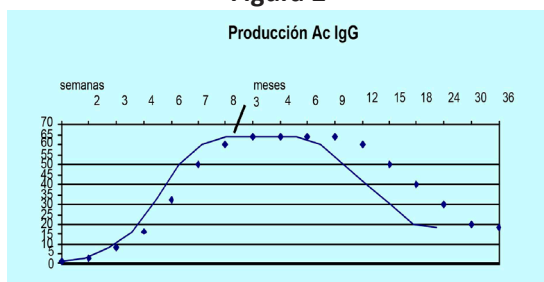


Figura 2



Existen excepciones a este comportamiento inmunológico, pues existe, además, la producción de anticuerpos tipo IgA e IgE y la diferencia de afinidad de la IgG, pero su utilidad está limitada porque las pruebas de laboratorio aún son de difícil acceso para el diagnóstico habitual.

Fundamentos pruebas serológicas

Reacción de Sabin – Feldman (Dye Test): es el test estándar, aunque difícil de practicar en cualquier laboratorio, pues que hay que trabajar con toxoplasma vivo. Esta prueba mide el total de anticuerpos sin separar si son tipo IgG o IgM.

Reacción de hemaglutinación indirecta (HAI): muy utilizada por la facilidad de ejecución y dar resultados comparables con la de Sabin y Feldman. No es confiable para diagnóstico de infección temprana o la infección congénita pues no separa los Ac IgM. Es necesario repetir la prueba con 2-mercaptoetanol para establecer la presencia de IgM. Está disponible en kits completos con el antígeno de *Toxoplasma* adsorbido en hemáties.

Reacción de inmunofluorescencia indirecta (IFI): los toxoplasmas están adheridos a portaobje-

tos, produce resultados comparables con SF y HAI pero las dificultades técnicas impiden su uso en comparación con HAI. Una utilización muy importante es la detección de Ac IgM, especialmente en el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Reacción inmunoenzimática (ELISA): Muy sensible y específica, puede también identificar los Ac IgM. Los resultados son comparables con IFI y HAI. Su uso actual está muy difundido por la facilidad de ejecución técnica.

Intradermo-reacción (IDR): se la utilizó para encuestas epidemiológicas, más no para diagnóstico. La lectura es de hipersensibilidad retardada a las 48 horas. Actualmente en desuso.

Interpretación de resultados

Es aconsejable manejar el diagnóstico de toxoplasmosis en base a dos técnicas serológicas y familiarizarse con ellas para interpretar bien los resultados y evitar confusiones. Las más utilizadas actualmente son la Reacción de hemaglutinación indirecta (HAI) y la Reacción inmunoenzimática (ELISA), cuyos resultados se correlacionan. La mala interpretación de los resultados serológicos deriva en conducta terapéutica inapropiada, como abortos innecesarios, tratamientos sin razón y, lo más importante, embarazos bajo gran tensión materna, esperando si el niño tendrá un supuesto retardo mental, con graves alteraciones neurológicas, por el sólo hecho de tener la madre una serología positiva.

Además, es obligatorio tener la referencia local de los títulos que den la clara orientación de los llamados títulos bajos, medios o altos, así como su significado. En el Ecuador, por su diversidad geográfica, estos datos referenciales deben ser a nivel de las diversas regiones.

Fase aguda: títulos altos, (HAI mayor a 1:2048, o Elisa más de 1.1) indica toxoplasmosis recientemente adquirida, que se confirma con la titulación de Ac IgM. Otra forma de confirmación es la realización de una segunda prueba serológica entre 10 a 14 días después: una elevación al cuádruplo del título de anticuerpos indica proceso agudo en actividad.

Fase crónica: o infección pasada, los títulos son bajos y al realizar un segundo examen el título se mantiene igual. En ausencia de algún signo clínico de actividad (febrícula, malestar, decaimiento, poliadenopatía) generalmente la interpretación clínica como cicatriz serológica es suficiente y no es necesario repetir la prueba.

Toxoplasmosis congénita: El niño debe tener un título de anticuerpos igual o mayor que el de la madre, con un alto tenor de anticuerpos IgM. En las muestras seriadas, si los anticuerpos son maternos irán descendiendo paulatinamente y casi desaparecen en 3 meses y definitivamente a los 9 meses; en cambio se mantienen igual o aumentan en caso de ser producción propia del niño.

Toxoplasmosis ocular: En presencia de retinocoroiditis, compatible con lesiones producidas por *T. gondii*, cualquier título es significativo para iniciar tratamiento. Los títulos son generalmente bajos, como en toxoplasmosis crónica y no cambian aún cuando el proceso ocular presente actividad.

Toxoplasmosis y embarazo: La solicitud de exámenes serológicos para toxoplasmosis en el control de las embarazadas es ahora práctica generalizada, el criterio es determinar una curva serológica en base a exámenes con intervalo de dos semanas e insistir en la determinación de IgM. Sin embargo, el problema serio está en la interpretación de estos resultados de la serología, que debe ser cuidadosamente correlacionada con la edad de la gestación y el riesgo de transmisión congénita.

Hemos asistido en múltiples ocasiones a casos en los cuales se aconsejó el aborto, la prohibición de tener hijos, tratamiento prolongado, angustia en jóvenes parejas y aún esterilización de la mujer, por el solo hecho de tener serología positiva para toxoplasmosis.

En la embarazada el control de la toxoplasmosis tiene tres objetivos:

1. Establecer las gestantes seronegativas: El resultado negativo no admite dudas sobre la no infección y la susceptibilidad de la persona a adquirirla en cualquier momento. La seroconversión es suficiente para considerar la infección reciente.
2. Determinar las seropositivas, con inmunidad permanente adquirida por infección fuera del embarazo (cicatriz serológica): los títulos positivos considerados bajos o medios, que se presentan en más del 70% de la población en la costa ecuatoriana, pueden encasillarse bajo la posibilidad de cicatriz serológica, excepto si existen signos clínicos y epidemiológicos que hagan sospechar que se está iniciando la infección toxoplasmática. En este caso debe realizarse la titulación de IgM o repetir la

prueba entre 10 a 14 días después. La presencia de anticuerpos IgM, en el primer caso, o el aumento al cuádruplo del título, en el segundo, dan la evidencia suficiente de seroconversión y que la infección es reciente.

3. Detectar la infección reciente: seroconversión. Los títulos considerados altos son indicativos directos de infección reciente y es necesario medir el nivel de IgM, pues su ausencia, o presencia en poca cantidad, indica infección de por lo menos 4 meses atrás. En la embarazada diagnosticada con infección reciente, es necesario calcular, el período de gestación con el de la parasitemia. Recordemos que el parásito está en la sangre y puede llegar a la placenta y al producto sólo durante los primeros 14 a 20 días, es decir cuando aún no hay respuesta inmune o está apenas iniciando. Inmediatamente debe analizarse la posibilidad de transmisión transplacentaria bajo el cálculo establecido de riesgo fetal.

Tratamiento

Toxoplasmosis adquirida: generalmente no es necesario tratamiento específico ni aun cuando hay marcada poliadenopatía. La evolución de la enfermedad es benigna y autolimitante y las cadenas ganglionares pueden tardar meses en desaparecer. En caso necesario se puede administrar tratamiento sintomático.

En los casos con sintomatología más seria, o algún compromiso inmunológico, la base del tratamiento específico es la combinación de sulfas con pirimetamina (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfapirazina, sulfametoxazole). Las sulfas se dosifican de acuerdo a cada una de ellas y la pirimetamina a 1 mg/kg de peso, por 3 días, y luego la mitad de la dosis, por el tiempo necesario. Excelentes resultados se obtienen con la combinación de sulfadoxina 500 mg y pirimetamina 25 mg (Fansidar), 3 tabletas cada 5 días, en total de 4 a 5 dosis. Estas drogas eliminan los taquizoitos pero los quistes tisulares permanecen indemnes y por eso es importante continuar hasta que se desarrolle la respuesta inmunitaria. Es imprescindible la administración de ácido fólico, presente en cantidades adecuadas en los extractos de levadura de cerveza, pues se produce deficiencia del mismo, que conduce a problemas de trombocitopenia y leucopenia. También se utilizan antibióticos macrólidos (azitromicina, claritromicina y espiromicina), así como la clindamicina.

Toxoplasmosis ocular: es necesario hacer tratamiento específico en presencia de lesiones oculares atribuibles a *T. gondii*, siguiendo las pautas antes mencionadas y agregando corticosteroides, a la dosis de prednisona 1 mg/kg de peso o dosis equivalentes de otros esteroides. Esto evita los efectos inflamatorios de la reacción de hipersensibilidad y disminuye el área de cicatrización. Los corticosteroides nunca deben usarse solos sino en combinación con sulfas y pirimetamina.

Toxoplasmosis en la embarazada: desde el punto de vista de infección materna y tratamiento a la madre, las consideraciones son iguales que una toxoplasmosis adquirida. Cuando existe posibilidad clara de transmisión congénita, la evaluación del riesgo es mandatorio pues se considera que el tratamiento disminuye las probabilidades de transmisión. Sin embargo, la revisión Cochrane hasta 2008, de 3332 trabajos publicados e identificados, para tratamiento de toxoplasmosis en el embarazo, ninguno cumplió con los criterios de inclusión que permitan llegar a conclusiones definitivas. Sin embargo es prudente considerar que a partir del segundo trimestre, y más aún en el tercer trimestre, cuando el riesgo de transmisión es alto (65%), está indicado el tratamiento con sulfa y pirimetamina, con ácido fólico.

Toxoplasmosis congénita: La evaluación inmediata del recién nacido es fundamental para iniciar el tratamiento con sulfadiazina inmediatamente, aún sin la confirmación diagnóstica de la serología y añadir la pirimetamina cuando el diagnóstico se confirma, administrando las dos drogas por 4 a 8 semanas. El tratamiento se prolonga según la actividad de la enfermedad durante 3 a 6 meses, teniendo presente que las secuelas neurológicas no son indicio de proceso activo.

Pronóstico

La infección cura espontáneamente en el individuo inmunocompetente, y el pronóstico es bueno, así como en las eventuales recaídas. Para la toxoplasmosis congénita su pronóstico es reservado, pues mucho depende del control de la infección y de las secuelas neurológicas que darán lugar a niños con retardo mental de diverso grado, ceguera, convulsiones, etc.

Prevención

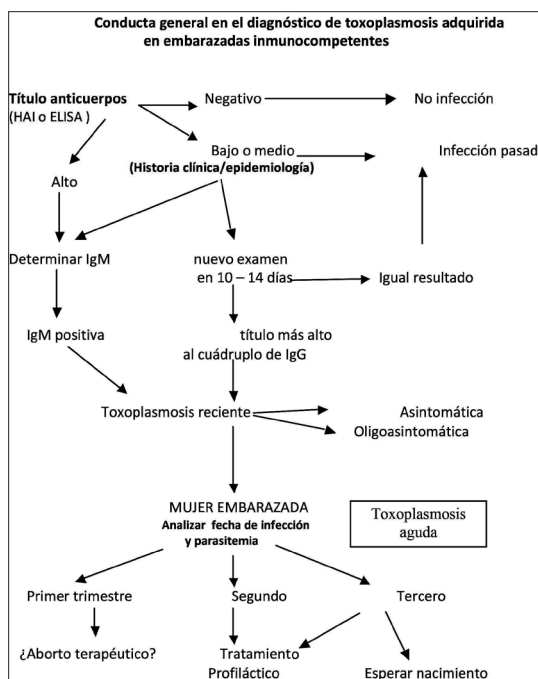
La prevención de la Toxoplasmosis está encaminada a evitar la infección de la embarazada, estas medidas son las generales para evitar otras infecciones:

- Lavarse bien las manos antes de comer y tomar agua segura, para evitar que el contacto con tierra, carnes crudas y manipulación de alimentos permita la ingesta de quiste u oocistos.
- Ingerir carne bien cocida, así como leche y huevos y se incluye el buen lavado de verduras, frutas, legumbres y otros vegetales.
- Evitar el contacto con gatos, especialmente pequeños.

En las etapas fuera del embarazo y más aún en las núbiles, puede intentarse o proponerse la infección adrede, a través de la ingesta de carne semicruda para conseguir inmunidad.

El embarazo en riesgo debe ser controlado con ecsonografía de acuerdo al criterio del ginecólogo y el niño ser examinado al nacer. El estudio del líquido amniótico es controversial, puede indicar si hay infección fetal pero no la severidad de la misma.

La práctica sistemática de serología en el transcurso del embarazo es una buena pero muy cara medida y serviría para detectar las mujeres seronegativas que estarían en peligro de contraer la infección y aconsejarles el enunciado anterior.



■ Modificado de Fernández T. (Texto de Medicina Tropical) (1)

Otras medidas de control a nivel de transmisión por heces de gato y carnes de animales teóricamente son posibles, pero en la realidad son impracticables. La búsqueda de una vacuna se hace con la finalidad de proteger grupos especiales de riesgo como pacientes que se someten a transplantes de órganos y otros con algún compromiso inmune.

HELMINTIASIS INTESTINAL

César Náquira ■

NEMATELMINTOS

Helmintos o gusanos, cuyos adultos son cilíndricos, alargados, no segmentados con simetría bilateral y dimorfismo sexual. Poseen una cutícula anhistá que recubre todo el cuerpo formando el exoesqueleto y le brinda protección de las condiciones ambientales.

CLASE: NEMATODA

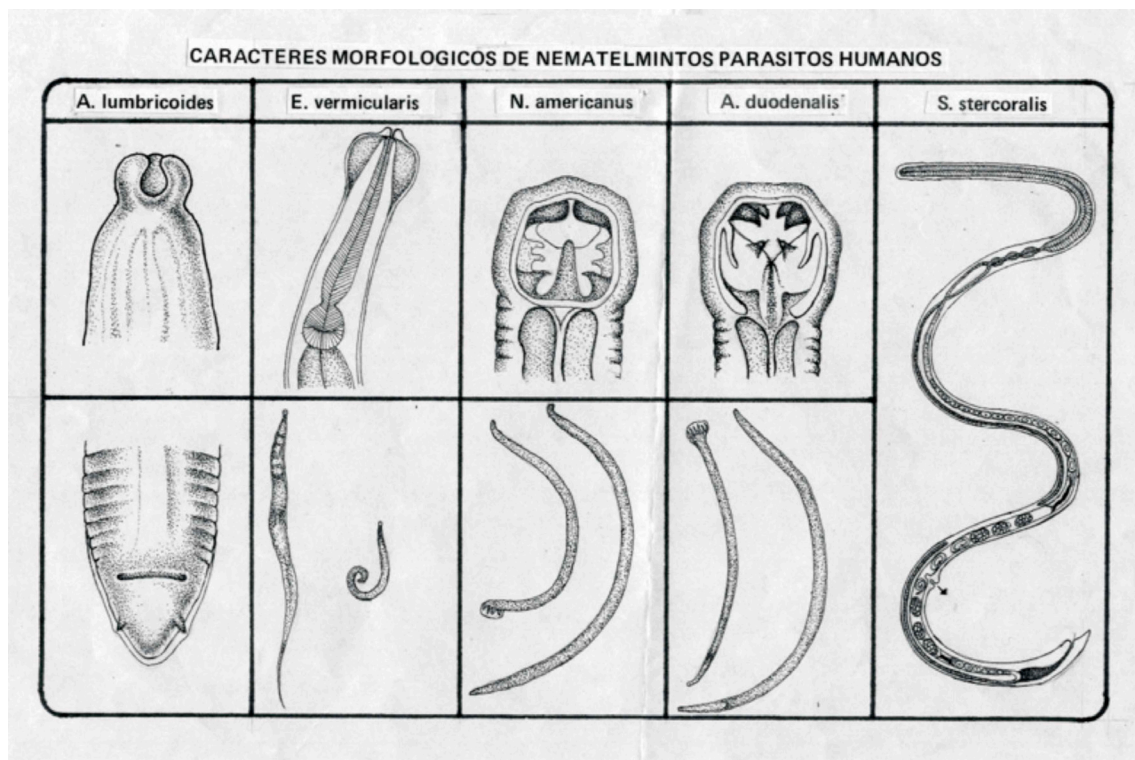
Los nematelmintos intestinales del ser humano son nematodos o nematodes, cuyas características generales son:

1. La hembra es generalmente más grande que el macho, lo que está relacionado, principalmente, al mayor desarrollo del aparato genital femenino para producir la mayor cantidad de huevos o larvas.
2. La cutícula está constituida por una serie de capas, algunas conteniendo fibras que se entrecruzan dándole consistencia, dureza e impermeabilidad.
3. El tubo digestivo es simple desde la boca

al ano y está preparado para absorber alimento ya que sus enzimas digestivas no son activas.

4. Su ciclo de vida comprende tres estadios evolutivos: huevo, larva y adulto.
5. A partir de la larva de primer estadio hasta alcanzar el estadio adulto, el nematode debe cambiar su cutícula o muda (5 mudas o estadios larvales), luego de desprenderse la cutícula, ella es reemplazada por una nueva, secretada por la hipodermis, membrana celular situada inmediatamente por debajo de la cutícula.
6. Los nematodos intestinales del ser humano pueden agruparse en forma didáctica y desde un punto de vista epidemiológico en:

6.1. Geohelmintos o gusanos transmitidos por el suelo, ya que los huevos o larvas colocados por las hembras son inmaduros y deben alcanzar la madurez para hacerse infectantes en el ambiente, principalmente el suelo. Los importantes en nuestro medio son: *Ascaris lumbricoides*; *Trichuris trichiura*; los anquilostomídeos o uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*);



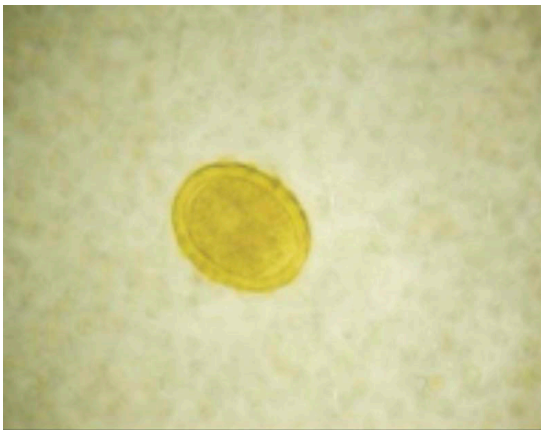
Strongyloides stercoralis; y el helminto del ciclo ano-boca: *Enterobius vermicularis* u *Oxyuris vermicularis*.

ASCAROSIS (ascariasis)

Definición: Parasitismo intestinal causado por los adultos de *Ascaris lumbricoides* que se ubican en la luz del intestino delgado. La infección puede ser asintomática o presentarse con sintomatología digestiva y general variada, desde síntomas banales hasta lesiones graves. Esta geohelminthiasis está ampliamente distribuida en el mundo, especialmente en zonas tropicales y en el país.

El parásito

A. lumbricoides debe su nombre a la morfología del adulto, parecida a la de la lombriz de tierra (*Lumbricus terrestris*). Los romanos y griegos, varios siglos antes de Cristo, la reconocieron como parásito del hombre.



□ Figura: huevo de *A. lumbricoides*
Examen en fresco x40

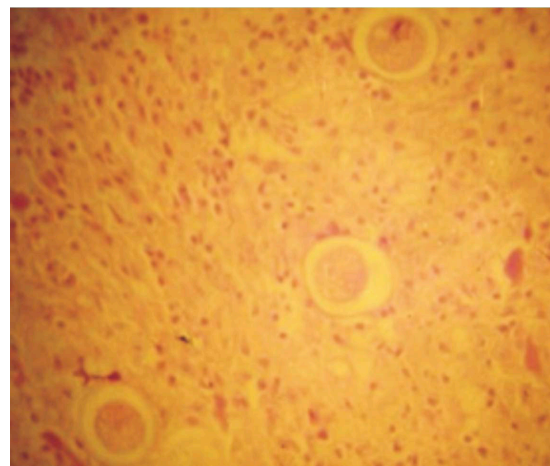
Morfología y ciclo evolutivo: El adulto de *Ascaris lumbricoides* es un gusano cilíndrico de color rosado que mide, en promedio 20 centímetros de longitud y de 3 a 6 mm de diámetro; la hembra es más grande que el macho. El tamaño del helminto depende del número de ejemplares del tiempo de la infección, si hay pocos ejemplares, puede alcanzar los 50 cm. y si el tiempo de infección es corto, el tamaño es mucho menor al promedio. Viven en el intestino delgado alrededor de un año. El ser humano es el único hospedero de *A. lumbricoides*, siendo su morfología similar a otras especies de *Ascaris*, propias de animales, como *A. lumbricoides var. suum*, propia del cerdo.

A. lumbricoides adulto es el geohelminto más grande del intestino del hombre, por lo que per-

mite hacer un examen más detallado de su morfología externa e interna, y cuyas características generales son similares a la de los otros nematodos.

La hembra es más grande que el macho y ambos extremos del cuerpo terminan en punta. El macho más pequeño presenta su extremidad posterior curvada donde se encuentran dos espículas quitinosas y retractiles. Ambos ejemplares son de color blanco nacarado o rosado. En ambos lados del cuerpo se observan una línea o raya longitudinal que se extiende desde la extremidad anterior a la posterior y que corresponde a la visualización externa de los conductos excretorios, que son prominentes hacia el interior del cuerpo del helminto. La boca presenta tres labios y el tubo digestivo que le continúa es simple y termina en la extremidad posterior en el ano. La hembra suele presentar en la superficie del cuerpo, en la unión del cuarto anterior con los tres cuartos posteriores un surco o estrechamiento donde desemboca el poro genital.

El corte transversal del helminto muestra su estructura, yendo de afuera hacia adentro, la cutícula, la hipodermis, la capa muscular, los cordones laterales por donde discurren los conductos excretorios y los filamentos nerviosos. La cavidad del cuerpo no está tapizada por células, constituyendo un pseudoceloma donde se encuentra flotando el aparato genital de forma filamentosa y que en la hembra consta de dos ovarios, dos oviductos y dos ramas uterinas que desembocan en la vulva o poro genital y en el macho consta de los testículos se continúan con los conductos espermáticos que desembocan en la cloaca junto al tubo digestivo. El corte histológico permite observar la estructura de estos cordones, delgados los de los ovarios y testículos y grueso el del útero, el cual contiene huevos.



□ Figura: huevos de *A. lumbricoides* en parénquima hepático (x40) HE

Los huevos colocados por la hembra pueden llegar a un número superior a 10.000 al día. Los huevos morfológicamente pueden corresponder a huevos: fértiles e infértiles. Los huevos fértiles son redondeados u ligeramente ovalados de aproximadamente de 45 a 70 μm por 40 a 50 μm de diámetro, de color marrón, teñidos por los pigmentos biliares y están cubiertos por dos membranas: la más externa es mamelonada y la más interna es delgada compuesta de dos capas constituye la membrana vitelínica. Los huevos infértiles tienen una forma ovalada, de mayor tamaño que los huevos fértiles con una sola membrana, la mamelonada y ausencia de la membrana vitelínica, contienen óvulos no fecundados. Los huevos fértiles suelen perder la capa mamelonada y se les denominan huevos decorticados; sin embargo, siguen siendo fértiles.

El ser humano parasitado con adultos de *A. lumbricoides* y hembras fecundadas, elimina huevos en las deposiciones y si además defeca en el suelo, éste queda contaminado con los huevos del parásito. El huevo recién eliminado contiene un embrión que no tiene capacidad infectante, por lo que, si es ingerido por el ser humano, no producirá la infección, ya que es necesario que el huevo, en el suelo (geohelminto) madure y se desarrolle en su interior la larva. Las condiciones del suelo facilitan la maduración de los huevos. Suelos húmedos y sombreados con temperaturas entre 15°C a 30°C en 3 a 8 semanas permiten el desarrollo de larvas de 2do estadio contenidas en las cáscaras de los huevos, que les sirven de protección.



■ Figura: Adultos de *A. lumbricoides*: hembra y macho.

A partir del suelo con huevos conteniendo las larvas de 2do. estadio, se pueden contaminar el agua de bebida y el alimento del hombre, en especial los vegetales de tallo corto, de manera que cuando el ser humano ingiere dichos alimentos

contaminados los huevos alcanzarán el intestino donde los jugos digestivos digieren la cubierta del huevo, dejando libre la larva, la cual penetra activamente en la mucosa intestinal, alcanza los vasos venosos mesentéricos y por esa vía llegan a la circulación pulmonar a través de la vena cava inferior, aurícula derecha, ventrículo derecho, arterias pulmonares y capilares alveolares, donde rompen la pared del capilar y caen al alvéolo, bronquiolos, bronquios y orofaringe. Por deglución, las larvas que en el curso de este pasaje sanguíneo han alcanzado el 4to a 5to estadio con un tamaño de 400 a 500 μm de longitud, llegan al intestino delgado donde, finalmente se desarrollan los adultos. Este pasaje sanguíneo a partir de los vasos mesentéricos hasta los alvéolos pulmonares se conoce con el nombre de ciclo de Loos, el cual suele durar alrededor de 20 días. La maduración sexual, la fecundación y la capacidad de comenzar a colocar huevos de la hembra es de dos meses aproximadamente.



■ Figura: Extremo anterior (boca) de *A. lumbricoides*

El gusano posee un tubo digestivo muy simple preparado para absorber el alimento digerido de la luz intestinal.

Epidemiología

Aunque el *A. lumbricoides* es un parásito cosmopolita es mucho más frecuente en las zonas tropicales. Las tasas de infestación regional son variadas alcanzando en algunos lugares casi 80%. La infección se adquiere en las primeras edades; es común observar, en las zonas endémicas, menores de un año de edad ya parasitados, y la población preescolar presentar la mayor cantidad de infectados, declinando en la edad adulta.

La ascariasis es una geohelmintiasis cuya presencia y distribución depende de factores epidemiológicos determinantes y condicionantes. Los

factores determinantes son: la deposición de excretas humanas en el suelo, las condiciones apropiadas de humedad y temperatura elevada del suelo que favorece la evolución de los huevos hasta la formación de las larvas y la ingesta de alimento, principalmente agua y verduras contaminadas con “huevos larvados”. Los factores condicionantes incluyen la falta de sistemas adecuados de eliminación de excretas, la falta de higiene individual en la preparación e ingesta del alimento, la falta de educación sanitaria en la comunidad, el bajo nivel educativo de la comunidad, la pobreza entre otros.

La forma infectante para el ser humano es el “huevo larvado”, el mecanismo de transmisión es el agua de bebida o alimento contaminado con los huevos larvados y la puerta de entrada es la vía oral.

La ascariosis se presenta por igual en ambos sexos y no hay diferencias raciales. La familia con malos hábitos higiénicos permite la diseminación de los huevos de *Ascaris* dentro y cerca del domicilio humano cuando los niños juegan en los patios y lugares contaminados y pasan los huevos de las manos a la boca y a los demás miembros de la familia. Esto explica el por qué dentro de una comunidad se encuentran familias altamente infectadas y otras no infectadas, así como casas con servicio higiénico y la familia está infectada. La presencia de *A. lumbricoides* en lugares lejanos de las ciudades puede explicarse porque los huevos son transportados por vectores mecánicos como las moscas y las cucarachas.

Los *A. lumbricoides* adultos tiene por hábitat la luz del intestino delgado, sin adherirse a las paredes del mismo, están libres en la luz intestinal, por lo que tiene que estar perennemente activos para evitar su eliminación por los movimientos peristálticos normales del intestino.

Patología

Los adultos y estadios larvales del *A. lumbricoides* pueden ocasionar lesiones, siendo más frecuentes las siguientes:

1. Síndrome de Löeffler: Se presenta durante el pasaje de la larva a través de los capilares pulmonares y la membrana alveolar, lo que determina hemorragia e inflamación que se manifiesta en las radiografías pulmonares como focos de condensación que tienen la característica de ser fugaces.
2. Enteritis: La presencia de los adultos en la

luz intestinal ocasiona inflamación de la mucosa y según su intensidad y extensión provocará alteraciones digestivas incluyendo ocasionalmente la diarrea.

3. Obstrucción intestinal: La abundancia de formas adultas permite la formación de ovillos de los parásitos que pueden ocasionar obstrucción del pasaje del contenido intestinal, ello se observa en los niños, ya que ellos suelen contener gran número de parásitos en el intestino.
4. Obstrucción de los conductos biliares y/o pancreáticos: El adulto que se encuentra libre en la luz del intestino delgado puede migrar y penetrar a los conductos biliar y/o pancreático, provocando obstrucción de los mismos y concomitantemente un proceso inflamatorio e infeccioso.
5. Granulomas hepáticos: Si el adulto hembra llega hasta el parénquima hepático, los huevos se van a encontrar en el parénquima hepático con su morfología alterada y generalmente rodeada de una reacción inflamatoria con infiltración de células mononucleares, eosinófilos, fibrocitos, etc., formando granulomas, aún en ocasiones hay un proceso inflamatorio supurativo debido al arrastre de gérmenes del intestino al hígado.
6. Otras migraciones: Menos frecuente es observar migraciones de las formas adultas al peritoneo, probablemente por una lesión ulcerativa previa de la mucosa intestinal; así como, migraciones hacia las partes altas del tubo digestivo, incluyendo la eliminación oral, nasal, etc.
7. Patología nutricional: La sustracción del alimento por el helminto de la luz intestinal va en detrimento de la nutrición del hospedero, en especial si se trata de niños. Se ha comprobado que si se disminuye la carga parasitaria, mejora el estado nutricional que se puede comprobar por el incremento de peso y mejor desarrollo físico.

Cuadro clínico

Síndrome de Löeffler: El pasaje de las larvas por la pared alveolar de los pulmones, ocasiona en algunas personas síntomas respiratorios y/o alérgicos. La sintomatología respiratoria suele ser tos con expectoración hemoptoica, fiebre y presencia de opacidades en la radiografía de tórax que dura pocos días, diferenciándose así de un cuadro de neumonía típica. La sintomatología alérgica que

puede acompañar a los síntomas anteriores o si sólo ella está presente, consiste en rash cutáneo, tos espasmódica y en ocasiones eosinofilia.

Obstrucción intestinal: Ella es más frecuente de observarse en áreas hiperendémicas y en niños. Generalmente es un cuadro de emergencia por el dolor abdominal intenso, compromiso del estado general, con antecedentes de eliminación de los gusanos en las heces, meteorismo, vómitos, etc.

Obstrucción de los conductos biliares y/o pancreático: La migración de los adultos a las vías biliares pueden producir obstrucción de las mismas, la sintomatología y signología son similares a los cuadros de obstrucción biliar por otras causas como ocurre en las coledocitis o las colangitis con dolor tipo cólico en el hipocondrio derecho, fiebre, ictericia, intolerancia a las grasas, etc. La obstrucción del conducto pancreático puede ocasionar cuadros de pancreatitis.

Abscesos hepáticos y/o granulomatosis hepática: Los parásitos adultos que llegan al hígado, arrastran a gérmenes del intestino y pueden producir abscesos en el parénquima hepático con pérdida de tejido, infección y clínicamente fiebre, dolor intenso en hipocondrio derecho, hepatomegalia, compromiso del estado general.

Desnutrición: La sustracción de alimento por parte de los gusanos agrava el estado de nutrición de los niños parasitados, que se hace más evidente en los niños que habitan zonas endémicas, que se les conoce como “niños barrigones” y presentan retardo en el crecimiento e incluso en el desarrollo intelectual.

Diagnóstico clínico y de laboratorio

La sintomatología de la ascariasis depende, generalmente, de la cantidad y ubicación de los adultos y larvas. En infecciones de pocos adultos puede ser la infección asintomática. Las manifestaciones clínicas en los casos sintomáticos están relacionadas a la patología que puede ocasionar según se ha descrito.

El diagnóstico de laboratorio se hace por la observación directa de los huevos en las deposiciones del parasitado. El método de observación directa es útil, dada la abundancia de la eliminación de los huevos en las heces. En ocasiones, no basta conocer si el niño o adulto está parasitado, es conveniente saber su carga parasitaria, lo cual se consigue utilizando el método de conteo de

huevos eliminados por gramo de heces, el método más usado es el de Kato-Katz (ver Métodos de diagnóstico).

Las infecciones ligeras suelen corresponder a menos de 5.000 huevos por gramos de heces o sea aproximadamente menos de 3 parásitos, y las intensas más de 50.000 h.g.h. o se aproximadamente más de 25 parásitos. El cálculo es muy aproximativo pero sirve como guía referencial especialmente cuando se evalúa una medida terapéutica y se quiere determinar si hay baja significativa en el número de gusanos.

En circunstancias muy particulares puede ocurrir la infección con muy pocos ejemplares adultos sólo de machos razón por la cual la presencia de huevos en las heces está ausente y en ocasiones los estudios radiológicos de intestino o de vías biliares con sustancias de contraste, permiten ver la imagen negativa del parásito.

Tratamiento

El *A. lumbricoides* es muy sensible a los antihelmínticos utilizados y su eliminación no ofrece complicaciones. El mantenimiento de altas tasas de prevalencia se debe a la frecuente reinfección de las personas tratadas en las zonas endémicas y mientras en ellas exista el hábito de defecar a campo abierto. Las principales drogas antihelmínticas usadas son:

Sales de pirantel (Pamoato de pirantel / Oxantel): Inhibe la actividad neuromuscular a nivel de la placa mioneural. Producen parálisis espástica de los vermes los cuales son expulsados enteros. Es una droga muy bien tolerada, no tiene efectos tóxicos a las dosis terapéuticas y en ocasiones hay ligero malestar, náusea, dolor abdominal y diarrea. Se expende en forma de jarabe y de comprimidos. Una dosis única de 10mg/kg de peso es efectiva.

Benzoimidazólicos: Inhibe el metabolismo energético del helminto por su acción sobre la fumarato reductasa, menor producción de ácido succínico y de ATP produciendo parálisis flácida.

Mebendazol: Tienen poca absorción intestinal. Contraindicada en el embarazo. Se administra igual dosis para adultos y niños: 100 mg dos veces al día durante 3 días. Es bien tolerada, poco tóxica.

Albendazol: La administración de una sola dosis de 400 mg, produce curación en un 95% de los casos. Las tabletas son de agradable sabor, mas-

ticables, no necesitan agua para tragárselas y no producen mayores efectos colaterales, excepto mareo y náusea de poca intensidad. No se recomienda su uso en embarazadas. En menores de 2 años de edad administrar la mitad de la dosis.

Flubendazol: Es el análogo fluorado del mebendazol con amplio espectro antihelmíntico. La dosis recomendada es de 300 mg al día por dos días o 500 mg por un día.

Levamisol: Produce parálisis del helminto. Actualmente es usado más como inmunomodulador que como antihelmíntico.

Ivermectina: La dosis es única de 200 ug/Kg de peso corporal.

Piperazina: Es el antihelmíntico más antiguo, es muy efectivo, poco tóxico y muy barato. Produce una parálisis flácida del *Ascaris* lo cual permite que sea expulsado vivo por el peristaltismo intestinal y evita la absorción de proteínas del parásito si se destruyera. La administración es en jarabe de agradable sabor a razón de 50 mg/kg/día dividida en tres dosis durante 5 días y su eficacia alcanza casi el 100%. Los trastornos colaterales son escasos y el margen entre la dosis terapéutica y tóxica es muy amplio. Actualmente es la droga de elección; para los casos de obstrucción intestinal tratando de evitar el acto quirúrgico que siempre implica alto riesgo. Se recomienda:

Sonda nasogástrica permanente y administración de 30 ml de piperazina al 10% no administrar ningún alimento. En 24 horas la obstrucción tiene que desaparecer y continuar el tratamiento completo.

Tratamiento masivo

La quimioterapia en masa actualmente es factible por la disponibilidad de drogas poco tóxicas, de bajo costo, de administración oral, en una sola dosis y de alta efectividad como albendazol o pamoato de pirantel.

El tratamiento de toda la comunidad provoca una rápida caída de la prevalencia y la repetición cada tres meses por 4 a 5 ocasiones permite el control y erradicación al eliminarse las fuentes de infección y la contaminación del suelo. El efecto es rápidamente reversible y se recuperan las tasas previas de infección sino se mantiene la quimioterapia repetida y sino se acompaña de medidas sanitarias y educacionales.

Prevención y control

El control de éste parasitismo intestinal es similar a lo que se debe hacer para los otros geohelmintiasis: Evitar la eliminación de excretas humanas en el suelo, educación sanitaria y tratamiento en los grupos de riesgo, en especial los niños.

Pirantel:Pamoato Oxantel/pirantel	10mg/kg./1 día	Parálisis espástica
Benzoimidazólicos Mebendazol Albendazol Flubendazol Levamisol	100mg/2xdía/3días ó 500mg/1 día 400mg/1 día 300mg/2 días ó 500 mg/ 1día 150mg/1 día	Parálisis flácida. Por inhibición de la fumarato reductasa, menor producción de ácido succínico y de ATP. Acción sobre los microtubulos
Piperazina	50mg/kg/5 días 75 mg/kg/1 día	Parálisis flácida
Ivermectina	200ug/kg/1 día	

TRICHURIOSIS (trichuriasis) o TRICHOCEPHALOSIS

Definición: Trichuriasis es una geohelmintiasis intestinal causada por los adultos de *Trichuris (Trichocephalus) trichiura* que se ubican en la mucosa del intestino grueso, puede ser asintomática u ocasionar un cuadro disentérico, especialmente en niños. Esta geohelmintiasis está ampliamente distribuida en áreas endémicas de ascariosis.

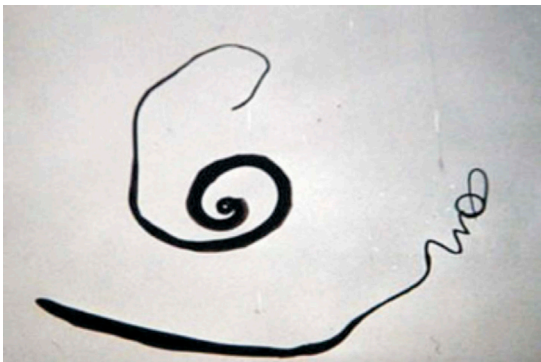
El parásito

Morgagni, a fines del siglo XVII, descubrió el verme en el apéndice cecal pero no definió sus características; en 1761 Roederer lo estudió y propuso el nombre de *Trichuris trichiura* (las raíces griegas significarían cola como pelo), considerando que la porción fina es la cola del parásito; Goere en 1782, lo redescubrió al constatar que la parte anterior es la porción más delgada, proponiendo

el nombre de *Trichocephalus dispar* (cabeza como pelo); aunque este último nombre es correcto desde el punto de vista descriptivo; sin embargo, *Trichuris trichiura* tiene prioridad. Grassi en 1887 describió el ciclo evolutivo, siendo completamente aclarado por Fulleborn en 1923 y Hasegawa en 1924. El hallazgo de huevos del parásito en el contenido intestinal de momias de culturas preincas, indica su presencia en América.



■ Figura: Huevos de *T. trichiura*.



■ Figura: Adultos de *T. trichiura*: hembra y macho.

Epidemiología

La trichuriasis o trichocephalosis es una geohelminthiasis cuya presencia y distribución depende de factores epidemiológicos determinantes y condicionantes.

Los factores determinantes son: la deposición de excretas humanas en el suelo, las condiciones apropiadas de humedad y temperatura elevada del suelo que favorece la evolución de los huevos hasta la formación de las larvas en su interior, la ingesta de alimento, principalmente agua y verduras contaminadas con “huevos larvados”, la falta de lavado de manos antes de ingerir el alimento. Los factores condicionantes incluyen la falta de sistemas adecuados de eliminación de excretas, la falta de higiene individual en la preparación e ingesta

del alimento, la falta de educación sanitaria en la comunidad, el bajo nivel educativo de la comunidad, la pobreza entre otros.

La forma infectante para el hombre es el “huevo larvado”; el mecanismo de transmisión es la ingesta de agua de bebida o alimento contaminado con estos huevos, principalmente verduras, o el no lavado de manos antes de la ingesta del alimento. La puerta de entrada es la vía oral.

Morfología y ciclo biológico

Los adultos de *T. trichiura* son nematodos de color blanquecino de aproximadamente 4-5 cm de longitud; con la parte anterior muy delgada, similar a un pelo, de ahí el origen de la denominación y la parte posterior más gruesa. La hembra es de mayor tamaño que el macho, mide de 4 a 5 cm de largo y tiene la apariencia de un látigo con la porción gruesa, arqueada y la fina que es la anterior; la zona de separación de los dos segmentos es visible y ocurre bruscamente. La parte fina es el doble de largo de la zona más gruesa (3:1.3 cm respectivamente). Muy cerca de la unión de los dos segmentos se localiza la vulva en la cara ventral de la parte gruesa. En la punta anterior, fina, se encuentra la boca, luego continúa un largo esófago que termina en la unión de las dos porciones y se continúa con el intestino que se abre en el ano en el extremo posterior. El ovario es posterior y al dirigirse hacia adelante va formando el oviducto, luego el útero repleto de huevos y la vagina que se abre en la vulva.

El macho mide 3 a 4 cm de largo y la relación entre los dos segmentos es casi igual; el extremo posterior termina enroscado como la cuerda de un reloj. El aparato digestivo es similar a la hembra sólo que se abre en la cloaca junto al aparato genital masculino. Este último está constituido por un tubo testicular flexible, en la parte gruesa, que se dirige hacia el extremo posterior, le sigue el conducto deferente, la vesícula seminal y el conducto eyaculador que termina en la cloaca. De la cloaca emerge una espícula larga.

Los helmintos se ubican en el intestino grueso, de preferencia en el ciego. La porción delgada se introduce en la mucosa y emerge luego de un trecho y vuelve a introducirse como si estuviese “hilvanando”, lo cual le asegura una buena fijación a la mucosa, quedando la parte gruesa libre en la luz del intestino grueso.

El ser humano es el único reservorio de éste parásito, otras especies de *Trichuris* tiene por

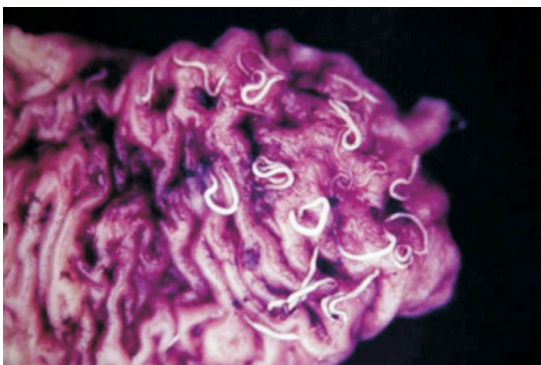
reservorios a diversos hospederos animales. Los adultos pueden vivir hasta tres a cuatro años.

En las infecciones intensas, los gusanos pueden estar distribuidos en toda la superficie del intestino grueso incluyendo la mucosa rectal, por ello cuando hay prolapso rectal, por causa de la infección, se puede apreciar a los gusanos en la mucosa prolapsada. La hembra fecundada contiene en su útero los huevos que elimina por el poro genital o vulva, hasta 20.000 por día. Los huevos tienen una forma característica ovalados de 50-60 μm de longitud por 20-30 μm de ancho, siendo característica la presencia de tapones mucosos en ambos polos del huevo. La cáscara posee dos membranas y el color es marrón por la acción de la bilis.

El huevo eliminado con las heces, de las personas parasitadas, y depositado en el suelo, debe alcanzar el estadio de larva en el interior del huevo, lo cual ocurre después de varias semanas, dependiendo de las condiciones de humedad y temperaturas, las apropiadas están entre 15 a 25°C.

El huevo "larvado" puede contaminar el alimento y agua de bebida del ser humano o las manos de quien al contactar con la tierra contaminada no se lava las manos antes de ingerir el alimento o ingiere vegetales insuficientemente lavados, lo que permite que pueda ser ingerido por el hombre. Las larvas eclosionan en el intestino y avanzan por la luz evolucionando los estadios larvales hasta alcanzar el intestino grueso y allí terminar de desarrollarse el parásito adulto y fijarse en la mucosa del intestino grueso. Estos gusanos no hacen el ciclo de Loos.

Patología



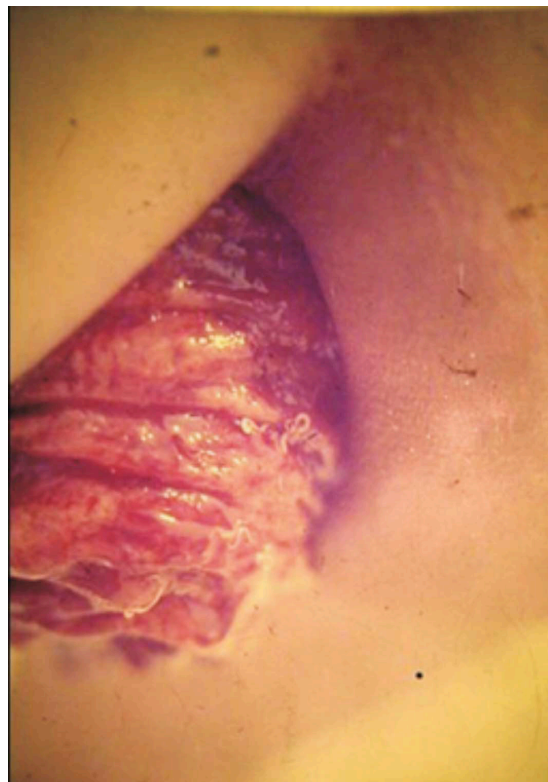
■ Figura: Adultos de *T. trichiura* en el colon.

Las alteraciones que causa *Trichuris trichiura* son intestinales y de carácter general. A nivel intestinal, las lesiones dependen del número de

parásitos presentes, si ellos son escasos, probablemente no habrán lesiones importantes, en cambio, si ellos son numerosos hay una colitis, inflamación de la mucosa parasitada con secreción de moco y sangre, llegando al prolapso rectal. Las alteraciones generales, desnutrición y anemia se presentan sólo en las infecciones crónicas con cuadros disintéricos.

Clínica

Las manifestaciones clínicas de la trichuriasis o trichocephalosis dependen del número de parásitos presentes en el intestino y la cronicidad de la infección: si la cantidad de parásitos es escasa, generalmente no hay síntomas o dolor en la zona apendicular. Si el número de parásitos está ocasionando colitis, se observa diarrea con moco y sangre, pujo y tenesmo, similar al cuadro disintérico amibiano, que en niños, generalmente desnutridos y débiles, permite el prolapso de la mucosa rectal; en los niños hay agravamiento de su estado de desnutrición, anemia ferropénica, entre otras manifestaciones generales.



■ Figura: prolapso rectal en un niño
Obsérvese los adultos de *T. trichiura*

Diagnóstico

El diagnóstico clínico es difícil realizarlo cuando la infección es escasa, haciéndose posible en la forma crónica y disintérica, debién-

dose hacer el diagnóstico diferencial con otras colitis como la amibiasis, balantidiosis, disentería bacilar, colitis ulcerativa, siendo importante el antecedente epidemiológico, la procedencia del paciente.

La confirmación del diagnóstico clínico se debe hacer mediante el examen de heces por métodos directos y de concentración; en ocasiones es importante saber no sólo la presencia de la infección, sino la intensidad de la misma. Para lo cual hay que realizar el conteo de huevos por gramo de heces, siendo el método más apropiado el Kato-Katz. El número de huevos mayor a 10.000 huevos por gramo de huevos se considera de mediana a intensa la infección.

La observación directa del parásito adulto en la mucosa rectal prolapsada no es frecuente, lo mismo que la eliminación espontánea del parásito.

Tratamiento

Benzoimidazólicos: El *T. trichiura* ha sido el nematode más resistente a los tratamiento.

Mebendazol: La administración de 100 mg, dos veces al día, durante 3 días, produce curación de 70 a 80% de los casos, con reducción ovular hasta 90%.

Pamoato de oxantel: se lo asocia con el pamoato de pirantel para ampliar su espectro de acción antihelmíntica. La combinación es a partes iguales y se administra 10 mg/Kg de peso durante 2 días, en dosis única. Los índices de curación son superiores a 90%.

Albendazol: dosis única de 400 mg por 3 días, elimina las infecciones leves y moderadas, mientras reduce drásticamente el contaje ovular en los más graves. Una segunda administración suele ser necesaria.

Flubendazol: La dosis es de 300 mg/día por 3 días. Es un antihelmíntico de amplio espectro, de poca absorción intestinal. Tiene buena tolerancia. No debe usarse en embarazadas. Los índices de curación son altos.

El prolapso rectal debe tratarse según las normas convencionales, reduciéndolo manualmente, ajustando los glúteos con tiras de esparadrapo, eliminando los parásitos y el síndrome carencial.

Control

El control de éste parasitismo intestinal es similar a lo que se debe hacer para las otras geohelmintiasis: Evitar la eliminación de excretas humanas en el suelo, educación sanitaria, tratamiento en los grupos de riesgo, en especial los niños.

Pirantel: Pamoato Oxantel/pirantel	10mg/kg/2xdía/3días ó 10 mg/día/1 día (en infecciones leves)
Benzoimidazólicos Mebendazol	100mg/2xdía/2días ó 500mg/1 día (reducción del número de parásitos)
Albendazol	400mg/1 día/3días ó 400 mg/1día (reducción del número de parásitos)
Flubendazol	300mg/2 días, 100 a 200 mg/ 3 días ó 500 mg/ 1día (reducción del número de parásitos)

ANQUILOSTOMOSIS (anquilostomiasis) O UNCINARIASIS

Definición: La anquilostomosis o uncinariasis es la geohelmintiasis causada por los anquilostomideos *Ancylostoma duodenale* y/o *Necator americanus*, nematodos intestinales, cuyos adultos están ubicados en las partes altas del intestino delgado, hematófagos que pueden ocasionar sintomatología digestiva y anemia grave.

El parásito

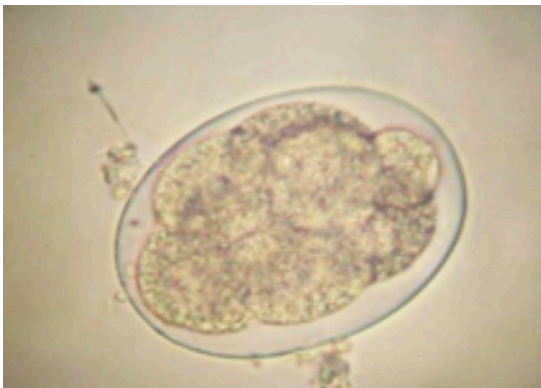
Los egipcios, 1600 años antes de Cristo, en sus escritos, describen pacientes con cuadros clínicos que corresponderían a anemia e insuficiencia cardiaca muy probablemente causados por esta geohelmintiasis. En el siglo X D.C, el médico Avicena encontró el gusano en el intestino de un paciente anémico y lo relacionó con la enfermedad; pero fue Dubini en 1738 que en hallazgos semejantes, lo describió y lo llamó *Ancylostoma duodenale*, sin responsabilizarlo de la patología. En 1815 Griesinger lo relacionó directamente con la llamada "clorosis de Egipto". Wucherer en 1876 lo relacionó con la "Anemia tropical" en Brasil y, a finales del

siglo XIX, varios autores describieron la relación del parásito con el cuadro anémico y establecen la importancia de este parasitismo. En 1898, luego de varios años de estudio, Loos en Egipto, demostró la penetración de la larva a través de la piel, cuando un cultivo de larvas se derramó accidentalmente sobre su mano.

El conocimiento de la sintomatología y de la anemia intensa que el parásito produce, se estableció claramente durante la epidemia entre los trabajadores del túnel de San Gotardo y su propagación a varios lugares mineros de Europa. Stiles en 1902, en Estados Unidos, constató que la especie de helminto causante de la anemia en América es diferente de la europea y lo denominó "Uncinaria americana", que luego cambió a *Necator americanus*. El parasitismo por anquilostomídeos parece ser muy antiguo en América, de acuerdo a los hallazgos por Allyson, de adultos de *Ancylostoma duodenale* en el contenido intestinal de momias de la época precolombina, en la costa del Perú.

Morfología y ciclo biológico de *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*

Los adultos y larvas de *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* tiene características morfológicas diferentes que permite distinguirlos. Los huevos de ambos parásitos son similares lo cual impide diferenciarlos.



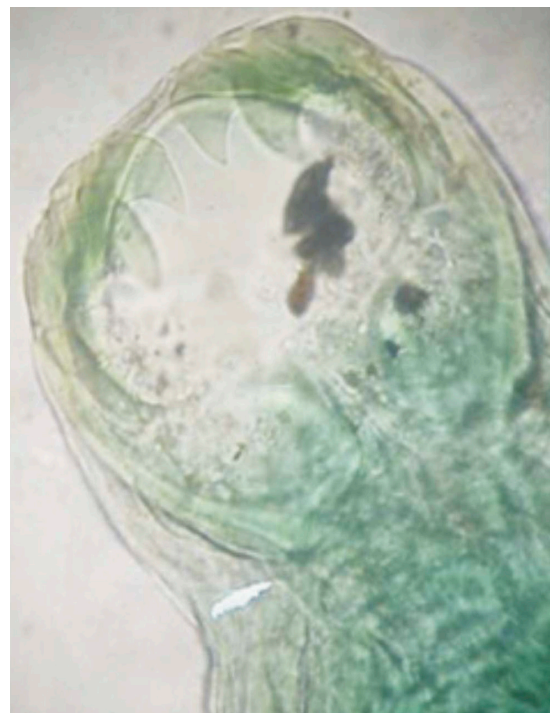
■ Figura: Huevos de Uncinaria.

Los adultos de *A. duodenale* y *N. americanus* son nematodos de color blanquecino. *N. americanus* es tamaño pequeño, la hembra mide de 9 a 11 mm de largo por 0.4 mm de ancho, el macho, más pequeño, mide de 7 a 9 mm por 0.3 mm. *A. duodenale* es más grande que el *N. americanus*, la hembra mide de 12 a 18 mm de largo y 0.6 mm de grosor y el macho más pequeño de 8 a 11 mm por 0.4mm; la extremidad anterior es encorvada,

simulando un gancho (de allí el nombre de uncinaria, de la raíz griega uncus=gancho) donde se distingue la cavidad o cápsula bucal con presencia de 4 ganchos o dientes ventrales en *A. duodenale*, de base triangular y el vértice encorvado hacia la cavidad bucal y dos placas cortantes en *N. americanus*, y en el lado dorsal de la boca, hay otras dos puntas o dientes una a cada lado en *A. duodenale* y sólo uno y central en *N. americanus*.



■ Figura: Cápsula bucal de *N. americanus*.



■ Figura: Cápsula bucal de *A. duodenale*.

La extremidad posterior termina en forma aguzada en las hembras con un pequeño apéndice o espina fácilmente desprendible en *A. duodenale* y en una expansión cuticular, en los machos, que recibe el nombre de bolsa o bursa copulatrix. La bolsa copulatrix está dividida en cuatro lóbulos:

dos laterales grandes, uno anterior rudimentario y uno posterior pequeño. El número de costillas es de 12 a 14 en *N. americanus* y de 11 a 13 en *A. duodenale*, según la nomenclatura usada. En el interior de la bolsa copulatriz se encuentra la cloaca donde desembocan los aparatos genital masculino y el digestivo. En *N. americanus* se observan dos espículas, largas y finas, que corren paralelas hasta el final; fusionándose como un anzuelo al sobresalir de la bolsa y en *A. duodenale* ellas son divergentes y terminan separadas. La vulva está ubicada en el tercio posterior en *A. duodenale* y la mitad del cuerpo en *N. americanus*.

El aparato genital femenino es doble, con dos ovarios filiformes que posteriormente se ensanchan en dos úteros que se unen en una vagina común que desemboca en la vulva. El aparato genital masculino está constituido por un tubo testicular fino muy largo y enrollado sobre sí mismo, situado en la parte anterior del intestino, y de ahí se dirige hacia atrás con la vesícula seminal y el conducto eyaculador que termina con el tubo digestivo en la cloaca.

Los adultos se fijan en la mucosa del duodeno mediante la cápsula bucal utilizando los ganchos *A. duodenale* y las placas cortantes *N. americanus*, dando la impresión de “morder” la mucosa, son hematófagos, ayudado por la presencia de un esófago musculoso que hace las veces de una bomba aspirante y de glándulas que secretan sustancias anticoagulantes, facilitando la ingesta de sangre.

Los adultos viven aproximadamente 5 años. Las hembras fecundadas de estos anquilostómidos o uncinarias desarrollan huevos que se almacenan en el útero de donde salen por la vulva y caen al contenido intestinal. La hembra de *A. duodenale* suele poner aproximadamente 20.000 huevos por día y *N. americanus* 10.000. Los huevos de ambas especies son similares e indistinguibles en las heces: son ovalados, de pared delgada miden 60 x 40 μm , contienen el embrión, que aparece en las heces, segmentado con innumerables blastómeros y en ocasiones con la presencia de una larva en su interior. Los huevos de *A. duodenale* resisten mejor la desecación que los huevos de *N. americanus*, los que son más sensibles a la falta de oxígeno, no ocurriendo la salida de la larva cuando hay deficiente aireación.

La larva que aparece es rhabditoide, que en ocasiones, en personas estreñidas, principalmente, han eclosionado y se encuentran libres en las deposiciones, o ello ocurre al deponer la

persona parasitada en el suelo. La eclosión de las larvas ocurre, más rápidamente, si la temperatura del suelo es alta (alrededor de 30°C), con humedad, sombra y detritus. Las larvas rhabditoides miden alrededor de 250 a 300 μm por 17 a 30 μm de diámetro siendo su extremo anterior más redondeado mientras el posterior es puntiagudo. La boca tiene el vestíbulo bucal largo al que le sigue el esófago “rhabditoide” o sea con una porción larga, gruesa y cilíndrica, seguida de un bulbo esofágico semejante a una pera, separados por un estrechamiento, continúa por un tubo recto que es el intestino y termina en el extremo posterior en el ano. El primordio genital poco evidente. Ellas son muy voraces y se alimentan del detritus orgánico que hay en el suelo y mudan a larvas rhabditoides por segunda vez antes de convertirse en larvas filariformes.

Las larvas filariformes son más grandes, casi el doble de tamaño que las rhabditoides cubiertas con la envoltura no desprendida del estadio anterior, no hay cápsula bucal y el tubo digestivo muestra al esófago sin bulbo y continúa con el intestino. Esta larva no se alimenta y permanece en el ambiente, se mueven muy poco de manera horizontal pero verticalmente son capaces de alcanzar alturas hasta de 1 metro.

Las larvas rhabditoides y filariformes tienen geotropismo negativo (se alejan del suelo) higrotropismo y termotropismo positivo (buscan humedad y mayor temperatura) e histotropismo positivo, lo que favorece la penetración por la piel.

Las larvas filariformes son las formas infectantes para el ser humano que penetran por la piel o mucosas y alcanzan los sistemas venosos, a través de los cuales llegan a los pulmones y los alvéolos pulmonares, a los cuales atraviesan para alcanzar la oro faringe y por deglución al tubo digestivo para desarrollarse, y los adultos fijarse en las partes altas de la mucosa del intestino delgado, principalmente el duodeno; es decir, estos parásitos hacen el ciclo de Loos. El período desde la penetración la piel o mucosas hasta alcanzar el estadio adulto y colocar huevos dura, aproximadamente, de un mes hasta mes y medio.

Epidemiología

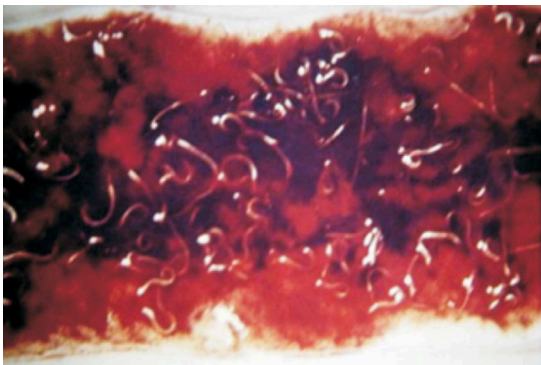
La presencia y difusión de la anquilostomosis o uncinariasis se deben a diversos factores, unos determinantes y otros condicionantes que se dan principalmente en las zonas rurales.

Los factores determinantes más importantes son: a) la defecación a campo abierto de las personas parasitadas, lo que permite la contaminación del suelo, en especial el peridomicilio, favoreciendo la infección de los niños que juegan en el suelo, constituyendo el grupo etario de mayor riesgo para adquirir la infección, b) la calidad del suelo, en especial si es húmedo caluroso, siendo favorables para la evolución de las larvas rhabditoides y filariformes, las temperaturas de 15 a 30°C y la presencia de detritus vegetal y nutrientes en los suelos, condiciones que se dan en medios rurales, tropicales y en ocasiones asociadas a actividades agrícolas como el cultivo del café y otros, c) el no uso de calzado o trabajo manual de la tierra, permitiendo el contacto de la piel con los suelos contaminados. La ruta oral y la penetración de las larvas por las manos u otros sectores corporales tienen menos importancia epidemiológica.

Los factores condicionantes más importantes son: a) la falta de educación que permita conocer la importancia y el modo de transmisión de este parasitismo lo cual favorece la defecación a campo abierto, b) la ausencia de sistemas apropiados de eliminación de excretas, incluyendo letrinas, lo que permite la defecación sobre el suelo, c) las condiciones de vida de la población rural con viviendas deficientes con pisos de tierra, ausencia de eliminación de excretas, d) pobreza que limita el mejoramiento de las condiciones de vida y de alimentación de las poblaciones afectadas.

Patología

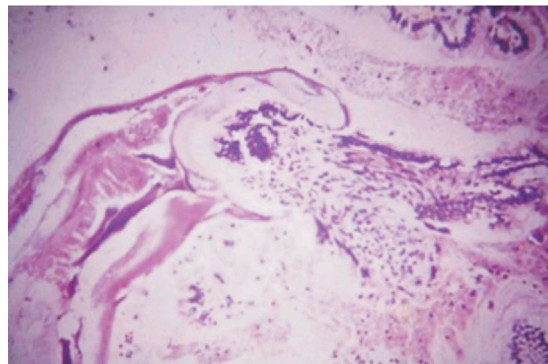
Las alteraciones que pueden producirse por la infección de los anquilostomideos o uncinarias del ser humano pueden estar en el punto de penetración: piel o mucosas, en el pulmón al pasar las larvas por los alvéolos pulmonares, en el intestino al localizarse los adultos en ella y manifestaciones generales como consecuencia de la anemia y desnutrición a que pueden dar lugar.



■ Hemorragia intensa de yeyuno parasitado por *A. caninum* (perro).

La zona de la piel por la cual ingresan las larvas filariformes son, principalmente, los pliegues interdigitales de los dedos de las manos y de los pies y en niños que juegan en el suelo por cualquier zona delgada de su piel. Allí puede ocurrir una reacción tipo alérgica, que se manifiesta, generalmente, con escozor, eritema, pápulas, etc., que suelen infectarse; en otras ocasiones no hay manifestaciones detectables o ellas pasan desapercibidas. La mucosa oral puede ser la puerta de entrada de las larvas filariformes, allí hay rara vez un proceso inflamatorio. En los pulmones puede ocurrir una reacción inflamatoria con exudado alveolar e infiltrado celular, con presencia de eosinófilos.

En la mucosa intestinal, en especial en el duodeno, alrededor de la zona de fijación de los gusanos hay un proceso inflamatorio con puntos hemorrágicos, debido a que los parásitos se trasladan de un punto a otro en el intestino, los sitios donde se han fijado quedan sangrando, por lo cual, a la cantidad de sangre que toman los gusanos (entre 0.04 ml a 0.20 ml por día), debe sumarse la pérdida por los puntos hemorrágicos.



■ *A. duodenale* tomando sangre de mucosa duodenal.

La anemia es de tipo ferropénica con microcitosis, poiquilocitosis y reticulocitosis, cifra baja de hemoglobina, en ocasiones se asocia la desnutrición en comunidades donde las condiciones de alimentación son limitadas en hierro, por lo cual la hemorragia crónica produce un aumento de la pérdida de hierro, que en los casos más serios de uncinariasis puede ser de 15 a 20 ml por día, que no puede ser compensada por la dieta y el propio límite fisiológico de absorción intestinal. Este balance negativo del hierro se acentúa cuando la dieta es pobre en hierro y existen trastornos de hiponutrición, que se agrava porque la inflamación de la mucosa intestinal impide la buena absorción de los nutrientes.

Clínica

Las manifestaciones clínicas dependen, en general, de la intensidad de la infección y suelen afectar a la piel, en el sitio de entrada de las larvas filariformes, al aparato respiratorio, cuando las larvas rompen los alvéolos, al tubo digestivo durante la ubicación de los adultos en la mucosa intestinal y principalmente al aparato eritropoyético por la anemia, cuando ella está presente.

Síntomas y signos cutáneos: la piel de los pliegues interdigitales de los pies y de las manos en los adultos y en zonas de la piel delgada en niños, en los puntos de entrada de las larvas filariformes, hay una inflamación cutánea con eritema, pápulas que por escozor, el rascado y la contaminación con tierra permite la infección bacteriana que puede llegar hasta la supuración y en ocasiones, la sintomatología y sinología es leve o está ausente sobre todo si el número de larvas es escaso.

Síntomas y signos respiratorios: la ruptura de los alvéolos por las larvas, en la fase final del ciclo de Loos, ocasiona inflamación alveolar con infiltración celular de polimorfonucleares, monocitos, linfocitos y eosinófilos que se traduce clínicamente por tos con expectoración leve y, en ocasiones, más persistente que se acompaña de focos de condensación pulmonar detectable por el examen radiológico con la característica de ser de evolución fugaz.

Síntomas digestivos: hay inflamación de la mucosa y dependiendo de su intensidad puede haber diarrea o ésta estar ausente. La hemorragia suele ser pequeña y en el caso crónico detectarse como sangre oculta en las heces. Otros síntomas como dolor abdominal, náuseas son menos frecuentes.

Anemia: la anemia presente en la anquilostomosis o uncinariasis depende del número de parásitos, la edad del parasitado y su estado nutritivo y general. El número de helmintos que suele ser importante es de 20-40 helmintos en la infección por *A. duodenale* o una centena en la infección por *N. americanus*. Los niños forman el grupo de mayor riesgo de adquirir la geohelminthiasis por que juegan en el suelo. Las comunidades afectadas suelen corresponder a poblaciones pobres en recursos alimenticios, incluyendo deficiencia en hierro y proteínas.

La anemia puede ser una disminución en la cifra de hemoglobina sanguínea sin sintomatología o a ella se acompaña de debilidad, cansancio, sue-

ño, palpitaciones, palidez, edema maleolar, insuficiencia cardíaca y puede ocurrir anasarca, anemia severa, baja inmunitaria y la aparición de cuadros intercurrentes como neumonía o bronconeumonía terminales.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la anquilostomiasis o uncinariasis son similares a otras etiologías, por lo que, al lado de los síntomas de los pacientes es importante el antecedente epidemiológico de proceder de zonas endémicas de la parasitosis, así como, si por oficio o edad ha estado en contacto constante con el suelo.

La confirmación diagnóstica se hace por el hallazgo de huevos en las heces del paciente. El examen directo de las heces es útil en zonas endémicas pero los métodos de concentración son importantes. La intensidad de la infección se puede calcular utilizando el método de Kato-Katz o de conteo de huevos: se considera la infección de mediana si el número de huevos está alrededor de 2000 a 5000 por gramo de heces y grave si está por encima de esa cifra.

Los huevos de *A. duodenale* y de *N. americanus* son similares, por lo cual, para conocer, a partir de ellos si el paciente es portador de alguna de estas especies, es necesario obtener las larvas correspondientes y estudiar sus características morfológicas, lo cual es posible, mediante el método de Harada-Mori (ver métodos de diagnóstico).

Tratamiento

Es imprescindible la administración de hierro para corregir la tasa de hemoglobina y recuperar las reservas de hierro orgánico; la respuesta generalmente es rápida aún sin tratamiento antihelmíntico. El sulfato ferroso, a 200 mg 3 veces al día, barato y de buena acción, debe continuarse por 3 a 6 meses, después del tratamiento para recuperar la reserva orgánica de hierro. Rara vez se hace necesario una transfusión sanguínea que podría ser peligrosa por el aumento del volumen plasmático y en ocasiones debe añadirse ácido fólico, especialmente en casos de desnutrición.

En las zonas endémicas, se discute si debe tratarse las infecciones leves, asintomáticas, que al parecer confieren cierta inmunidad protectora a nuevas infecciones, pero, por otro lado, debe considerarse que si no se trata este portador es una fuente de infección constante.

Pamoato de Pirantel: Antihelmíntico de amplio espectro. La dosis de 10 mg/kg durante 3 días permite la curación del 90% de casos.

Mebendazol: a razón de 100 mg dos veces al día (200 mg) por 3 días igual dosis para niños y adultos tiene índices de curación superiores al 90%.

Albendazol: la dosis de 400 mg por tres días consecutivos, produce la curación del 95% de casos. No hay efectos tóxicos y pocas manifestaciones secundarias. No se administra a menores de 2 años y embarazadas.

Flubendazol: se aconseja dar de 100 a 200 mg/3 días o 300 mg/2 días.

Pirantel: Pamoato Oxantel/ pirantel	10 mg/kg/ 3 días
Benzoimida zólicos Mebendazol	100mg/día/ 3 días 400mg/ día/ 3 días.
Albendazol	50mg/kg/ día/ 2 días
Flubendazol	300mg/ 2 días o 100 a 200 mg/ 3días

Control

El control de esta geohelmintiasis tiene que considerar los factores epidemiológicos señalados y de manera similar a lo de las otras geohelmintiasis: evitar la eliminación de excretas humanas en el suelo, educación sanitaria, tratamiento en los grupos de riesgo, en especial los niños.

La prevención de la anquilostomosis o uncinariasis es simple de enunciar pero difícil de llevar a la práctica. La frase repetida de utilizar calzado es imposible de cumplirla sino mejoran las condiciones de salario y adquisición de insumos de primera necesidad. La uncinariasis es el reflejo del grado de desarrollo de una comunidad rural, pues están estrechamente relacionados en su transmisión los factores socioeconómicos y, en relación con el grado de enfermedad, los de alimentación proteica y la ingestión de dieta rica en hierro.

ESTRONGYLOIDOSIS (estrongiloidiasis)

Definición: la estrongyloidosis es la geohelmintiasis intestinal causada por los adultos femeninos y las larvas de *Strongyloides stercoralis*. El helmineto, hembra parásita es muy pequeña, de aproxi-

madamente 1.5 a 2 mm de longitud, partenogénica, se ubica en las criptas de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado. En las infecciones masivas intestinales ocasionan diarreas y en las auto reinfecciones, la intensidad y frecuencia de las mismas y de otros síntomas adicionales, ponen en peligro la vida del parasitado. Esta infección se considera como un parasitismo oportunista de las infecciones por SIDA.

El parásito

El *S. stercoralis* fue observado por primera vez en 1876, en pacientes que tenían diarrea, procedentes de la Cochinchina. Bavay estudió el helmineto y lo nominó *Anguigula stercoralis*, nombre aún utilizado; Leukhard lo ubicó definitivamente en el género *Strongyloides* en base a su ciclo evolutivo, con una hembra partenogénica parasitaria y una generación bisexual de vida libre.

Morfología y ciclo biológico

Strongyloides stercoralis presenta a diferencia de los otros geohelminetos, además de las formas parasitarias formas de vida libre.

Vida parasitaria: sólo se ha demostrado la presencia del adulto hembra mide de 1.5 a 2mm, y 50 µm de ancho aproximadamente. Al examen microscópico se aprecia el esófago en la extensión del tercio superior del cuerpo con la presencia de un bulbo esofágico y un útero lleno de huevos. La vulva se encuentra en la unión del tercio medio con el tercio posterior. La hembra es partenogénica, pues no se conoce al macho parasitario.

La boca presenta 4 pequeños labios y continúa con el esófago cilíndrico largo, de casi un tercio de longitud del cuerpo y el intestino, tubo recto que termina en el ano, observable como una hendidura transversal en la base de la cola. Posee dos úteros opuestos y la vulva se abre en el tercio posterior en la cara ventral. En el interior de los úteros se observan los huevos, alineados en número de 6 a 8 en cada uno; miden 50 a 60 µm de largo por 30 a 35 µm de ancho; la hembra coloca huevos entre las criptas de la mucosa de duodeno y yeyuno las larvas eclosionan rápidamente de los huevos; estas larvas son rhabditoides, similares a la de las uncinarias, excepto que tienen una cavidad bucal corta y un primordio genital grande ubicado en mitad del cuerpo, miden entre 200 a 300 µm de longitud por 15 µm de diámetro transversal, su extremo posterior es una punta cónica. Estas larvas rhabditoides son las que se eliminan con las

heces al exterior. En el extremo anterior presentan un vestíbulo bucal corto, característico, luego un esófago “tipo rhabditoide”, grueso y musculoso con dos porciones, separadas por un estrechamiento marcado, la porción anterior es alargada, cilíndrica y la posterior globulosa en forma de bulbo, el intestino recto desemboca en el ano, en el extremo posterior. No se observa órganos genitales, pero el “primordium genital” es claramente visible, de forma ovalada situado apenas posterior a la parte media del cuerpo, en el lado ventral. La larva rhabditoide rápidamente evoluciona en el medio exterior hacia larva filariforme o adultos de vida libre.

Las larvas rhabditoides de *S. stercoralis* deben caer al suelo (geohelminto) y allí sufre dos mudas, siendo las larvas de segundo estadio las que evolucionan a larvas filariformes; son similares a las de las uncinarias, el tamaño duplica el de las larvas rhabditoides, pueden tener envolturas, no tienen cavidad bucal y el esófago es más largo, sin bulbo y las terminaciones posteriores presentan una muesca que les es característica. No se observa el “primordium genital”.

Las larvas filariformes para continuar su ciclo deben penetrar por la piel a una persona susceptible y así alcanzar los vasos venosos y por vía sanguínea llegar a los pulmones, atraviesan los alvéolos pulmonares y así por las vías bronquiales van a llegar a la oro faringe y por deglución al tubo digestivo para alcanzar el intestino delgado y desarrollar las formas adultas. Este parásito hace el ciclo de Loos.

Las larvas rhabditoides de *S. stercoralis* pueden transformarse en filariformes en la luz del intestino y penetrar la mucosa intestinal, alcanzar la vía sanguínea y continuar el ciclo de Loos. Esta auto reinfección a partir de larvas filariformes del intestino, sin que ellas alcancen el ambiente externo ocurre con más frecuencia en pacientes con alguna forma de inmunosupresión.

Vida libre: las larvas rhabditoides pueden, en el suelo desarrollar adultos rhabditoides masculino y femenino. La hembra mide 1 mm de largo por 50 μm de ancho y presenta un esófago con las características de rhabditoide. El aparato genital tiene doble útero y la vulva se abre en la porción media en la cara ventral, alberga 6 a 8 huevos, los cuales ya están embrionados al momento de la oviposición. El macho más pequeño que la hembra, mide 700 μm de largo y 35 a 40 μm de ancho con la extremidad posterior curva. El aparato genital consta de un testículo y la cloaca situada en el extremo posterior.

Luego de la fecundación, las hembras colocan huevos que eclosionan a larvas rhabditoides, las cuales, finalmente pueden alcanzar el estadio de filariformes que tienen la capacidad de penetrar la piel.

Esta etapa de vida libre, solamente la tiene, entre los nematodos intestinales *S. stercoralis*, lo que podría explicar la mayor distribución del parasitismo en áreas semiurbanas y rurales, donde la calidad del suelo permite el desarrollo de la vida libre del nematodo.

Epidemiología

La epidemiología de la estrongiloidosis es similar a la de las otras geohelmintiasis, su presencia y difusión se debe a diversos factores, unos determinantes y otros condicionantes.

Los factores determinantes más importantes son: a) la defecación a campo abierto de las personas parasitadas, lo que permite la contaminación del suelo, b) la calidad del suelo, en especial si es húmedo caluroso, siendo favorables para la evolución de las larvas rhabditoides y filariformes, así como las formas libres del parásito, las temperaturas de 15 a 30°C y la presencia de detritus vegetal y nutrientes en los suelos, condiciones que se dan en medios rurales, tropicales y en ocasiones asociadas a actividades agrícolas como el cultivo del café y otros, c) el no uso de calzado o trabajo manual de la tierra, permitiendo el contacto de la piel con los suelos contaminados.

Los factores condicionantes más importantes son: a) la falta de educación que permita conocer la importancia y el modo de transmisión de este parasitismo, b) la ausencia de sistemas apropiados de eliminación de excretas, incluyendo letrinas, lo que permite la defecación sobre el suelo, c) las condiciones de vida de la población rural con viviendas deficientes con pisos de tierra, ausencia de eliminación de excretas, d) pobreza que limita el mejoramiento de las condiciones de vida y de alimentación de las poblaciones afectadas.

En algunos países se ha encontrado portadores por años, que han mantenido la infección por el mecanismo de autoinfección.

Patología

Las lesiones por *S. stercoralis* se observan en el intestino cuando la infección es solamente intestinal y además en otros órganos cuando la infección

es por autoinfección. Las lesiones intestinales de la estrogiloidosis se caracterizan por la inflamación de la mucosa intestinal, en especial del duodeno, y en ocasiones, ella se extiende hasta el antro pilórico. El examen histológico muestra la presencia de adultos hembras en el interior de las criptas intestinales y las larvas rabditoides en la luz intestinal.

Las lesiones en la estrogiloidosis de auto reinfección, además de las lesiones intestinales podemos encontrar lesiones inflamatorias en pulmón, granuloma hepático e incluso en infecciones severas y extendidas lesiones cerebrales con presencia de las larvas. La presencia de las larvas se ha señalado incluso en la piel.

Clínica

La penetración de las larvas produce un prurito intenso que desaparece espontáneamente, excepto cuando hay lesiones por el rascado e infección bacteriana secundaria.

El paso de las larvas por los pulmones generalmente pasa desapercibido o cuando la invasión es masiva, se produce el síndrome de Löeffler con tos, expectoración mucopurulenta, hemoptisis ocasional. Los cuadros más severos presentan tos rebelde, hemoptisis, bronquitis y fiebre, con infiltrados radiológicos fugaces. La eosinofilia de más del 20% es frecuente.

Las formas clínicas de más frecuente presentación son la estrogiloidosis intestinal y la de autoreinfección. La estrogiloidosis intestinal tiene como principal manifestación clínica la diarrea desde escasa o ausente hasta frecuente y abundante, determinando, a veces, severa deshidratación, acompañado de náuseas, vómitos, fiebre, etc. Se ha descrito dolor abdominal similar a la úlcera péptica.

La estrogiloidosis de auto reinfecciones es severa en sus manifestaciones clínicas, pues no solamente hay manifestaciones digestivas como la diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, etc., la invasión de otros órganos como el intestino grueso, el aparato respiratorio y en otras ocasiones órganos como hígado, cerebro, etc., hacen de esta condición clínica una situación grave y en ocasiones difíciles de controlar y tienen desenlace fatal. También se ha descrito gravedad de la sintomatología digestiva con gran deshidratación y caquexia, así como íleo paralítico; la persistencia de la sintomatología puede llevar a una hipoproteinemia con edema generalizado.

Los cuadros clínicos de auto reinfecciones son frecuentes en pacientes portadores de HIV y en otras condiciones en que la inmunidad está disminuida, pudiendo añadirse otras manifestaciones como neumonía e insuficiencia respiratoria. Se considera a *S. stercoralis* como un parásito oportunista del SIDA, siendo en este grupo de pacientes en que se observa los cuadros clínicos más graves. La infección concomitante con otra infección viral por el virus tipo 1 de las células T de los linfocitos humanos HTLV-1, en países latinoamericanos está relacionada a la paraparesia tropical.

Diagnóstico

La estrogiloidosis intestinal por *S. stercoralis* se sospecha en cuadros diarreicos de personas que provienen de áreas endémicas de geohelminiasis y su confirmación se realiza por el hallazgo de larvas rabditoides en las heces. La estrogiloidosis de auto reinfecciones se sospecha en pacientes que portan alguna forma de deficiencia inmunitaria como en la infección por los virus de la inmunodeficiencia humana HIV o infección por HTLV-1. La sintomatología digestiva es severa, en especial por la diarrea y la presencia de sintomatología respiratoria y de otros órganos. La confirmación diagnóstica se hace por la presencia de larvas filariformes en las heces y/o en el esputo.

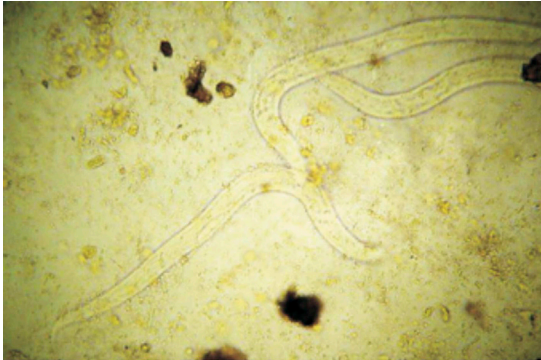


■ Larva rabditoide de *S. stercoralis* Examen en fresco x 40.

Los métodos de examen de heces apropiados para la búsqueda de las larvas son el examen directo en fresco, que permite observar a las larvas en movimiento y con mejor resultado es la utilización del método de Baermann, que es un método de concentración que utiliza las cualidades de geotropismo y termotropismo positivos que tiene las larvas (ver métodos de laboratorio).

Las heces pueden mezclarse con carbón y arena estériles y así permitir la evolución de las larvas de rabditoides a parásitos adultos. El método de

Arakaki consiste en colocar las heces sobre agar y observar el trazo del movimiento de las larvas en el mismo. Las diferencias de las características morfológicas de las larvas rhabditoides y filariformes, así como las larvas rhabditoides de los anquilostomídeos y de *S. stercoralis* se encuentran en los esquemas que se presentan al final del capítulo.



■ Estrongiloidosis masiva.
Larvas obtenidas por aspirado bronquial.

La presencia de *S. stercoralis* en el organismo, determina una respuesta inmunológica celular y humoral, siendo posible determinar aumento de inmunoglobulinas específicas, en especial IgG que se puede detectar por métodos inmunológicos, que permiten a su vez seguir el curso de la infección hasta su eliminación.

Tratamiento

Estrongiloidosis intestinal

Tiabendazol: es la droga recomendada en el tratamiento de la estrongiloidosis, tanto en la forma intestinal como de autoinfección, en este último caso se prolongar por varios días. No se debe usar en embarazadas.

Ivermectina: Es un fármaco de elección, tan efectivo como el tiabendazol, pero con menos efectos secundarios.

Strongyloidosis	
Benzoimidazólicos Tiabendazol	25-50 mg/kg/día por 2-3 días
Ivermectina	200ug/kg/ día por una vez.

Estrongiloidosis de autoreinfecciones

En estos casos, el tratamiento con tiabendazol se debe prolongar por 10 o más días y en el uso

de la ivermectina es repetir la dosis por tres veces cada dos semanas.

Control

El control de esta geohelminthiasis tiene que considerar los factores epidemiológicos señalados como en las otras geohelminthiasis. El ser humano es el único hospedero de estos helmintos, por lo que las medidas de control importantes son: evitar la eliminación de excretas humanas en el suelo, educación sanitaria para conseguir la práctica de medidas higiénicas, tratamiento en los grupos de riesgo, en especial los inmunosuprimidos.

ENTEROBIOSIS U OXYURIOSIS (oxyuriasis)

Definición: La enterobiosis u oxyuriasis es la helmintiasis intestinal causada por la hembra de *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis*. La patología es producida a partir de la puesta de los huevos en las márgenes del ano. El helminto pertenece al grupo de parásitos de transmisión ano-boca. Esta infección es frecuente en niños.

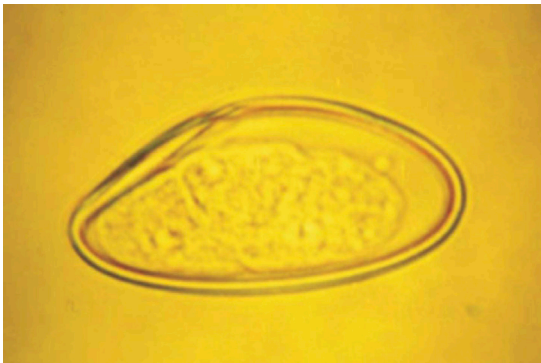
El parásito

Enterobius u *Oxyuris vermicularis* es un nematodo, cuyo parasitismo es de distribución universal. La hembra es reconocida por las madres cuando se les encuentra en las márgenes del ano.

Morfología y ciclo biológico

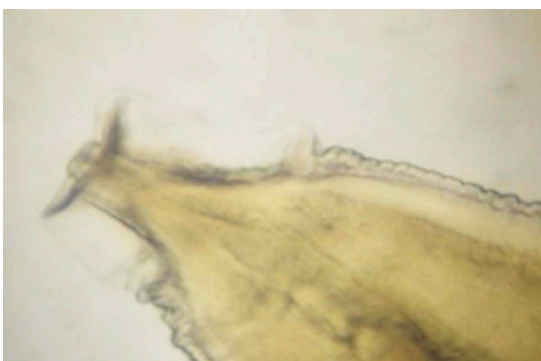
El *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis* adulto es de color blanquecino. La hembra mide 9 a 11 mm de largo por 0.5 mm de espesor, la extremidad posterior, muy larga y puntiaguda. La extremidad anterior tiene 2 expansiones cuticulares, con estrías transversales, a manera de aletas, que aunque dan la impresión de ser laterales, son dorsales y ventrales, respectivamente. La boca presenta 3 labios, uno dorsal y dos latero-ventrales, el que se continúa con el esófago. El esófago es musculoso con dos porciones, una anterior alargada, gruesa y la otra corta y posterior con un bulbo, que se continúa con el intestino que se abre en el ano en la parte más posterior. El aparato genital femenino es doble, con dos ovarios, dos úteros que se unen a una vagina común que se abre en la vulva, en el cuarto anterior del cuerpo. En la hembra grávida los úteros repletos de huevos ocupan casi la totalidad del cuerpo. El macho mide de 2 a 5 mm de largo y se elimina casi inmediatamente después de la cópula, por lo cual es difícil encontrarlo. Su

extremo posterior es enrollado sobre su cara ventral, donde se encuentra la cloaca subterminal, por donde emerge una espícula. El aparato genital masculino consta de un tubo testicular, que continúa con el conducto deferente, vesícula seminal, conducto eyaculador y se abre en la cloaca junto al intestino.



■ Figura: Huevo de *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis*.

El ser humano es el único hospedero de este helminto. Las hembras viven de 45 a 60 días. La hembra fecundada de *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis* se adhiere a la mucosa de la porción cecal del intestino grueso introduciendo, superficialmente, la porción anterior, llenando con linfa las expansiones alares y así quedar sujeta a la mucosa. Terminada la maduración de los huevos en el interior del útero, la hembra migra hacia el ano, lo que generalmente ocurre en horas de la tarde o de la noche. El parásito emerge del ano y coloca los huevos en la porción perianal.



■ Figura: Extremo anterior de *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis*.

Los huevos conteniendo larvas desarrolladas son las formas infectantes del parásito y se caracterizan por su asimetría, un lado es aplanado y el otro convexo, miden de 50 a 60 μm de diámetro mayor por 25 μm en la parte más ancha. Están provistos de doble cubierta protectora, lisas y refringentes, separadas por un pequeño espacio, excepto en uno de los polos, lugar por donde el embrión abandonará el huevo. Los huevos son

embrionados que evolucionan en el momento de la postura a larvas infectantes.

Los huevos conteniendo las larvas pueden alcanzar el tubo digestivo de otro niño o persona adulta a través del alimento contaminado por las manos sucias de los niños o porque los huevos, que son muy livianos y pueden estar flotando en el ambiente, ser inhalados por las personas que conviven con estos niños. Una vez que los huevos conteniendo las larvas ingresan al tubo digestivo, se digieren las cubiertas del huevo y las larvas libres, siguen hacia el intestino grueso y en el curso de su camino van evolucionando los estadios larvales y alcanzan el estadio adulto en el intestino grueso. Los machos fecundan a las hembras y son eliminados, siendo la hembra la que continúa el ciclo biológico. *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis* no hace el ciclo de Loos. El ciclo completo dura alrededor de dos meses.

Epidemiología

La epidemiología de la enterobiosis u oxyuriasis indica su importancia en niños, principalmente. *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis* pertenece al grupo de parásitos que se transmiten directamente de persona a persona y se les denomina parásitos del ciclo ano-boca, dado que los huevos del parásito depositados en las márgenes del ano son ya infectantes por contener una larva en su interior. Los malos hábitos de higiene de los niños, favorecido por el prurito y rascado de la región perianal, permiten que este parasitismo se transmita fácilmente entre ellos, lo que favorece no sólo la infección rápida entre niños, sino también la fácil propagación de la infección, al resto del grupo familiar.

La enterobiosis es una parasitosis cosmopolita y se encuentra en todas las latitudes, incluyendo a los esquimales. El paciente se auto recontamina al llevar en sus uñas y manos los huevos embrionados del parásito. Los huevos también pueden ser vehiculados por el aire como al sacudir la ropa de cama y así ocurre la infección a través de la inhalación. La sobrevivencia de los huevos con larvas es corta, alrededor de 14 días.

Las principales condiciones que favorecen el mantenimiento de la infección son: viviendas con ambientes cerrados con poca ventilación y entrada de luz solar, baño poco frecuente, hacinamiento y promiscuidad, condiciones que se dan en los estratos de población pobre.

Patología

La lesión intestinal ocasionada por las hembras de *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis* suele ser muy limitada al punto de fijación del parásito en la mucosa del ciego donde se observa una inflamación muy localizada. La lesión de la piel perianal donde el parásito coloca sus huevos suele estar erosionada por el rascado, eritematosa o con pápulas que denotan la reacción de hipersensibilidad de la piel a la presencia de los huevos; en ocasiones hay un proceso infeccioso en la piel maltratada por el rascado.

La proximidad de la fijación de los parásitos al apéndice y el hallazgo del parásito en piezas operatorias de apéndice ha llevado a considerarlo como uno de los factores desencadenantes de la apendicitis, lo cual no es totalmente aceptado. La migración del gusano al aparato genital femenino favorece la presencia de lesiones inflamatorias vaginales y aún más, granulomas en ovario y ocasionalmente en otros órganos.

Clínica

La enterobiosis u oxyuriasis presenta una sintomatología variada que depende de la intensidad de la infección, la migración que hace la hembra a las márgenes del ano, y en el sexo femenino al aparato genital, pero, además, los niños parasitados no duermen bien y tienen alteraciones en su carácter, en el desempeño escolar, entre algunas alteraciones de la conducta.



■ Lesión vulvar por trauma por prurito causado por *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis*.

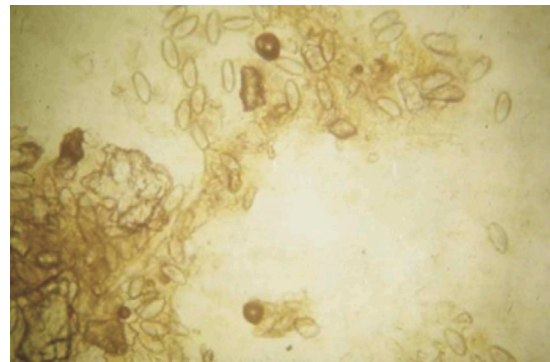
El prurito anal es el síntoma común en esta parasitosis ocasionado por la reacción alérgica al parásito y a los huevos. Las madres suelen observar esta manifestación en los niños más pequeños y al examinar el ano de estos niños encontrar a las

hembras, gusanos que los traen a la consulta para ser examinados por el médico; pero no sólo es el prurito lo presentado, suelen haber cambios en estos niños, a veces la irritación estimula la masturbación. En niñas parasitadas, la migración del adulto al aparato genital femenino puede ocasionar vaginitis, salpingitis e incluso formación de granulomas en el ovario y otros órganos abdominales.

Diagnóstico

La presunción diagnóstica se basa en el prurito anal o nasal en niños, el rechinar la dentadura; suele mencionarse el relato de los padres del cambio del carácter y el bajo rendimiento escolar, falta de atención en las clases, los niños parasitados suelen quedarse dormidos en las clases por dormir mal por el prurito anal durante las horas de sueño.

En niñas pequeñas parasitadas suele haber secreción vaginal si el parásito ingresó al aparato genital y en ocasiones otras molestias como dolor por la migración y muerte del parásito, ocasionando granulomas en diversas alturas del aparato genital y vísceras abdominales.



■ Visión panorámica de huevos de *Enterobius* u *Oxyuris vermicularis*, obtenidas por método de Graham (cinta adhesiva).

El diagnóstico de laboratorio se realiza por el hallazgo de la hembra en las márgenes del ano y/o el hallazgo de los huevos en las muestras tomadas mediante cinta adhesiva, cuyo método original es conocido como el método de Graham. La toma de la muestra la debe hacer la mamá en horas de la noche y luego traer la muestra al laboratorio para el examen respectivo.

Tratamiento

El *E. vermicularis* es sensible a varios anti-helmínticos, pero la facilidad de transmisión y el carácter intradomiciliario y familiar facilita las reinfecciones casi inmediatas, y obliga a

seguir los siguientes parámetros: tratamiento de todos los miembros de la familia, incluyendo empleadas de servicio doméstico, limpieza integral y cambio de ropas de cama y hervir las ropas interiores después del tratamiento, limpieza personal, lavado de manos y corte de uñas, repetir el tratamiento en caso de reiteración de la presencia de huevos en la región perianal.

Piperazina: en la dosis de 50 mg/kg de peso, dividida en dos dosis al día, durante 5 a 7 días. Es una droga muy fácil de usar, además de bajo costo.

Pamoato de pirantel: a la dosis de 10 mg/kg de peso en una sola dosis por un solo día. Tiene una alta efectividad, más del 95%.

Mebendazol: dosis única de 100 mg elimina los *Enterobius*.

Albendazol: una sola dosis de 400 mg, no se recomienda su uso en menores de 2 años y embarazadas.

Flubendazol: una sola dosis de 100 mg es apropiada y se aconseja otra dosis a los 15 días.

Pirantel: pamoato oxantel/pirantel	10mg/kg/1 día
Benzoimidazólicos	100mg/1 día
Mebendazol	400mg/1 día
Albendazol	100mg/1 día
Flubendazol	
Piperazina	50mg/kg/5 días

Control

El mejoramiento de las condiciones higiénicas, limpieza de dormitorio, aseo personal riguroso y tratamiento de todos los afectados, cortan la transmisión y previenen las reinfecciones.

Deben mantenerse control permanente, especialmente sobre los niños, sobre reinfecciones adquiridas en la escuela o fuera de la casa, para evitar la diseminación intradomiciliaria.

Educación sanitaria dirigida al aseo e higiene en la ingesta de alimentos.

NEMATHELMINTOS INTESTINALES (GEOHELMINTIASIS) EN EL ECUADOR

Telmo Fernández Ronquillo

A. lumbricoides y *T. trichiura* hasta 1985 tenían alta prevalencia en todo el Ecuador; en las zonas tropicales el problema era mucho más serio a causa de la presencia de *N. americano*, cuya acción expoliatriz sanguínea colaboraba de manera efectiva con los parásitos antes mencionados. La carga para la economía social y familiar era muy

alta, puesto que disminuían la oferta de alimento, de por sí escasa, especialmente en proteínas. También *S. stercoralis* y *E. vermicularis*, con varios casos de strongiloidosis masiva que aún se encuentran en pacientes alcohólicos o inmunodeprimidos. Múltiples encuestas demuestran estos antecedentes:

Resumen de algunos datos de prevalencia de nematelmintos intestinales (%)

Autor	año	región	<i>A. l.</i>	<i>T. t.</i>	Unc.	<i>S. s.</i>	<i>E. v.</i>
Soria	1985	Guayaquil	17.8	23.3	5.5	5.5	0.45
Almeida	1985	Empalme	57.6	46.6	20.6	8.1	
Andrade	1987	Quevedo	42.7	50.1	18.1		
Vásquez	1985	R. Guayas	24.0	23.8	7.7	1.5	0.1
Palacios	1984	R. Jubones	38.0	31.7	8.9	3.0	0.1
Campuzano	1985	Sta. Rosa	51.0	57.4	12.8	15.2	
Yokogawa	1985	Varios	66	88	69.4	8.8	
Rumbea	1987	Galápagos	14.0	43	6.8		
Sempértégui	1985	Yunguilla	20.7	13.3	2.1		

Un estudio simultáneo de Soria, en población infantil en 1985 con el método de Graham presentó el 27% de infección por *E. vermicularis* frente al 0.45 por medio del examen de heces.

Para motivar el control, el Dr. Julio Álvarez calculó en esa época que, con apenas 5 lombrices por niño, en 600.000 infantes que recibían el desayuno escolar, se alimentaban a 3'000.000 de lombrices por día, y junto con los otros vermes estimaba un perjuicio de más de medio millón de dólares.

Para 1995 el daño se calculó en base de 10'000.000 de habitantes, población del Ecuador, que *A. lumbricoides*, con un estimado conservador de 30% de infección, serían 3'000.000 de afectados, con promedio de apenas 10 gusanos por infectado; tenemos 30'000.000 de vermes; cada lombriz consume 100 mg (0.1 g) de proteína por día, en consecuencia todos los gusanos consumen 3.000 kg de proteínas por día. Recordemos que 1 kilo de carne contiene 300 g de proteínas; 1 litro de leche 30 g; 1 kilo de pescado 250 g; así, los *A. lumbricoides* de la población ecuatoriana consumían, por día, toda la proteína contenida en 10.000 kg de carne ó 100.000 litros de leche ó 12.000 kg de pescado.

Para *N. americanus*: población expuesta de costa y región amazónica 5'000.000 con 15% de infectados son 750.000; un promedio de 10 gusanos por persona resulta en 7'500.000 vermes; cada *N. americanus* consume 0.15 ml de sangre o sea 1.125 litros de sangre perdida por día, con su contenido en hierro y proteínas en especial albúmina.

La cifra de alimento perdido anualmente en el Ecuador resultaba escalofriante. Es por esta razón que el problema de la helmintiasis intestinal, si es visto de manera individual no demuestra su verdadera magnitud, pues 10 *A. lumbricoides* y 10 *N. americano* no producen sintomatología.

Para un ensayo de control de la helmintiasis, en la Cooperativa Agricultores Unidos del Cantón El Em-

palme, en 208 escolares se constató que 94.7% tenían algún parásito; la mayor parte poliparasitados. Los helmintos: *A. lumbricoides* 57.6%, *T. trichiura* 46.6%, Uncinaria 20.6% y *S. stercoralis* 8.1%. Se administró Albendazole 2 tabletas de 200 mg, igual dosis para niños y adultos; casa por casa, directamente en la boca de cada habitante, excluyendo las embarazadas y los niños menores de 2 años; el porcentaje de cobertura fue de 92% de la población. Los índices bajaron a: *A. lumbricoides* 6%, *T. trichiura* 10%, Uncinarias 5.3% y *S. stercoralis* 6%. Los resultados nos permitieron concluir que el índice de infección helmintiásica puede ser bajado drásticamente con tratamiento masivo, tratamientos repetidos y controles en los grupos etarios más susceptibles permitiría erradicar el *A. lumbricoides* y controlar *T. trichiura* y uncinarias.

En 1996 el Ministerio de Salud, lanzó la campaña masiva de desparasitación, que en su primera etapa estableció tratar a más de 450.000 niños en varias provincias de la costa y sierra. La campaña se mantuvo durante varios años con éxito, pues las tasas de *A. lumbricoides* y *T. trichuris* disminuyeron y, así, en noviembre de 1997 en 1.080 escolares de 5 escuelas primarias de Guayaquil, se constató *A. lumbricoides* 5,8% y *T. trichiura* 2,9%; con variaciones entre las escuelas de 2.1% hasta 13.3% en *A. lumbricoides*. En julio de 1998, al reiniciarse las clases luego de 8 meses de suspensión por el fenómeno el niño y sus graves impactos, en un muestreo del 20% (205 niños) del mismo universo, los resultados se mantuvieron con 7% y 3% para *A. lumbricoides* y *T. trichiura* respectivamente. Consideramos, en ese momento, que las campañas de desparasitación masiva antihelmíntica habían conseguido disminuir la carga de huevos en el ambiente a niveles que dificultan su transmisión, pero las condiciones de transmisión se mantenían, pues los índices de protozoarios *G. lamblia*, *E. histolytica* y *E. coli* se mantuvieron elevados en todos los centros escolares estudiados. Desde entonces, con altibajos, la administración masiva de albendazol, en especial en los grupos vulnerables en las escuelas, se mantiene.

Parásitos intestinales en 5 escuelas de guayaquil-1997

	<i>Ascaris</i>	<i>T.T.</i>	<i>Giardia</i>	<i>E.histolytica</i>	<i>E.Coli</i>	Neg.
B. Arce 246	11(4.5)	7(2.8)	39 (15.6)	26 (10.6)	83 (33.7)	14 (46.8)
B. Castillo 187	4 (2.1)	1 (0.5)	25 (13.4)	25 (13.4)	57 (30.5)	107 (57.2)
E. Espejo 135	18 (13.3)	4 (2.4)	16 (11.9)	28 (20.7)	53 (39.2)	59 (43.7)
9 de Octubre 328	18 (5.5)	10 (3.0)	40 (12.1)	41 (12.5)	84 (25.6)	183 (55.8)
C. Esmeraldas 184	22(11.9)	10 (5.4)	12 (6.5)	21 (11.4)	55 (29.9)	94 (51.1)
Total 1.080	63 (5.8)	32 (2.9)	132 (12.2)	141 (13.1)	332 (30.7)	557 (51.6)

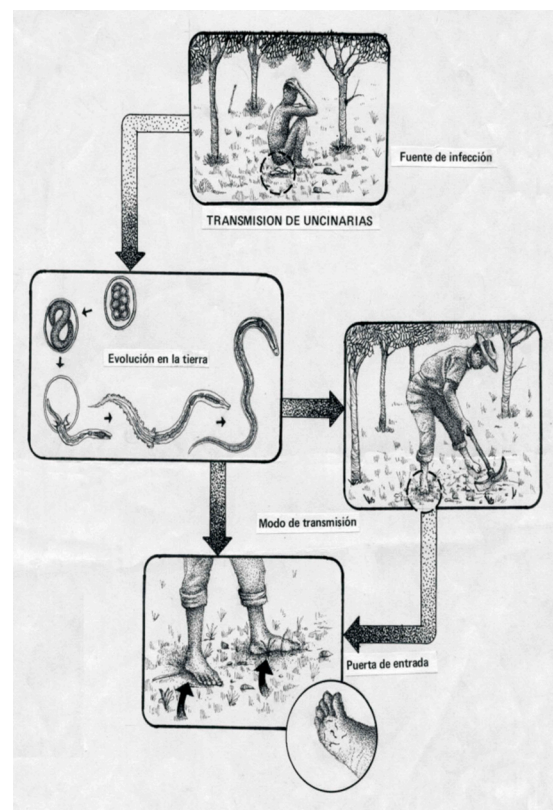
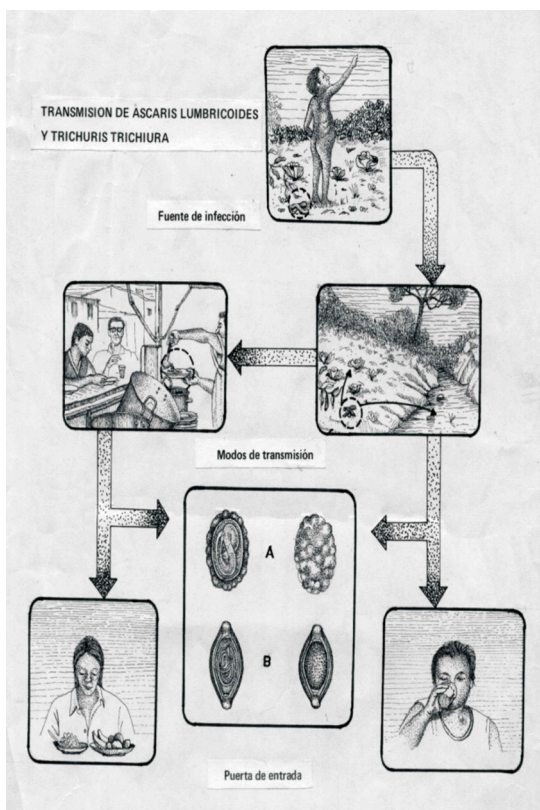
Parásitos intestinales en 5 escuelas de Guayaquil 1998

B. Arce 32	<i>A. l.</i> 2(6)	<i>T.t.</i> 1(3)	<i>Giardia</i> 11(34)	<i>E.Histolytica</i> 6(19)	<i>E.Coli</i> 19(59)	Neg. 7(22)
B. Castillo 45	5(11,1)	1(2,2)	5(11,1)	10(22,2)	18(40)	19
E. Espejo 31	2(6,5)	0	5(16,1)	4(12,9)	7(22,6)	17(54,8)
9 de Octubre 61	2(3,3)	1(1,6)	8(13,1)	10(16,4)	26(42,6)	33(54,0)
C. Esmeraldas 36	4(11,1)	4(11,1)	5(13,9)	5(13,9)	17(47,2)	13(36,1)
Total 205	15(7)	7(3)	31(15)	34(17)	83(40)	86(42)

Este programa de control ha alcanzado resultados muy satisfactorios: mencionamos que en los últimos cinco años los informes de laboratorio no presentan reportes de *A. lumbricoides*, *T. trichuris* y uncinarias; en 2012 y 2013, más de 5.000 exámenes coprológicos por año, realizados en Guayaquil, en especial en los barrios marginales del noroeste, atendidos por el servicio de salud de la Fundación Hogar de Cristo, no reporta ningún caso con *A. lumbricoides*, *T. trichiura* o uncinaria; *S. stercoralis* fue muy escaso. Varios reportes verbales de laboratorios de otros sectores de la costa dan resultados similares. Los estudiantes de Medicina Tropical, con promedio de edad de 20 a 21 años, desde hace no menos de 15 años no conocen “las lombrices”, el *A. lumbricoides*,

por no haberlo visto en si mismos o en familiares infantiles. Es indudable afirmar que el nivel de infestación del suelo, con los huevos de estos helmintos no permite la transmisión, y estos parásitos van camino a la extinción; más aún cuando han mejorado, ostensiblemente, los servicios básicos de provisión de agua potable y alcantarillado, así como la recolección de basura.

La carga económica de mantener a estos parásitos casi ha desaparecido. La administración de albendazol debe mantenerse en los grupos de riesgo, en especial en los niños escolares, al mismo tiempo la vigilancia debe ser muy estricta, por varios años, pues el riesgo de reinfestación aún es alto.





ONCOCERCOSIS

Telmo Fernández Ronquillo, José Rumba Guzmán ■

La Oncocercosis es producida por *Onchocerca volvulus*, gusano nematelminto, que se transmite por un insecto díptero del género *Simulium*. Afecta alrededor de 40 millones de personas en las áreas endémicas de África tropical, Centro y Sudamérica. Su mayor importancia radica en las graves lesiones que llevan a la ceguera e incapacidad a grandes sectores poblacionales.

Datos históricos

O. volvulus fue descubierto por Leuckart en 1892, en dos tumores extirpados a pacientes de África Occidental, y en 1903 Brumpt dirigió su atención hacia el posible papel de los simúlidos en la transmisión. En 1915 Rodolfo Robles, en Guatemala, la describe por primera vez en el continente americano y hasta 1917 había estudiado más de un millar de casos y señaló los caracteres de los cuadros agudos (erisipela de la costa), de los nódulos u oncocercomas y, lo más importante, por primera vez relacionó los trastornos oculares con la presencia de *O. volvulus*; el aporte de Robles para el conocimiento de la oncocercosis es grande y de ahí su denominación como Enfermedad de Robles. En 1926 Blackocl, comprobó que el *Simulium damnosum* es el trasmisor; en 1933 en Zaire se encontró, en casi la mitad de los enfermos, lesiones oculares y el 20% estaban ciegos; en 1928 la enfermedad fue señalada en México por Larrumbe; en 1965 en Colombia por Little y D'Alexandro; en 1973 en Brasil por Moraes y en junio de 1980 en Ecuador por Carvajal y colaboradores, en un paciente proveniente de la provincia de Esmeraldas. El caso índice motivó varios viajes a la zona a fin de establecer la existencia de focos endémicos; uno de los primeros viajes lo realizamos por el río Santiago el 22 de octubre de 1980, llegamos hasta Playa de Oro, en compañía del Dr. Francisco Aguilar de Guatemala donde comprobamos la existencia de oncocercosis. Posteriormente el 10 de diciembre del mismo año, un viaje por el río Cayapas nos permitió comprender la gran extensión del foco oncocercótico.

En honor a la verdad histórica, estos focos de oncocercosis estaban siendo estudiados por el Dr. Ronald Guderian, quien entregó los datos al Dr. Luis León de Quito, pero, mientras se escribía el reporte, Carvajal L., sin conocer lo anterior,

presentó en sesión de la Sociedad Ecuatoriana de Medicina Tropical, como primer caso el paciente procedente de Esmeraldas. Guderian en 1981 reportó en 33 ríos de la cuenca del río Santiago, 2.119 positivas en 9.910 personas, (21.3%), con poblaciones con más del 80% de infestados en las partes más altas de los ríos, cifra que disminuye a medida que se desciende; también se encontraron niños menores de 5 años de edad con nódulos y manifestaciones oculares frecuentes (47%), la mayor parte con queratitis punctata. La prevalencia más alta fue encontrada en el río Tululvi con 53%, región poblada por los indios chachis. Para 1991 el 60% de los niños menores de 4 años fueron positivos para microfilarias y el 71% de menores de 11 meses de edad. La situación fue calificada como muy grave. Las zonas hiperendémicas (+60%) eran las cabeceras de los ríos Cayapas y Santiago, mientras las mesoendémicas (45%) e hipoendémicas (21%) se distribuyeron en zonas más bajas y periféricas del norte de Esmeraldas.

El vector primario en Esmeraldas fue identificado *Simulium exiguum*, por su amplia distribución y las facilidades que otorga como hospedador de *O. volvulus*. El *S. quadrivittatum*, vector secundario, sin embargo actúa como vector primario en algunas áreas y en algunas estaciones del año.

El parásito

O. volvulus son nemátodos de la familia Filariidae, vermes filariformes, de color blanco, opalescente. Los dos sexos están diferenciados, midiendo la hembra 35 a 50 cm de largo por apenas 0.2 a 0.4 mm de ancho; presenta una cutícula estriada con espesamientos; con la vulva situada muy cerca de la extremidad cefálica a 0.6 mm. Por transparencia se observan los dos tubos uterinos llenos de huevos y embriones en diversas fases evolutivas. La extremidad posterior es roma en donde se observan 8 papilas sésiles, pequeñas y submedianas y en la parte más posterior se ve la abertura anal transversal. Los machos son pequeños, miden de 2 a 6 cm de largo por 0.1 a 0.2 mm de ancho, su extremo posterior es enrollado con 6 a 9 pares de papilas anales; presentan dos espículas de diverso tamaño y la abertura cloacal posterior. Los machos y las hembras viven formando un ovillo apretado, estrechamente apelonados en nódulos fibrosos

debajo de la piel, a nivel del tejido celular subcutáneo. Las hembras son vivíparas y expulsan los embriones o microfilarias que se van a localizar en los espacios linfáticos de la piel.



■ Nódulo recién extraído.



■ Corte histológico del nódulo oncocercótico.

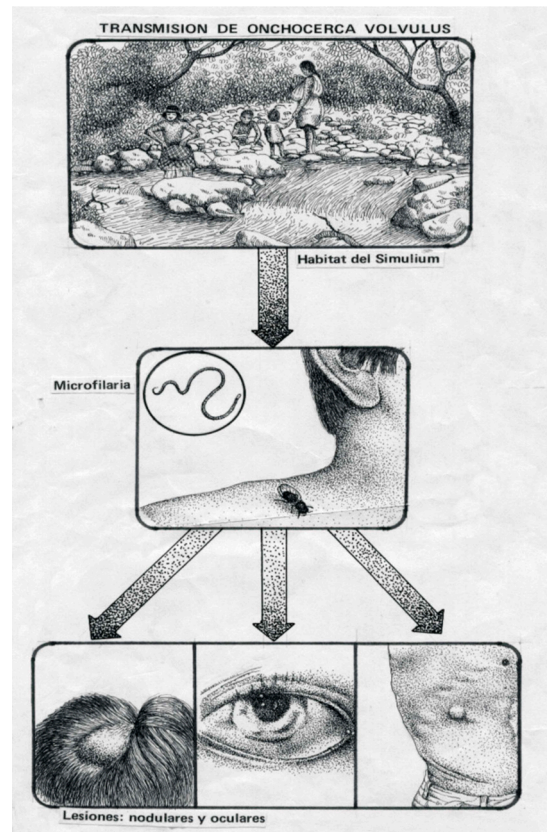
Las microfilarias: miden de 200 a 360 μm de largo por 5 a 9 μm de grosor. Están dotadas de movimientos fuertes. La extremidad anterior es redondeada mientras la posterior es más afilada, no presentan vaina. Se las visualiza con facilidad al obtener exudado linfático de la piel. En las larvas teñidas se observa el anillo nervioso, células excretoras y el poro anal posterior, pero no hay núcleos terminales.



■ Microfilaria en sangre humana (Giemsa x40) y Microscopía electrónica.

Ciclo evolutivo

Las microfilarias, emitidas por la hembra de *O. volvulus*, se abren paso activamente desde el tejido celular subcutáneo hasta la dermis, y son tomadas por una mosca del género *Simulium*, que pica al ser humano para alimentarse de sangre. Las principales especies que sirven como transmisores son *S. ochraceum*, *S. metallicum*, *S. exigum*, *S. quadrivittatum*, y *S. damnosum*. La hembra del simúlido es la única que pica al hombre, y la especie del insecto debe ser antropofílica para seleccionar al hombre como fuente de alimentación. La picadura es indolora, aunque al final se presenta escozor, pero produce un desgarre en el tejido en su búsqueda del vaso sanguíneo, lo cual permite que las microfilarias cercanas se mezclen con la sangre y pasen al insecto. Este mecanismo permite también la entrada al ser humano de las microfilarias infectantes.



Las microfilarias atraviesan la pared intestinal de la mosca y alcanzan los músculos torácicos donde, luego de 48 horas, sufren la primera muda y toman la forma de “pre salchicha” (L1). En el lapso de 48 horas, toman la forma de “salchicha”, más gruesa, sufre una segunda muda (L2) y emigran a las piezas bucales donde se sitúan como microfilarias infectantes o metacíclicas (L3). Estas últimas

microfilarias miden de 700 a 900 μm de largo por 25 a 30 μm de grosor y penetran al ser humano en el momento de una nueva picadura del simúlido. Al ser introducidas al tejido celular subcutáneo, migran a sus lugares de elección y alcanzan la madurez (parásito adulto), iniciando el ciclo cuando, luego de fecundada, la hembra emite nuevas microfilarias. El organismo humano reacciona de manera intensa alrededor de los gusanos, cubriéndolos con una bien formada y fuerte cápsula fibrosa. Generalmente se encuentran 3 a 4 hembras con un solo macho.



■ *Simulium exiguum* en el momento de la picadura y huevos en rama sumergida y en detalle (ME).

Epidemiología

La oncocercosis es endémica en determinadas áreas circunscritas, con características ecológicas definidas, directamente relacionadas con la existencia del vector; estas áreas están entre 300 y 1.800 metros de altitud sobre el nivel del mar, son regiones muy montañosas, con vegetación selvática y clima subtropical, húmedo y cálido. Los criaderos de los simúlidos están en riachuelos y cabeceras de los ríos, con corrientes rápidas y abundantes piedras, con agua clara y fresca; las hembras depositan sus huevos sobre las hojas de los vegetales y las larvas y pupas se desarrollan en piedras bajo la rápida corriente, pues necesitan de constante renovación de oxígeno. Las moscas adultas permanecen en la noche cerca del suelo y durante el día en ramas u hojas de árboles; tienen hábitos alimenticios diurnos, con un máximo de actividad generalmente en las primeras horas de la mañana y al atardecer.

Los habitantes de la región tienen costumbres que los acercan a estos criaderos, como lavado de ropa, caza, pesca o construir sus viviendas cerca de los ríos. Así están expuestos por igual hombres y mujeres, como adultos y niños. Las condiciones habitacionales son absolutamente precarias sin ninguna facilidad de infraestructura.

La oncocercosis es prevalente en 34 países en el mundo, de los cuales 26 son en África, 6 en

América Latina y 2 en la Región Oriental Mediterránea. Se estima que para la década de 1990 existían 18 millones de personas infectadas de las que 270.000 eran ciegas y 500.000 con alguna discapacidad visual severa.

En la región de las Américas, los países endémicos son: Brasil, Colombia, Ecuador, Venezuela, Guatemala y México. En nuestro país el foco endémico principal en la Provincia de Esmeraldas, en la cuenca del río Santiago, formada por la unión de los ríos Cayapas, Santiago, Onzole y sus tributarios. Adicionalmente focos satélites aislados en sistemas fluviales diferentes, debido a la migración de personas infectadas desde el foco principal, y se encuentran en los ríos: Canandé, Viche, Verde, Sucio y Tululví en la Provincia de Esmeraldas. La población en riesgo se estimó en 21.873 personas. La composición étnica consiste principalmente de dos grupos: el indígena de los Chachis y el negro.

Características vectoriales: En el Ecuador han sido identificadas dos especies vectores en la cuenca del río Santiago. *S. exiguum* vector principal y *S. quadrivittatum* como secundario. *S. exiguum*, se encuentra en la mayoría de provincias tanto al este y oeste de la cordillera de los Andes, desde los 50 a 2000 metros sobre el nivel del mar, en realidad es un complejo de citoespecies o especies hermanas, que en infecciones experimentales todas tienen la capacidad de desarrollar larvas infectivas de tercer estadio.

Curso clínico

La Oncocercosis se caracteriza por la tríada de: nódulos subcutáneos (oncomas), lesiones de piel y lesiones oculares. Los nódulos se forman por la presencia del gusano adulto, mientras que para los otros tipos de lesiones la causa son las microfilarias a nivel de piel y aparato ocular respectivamente.



■ Nódulo oncocercótico subcutáneo.

Nódulos u oncocercomas: Se localizan en el tejido celular subcutáneo, aunque pueden existir otras localizaciones más profundas. Tienen dimensiones variables, desde 1 cm de diámetro hasta 8 y 10 cm, pero la mayor parte miden de 2 a 4 cm. Se localizan en diferentes partes del cuerpo, predominan en la cabeza, cuello, hombros, troncos, muslos y brazos; son móviles, no dolorosos, no adherentes, duros y fácilmente extirpables. Se encuentran con frecuencia de 3 a 4, aunque no es raro encontrar a pacientes con mayor cantidad; una vez extirpados se observa externamente una capa fibrosa, lisa y brillante, que al ser cortada permite ver los gusanos enrollados sobre sí mismos.



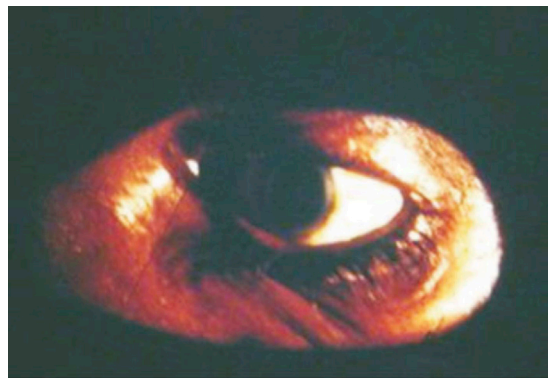
■ Nódulo oncocercótico pélvico y retroauricular.

Lesiones de piel u oncodermatitis: de presentación clínica variada. El cuadro agudo denominado “erisipela de la costa” se presenta en la cara con edema, eritema, piel reseca y prurito. Este cuadro es raro en el Ecuador. En el cuadro crónico se pueden observar xerodermia, acromía, liquenificación e intensa atrofia de la piel. El área afectada es grande alcanzando tronco y extremidades superiores e inferiores. Hay engrosamiento manifiesto de la piel y, en el abdomen, junto con el edema, se produce la llamada “ingle colgante” (raro en Ecuador); se observa hiperqueratosis y el prurito acompaña normalmente a todas las lesiones. Frecuentemente se observa elefantiasis genital con engrosamiento de la piel escrotal (frecuente en África).



■ Lesiones dérmicas severas.

Lesiones oftalmológicas: constituye la verdadera causa de la gravedad de la oncocercosis como problema de salud pública, pues el porcentaje de ciegos y los casi ciegos es alto. En primer lugar, existe un cuadro agudo con intenso lagrimeo, fotofobia y dolor que luego se atenúa para dar paso al cuadro crónico. Las microfilarias penetran a la córnea, quedando atrapadas entre sus finas capas, muriendo en poco tiempo y formándose alrededor de ellas una opacidad definitiva (queratitis puntacta); como las microfilarias no pueden penetrar muy profundamente en la córnea las opacidades son en mayor número en la periferia, en el limbo corneal. Esta queratitis avanza lentamente hasta tomar la parte central y afectar la visión. Sin embargo, la verdadera gravedad se instala cuando se lesiona el cuerpo ciliar, con turbiedad del humor acuoso y daño del iris, disminuyendo la respuesta de las pupilas a la luz.



■ Queratitis puntacta y opacidad de limbo corneal.

Este proceso continúa hasta que el iris se atrofia completamente, disminuye la visión y la pupila presenta una desviación con la forma de pera invertida. Con menos frecuencia, el segmento posterior del ojo también se afecta y es más grave. La marcha del proceso conduce a la ceguera; con atrofia del epitelio pigmentario de la retina, esclerosis de las coroides y atrofia del nervio óptico; el humor acuoso se enturbia paulatinamente y se pueden observar microfilarias libres, así como en el humor vítreo, menos frecuentemente. La ceguera total se presenta en porcentajes variables desde 2 a 5% y en zonas africanas, el 20 a 30% de la población afectada.

En el Ecuador los nódulos oncocercóticos se localizan en la región pélvica (58.2%), especialmente sobre el trocánter mayor, la cresta iliaca y el sacro, en la cabeza apenas el 21.6%. Las lesiones dérmicas muy variadas de tipo crónico: ictiosis 46%, acromias 36.9%, hiperacromias 63.1%. La lesión ocular más frecuente es la queratitis puntacta (87%) mientras que coriorretinitis, iritis y atrofia más graves son

menos frecuentes, pero para 1991 estas aumentaron en la población general y más del 60% de pacientes tenían algún tipo de lesión ocular.

Patogenia

La enfermedad se caracteriza por su curso crónico, aunque hay períodos agudos o agudizaciones esporádicas dentro de la cronicidad. Las manifestaciones patológicas están en relación con la presencia del gusano adulto y principalmente de las microfilarias, así como de la reacción alérgica del individuo.

Los gusanos adultos en realidad no producen más patología que su presencia en forma de nódulos. La presión crónica sobre los huesos planos o cuando se adhieren el periostio puede producir lesiones óseas y aún excavaciones en el hueso, pero son poco frecuentes. Al corte histológico se observa una cubierta fibrosa bien formada, cuya constitución depende de la edad del proceso pero finalmente es colágeno y fibroblastos; en el interior los gusanos están apelotonados dentro de un magma amarillento.

La continua migración de las larvas a través de los tejidos y la reacción contra las microfilarias muertas, estimulan la respuesta inmune del huésped hacia ellas. Hay edema, congestión vascular, hemorragias capilares desde mínimas, microscópicas, hasta variables como petequias y aún equimosis (mal morado en México). La restitución es total en los primeros momentos, pero la repetición del cuadro produce los cambios anatómicos y atrofia de la piel.

A nivel ocular el proceso es más llamativo por la nobleza de la función ocular. La córnea es lentamente exfoliada en su epitelio con presencia de células inflamatorias y formación de tejido fibroso con la formación de placas pequeñas (queratitis puntiforme) que luego se extienden por confluencia. El iris es fácilmente atacado por microfilarias dentro de la capa pigmentaria así como de la muscular, con reemplazo del tejido esclerótico, por lo que su función se afecta con deformación de la pupila y no respuesta adecuada al reflejo luminal.

Diagnóstico

La presencia de nódulos es casi patognomónica en personas que habitan en áreas endémicas; las lesiones dérmicas u oculares también son orientadoras, cabe recordar que estas últimas pueden existir en ausencia de nódulos visibles o

palpables. Cuando no se observan nódulos, estos pueden estar en la cara anterior del omóplato y la pared interna de la parilla costal. La extirpación del nódulo generalmente no es difícil y al abrirlos se observa con facilidad los gusanos adultos.

Biopsia cutánea: se toma una pequeña porción de 1 o 2 mm de diámetro de la piel con una pequeña tijera o una hoja de afeitar o el punch esclerocorneal; no hay necesidad de anestesia pues el corte es muy superficial y rápido. El esclerodermatótomo permite toma rápida y satisfactoria, muy útil para estudio de poblaciones.

La muestra se coloca en una gota de solución salina en una lámina portaobjeto, se cubre con laminilla y se deja reposar en ambiente húmedo por 15 a 20 minutos; en este lapso de tiempo se toman muestras en varios pacientes. Al observar al microscopio, con lente de bajo aumento, las microfilarias, se ven fácilmente con sus movimientos característicos.

La toma de la muestra se hace de los lugares corporales con mayor densidad parasitaria como la cintura escapular, la nuca y la cintura pélvica encima de la cresta iliaca. Aún en pacientes positivos un 15 o 20% no presentan microfilarias en el examen y dan resultados falsos negativos.

Pronóstico

Desde un punto de vista de mortalidad el pronóstico no es grave pues la vida del enfermo no está comprometida, además las posibilidades de ceguera total es a largo plazo. La gravedad de la oncocercosis se la mide en términos de comunidad por la presencia acumulativa de personas ciegas que trae consigo todo el cortejo de carga socio-económico a una población, aumentando más su carga con los otros serios problemas de salud que tiene.

Tratamiento

Quirúrgico: La extirpación del nódulo es con anestesia local y puede practicarse en el lugar de trabajo, cuidando la asepsia y evitando futuras infecciones. No garantiza curación completa por la dificultad de localizar todos los nódulos subcutáneos, la existencia de nódulos inaccesibles y las reinfecciones constantes. Es el tratamiento de elección contra los gusanos adultos.

Quimioterápicos: su uso es muy limitado por el control con ivermectina y los efectos secundarios

serios de la dietilcarbamazina que tiene acción microfilaricida y la suramina sódica que actúa sobre los adultos.

Ivermectina: es un antibiótico macrólido, potente microfilaricida y por tanto evita el desarrollo de la enfermedad. Tiene pocos efectos colaterales. No actúa sobre los gusanos adultos.

Prevención

La administración masiva de Ivermectina es el método más eficaz en la lucha contra la oncocercosis; una sola dosis inhibe la producción de microfilarias durante 3 a 12 meses, por lo tanto se suprime la fuente de infección y los simúlidos no se infectan. El tratamiento se administra 2 veces por año durante 3 años y luego sigue la vigilancia. En el Ecuador luego de 12 años, la prevalencia cayó a 0,9% y actualmente se lo declaró libre de oncocercosis.

La lucha contra el simúlido es difícil por la irregular topografía del terreno, su amplia distribución en la naturaleza y las dificultades de utilizar insecticidas y debe impulsarse impedir la picadura del insecto por medio del uso de ropa adecuada y de repelentes.

Programa Nacional contra la Oncocercosis (PNO)

Política nacional del programa: El Ecuador integra la Iniciativa Regional, representada por el Programa para la Eliminación de la Oncocercosis en las Américas (OEPA), junto con los otros cinco países de la región, con el objetivo, según la resolución XIV del XXXV Consejo Directivo de la OPS en 1991, una estrategia regional que proveyera tratamientos con Ivermectina anuales o semestrales a todas las comunidades que lo requieran, con el fin de eliminar toda la morbilidad por oncocercosis en la región para el año 2007. El Ecuador adoptó esta

política en el año de 1990 cuando se iniciaron las actividades de control en toda el área endémica.

Estrategias de control de la enfermedad: El PNO estableció las siguientes estrategias para el control:

1. Distribución masiva de Ivermectina (MectizanTM) en las comunidades endémicas para oncocercosis: a partir de 1990, dos veces al año, para reducir la morbilidad y prevenir la ceguera. Se realizó en 120 comunidades, con trabajo sostenido, manteniendo altas coberturas como clave importante para el control; esta alcanzó el 97.06%
2. Nodulotomías: por cirugía menor de nódulos palpables (oncocercomas), pues esto tiene un efecto positivo sobre la reducción en la carga de microfilarias en la piel y en los tejidos oculares.
3. Participación de los agentes locales de salud: en las labores de control de oncocercosis, tendiente a lograr, en algún momento, el manejo del mismo por parte de las poblaciones afectadas por la enfermedad, desarrollándose una base de promotores de salud.
4. Vigilancia Epidemiológica: a través de la evaluación de impacto de la distribución de Ivermectina en las áreas centinelas.

Logros del programa: para el año 2003 el Ecuador alcanzó la certificación de interrupción de la transmisión y en 2009 la de eliminación de la enfermedad, monitoreado por OPS. Se continúa la evaluación del no apareamiento de nuevos casos de ceguera de los ríos en los 10 últimos años para declarar su erradicación. En 2014, se llevó a cabo la visita del Equipo Internacional de Verificación de Eliminación, enviado por la OMS/OPS y se declaró al Ecuador como zona libre de oncocercosis.

TENIOSIS/CISTICERCOSIS

Arturo Carpio R. ■

Introducción

La teniosis/cisticercosis (T/C) es una enfermedad parasitaria que continúa siendo en el siglo XXI un grave problema de salud pública alrededor del mundo, puesto que afecta no sólo a los países subdesarrollados debido a la pobreza e insalubridad, sino también a los países industrializados, en donde la frecuencia de esta parasitosis es cada vez mayor por la creciente migración poblacional. La T/C, es una enfermedad de la pobreza, conocida también como “la enfermedad del subdesarrollo”, constituye un verdadero marcador biológico del desarrollo socioeconómico de una comunidad puesto que se relaciona con la estructura de salud y la situación de saneamiento ambiental de una población.

Agente causal

El término teniasis es usado para la infestación por el helminto cestode del género *Tenia*, el parásito *Tenia solium*. Cisticercosis denota infección con la larva o etapa de metacestodo (cisticerco) de la *T. solium*.

El adulto tiene 2 a 4 m de longitud y vive en el intestino delgado del ser humano; tiene un escólex, el cuello y una estróbila. El escólex es el órgano en miniatura armado con cuatro ventosas y un rostellum con 22-32 ganchos. La estróbila tiene de 700-1000 segmentos (proglótides). Los segmentos grávidos, localizados hacia la parte distal de la estróbila son transportados en las heces y cada uno contiene alrededor de 40.000 huevos. El huevo de la *T. solium* es un embrión pequeño cubierto por un embrióforo, que presenta una cubierta estriada gruesa y contiene una oncósfera con seis típicos ganchos embrionarios (embrión hexacanto). La *T. solium* puede eliminar hasta 300.000 huevos diariamente.

Los huevos que son eliminados con las heces pueden servir como una fuente de infección externa de personas que están en estrecho contacto con el portador. Sin embargo, la mayoría de los huevos se diseminan en el entorno, aunque su destino no ha sido adecuadamente estudiado. En las regiones que no disponen de una adecuada infraestructura sanitaria, los cerdos se alimentan de materia fe-

cal humana. La supervivencia de los huevos se ve afectada por las temperaturas extremas y la desecación. A la inversa, la humedad y temperaturas de entre 10°C y la temperatura ambiente favorecen la supervivencia de los huevos. Agentes tales como el viento y el agua, y algunos invertebrados y pájaros podrían ayudar a la dispersión de los huevos.



■ *T. solium*, miles de huevos forman el halo alrededor del proglótide.

La oncósfera madura es una larva globular, de 30 micras de diámetro. Se piensa que factores luminales tales como las sales biliares, estarían involucradas en la liberación y activación de las oncósferas maduras en el intestino. Luego de 2 horas de la liberación, las oncósferas entran en los vasos sanguíneos o linfáticos submucosos y migran hacia órganos internos. La razón por la que las oncósferas tienen predilección por ciertos sitios como el músculo, cerebro, y tejido subcutáneo, aún no está definida.

El desarrollo posterior de la oncósfera de la larva ocurre dentro del huésped intermediario que es el cerdo y rápidamente cambia hacia una larva de forma vesicular llena de líquido; tiene un grupo de células que se diferencian luego en un escólex invaginado. El metacestodo alcanza su tamaño completo de 5-8 mm x 3-6 mm en 60-70 días. El cisticerco en su etapa vesicular, está lleno de un líquido opalescente y contiene un escólex invaginado. Cualquier cambio en la presión osmótica, tal como ocurre cuando el cisticerco alcanza el intestino humano, causa la salida del escólex perdiendo así la pared vesicular. La tenia adulta se desarrolla del escólex del cisticerco. El tiempo de sobrevivencia de un cisticerco se limita a unos pocos años.

Ciclo vital, biología, y transmisión

El ciclo biológico natural de la zoonosis por *T. solium* consiste en dos huéspedes y el entorno (Figura 3). El ser humano como huésped final, contiene la tenia adulta, la cual produce miles de huevos durante años. Los huevos se diseminan por el medio ambiente a través de las heces. El cerdo, huésped intermediario, ingiere estos huevos, los cuales se desarrollan en cisticercos. Cuando un ser humano come carne de cerdo contaminada con cisticercos, éstos evolucionan a tenia adulta que habita en el intestino del hombre. Sin embargo, los seres humanos pueden también infectarse por los huevos de la *T. solium* a través de autoinfección interna y externa. La autoinfección externa implica una infección fecal-oral con huevos de su propia *T. solium*; la falta de higiene, como es el lavado de manos luego de la defecación y antes de ingerir alimentos, es la principal razón de la autoinfección externa. La autoinfección interna implica infección con huevos a través de peristalsis reversa. Este proceso parece improbable, debido a que los huevos tienen que pasar a través de un breve período de digestión péptica para desintegración del embrióforo antes de que puedan invadir tejido humano. La heteroinfección ocurre cuando los huevos de *T. solium* se ingieren en alimentos contaminados, como ocurre en las áreas donde el agua para beber y de riego transporta heces, o cuando portadores de la tenia manipulan alimentos.

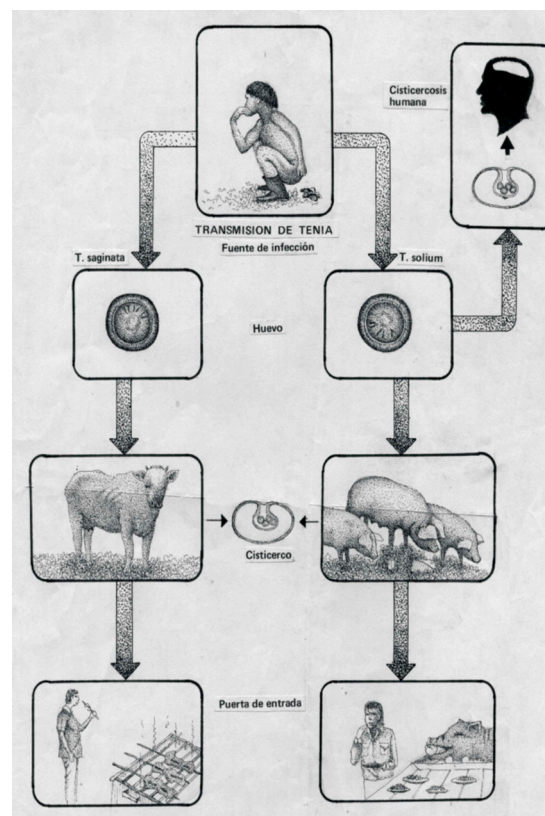
Entre el 5% y el 40% de los portadores adultos de la *T. solium* desarrollan cisticercosis. Las altas tasas de cisticercosis en individuos con teniasis intestinal y los miembros de su familia confirman que la autoinfección vía fecal-oral y la infección cruzada son comunes. Existe la posibilidad teórica de un brote de cisticercosis alrededor de los portadores de la *T. solium* en escuelas, instituciones cerradas, y lugares de comida públicos, aunque esta posibilidad nunca ha sido adecuadamente confirmada.

En adición al ciclo biológico de la *T. solium*, muchos factores económicos contribuyen a mantener el ciclo vital en los países subdesarrollados. Muchas familias en áreas rurales crían cerdos, lo que constituye una importante fuente no sólo de alimento sino también de un ingreso económico inmediato. La cría de animales al aire libre requiere de poca inversión para el campesino. En ausencia de una infraestructura sanitaria, las personas usan áreas abiertas y el campo para la defecación y así los cerdos criados al aire libre tienen acceso a las heces humanas, lo cual perpetúa la transmisión

del parásito del ser humano al cerdo. Los criadores de cerdos en el área rural no están motivados para someterlos a inspección de la carne debido a la aplicación de sanciones. Además, los hábitos culinarios locales facilitan el consumo de carne cruda o parcialmente cocida. Estos factores llevan a la transmisión del cisticercos desde el cerdo al hombre en las áreas endémicas.

Epidemiología

La infección por *T. solium* es ampliamente endémica en las alturas o áreas tropicales de países subdesarrollados, en América del Sur y Central, y en poblaciones no musulmanas de Asia y África. La ocurrencia de cisticercosis en países de Asia y África está relacionada principalmente con el sistema sociocultural. La teniasis/cisticercosis es endémica en áreas donde se consume cerdo, como en la mayoría de África sub-Sahariana, China, India, y en la mayoría de los países del sudeste asiático. Durante los últimos años, se han detectado casos autóctonos de teniasis o cisticercosis en países no endémicos, debido a la migración de individuos portadores de teniasis de países endémicos y la subsecuente transmisión de huevos de tenia (persona-a-persona). De esta manera, la teniasis/cisticercosis ha sido clasificada como una enfermedad infecciosa emergente en algunos países desarrollados, como Estados Unidos y España.



Hasta recientemente, los únicos datos valerosos sobre la frecuencia de la neurocisticercosis eran recogidos a partir de los estudios clínicos o de las autopsias. La neurocisticercosis fue encontrada, por ejemplo, en el 2.8-3.6% de las autopsias en los hospitales de Ciudad de México y fue reportada como causa de muerte en el 0.6-1.5% de los pacientes hospitalizados. No existen todavía cifras confiables para comparar incidencia y prevalencia entre la mayoría de los países. Muchas publicaciones no proveen de una información mínima sobre los criterios diagnósticos y definiciones; en consecuencia, los datos son sesgados y no representativos de la población general. Esta situación se complica aún más debido a que la mayoría de casos de teniosis o cisticercosis son asintomáticos, lo que imposibilita su diagnóstico. Recientes estudios epidemiológicos han comenzado a mejorar la documentación de la frecuencia de la infección y su impacto en las poblaciones afectadas.



■ Estróbila de *Taenia saginata*



■ Proglótide de *Taenia saginata*

Estudios inmunoserológicos, EITB (prueba de inmunoelectrotransferencia ligada a enzimas) y ELISA (ensayo inmuno-enzimático), detectan anticuerpos contra la *T. solium* o el cisticerco y reportan en nuestro país, el Ecuador, una seroprevalencia del 8 al 12%, similar a las cifras reportadas en otros países latinoamericanos. Sin embargo, la demostración de anticuerpos, si bien es un buen indicador de que un individuo ha estado en con-

tacto con el parásito, no es demostración de infección activa. Más aún, la mayoría de individuos seropositivos están asintomáticos. Por otra parte, la presencia de anticuerpos en el suero no necesariamente indica presencia del parásito en el sistema nervioso central de un individuo

Respuesta inmune

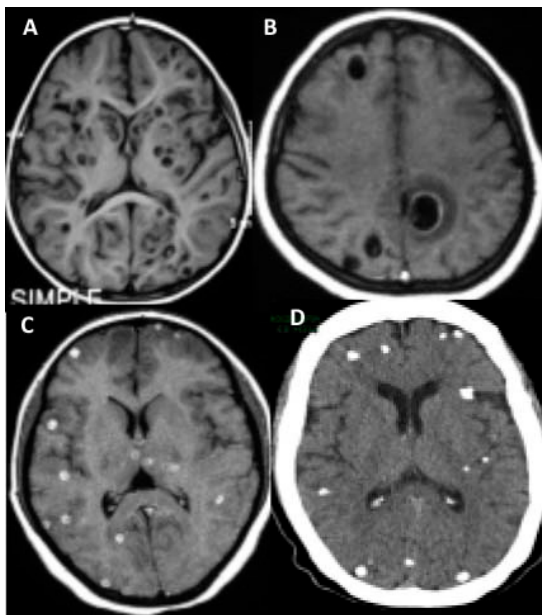
Muchos estudios han investigado los mecanismos de la respuesta inmune provocada contra el cisticerco de la *T. solium*, tales como la heterogeneidad de la respuesta inmune humoral, la existencia de mecanismos inmunes evasivos, y el hecho de que la respuesta inmune puede tanto proteger como agredir al huésped. Los cisticercos vivos pueden causar una infección asintomática a través de una evasión activa y supresión de la inmunidad; los estudios histológicos han mostrado que, tanto en los seres humanos como en los cerdos, los cisticercos viables muestran poca o nula inflamación en el tejido circundante del huésped. Los cisticercos pueden persistir en el huésped humano por largos períodos, en muchos casos por años, sin provocar una reacción inflamatoria a su alrededor. En contraste, la inflamación mediada por la respuesta inmune alrededor de uno o más quistes en degeneración pueden precipitar una enfermedad sintomática.

La respuesta inmunológica del huésped al cisticerco puede ser dividida en componentes humoral y celular. La respuesta inmune humoral a antígenos del cisticerco de la *T. solium* es evidente a partir del número de estudios de inmunodiagnóstico que han sido desarrollados con diferentes tipos de antígenos. Muchas clases de inmunoglobulinas son producidas como anticuerpos específicos contra el parásito; La más frecuente es la IgG, la cual puede detectarse en el suero, líquido cefalorraquídeo y saliva, y sugiere que la infección es de larga duración. La respuesta inmune contra los cisticercos de la *T. solium* tiene componentes Th1 y Th2, aunque los mecanismos subyacentes aún no han sido esclarecidos. El parásito es probablemente muerto por los eosinófilos que son atraídos al sitio por las células linfoides. Se asume que esta respuesta específica es mediada por citoquinas Th2. La reacción inflamatoria que conduce a la destrucción del parásito y a la resolución con fibrosis parece ser mediada por citoquinas Th1.

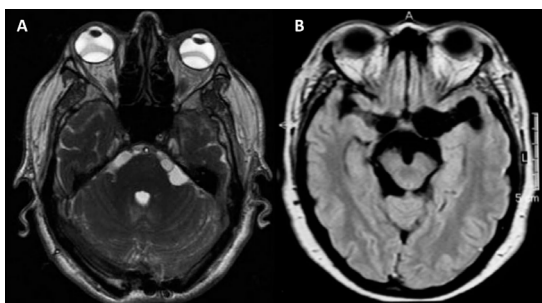
La evasión de las respuestas inmunes del huésped por el parásito es un proceso inmunológico interesante, se produce un equilibrio huésped-parásito, como resultado del cual el parásito

es capaz de sobrevivir en el huésped por períodos largos. El sitio en donde las oncosferas de la *T. solium* se asientan y la naturaleza de su relación con el huésped encapsulante pueden contribuir al secuestro de los parásitos del ataque inmune. La distribución desigual de los cisticercos a través de los tejidos del cuerpo podría resultar de una invasión selectiva por el parásito o una sobrevivencia diferente de la larva en sitios inmunológicamente privilegiados. Algunos estudios experimentales sugieren que los cisticercos se desarrollan o persisten mejor en el ojo y el cerebro que en otros tejidos u órganos. Un mecanismo inmunitario concomitante ha sido propuesto también, en relación con la protección conferida por parásitos ya establecidos contra parásitos de la misma especie que recién invaden en un huésped dado, lo cual implica que una infección previa protege contra una nueva infección.

Neurocisticercosis (NC)



■ Quistes en fase vesicular (algunos quistes muestran el escólex en el interior) B: en fase coloidal (hemisferio izquierdo) C: en fase nodular D: en fase calcificada.



■ Cisticercosis localizados en la cisterna cerebello-pontina (RMN en secuencia FIESTA) B: cisticercosis localizados en el espacio subaracnoideo basal (RMN T1).

La NC, forma de cisticercosis del sistema nervioso causada por la larva de la *Tenia solium*, se asocia comúnmente con crisis epilépticas, cefalea, y signos neurológicos focales llevando al que lo padece a tener secuelas neurológicas a largo plazo tales como epilepsia e hidrocefalia. Aunque se han realizado importantes avances en el diagnóstico, inmunología y fisiopatología de la NC en las últimas dos décadas, se desconoce aún gran parte de la historia natural de la infestación parasitaria.

Fisiopatología

La tomografía de cráneo (TC) y la resonancia nuclear magnética (RMN) son instrumentos útiles para estudiar la evolución de los cisticercos dentro del parénquima cerebral. Una vez que la oncosfera llega al parénquima, crece y evoluciona hacia las fases vesicular, coloidal, granular-nodular, y calcificada. En la fase vesicular, el huésped tiende a mostrar una tolerancia inmune, y en la mayoría de los casos no hay reacción inflamatoria alrededor del parénquima; la larva vive dentro de una estructura quística translúcida llena de líquido rodeada por una membrana delgada, donde puede permanecer viable por unos pocos meses a muchos años. Cuando la larva es viable, la TC muestra áreas hipodensas, bien delimitadas, redondeadas, variables en tamaño y número, sin refuerzo por el medio de contraste. El diámetro promedio del quiste es 8 a 10 mm, pero el rango es de 4 a 20 mm o más; quistes más grandes se han identificado en los ventrículos. En la RMN, la larva vesicular aparece con una señal de intensidad igual al LCR. Tanto la TC como la RMN pueden mostrar un nódulo mural de 2-3 mm, de alta intensidad, correspondiente al escólex, en el interior de algunos quistes vesiculares parenquimatosos.

En esta etapa, el contenido líquido da una señal levemente más alta que el LCR y en algunos casos es isointensa con el parénquima en las imágenes de RMN potenciada en T1 o en densidad de protones y muestra señal alta en las imágenes en T2. La cápsula muestra una señal más alta que el cerebro adyacente con una captación anular gruesa en las imágenes en T1, mientras que en las imágenes en T2 hay una señal anular baja rodeada por una lesión con señal alta, debida principalmente al edema. Aunque estos cambios patológicos son la causa de las manifestaciones clínicas consistentes en la mayoría de los casos en crisis y cefalea, la reacción puede no causar síntomas. Finalmente, cuando el quiste muere, puede desaparecer o quedar como un nódulo calcificado activo de alta densidad homogénea en la TC o de baja densidad en la secuencia de protones en la RMN.

Una forma de neurocisticercosis que tiene características clínicas y radiológicas diferentes de las ya descritas es la encefalitis cisticercosa, la cual ocurre principalmente en niños y mujeres jóvenes; la TC sin contraste muestra edema cerebral difuso e intenso y ventrículos pequeños o colapsados; al aplicar contraste, muchas imágenes nodulares o anulares pequeñas e hiperdensas se hacen visibles, diseminadas a través del parénquima cerebral.

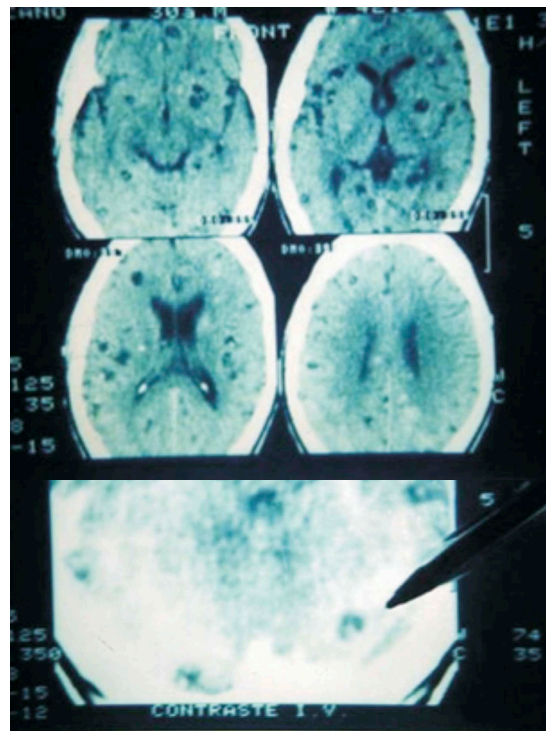
Cuando el parásito está localizado en el espacio subaracnoideo o en el interior del sistema ventricular, el proceso de evolución también difiere del habitual. Estudios quirúrgicos han establecido que los parásitos en esta localización del cerebro generalmente permanecen en etapa vesicular. Estando inmersos en un entorno rico en el LCR, los cisticercos pueden evolucionar a una forma racemosa, la cual constituye un cambio hidrópico que lleva a la formación de vesículas grandes o aún gigantes generalmente sin escólex; el parásito desaparece durante el proceso edematoso. Este tipo de quiste se localiza más frecuentemente en las cisternas basales o dentro del valle silviano; ellos pueden alcanzar un diámetro de 100 mm. La TC muestra una imagen hipodensa en el espacio subaracnoideo o ventricular; los quistes deforman las estructuras vecinas y puede producirse una hidrocefalia no comunicante. La RMN muestra al quiste en forma más precisa como una imagen hipointensa similar al LCR en todas las fases (densidad de protones o potenciada en T2), y permite la visualización directa de la cisticercosis intraventricular identificando la pared del quiste, el escólex o ambos. Nuevas técnicas de la RMN permiten actualmente identificar la membrana del quiste en fase vesicular en el espacio subaracnoideo.

Cuando el parásito se localiza en el espacio subaracnoideo, puede también causar un proceso inflamatorio meníngeo, con pleocitosis y aumento de las proteínas en el LCR. El parásito se degenera y permanece atrapado dentro de las leptomeninges engrosadas, donde el residuo está rodeado por una lesión granulomatosa con muchos macrófagos gigantes multinucleados. Como secuela del proceso inflamatorio intenso crónico, la fibrosis y el engrosamiento de las leptomeninges pueden conducir a una hidrocefalia. Puede también existir vasculitis con lesiones isquémicas secundarias.

Clasificación

Actualmente se dispone de una clasificación basada en la viabilidad y localización del parásito

en el SNC del huésped: activa, cuando el parásito está vivo; transicional, si está en fase degenerativa; e inactiva, si existe evidencia de su muerte. Cada categoría de viabilidad se subdivide en formas parenquimatosa y extraparenquimatosa. El criterio de viabilidad es muy importante, porque nos permite analizar la historia natural del parásito y, de acuerdo con la etapa evolutiva del parásito, la producción de cambios fisiopatológicos en el SNC del huésped. Sobre la base de esta clasificación, las manifestaciones clínicas y los procedimientos terapéuticos pueden ser relacionados con cada categoría. Por ejemplo, las crisis epilépticas son el síntoma principal en la forma parenquimatosa transicional debido a la reacción inflamatoria en el cerebro, mientras que las alteraciones de los pares craneales y los síndromes de hipertensión endocraneana son más frecuentes en las formas subaracnoidea e intraventricular. Otra ventaja de esta clasificación es que permite una relación apropiada con los resultados de la TC o RMN.

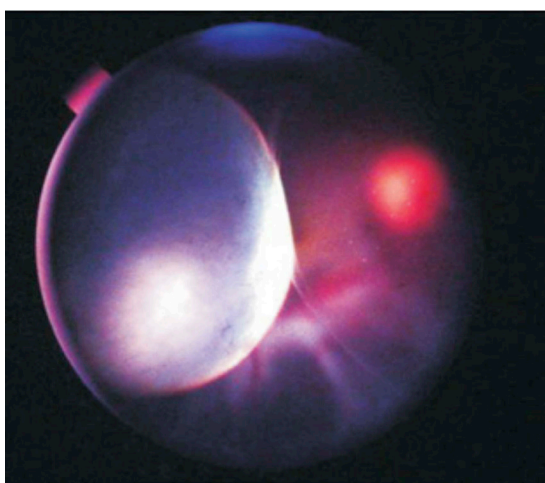


■ TAC en neurocisticercosis masiva, se observa el escólex en alguna vesículas.

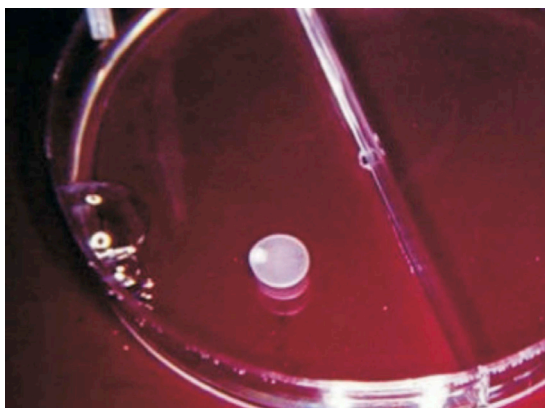
Manifestaciones clínicas

La neurocisticercosis afecta predominantemente a adultos en la tercera o cuarta década de la vida; es poco común en niños y ancianos. Las manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis son variadas y probablemente dependen del número y localización de los quistes, así como de la respuesta inmune del huésped al parásito. Una de

las características más intrigantes de la neurocisticercosis es que una alta proporción de individuos que tiene parásitos en el SNC permanece libre de síntomas. En algunos pacientes, las manifestaciones clínicas aparecen muchos años después que el parásito se aloja en el SNC, ya sea por inflamación alrededor del parásito o por efecto de masa. Entre aquellos que presentan síntomas, la única manifestación clínica es la crisis epiléptica en la mayoría de pacientes con neurocisticercosis parenquimatosa (70-90% de casos), y el estado neurológico es normal en la mayoría de los casos. Los déficits neurológicos focales, cuando se presentan, son generalmente transitorios, en un período de pocos días, semanas, o meses, con períodos de remisión y recaída, probablemente debido a las diferentes etapas evolutivas del parásito. Cefalea y aumento de la presión endocraneana son frecuentes en pacientes con localización extraparenquimatosa de los parásitos; esta localización ocurre en cerca de un tercio de los pacientes. La hidrocefalia aguda relacionada con los quistes intraventriculares, o la hidrocefalia crónica debida a aracnoiditis o ependimitis, es la causa más frecuente de este síndrome.



■ Cisticercos en el humor vítreo.



■ El cisticercos extraído del humor vítreo.

El aumento de la presión intracraneana también ocurre en pacientes con la forma racemosa de neurocisticercosis y en aquellos con encefalitis cisticercosa. La cisticercosis de la médula espinal es rara. Los pacientes experimentan manifestaciones clínicas no específicas, tales como dolor en las raíces nerviosas o síndromes de compresión medular, de acuerdo al nivel de la lesión. Una infección masiva por cisticercos en los músculos estriados ocasionalmente produce un cuadro clínico de debilidad generalizada asociada con pseudohipertrofia muscular.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico es difícil, debido a que los signos y síntomas no son específicos. Algunos hallazgos imagenológicos no son patognómicos, y las pruebas serológicas tienen baja sensibilidad y especificidad. La única prueba confiable es la confirmación patológica a través de biopsia o autopsia; sin embargo este procedimiento tiene obvias limitaciones.

La TC y la RMN son las principales herramientas para el diagnóstico de la neurocisticercosis; la demostración de lesiones quísticas viables con un nódulo mural (el escólex invaginado), asociado con quistes transicionales o degenerativos y calcificaciones, es una imagen típica de cisticercosis. Sin embargo, esta imagen típica no es necesariamente la más común. Lesiones hipercaptantes únicas son probablemente más comunes, especialmente en niños, aunque en estos casos algunas otras etiologías deberían ser consideradas en el diagnóstico diferencial para evitar intervenciones neuroquirúrgicas innecesarias. La RMN es superior para mostrar quistes intraventriculares o subaracnoideos, pero la TC es mejor para mostrar la calcificación de las lesiones inactivas.

Otros estudios de laboratorio son útiles para complementar el diagnóstico de neurocisticercosis. Los cambios inflamatorios del LCR se han relacionado ampliamente con una localización extraparenquimatosa, especialmente con aracnoiditis. El hallazgo más consistente es una pleocitosis mononuclear moderada, con aumento de proteínas y las concentraciones de glucosa son normales o moderadamente disminuidas.

Inmunodiagnóstico de la cisticercosis

No existe una prueba inmunológica ideal para el diagnóstico de NC. Los métodos inmunodiagnósticos para detectar anticuerpos indican una

infección presente o pasada, así como antígenos circulantes que indican infección actual. La fijación del complemento, hemaglutinación indirecta, ELISA y EITB están entre los tipos de estudios de inmunodiagnóstico que han sido desarrollados. Actualmente, el EITB y ELISA son las pruebas utilizadas con más frecuencia para el diagnóstico de la cisticercosis humana. ELISA continúa siendo la más utilizada para estudios epidemiológicos, principalmente porque es técnicamente más simple y barata que el EITB. Sin embargo, muchas pruebas de ELISA tienen tasas altas de falsos positivos y falsos negativos, con una sensibilidad del 50% y una especificidad del 65% para neurocisticercosis, así es que los resultados deberían ser interpretados con precaución.

Algunos estudios han encontrado que el EITB en suero es altamente sensible (más del 90%) y específico para el diagnóstico de la cisticercosis humana; sin embargo, en pacientes con un quiste cerebral único la sensibilidad fue sólo del 25%. Es menos probable que el EITB muestre un resultado positivo en un paciente con lesiones calcificadas que en uno con quistes activos o transicionales. Además, el EITB puede hacerse negativo luego de que el cisticerco muere. Una debilidad de esta prueba para el diagnóstico de neurocisticercosis es que puede ser positiva en pacientes con teniasis. Un resultado de EITB positivo es de menor valor diagnóstico en aquellos pacientes que provienen de áreas donde la cisticercosis es endémica. A la inversa, un resultado de EITB negativo no excluye un diagnóstico de neurocisticercosis en pacientes con un quiste único o en aquellos con calcificaciones cerebrales como la única evidencia de la enfermedad.

Otra limitación de las pruebas basadas en anticuerpos es que la presencia de anticuerpos puede indicar sólo exposición previa con el parásito y no necesariamente infección viable actual. Además, dos tercios de los individuos seropositivos no tienen lesión identificable en la TC. Así, la presencia de anticuerpos no constituye evidencia directa de un parásito vivo en el huésped. Para vencer estas limitaciones, se han realizado pruebas para la detección de antígenos, que indica la presencia de cisticercos vivos. Estas pruebas consisten en detección antigénica mediante anticuerpos monoclonales y policlonales con la técnica ELISA. Detección de antígenos específicos en sangre o LCR en pacientes con parásitos de localización subaracnoidea o intraventricular podría ser también utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento antiparasitario. Estudios de PCR para la detección

de los huevos de *T. solium*, proglótides, y material larvario a partir de tejidos humano y porcino han sido también explorados. Estos métodos necesitan todavía ser evaluados comparándolos con otros métodos parasitológicos en estudios clínicos y epidemiológicos.

Diagnóstico de la teniosis

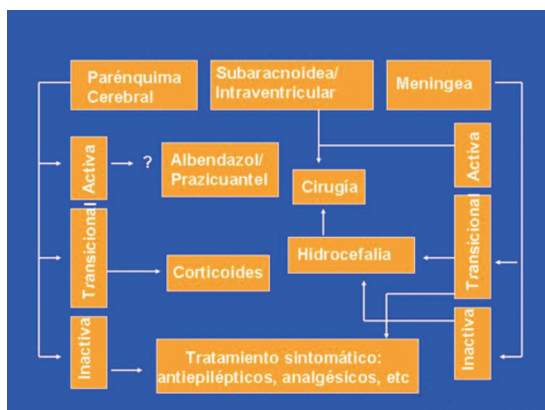
El diagnóstico definitivo de portador de la tenia es obtenido por demostración de los huevos, proglótides, o ambos en las muestras de heces. Sin embargo, debido a que los huevos son excretados intermitentemente, este método subestima la prevalencia de teniasis. Aunque las técnicas microscópicas parasitológicas son simples y baratas, les falta sensibilidad y especificidad. Un estudio serológico ha sido desarrollado para detección de teniasis humana; es un estudio de inmunoblot, EITB-T, el cual usa coproantígenos de *T. solium* adulta. Los estudios con detección de coproantígeno han mostrado ser más sensibles que los microscópicos.

Tratamiento

El tratamiento de la neurocisticercosis debe basarse en la patogénesis y en la historia natural de la enfermedad en cada paciente. La terapia en la mayoría de los casos se limita al tratamiento sintomático con drogas antiepilépticas para las crisis epilépticas, manitol o glicerol cuando existe hipertensión endocraneana y analgésicos para aliviar la cefalea. Los corticoesteroides se administran para reducir la inflamación y el edema alrededor de los quistes en fase degenerativa y están también recomendados para el tratamiento de la aracnoiditis y encefalitis cisticercosa. La intervención quirúrgica debería considerarse para la hidrocefalia que requiere derivación ventrículooperitoneal, quistes racemosos accesibles en las cisternas basales, o quistes de localización intraventricular. Los quistes transicionales o degenerativos, de cualquier tamaño o localización no deberán ser removidos quirúrgicamente debido a que el parásito está muerto y desaparecerá o se calcificará espontáneamente.

Respecto al tratamiento causal, actualmente se dispone de drogas antihelmínticas (prazicuantel y albendazol) supuestamente para matar al parásito; sin embargo, a pesar de la abundante bibliografía respecto a este tema, hasta la presente fecha existe controversia respecto a la eficacia, dosis y duración del tratamiento. Actualmente existe evidencia científica sobre la utilidad del albendazol en las formas

intraparenquimatosas viables, mediante estudios clínicos controlados con placebo, cuyos estudios reportan una eficacia del 30% al 40%, medida en desaparición de quistes en los pacientes tratados. A pesar de que no hay consenso en la dosis ni duración del tratamiento, el esquema más utilizado es el siguiente: albendazol a dosis de 15 mg/kg/día, divididos en dos tomas diarias, durante 8 días, ó prazicuantel a 50 mg/kg/día dividido en dos tomas diarias durante dos semanas. Hasta la actualidad no existen estudios controlados sobre la eficacia de las drogas antihelmínticas en las formas extraparenquimatosas de la neurocisticercosis.



■ Carpio A. 2003.

Pronóstico

En los escritos clásicos sobre cisticercosis de las tropas británicas apostadas en la India, Dixon y Lipscomb observaron que “Muchos pacientes mejoraron espontáneamente, y el pronóstico es mucho mejor que lo que hasta hoy se había pensado”. De hecho, la forma parenquimatosas de la neurocisticercosis tiene buen pronóstico en términos de remisión de los signos clínicos. Sin embargo, el pronóstico para las formas extraparenquimatosas es desfavorable, especialmente para los pacientes con hidrocefalia debido a aracnoiditis.

Estudios recientes reportan el riesgo de recurrencia de crisis epiléptica después de una primera crisis debido a neurocisticercosis, así como también los factores de riesgo para recurrencia de tales crisis. Los autores concluyen que el riesgo de recurrencia de crisis es de aproximadamente 30%, similar al de otras lesiones cerebrales y que el tratamiento antihelmíntico no influye en la recurrencia de crisis.

Vacunación

La vacunación contra la teniosis no es factible logísticamente en la actualidad, debido a que la naturaleza oculta de la infección hace que los portadores de la *T. solium* sean difíciles de reportar, y la morbilidad menor asociada con la infección intestinal hace a la teniosis una candidata pobre para el desarrollo de una vacuna humana (124). Las vacunas humanas protectoras o terapéuticas para prevenir la cisticercosis no han sido consideradas como una intervención apropiada en las regiones endémicas debido a que poco se conoce acerca de la inmunología de la cisticercosis humana. No existe evidencia de que haya una inmunidad protectora contra la cisticercosis en los seres humanos y hay pocas expectativas de vacunación humana contra este parásito en el futuro cercano.

La vacunación de los cerdos es una estrategia atractiva para romper el ciclo vital del parásito. Mucho progreso se ha realizado en esta tarea. Estudios de campo han mostrado ya la utilidad de las vacunas derivadas de extractos de cisticerco, y las vacunas recombinantes son probablemente efectivas bajo condiciones controladas. Un progreso rápido en la secuencia y comparación de los antígenos obtenidos a partir de la *T. solium* y parásitos relacionados hace que sea más probable el desarrollo de vacunas más efectivas para la *T. solium*.

Prevención

La neurocisticercosis se asocia con costos enormes por la medicación antiepiléptica, recursos médicos, y pérdida de producción. El abordaje más efectivo para la erradicación de la teniosis/cisticercosis es la prevención, la cual debería ser una prioridad de la salud pública en todo el mundo. Un grupo de investigadores ha propuesto que debería ser declarada como una enfermedad de reporte obligatorio. La T/C puede controlarse con mejoramiento de la infraestructura sanitaria y de la calidad del sistema de salud de la comunidad, con actividades de educación para la salud, modernización de las prácticas de cría de cerdos y ampliación de la cobertura y eficiencia de la inspección sanitaria. Evitar que los cerdos se críen al aire libre puede ayudar a prevenir la cisticercosis porcina y de esta manera romper el ciclo vital del parásito. El tratamiento antihelmíntico nunca erradicará la neurocisticercosis, a menos que los sistemas de salud y la infraestructura sanitaria mejoren.

PARAGONIMOSIS (paragonimiasis)

Telmo Fernández Ronquillo, José Rumba Guzmán ■

Es causada por Trematodes del género *Paragonimus*, la infección pulmonar es la regla, aunque se presenta en otros sitios del cuerpo humano, en localización aberrante. Es una zoonosis, en la que el hombre se infecta accidentalmente al ingerir los crustáceos que son huésped intermediario y contienen la forma de metacercaria.

Datos históricos

En 1878, se estudió un gusano encontrado el año anterior por Westerman en los pulmones de un tigre muerto en el zoológico de Ámsterdam y Braun en 1899 lo denominó *Distoma westermani*. En 1879, Ringer lo encontró en los pulmones de un residente en Formosa y en los años posteriores se estableció que la afección era muy abundante entre los habitantes orientales (China, Formosa, Filipinas). En 1894, Ward encontró en un gato de Michigan, el parásito pulmonar y lo denominó *P. kellicotti*, pero fue Diesing, en 1850, quien descubrió el primer gusano americano, *P. rudis*, pero su incompleta descripción no permitió su clasificación definitiva. En 1895 se lo encontró en un paciente en México y en los años siguientes se fueron reportando casos en toda Latinoamérica.

En la década de los 60, múltiples trabajos en Centro y Sudamérica establecieron la existencia de numerosas especies autóctonas de este continente al ser encontradas en mamíferos silvestres de las selvas tropicales y, en algunos casos, obtenidos en seres humanos.

El parásito

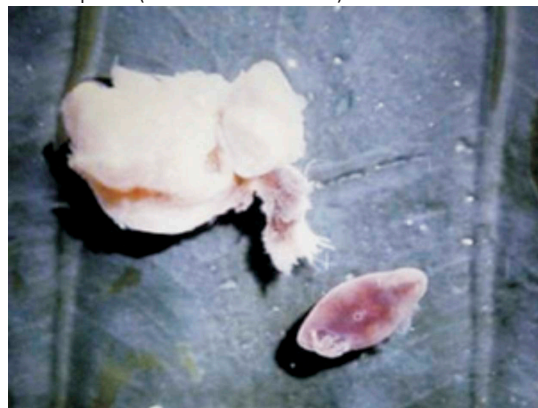
Taxonomía: en el género *Paragonimus* se han descrito alrededor de 28 especies, de las cuales 9 pertenecen al nuevo mundo, sin embargo, la denominación de especies se mantiene incierta. Las especies encontradas en Latinoamérica son: *P. kellicotti*, *P. caliensis*, *P. mexicanus*, aislado en el ser humano, *P. peruvianus* también encontrado en seres humanos, *P. amazonicus*, *P. ecuadoriensis*, *P. Inca*, *P. napensis* aún en proceso de descripción y *P. rudis* en investigación por su incompleta descripción.

Los estudios comparativos actuales han establecido que *P. mexicanus*, *P. peruvianus* y *P. eua-*

doriensis son la misma especie y por prioridad debe denominarse *P. mexicanus* y los otros nombres entran en sinonimia. Por los datos de su distribución geográfica, ciclo evolutivo, similitud de los huevos encontrados en los pacientes afectados es la especie que parasita al hombre en América Latina y obviamente en el Ecuador.



■ Nódulos con *Paragonimus* extraídos del pulmón de un pécarí (cortesía M. Amunarriz).



■ Adulto de *Paragonimus*. Obsérvese la cápsula fibrosa separada (cortesía M. Amunarriz).

Paragonimus mexicanus

Gusano adulto: se lo encuentra a nivel de nódulos pulmonares, agrupado en pares, de color blanco grisáceo. El cuerpo es ovalado, algo achatado en los extremos y mide 11 a 13 mm de largo por 4,5 a 5,5 mm de ancho y 0.6 a 0.7 mm de espesor, y es muy activo cuando está recién extraído. El cuerpo está recubierto de espinas cuticulares, orientadas hacia atrás, terminan en una punta o algunas de ellas son cerradas.

En el extremo anterior se observa la ventosa oral, ligeramente ovalada, con el eje mayor

transversal, mide 0.6 mm de largo por 0.9 mm de ancho. Continúa la faringe globulosa y luego el esófago delgado, muy corto que se bifurca en dos ramas intestinales, delgadas, bien visibles y con un recorrido ondulado por los lados del parásito, se dirigen hacia el extremo posterior para terminar cada una en un fondo de saco ciego. Los intestinos no presentan ramificaciones secundarias en todo su recorrido. La ventosa ventral o acetábulo es globulosa y está situada por delante del centro del parásito y sus dimensiones son similares a la oral, apenas más grande. El poro genital está localizado inmediatamente por detrás del acetábulo, en un pequeño atrio genital.

El *Paragonimus* es un helminto hermafrodita pues presenta en el mismo verme los dos sexos, masculino y femenino. El aparato genital masculino está formado por dos testículos, que se sitúan en la mitad posterior del cuerpo, uno a cada lado de la línea media, son alargados y muy lobulados y forman numerosos divertículos. De cada lóbulo parte un conducto eferente, luego un conducto deferente que termina en la vesícula seminal en el atrium genital. El aparato genital femenino posee un ovario ramificado, en forma de coral, con 5 o 6 ramas a su vez ramificadas, situadas inmediatamente detrás y a la derecha del acetábulo, continúa un oviducto en forma de embudo con un receptáculo seminal corto y ancho. El ootipo está rodeado por la glándula de mehlis. El útero continúa a las estructuras anteriores y ocupa el sector opuesto del ovario a la izquierda del parásito, lleno de huevos se abre en el atrio genital. En las partes laterales del cuerpo se observan las glándulas vitelógenas, ramificadas, arborescentes, que se extienden a todo lo largo del cuerpo hasta el extremo posterior. Cada glándula presenta un canalículo de emisión que uniéndose entre sí, sistemáticamente, forman un solo conducto vitelógeno que desemboca en el atrium genital, donde deposita el producto de sus secreciones.

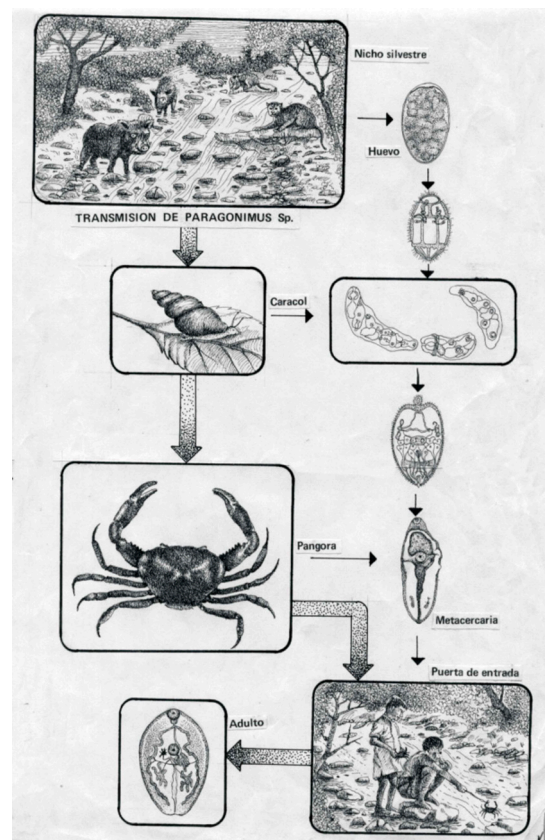
En la línea media longitudinal, se observa la vejiga excretoria que recibe todo el producto del sistema excretor. El poro excretor se abre en el extremo posterior del parásito, hacia la cara ventral.

Huevos: son de color café oscuro, ovalados, asimétricos. En un extremo, el menos agudo, se observa claramente la presencia del opérculo. Miden 70 μm de largo por 45 μm en su parte más ancha. Los huevos tiene una pared fina y uniforme en grosor, en todo su contorno, la superficie es irregular, ondulada.

Metacercarias: son las formas infectantes para el mamífero y se desarrollan en el segundo huésped intermediario, un tipo de cangrejo de agua dulce. No son enquistadas y tienen activos movimientos de contracción y elongación. Miden 1.100 a 1.200 μm de largo con una achura máxima de 450-500 μm . En la parte media del cuerpo siguiendo el eje longitudinal, muy visible está la gran vejiga excretoria, como una franja de color negro que se inicia en la bifurcación de los ciegos, y se abre en el extremo posterior. Un poco por delante de la mitad del cuerpo se observa a la ventosa ventral o acetábulo.

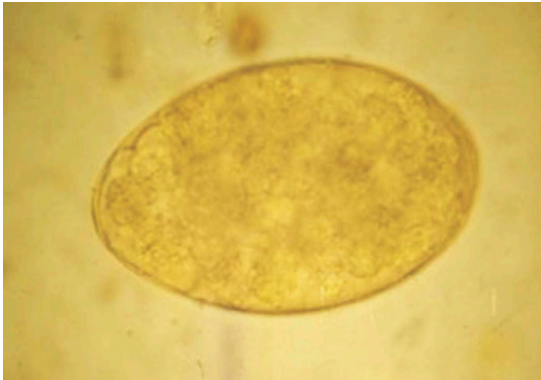
Ciclo evolutivo

El *Paragonimus* es un parásito poliheteroxeno pues cumple su ciclo evolutivo en el huésped definitivo (mamífero), un primer huésped intermediario: molusco (caracol) y un segundo huésped intermediario: crustáceo (cangrejo de agua dulce).



El huésped definitivo (mamífero) alberga el parásito adulto y elimina los huevos operculados al ambiente por medio de sus deyecciones, en el momento de tomar agua en los riachuelos. Los huevos necesitan de un período de 2 a 3 semanas en el ambiente, para formar el embrión miracidio que abre el opérculo y nada libremente en el agua en

busca del caracol que servirá como primer huésped intermediario. En el caracol se transforma en esporocisto, forma larvaria sacciforme, en cuyo interior da lugar a un proceso de reproducción activa, con producción de numerosos elementos llamados redias, las cuales a su vez se multiplican produciendo redias hijas, que evolucionan a cercarias.



■ Huevo de *Paragonimus* sp. en esputo. Ex fresco x40.

Las cercarias abandonan el caracol y nadan en busca del segundo huésped intermediario, un crustáceo de agua dulce, miden 200 μm de diámetro por 70 μm en su parte más ancha y ya presenta la ventosa ventral en la mitad del cuerpo y la vejiga excretoria es triangular con el vértice posterior. En el extremo posterior presenta una cola rudimentaria, a manera de botón. En el crustáceo se desarrollan las metacercarias que se localizan en el hepato-páncreas. En las especies *P. peruvianus* y *P. ecuadoriensis* también se las encuentra en los músculos del cuerpo, los músculos de las patas y, menos, en las agallas.

Los mamíferos se infectan cuando ingieren los cangrejos. En el caso del hombre las personas las ingieren crudas o apenas sazonadas con limón, especialmente las musculaturas de las patas. La metacercaria llega al intestino del mamífero, atraviesa la pared intestinal y cae en la cavidad peritoneal y, por un tropismo especial, se dirige al diafragma, lo atraviesa y llega al parénquima pulmonar. La localización cercana a un bronquio grande permite que el nódulo en donde se aloja se abra al mismo y por ahí se eliminan los huevos. Los huevos son transportados por las secreciones bronquiales hacia la faringe donde son deglutidos y eliminados al ambiente con la materia fecal. En el caso del hombre se eliminan también por el esputo.

Huéspedes definitivos: son numerosos mamíferos encontrados parasitados por *P. mexicanus*, tales como diferentes felinos (silvestres y el gato doméstico), caninos, incluido el perro doméstico,

marsupiales, principalmente la zarigüeya o zorro común (*Didelphys marsupialis*, *D. azarae*). También se han encontrado cerdos, jabalíes, algunos roedores, etc.



■ Caracoles y crustáceos: 1º y 2º huésped intermediarios de *Paragonimus*.



■ Metacercaria de *Paragonimus* sp. encontrada en un crustáceo.

En el hombre se ha encontrado *P. mexicanus*, sin embargo, en la mayor parte de las áreas endémicas, aún no se conoce cuál es la especie de *Paragonimus* que se instala en el hombre, por la dificultad de obtener parásitos adultos directamente de sus pulmones, de hacer inoculación experimental y de reproducir el ciclo evolutivo en el laboratorio a partir de huevos obtenidos del ser humano. En base a observaciones epidemiológicas, costumbres alimenticias, algunas experiencias de laboratorio, entre otras, se considera que en Centro y Sudamérica la especie más probable que llega al hombre es *P. mexicanus* (*P. peruvianus*, *P. ecuadoriensis*).

Primer huésped intermediario: caracoles de la familia Hydrobiidae, principalmente *Aroapyrgus costaricensis*. También se han encontrado redias y cercarias en *A. colombiensis*. Es probable que cada especie de *Paragonimus* tenga una especie de caracol individual, aún no establecida.

Segundo huésped intermediario: se trata de pequeños crustáceos o cangrejos de agua dulce, conocidos con diversos nombres. En el Ecuador el nombre más ampliamente difundido es el de pangoras. Numerosas especies de diversos géneros sirven como huésped intermediario; los más estudiados *Ptychocephallus*, *Potamon*, *Strengeira*. En la región amazónica ecuatoriana, en la provincia de Napo (Nuevo Rocafuerte) se encontró infectadas el 97% de *Zilchiopsis ecuadoriensis*.

Epidemiología

El nicho ecológico de la paragonimosis es bien caracterizado, pues deben concurrir múltiples elementos imprescindibles para que se cumpla el ciclo biológico. El nicho está localizado en la zona subtropical, en riachuelos de poco caudal, pedregosos, las denominadas quebradas, con vegetación aérea y acuática y que sirve de bebederos a múltiples mamíferos. Los caracoles viven adheridos en las raíces y hojas sumergidas de los árboles, no viven en las piedras ni en el fondo arenoso o cenagoso. En la amplia red que forman estas raíces existen en grandes colonias, mucho más abundantes durante la estación más seca, cuando el agua del riachuelo es escasa. En este mismo lugar viven los crustáceos a orillas del río, tienen sus escondites debajo de las piedras y oquedades arenosas. Se alimentan de desechos orgánicos y caracoles. Los mamíferos que se alimentan de los crustáceos adquieren la paragonimiasis, entre ellos el hombre. Como se puede colegir la paragonimiasis es una zoonosis, que la adquiere el hombre cuando éste irrumpe en el nicho ecológico.

Edad: se presenta principalmente en personas jóvenes, pues el hábito de ingerir “pangoras” es en la niñez.

Sexo: no hay predisposición definida por sexo y la ligera prevalencia a favor del sexo masculino es apenas por mayor exposición.

Costumbres: ingerir crustáceos crudos, o apenas condimentados con limón, es imprescindible para la presencia de paragonimosis humana. En los lugares donde se la ingiere cocida o asada no hay casos. El hábito de comer estos cangrejos de agua dulce es más por diversión infantil que por suplemento nutricional.

En múltiples ocasiones, se han encontrado pacientes que nunca ingirieron estos crustáceos pero si pequeños “camarones” de agua dulce (zenques o zengues), lo cual permite sospechar fuertemente

que puedan ser huéspedes intermediarios. El asunto aún no está dilucidado, pero la evidencia epidemiológica es muy fuerte como para no mencionarlo.

Distribución geográfica

P. mexicanus ha sido identificado, a partir de gusanos obtenidos en el hombre así como en animales, en México, Guatemala, Honduras, El Salvador, Costa Rica, Panamá, Ecuador y Perú. Además, la paragonimosis humana es importante en Colombia, Venezuela y Brasil (Matto Grosso), así como en Asia y África.

Curso clínico

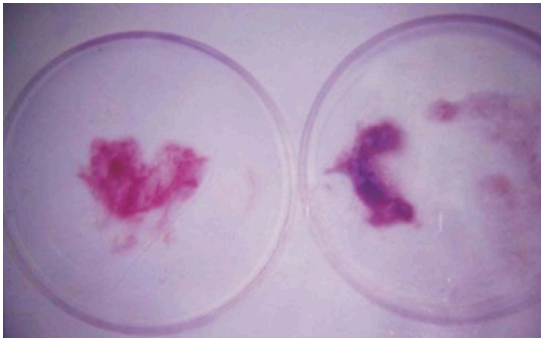
Existe un período de incubación variable, desde el momento de la infestación, hasta cuando aparecen los primeros síntomas, que puede ser de 4 a 6 meses, pero hay casos en que la enfermedad se desarrolla aún de 4 a 6 años después de haber abandonado la costumbre de ingerir “pangoras”.

En el período de estado se presenta con “esputos hemoptoicos” y dolor de espalda. La “hemoptisis” en realidad se trata de un material de color café, achocolatado, producto de desechos del parásito. Este esputo llama la atención al paciente, y es el motivo de consulta más frecuente por la relación de la hemoptisis con la tuberculosis u otra patología pulmonar grave. El dolor torácico se presenta en más del 80% de los casos y en ocasiones se lo refiere desde antes de la manifestación de la pseudohemoptisis. Es un dolor localizado en la parte media de la espalda, de tipo urente, y que el paciente refiere que generalmente se presenta cuando está en reposo y siente un “punto caliente”. Menos frecuentemente es más difuso y leve que sólo es manifestado al interrogatorio dirigido. La tos y expectoración son también frecuentes. El esputo puede ser mucopurulento, acompañado o no de estrías herrumbrosas achocolatadas, en pocas ocasiones es francamente hemoptoico. Las manifestaciones pulmonares son en general benignas y la referencia de “hemoptisis” contrasta con el buen estado general del paciente.

En los niños menores de 6 años, que no expectoran, el dolor torácico es importante cuando hay antecedentes de ingestión de crustáceos, aunque generalmente el diagnóstico es fortuito por hallazgo de los huevos de *Paragonimus* en las heces.

Otros síntomas como fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso, se pueden presentar en los casos complicados con alguna infección

bacteriana o en las localizaciones pleurales y subpleurales. El derrame pleural se presenta cuando el parásito está cerca de la pleura y es de variable intensidad. A la punción se observa el líquido de composición diversa que contiene huevos de *Paragonimus*. En el examen de Papanicolau realizado en líquido pleural, sorpresivamente se han observado huevos característicos.



■ hemoptisis (tuberculosis). Espudo herrumbroso (paragonimosis).

Localizaciones erráticas: el *Paragonimus* puede localizarse de manera aberrante en múltiples sitios de la economía. El más frecuente es a nivel de tejido celular subcutáneo donde forma tumores erráticos, pruriginosos, con eosinofilia de más de 50% y leucocitosis; en ocasiones es posible aislar gusanos jóvenes o huevos en las lesiones, pero lo usual es la destrucción de los mismos y la cura espontánea. Puede observarse un cuadro histológico caracterizado por una empalizada de células epiteloides y granulomas con células gigantes y presencia de eosinófilos. También se han encontrado *Paragonimus* en el hígado, peritoneo, cerebro, genitales y raramente en otros lugares, dando sintomatología de absceso, la más grave a nivel cerebral.

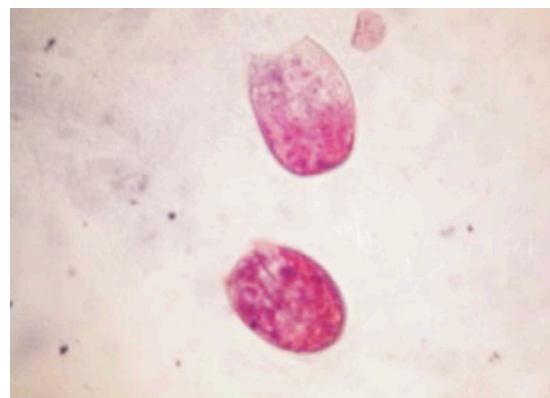
Radiología pulmonar: por la localización a nivel de bronquios grandes, cerca del hilio pulmonar, la radiografía del tórax es importante para la evaluación del proceso. La mayor parte de los pacientes no presentan alteraciones a nivel de placa radiológica y hay apenas pequeños infiltrados o reforzamiento de la trama hiliar. Este dato es muy importante para el diagnóstico diferencial con la tuberculosis frente a un cuadro de hemoptisis.

Cuando se observan lesiones radiológicas estas no son patognomónicas y no difieren en absoluto de otros procesos pulmonares. Hay infiltrados tenues, algodonosos, unilaterales principalmente en base derecha, o infiltrados lineales hacia las bases. También con cierta frecuencia se observa pequeño derrame pleural con borramiento del seno

costo diafragmático. Raramente se detectan cavidades parahiliares y derrame pleural más extenso.



■ Lesión nodular en parte media de pulmón derecho.



■ Huevos de *Paragonimus* en papanicolau de derrame pleural (x40).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la observación, al microscopio, de los huevos de *Paragonimus*, que se encuentran en cantidad considerable dentro del magma achocolatado. Se realiza examen en fresco colocando una porción de la muestra "hemoptoica" entre cubre y porta objeto y la observación con lente de pequeño aumento (5 X, 10 X) permite su observación, dado su gran tamaño. En los casos en los cuales hay dificultad debe insistirse en una búsqueda sólo si hay un claro antecedente de

ingestión de crustáceos de agua dulce o los camarones de agua dulce. Los huevos también se observan en las heces después de ser deglutidos, y este procedimiento es muy útil en los niños que no expectoran. La identificación debe diferenciarlos de los huevos de *Fasciola hepatica*. También debe buscarse los huevos en líquido pleural, previo centrifugado, y en lavado bronquial.

Intradermo reacción: Los pacientes dan positivo a la inyección intradérmica de un extracto de *Paragonimus* adulto, la respuesta es de tipo inmediato y la lectura es en 15 a 20 minutos. La prueba tiene utilidad para indicar contacto con *Paragonimus*, pero no es diagnóstica; sirve para realizar encuestas epidemiológicas en áreas endémicas.

Serología: Múltiples reacciones serológicas permiten detectar anticuerpos y son útiles para el diagnóstico. La RFC y ELISA se han demostrado muy sensibles y específicas; también es útil, por la facilidad de ejecución, el test de doble difusión en gel agar. Las pruebas serológicas se muestran además bastante específicas con las especies de *Paragonimus* homóloga pues a pesar de las reacciones cruzadas permiten un estudio inmunológico para determinar la especie.

Tratamiento

Pocas drogas se han demostrado efectivas para el tratamiento de la Paragonimiasis. Actualmente se utilizan el Bithionol y el Praziquantel.

Bithionol: Se administra a razón de 40 mg/kg día, pasando un día, por 10 a 15 dosis, el total de tiempo se extiende por 25 a 30 días. La administración produce diarrea, dolores abdominales, náuseas, eventualmente exantemas.

Praziquantel: la administración de 60 a 70 mg/kg día durante 3 días, brinda 100% de curación, con rápida regresión de la sintomatología. Los esputos hemoptoicos desaparecen, incluso el primer día. No se observan efectos colaterales, excepto ligero mareo y una erupción cutánea al tercer día que desaparece espontáneamente. Se han reportado éxitos terapéuticos en dosis menores, en dos días de tratamiento. Se presenta en tabletas de 600 mg.

Pronóstico y prevención

El pronóstico es favorable aún sin tratamiento, pero actualmente con el praziquantel la curación sin secuela es la regla. Las formas aberrantes ex-

trapulmonares, después de un período de malestar y síntomas se vuelven lesiones frías. Las formas cerebrales son graves y generalmente mortales.

La paragonimosis humana desaparece rápidamente frente los cambios ambientales, la deforestación, destrucción de los hábitats naturales, que están ocurriendo en la costa ecuatoriana y ya están presentes en la región oriental o amazonia.

La única prevención es a través de la educación de los pobladores para la no ingestión cruda de crustáceos de agua dulce. Debe aconsejarse el evitar comerlos o en su defecto, hacerlo después de cocción adecuada.

Paragonimosis en el Ecuador

En nuestro país no se conoce la especie de *Paragonimus* que infecta al hombre, pero trabajos experimentales, epidemiológicos indican que sería *P. mexicanus* (*P. peruvianus*, *P. ecuadoriensis*). La infección ha sido verificada en varios mamíferos silvestres y domésticos y se localizaba en lugares bien determinados de todas las provincias de la región litoral, que comprenden pequeños sistemas fluviales de arroyos, riachuelos de corrientes rápidas y pedregosas, con vegetación variada pero permanente, entre 300 y 1.000 msnm y por esto las laderas de la cordillera de los Andes, del lado que mira hacia la costa son los lugares endémicos. También las montañas de la cordillera de Chongón y Colonche, con los cerros de Paján, Chone, etc., en Manabí. Otros sectores identificados como nichos ecológicos están en la parte alta de los ríos Santiago, Cayapas, zonas de Quinindé, Sto. Domingo de Los Colorados, Quevedo, Caluma, Ventanas, Naranjal, Río Jubones, Casacay, etc. En la región amazónica está establecida la existencia de focos selváticos naturales, con un progresivo aumento de casos humanos, tanto entre habitantes de la propia región como en colonos. La distribución en el nororiente, se hace a lo largo de todo el río Napo, desde el Coca hasta Nuevo Rocafuerte. De otras áreas del Oriente no hay mayores reportes. Muchos de estos lugares han sufrido cambios drásticos en fauna y flora, por contaminación humana, etc. y la paragonimiasis ha desaparecido.

Los crustáceos que actúan como segundo huésped intermediario pertenecen a varios géneros: *Strengeria* y *Psdeudothelphusa* y *Zilchionpis ecuadoriensis* en Napo. Nosotros estudiamos varios ejemplares del género *Potamon*, donde encontramos metacercarias similares a las del *P. mexicanus*.

GNATOSTOMOSIS

Eduardo Cornejo Carmigniani ■

La Gnatostomosis es la enfermedad parasitaria en el ser humano provocada por la larva del tercer estadio avanzado de nematodos de varias especies del género *Gnathostoma*. El parásito adulto se encuentra formando tumores abiertos en el estómago de animales carnívoros, especialmente en aquellos que se alimentan de peces de agua dulce como: felinos, cánidos y marsupiales.

En el ser humano es un tipo de larva migratoria cutánea y popularmente se la conoce con el nombre de “el bicho del pescado”. La enfermedad fue descrita primero en Asia y es muy frecuente en ese continente. Fue ampliamente estudiada en el Ecuador por Ollague y col. a la que denominaron como “paniculitis nodular migratoria eosinofílica”.

Datos históricos

En 1836, Owen informó de un parásito encontrado en el estómago de un tigre de Bengala (Londres, zoo) al que llamó “*Gnathostoma spinigerum*”, por el gran número de espinas que recubrían el cuerpo del parásito. En 1889, Levinsen registró el primer caso en humanos en una mujer originaria de Tailandia. En 1958, en México, Caballero hizo el primer informe de un parásito del género *Gnathostoma* en un marsupial. En 1970 Pelaéz y Pérez – Reyes registraron en México y América los dos primeros casos de la enfermedad en humanos. En esa misma década, Martínez – Cruz, informó de 70 casos clínicos. Hasta fines de la década del 80, Ollague y col. presentaron en Ecuador cerca de 700 casos clínicos, denominando a la entidad como “paniculitis nodular migratoria eosinofílica” y considerando al *Gnathostoma spinigerum* como agente etiológico.

En 1991, Almeida – Artigas, con microscopía electrónica, clasificó a la especie mexicana como *G. binucleatum*, confirmado por Akahane en 1994, aunque éste encontró que las células tenían más de dos núcleos; Lamothe en 1999, hizo estudios morfológicos diferenciales del parásito adulto y de los huevos. En 2002, Akahane y col. comprobaron que la especie de Ecuador corresponde a *G. binucleatum* igual a la de México, mediante estudios de DNA en larvas del tercer estadio obtenidas de peces de agua dulce de la cuenca del río Daule.

El parásito

Existen varias especies dentro del género *Gnathostoma* y no se ha podido comprobar que las especies *G. binucleatum* (América) o *G. spinigerum* (Asia) sean las únicas que puedan parasitar al ser humano.



■ Tumoración en estómago de raposa.



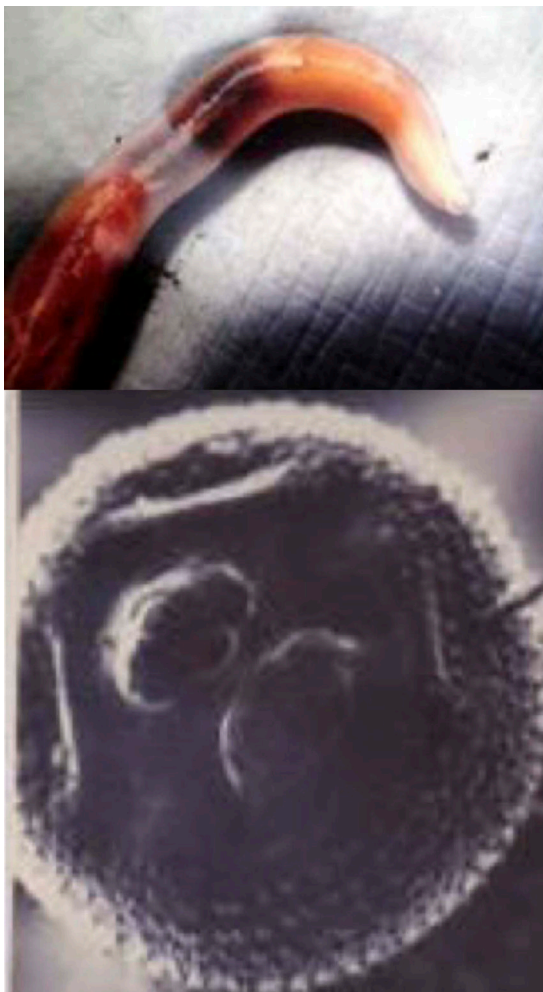
■ Parásito adulto en estómago de raposa.

Los parásitos adultos son gusanos robustos; la hembra mide de 20 a 45 mm de largo y 2 a 3 mm de diámetro; el macho es más pequeño y mide de 11 a 25 mm de largo por 1 a 2 mm de diámetro; son de color rojizo y se caracterizan por presentar en su parte anterior un estrechamiento cefálico seguido de un bulbo globuloso, con dos labios gruesos que hacen protrusión y está armado con 8 a 9 coronas de ganchos transversales, con aspecto de cono y el vértice orientado hacia el extremo posterior. El cuerpo es cilíndrico y se encuentra cubierto de espinas cuticulares en su tercio anterior; el resto es liso excepto en la parte

más caudal, donde se observan algunas espinas terminando en el extremo posterior en punta redondeada.

Larva de tercer estadio avanzado (L3A): se encuentra enrollada en el tejido muscular de los peces de agua dulce, rodeadas por una membrana fibrosa, a simple vista o con ayuda de una lupa se la observa de forma circular y de color pardo – rojizo. La larva mide de 3 a 4.5 mm x 0.2 a 0.3 mm. Posee un bulbo cefálico con dos labios y cuatro coronas de ganchos cuadrangulares. El resto del cuerpo presenta numerosas hileras transversales de espinas puntiagudas y hacia el extremo posterior se van volviendo menos numerosas y más pequeñas. En el interior se observa el esófago que se continúa con el intestino, que termina en el ano en el extremo posterior.

Huevos: Son ovalados, miden 65 μm x 40 μm , se caracterizan por presentar una pared externa gruesa de superficie lisa, con un opérculo en uno de sus extremos y en el interior la célula ovular.



■ Adulto de *G. turgidum* obtenido de tumor de estómago de *Didelphis azarae* en Vinces, Ecuador.

***Gnathostoma turgidum*:** En el Ecuador, T. Fernández encontró un gusano hembra que fue clasificado como *G. turgidum* por estudios morfológicos con microscopía electrónica, en una tumoración del estómago del marsupial *Didelphis azarae*, cuyo ciclo evolutivo o distribución geográfica aún no se ha aclarado. El marsupial provenía de los alrededores de Vinces, prov. de Los Ríos.

Ciclo evolutivo

Se inicia con la presencia de los parásitos adultos localizados (de 2 a 5) en tumores abiertos en el estómago de animales carnívoros (huésped definitivo) como *Canis familiaris*, *Felis catus*, *Didelphis azarae* (zarigüeya, raposa) o *Procyon* sp. (Mapache). La hembra emite huevos que son eliminados con las heces del huésped y caen en colecciones de agua (ríos) y forman la larva en su interior (L1). Esta se libera de las cubiertas y nadan libremente y se convierte en larva II (L2), que sirve de alimento a los crustáceos microscópicos del género *Cyclops* conocido como copépodo (primer huésped intermediario), y en el interior se convierte la larva III temprana (L3T). A su vez los copépodos son alimento de peces de agua dulce (4 especies detectadas en Ecuador); una vez ingeridas, se localizan en el tejido muscular como larva 3 avanzada (L3A), enroscadas y cubiertas por una membrana hialina a manera de cápsula. Se cierra el ciclo con la ingestión de pescado crudo por parte de animales carnívoros como gato, perro o zarigüeyas.

Ciclo paraténico: Ocurre cuando otros animales no mamíferos como anfibios, reptiles y aves ingieren copépodos con L3T y estas se localizan también en la musculatura a manera de quistes como L3A. El ciclo normal continúa si alguno de estos huéspedes es ingerido por el huésped definitivo (carnívoros).

Epidemiología

La Gnathostomiasis en Ecuador, encuentra las condiciones favorables en la cuenca formada por los ríos Daule y Babahoyo, donde la humedad y temperatura (20 – 30°C) se mantiene a lo largo del año y la presencia de gran variedad de peces de agua dulce es constante, los mismos que proporcionan una fuente de proteínas a bajos costos a los pobladores de la zona. El ser humano se infecta al ingerir los peces crudos o escasamente cocidos, según Ollague, como el huanchiche (*hoplias microlepis*), el barbudo (*Rhandia cinerascens*), la

vieja azul (*Aequidens rivulatus*) y la vieja colorada (*Cichlasoma festae*) según las observaciones de Cornejo, siendo la más importante la corvina de río (*Isostichus remiser*) que es ingerida en forma de cebiche, una manera de preparación sólo curtida en limón. Dado el interés del cebiche de corvina en la ciudad, la gnathostomiasis ocurre lejos de las áreas rurales, y más probablemente en las zonas urbanas y en diversos niveles socioeconómicos de la población.



■ Corvina (*Isostichus remiser*) Huanchiche (*hoplias microlepis*) y barbudo (*Rhandia cinerascens*).



■ Larvas de tercer estadio "L3A" en tejido muscular de vieja colorada (*Cichlasoma festae*).

Cuadro clínico

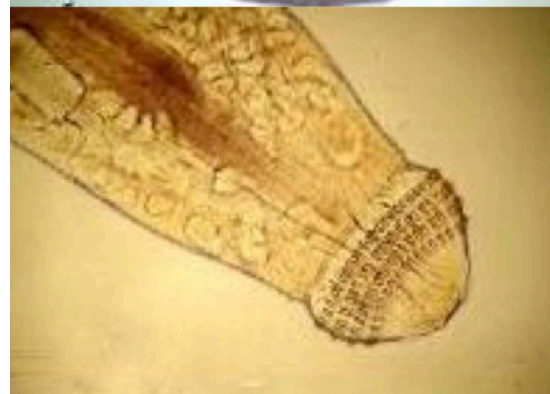
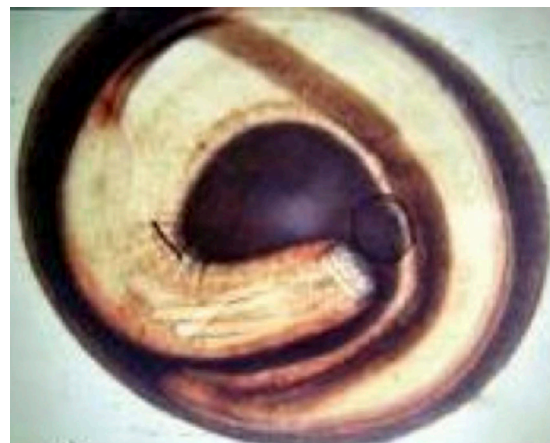
Debido a que el ser humano, no es huésped natural del *Gnathostoma*, cuando L3A llega al estómago, ésta no se convierte en parásito adulto, sino que lo atraviesa, migrando hacia el tejido celular subcutáneo; esto le toma de 2 a 6 semanas o meses, hasta que inicia la fase cutánea que se presenta como un nódulo o placa eritematosa, edema, piel cáscara de naranja, localizada más frecuente en tórax, abdomen y caderas. Estas zonas causan prurito y sensibilidad dolorosa a la palpación y migran cambiando de lugar relativamente rápido. Puede haber periodos de intermitencia, en los cuales hay aparente curación, por días o semanas, para luego reaparecer en otro lugar. Finalmente, la larva muere y el proceso cura sin cicatrices.

Otros cuadros clínicos se pueden presentar como la gnathostomosis ocular que se manifiesta por dolor intenso del globo ocular y disminución de la capacidad visual, sin embargo, la presentación en planos más profundos como cerebro o pulmón es muy rara.

Diagnóstico

El diagnóstico es eminentemente clínico y está dado por la presencia de una lesión en piel (tórax o abdomen) tipo nodular o placa, que cambia de lugar de un día a otro, con el antecedente de haber comido "ceviche".

La biopsia es útil, a nivel de tejido celular subcutáneo de la pápula, para detectar gran infiltrado eosinofílico, que suele ser diagnóstico, pero la escisión quirúrgica para obtener la larva no es recomendable como rutina diagnóstica. En el hemograma el conteo de leucocitos suele estar elevado (más de 10.000 x mm³) y la fórmula de Schilling presenta eosinofilia hasta de un 50%. También se puede hacer una IDR con antígeno crudo, preparado a partir de larvas (L3A) de *Gnathostoma*; la respuesta es de tipo de hipersensibilidad inmediata (15') dando una pápula de 10mm de diámetro con eritema periférico, cuando es positivo.



■ Larva de tercer estadio avanzada (L3A) obtenida de "corvina de río"

Tratamiento

Diversas drogas han sido utilizadas en el tratamiento de la gnathostomiasis, siendo el

albendazol el que mejor resultados ha dado con una dosis diaria de 400 mg por 7 días. En caso de recidiva, se puede repetir el tratamiento. Otro medicamento como el mebendazol se recomienda en 200 mg cada 3 horas durante 3 días.

Prevención

Se recomienda la cocción del pescado de agua dulce, pero para que esta medida funcione es necesario educar a la población especialmente en áreas endémicas, sobre el significado de esta enfermedad y de que manera se transmite.

SÍNDROME DE LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA (LMC)

Telmo Fernández Ronquillo ■

El síndrome de LMC es una enfermedad de la piel caracterizada por erupción tipo reptante, en forma de líneas delgadas, rojizas, vesiculares o papulosas que avanzan por un extremo mientras cura el inicial. En otros términos es serpiginosa, extendiéndose sin seguir ningún patrón definido, dando la impresión de un reptil que vaga libremente. La descripción indica el carácter clínico de la lesión pero no señala la etiología del mismo.

Agentes etiológicos y patogenia

El síndrome de larva migratoria cutánea es producido por la penetración en la piel del hombre de diferentes larvas de parásitos ancylostomídeos de animales, principalmente de *A. caninum*, *A. braziliensis* y *A. tubaeforme*, vermes parásitos de perro y gato doméstico. El ciclo de vida de estos nematodos es similar a *A. duodenale* o *N. americanus* en ambientes tropicales, húmedos y nichos ecológicos comunes. La larva filariforme de cualquiera de estos ancylostomídeos tiene histotropismo muy fuerte pero no selectivo y es capaz de atravesar la piel de cualquier mamífero, en donde migrará tratando de completar su ciclo evolutivo pulmonar y llegar al intestino, pero como el huésped es "extraño" migrará perdida, sin dirección, por el tejido celular subcutáneo, hasta que muere al no encontrar el camino. En este deambular va causando las lesiones de LMC.

Otros ancylostomídeos parásitos de animales más alejados del hombre también pueden producir LMC como el *Bunostomun phlebotomun* del buey, las larvas de *Gnathostoma spinigerum*, las larvas de mosca del caballo *Gasterophilus* y del ganado vacuno *Hypoderma*, pero todas las mencionadas tienen características clínicas definidas y/o epidemiológicas. *A. duodenale*, *N. americanus* y *S. stercoralis* producen también dermatitis con prurito intenso pero el cuadro se resuelve rápidamente pues las larvas en poco tiempo han abandonado las dermis hacia el torrente circulatorio, sin producir LMC.

Curso clínico

Luego de la penetración de la larva, su migración se hace entre el estrato germinativo con el co-

rion y el estrato granuloso como techo. Hay gran infiltrado celular con predominio intenso de eosinófilos. Los pacientes son generalmente no oriundos de la zona endémica sino que provienen de zonas donde no hay uncinarias y es la primera vez que se ponen en contacto con este tipo de vermes. Los habitantes de las regiones uncinariásicas tendrían protección concomitante de infestaciones cruzadas de otros *Ancylostomas* y *Necator*.



■ LMC:dermatitis serpiginosa.

La lesión se inicia en el sitio de penetración de la larva y se observa paulatinamente la formación de un surco lineal, progresivo que en 4 o 5 días alcanza varios centímetros de longitud. Claramente se tiene la impresión de un reptil en movimiento;

el extremo más reciente se observa eritematoso y es pruriginoso mientras que el extremo más antiguo experimenta resolución espontánea. Las lesiones no tratadas pueden permanecer activas varios meses cuando la larva es de *A. braziliensis* y de dos a tres semanas si el agente es *A. caninum*. El proceso es doloroso inicialmente y muy pruriginoso y no es raro observar infecciones bacterianas por el rascado. La curación espontánea es la regla al morir la larva.

Tratamiento

La aplicación de frío con hielo natural es generalmente suficiente para matar la lar-

va y curar el proceso. La aplicación de hielo "seco" no se recomienda por el peligro de quemaduras locales. Otros procesos de enfriamiento son más caros. El albendazole a la dosis de 400 mg en una sola toma durante 3 días se recomienda por su demostrado efecto larvicida.

Profilaxis

Es difícil aconsejar una profilaxia por cuanto la enfermedad la contraen principalmente los turistas o visitantes a las playas o balnearios donde obligatoriamente tienen que caminar descalzos.

ANGIOSTRONGILOSIS ABDOMINAL

Eduardo Cornejo Carmigniani ■

Es causada por el *Angiostrongylus costaricensis* y se caracteriza por obstruir las arterias mesentéricas de la región ileocecal. Sinónimo: *Morerastrongylus costaricensis*, en homenaje a Pedro Morera quien la descubrió junto con Céspedes en 1971.

El parásito

Es un nematode filiforme, la hembra mide 30 – 45 mm x 0.1 mm de grosor, presenta en la parte anterior la cavidad bucal con 3 labios pequeños y en el extremo posterior el ano, cerca de la porción más caudal la vulva que termina en forma cónica; el macho mide 20 mm de largo x 0.08 mm y en su parte posterior presenta una bolsa copulatriz.

Ciclo evolutivo

El parásito adulto vive en las arterias mesentéricas principalmente en la región ileocecal de varias especies de roedores, especialmente la rata de campo (*Sigmondon hispidus*) y la rata urbana (*Rattus rattus*). La hembra deposita los huevos en la corriente sanguínea; estos se insertan en la pared intestinal y desarrollan formando la larva 1 (L1) de 250 µm, de longitud, que salen activamente a la luz del intestino y son eliminadas por medio de las materias fecales. El huésped intermediario es un molusco (*Vaginulus plebeius*) conocido como babosa que se alimenta, entre otras cosas, de las heces de la rata y así llega la L1 a su organismo, donde sufre 2 mudas y forma L2 y L3 siendo esta última infectante para los mamíferos y se encuentra tanto en el interior como en las secreciones que deja el molusco al desplazarse. El ciclo se cierra cuando un roedor ingiere a la babosa y las L3 migran hasta las arterias mesentéricas, donde alcanzan la madurez sexual en 2 a 3 semanas.

Epidemiología

El ser humano se infecta al ingerir las L3 que se eliminan en la secreción mucosa de la babosa, que contamina los vegetales como tomates y pimientos. Otra forma de transmisión se puede dar al manipular las babosas, ya que estas se usan como cebo de pesca.

En Costa Rica se han reportado alrededor de 4.000 casos. En la actualidad se han reportado casos desde U.S.A. hasta Argentina. En Ecuador, Lazo y col. en 1986 presentaron el primer caso humano, así como la infección natural en ratas y babosas.



■ Rata de campo (*Sigmondon hispidus*)

■ Babosa (*Vaginulus plebeius*)

Curso clínico

La fisiopatología de esta parasitosis en el ser humano esta dada por la gran reacción inflamatoria y granulomatosa de la pared intestinal de la región ileocecal. La oclusión o suboclusión de las arterias mesentéricas causada por el parásito adulto, induce trombosis y consecuentemente necrosis; lo mismo sucede con la presencia de los huevos y larvas, que no logran llegar a la luz del intestino, creando una respuesta por parte del huésped, con infiltración celular tipo eosinofílica alrededor de los elementos extraños alojados en la pared del intestino, causando su engrosamiento. Esta parasitosis se da más en niños de edad escolar que en preescolar y con preferencia en el sexo masculino.

La sintomatología cursa con dolor en fosa ilíaca derecha o con menor frecuencia dolor abdominal difuso, fiebre, anorexia, vómitos, estreñimiento y masa palpable dolorosa, que se percibe como plastrón o tumoración, que puede confundirse con apendicitis o tumor maligno. Los datos del laboratorio dan leucocitosis entre 15.000 y 50.000/mm³ y eosinofilia de 30 a 40%, pero estos valores pueden ser más altos.

Otras localizaciones incluyen la testicular y la hepática. La forma testicular cursa con dolor

intenso, edema y a veces absceso por necrosis de las arterias del cordón espermático que por lo general se diagnostica como torsión testicular. Por su lado cuando el parásito adulto (L3) se ubica en el hígado puede presentar hepatomegalia y sensibilidad dolorosa a la palpación. Estos últimos síntomas suelen acompañar a la sintomatología intestinal.

Diagnóstico

Por lo general, el diagnóstico clínico es de apendicitis aguda y al extraer la pieza a veces se pueden observar los parásitos adultos en las arterias. En el estudio histopatológico se encuentran los huevos en diversos estadios de evolución así como a las larvas, además de una reacción inflamatoria y granulomatosa con gran infiltrado eosinofílico. También se pueden encontrar áreas de necrosis causadas por trombosis arterial.

En el examen radiológico, se observa reducción de la luz intestinal en región ileocecal por

engrosamiento de la pared intestinal, con llenado incompleto e irritabilidad del intestino.

Para el diagnóstico inmunológico se utiliza una prueba de aglutinación por látex, inmunoelectroforesis e inmunodifusión, que apoyan la presunción clínica epidemiológica.

Tratamiento

La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección. En los casos menos agudos se pueden utilizar albendazol que produce remisión de los síntomas, pero debe hacerse bajo supervisión médica.

Profilaxis

Evitar el contacto con la babosa y alimentos o agua (cisternas, tanques) contaminadas con las secreciones de esta. Las hortalizas se deben remojar en ácido acético (vinagre) ya que este mata a la larva en 8 horas. El agua se debe tomar hervida.

ANGIOSTRONGILOSIS CANTONENSIS

Luiggi Martini Robles ■

Definición

La angiostrongilosis cantonensis, en el ser humano, es causada por la larva L4 de *Angiostrongylus cantonensis*; es una enfermedad parasitaria emergente, una zoonosis, de curso agudo, potencialmente mortal. Otros nombres están dados por las variadas formas clínicas como meningitis eosinofílica, meningoencefalitis eosinofílica (MEE), MEE parasitaria, MEE por *Parastrongylus* y angiostrongilosis ocular.

Sinónimos

El *A. cantonensis*, se lo conoce como el gusano del pulmón de la rata, *Haemostromylus rattii*, *Rodentocaulus cantonensis*, *Parastrongylus cantonensis*.

Historia

A. cantonensis, fue descrito por primera vez por H.T. Chen (1935) en los pulmones de *Rattus rattus* y *R. norvegicus*, en Cantón - China, y reportado como *Pulmonema cantonensis*. En 1946, Dougherty lo clasificó en el género *Angiostrongylus*; incluyendo al gusano descrito en 1937 por S. Yokogama como *Haemostromylus rattii*. En 1947, Nomura y Lin en Taiwán, describieron la infección por *A. cantonensis*, por primera vez en un ser humano, un menor de 15 años. Rosen et. al. reportaron *A. cantonensis* como causante de la MEE en Hawái.

Alrededor de 20 especies del género *Angiostrongylus* se han encontrado en roedores, carnívoros e insectívoros pero sólo 2 de ellos afectan al hombre: *A. cantonensis* que afecta al sistema nervioso central (SNC) y *A. costarricensis* que habita en las arterias mesentéricas causando angiostrongilosis abdominal en América. Hasta el momento otras especies, como *A. malaysiensis* y *A. mackerrasae*, con ciclos de vida casi idénticos al del *A. cantonensis*, no han sido encontrados en humanos. En forma experimental se ha encontrado que *A. malaysiensis* puede causar enfermedad neurológica en primates no humanos.

Clasificación Taxonómica

Phylum: Nematoda.
Clase: Nematoda.
Orden: Strongylida.

Superfamilia: Metastrongyloidea.

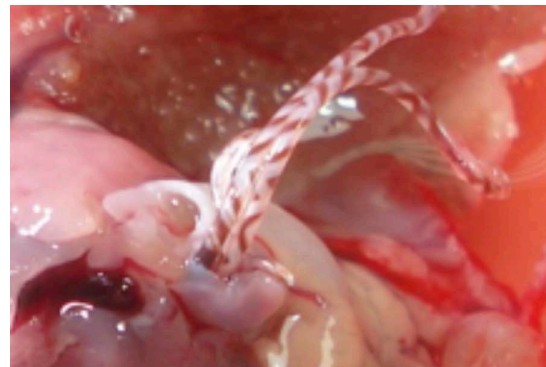
Género: *Angiostrongylus*.

Especie: *cantonensis*.

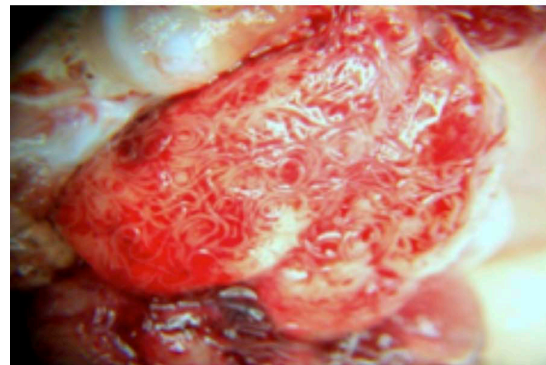
Actualmente estos parásitos están siendo considerados como miembros del subgénero *Parastrongylus*.

Morfología

Adultos: *A. cantonensis* es un gusano filariforme que presenta una conicidad en su extremo posterior. La hembra mide 18 a 34 mm de largo x 0.28 a 0.56 mm de diámetro, en la parte posterior de la hembra se observa: el ano, la vulva, la vagina larga y el útero lleno de huevos. Al examen macroscópico se observa la característica singular del entrecruzamiento del intestino color rojizo con los órganos genitales blancos lechosos que da la apariencia de “poste de barbero o bastón navideño”. En cortes transversales muestran la cutícula, cordones laterales y el intestino de pared gruesa de gran tamaño formado por pocas células cuboides grandes, algunas de las cuales son bi o tri nucleadas. Además, se observan dos tubos reproductores, pertenecen a los ovarios.



■ *Angiostrongylus cantonensis* en cayado de la aorta.



■ Larvas L4 y L5 en meninges de rata infectada.

En el macho las dimensiones son de 15 a 25 mm de largo x 0.25 a 0.42 mm de diámetro. En la parte posterior tiene una pequeña bursa copulatriz, con un par de espículas largas que son utilizadas para la cópula.

En el extremo anterior, tanto en machos como en hembras, no se observa cavidad bucal, solamente una pequeña papila, la cual es seguida inmediatamente por un esófago corto.

Los huevos se los encuentra en las arteriolas de los pulmones de las ratas estos son ovoides y alargados, y en el momento de la ovoposición no están embrionados, miden 70 x 45 μm . La hembra grávida puede poner alrededor de 15.000 huevos por día.

Larvas: Las larvas L1, usualmente se mantienen con la cola enroscada, característica de *A. cantonensis*; son muy mótils, pero a medida que evolucionan al segundo estadio L2, son casi inmóviles, presentando forma de "C"; estas L2 sin movimiento presentan en su interior abundante gránulos de colágeno. Las larvas L3 presentan las dos vainas de las mudas anteriores y tienen un movimiento en "Q" característico. Las larvas L4 y L5 sólo se las encuentran en el cerebro, especialmente en las meninges, tienen las mismas características que los adultos, las hembras ya presentan su diseño particular, el entrecruzamiento del intestino con los órganos sexuales y el macho la bursa copulatriz bien definida, con sus dos espículas; su tamaño varía de 12 a 14 mm; llegan a este tamaño luego de 28 a 30 días posteriores a la infección del roedor con larvas L3. En los casos humanos ocurre exactamente igual con este estadio, pero por ser un huésped paraténico, las larvas mueren en el cerebro.

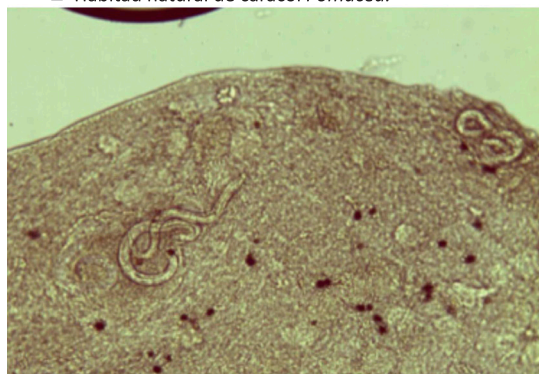
Ciclo de Vida

Los hospederos definitivos son ratas de las especies *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus*, y otros roedores (hospederos definitivos habituales), en los que ocurre la reproducción sexual del parásito. Los parásitos adultos viven en las arterias pulmonares; las hembras ponen huevos, que ecllosionan en las ramas terminales de las arteriolas pulmonares y producen larvas L1; migran hacia la faringe, para ser deglutidas y eliminadas en las heces del roedor. En el medio exterior las L1 invaden un hospedero intermediario, numerosas especies de moluscos (caracoles y babosas). Los caracoles de agua dulce del género *Pila sp.*, *Pomacea canaliculata*, *P. lineata*, *Biomphalaria gla-*

bata, *Bradybaena* similares, algunas especies de babosas de las especies *Vermicelium sp*, *Vaginulus plebeius*; además se adapta muy bien en su ciclo de vida a muchas especies de moluscos autóctonos. La especie de caracol terrestre gigante africano *Achatina fulica*, ha sido señalada como una de las especies responsables de la diseminación de la infección en algunos países como: Tailandia, Taiwán, Tahití, Madagascar y varias Islas del Pacífico. En los caracoles o babosas, sufren dos mudas en un período de dos semanas, y se convierten en L3, que son infectantes para los hospederos mamíferos, cuando el molusco o sus secreciones infectantes son ingeridos por los hospederos definitivos. Las L3 migran al cerebro, sufren dos mudas más, y son L5 o adultos jóvenes, lo que ocurre aproximadamente en 4 semanas; regresan al sistema venoso para llegar a las arterias pulmonares en dos semanas más; alcanzan la madurez sexual y pueden empezar a depositar huevos.



■ Hábitad natural de caracol *Pomacea*.



■ Larvas en el estroma del caracol.

Varias especies de mamíferos pueden actuar como hospederos paraténicos o de transporte, incluyendo el ser humano; así como varias especies de planarias, ranas, camarones de agua dulce y cangrejos que ingieren caracoles infectados, transportan en sus organismos las L3, y estos a su vez, al ser ingeridos por un hospedero definitivo

(ratas), pueden cerrar el ciclo de vida del parásito en la naturaleza.

Los humanos son hospederos accidentales al adquirir la infección por la ingestión de caracoles o babosas crudas, vegetales contaminados con las secreciones de los moluscos u otros hospederos paraténicos. En él la migración de los parásitos se corta por la muerte de las larvas, por lo que el ciclo nunca se cierra en humanos.

Epidemiología

A. cantonensis infecta animales en todas las zonas tropicales del mundo, donde cientos de personas son reportadas enfermas cada año y por ello constituye un problema de salud pública en algunos lugares. Se presenta en el Sudeste Asiático: Tailandia, Vietnam, Malasia y en la cuenca del Pacífico occidental Australia, Nueva Caledonia, Tahití, Japón; en el 2010 se publicó la infección natural por *A. cantonensis* en siete provincias de China, también en Egipto, Estados Unidos de América, en las Islas Canarias en *R. rattus*. En Cuba, fue reportado en 1981 por Pascual et al., en casos humanos con MEE, lo que constituyó el primer reporte de este parasitismo exótico en América, luego otras identificaciones se realizaron en Puerto Rico 1984, New Orleans 1988, República Dominicana 1992, Jamaica 2002, en Brasil en moluscos en 2007.

Presencia en el Ecuador: en 2008, se presentaron los primeros casos humanos, tanto en niños como adultos, además se demostró la presencia del gusano en roedores, *R. rattus* y *R. norvegicus*. La pregunta obligatoria en este caso es: ¿cómo llegó esta especie de nematodo a nuestro país?. La hipótesis más probable es que ingresó en caracoles importados por la industria caracolera nacional, para la cría y exportación. Al fracasar este negocio, los caracoles se fueron dispersando en casi todo el territorio nacional y entraron en contacto con ratas silvestres y peri domiciliarias, que los ingirieron infectándose por primera vez en nuestro medio; sus heces portadoras de larvas L1 infectaron a su vez caracoles *Pomacea lineata*, iniciándose un foco natural, que luego causó los brotes epidémicos en dos sectores en forma simultánea. Ancestralmente, la población de los sectores afectados tiene la costumbre de ingerir caracoles crudos, este factor cultural permitió la reciente presencia de casos humanos.

En abril del 2008, en la sala de neurología del Hospital Luis Vernaza, la Dra. Erín Salazar, en va-

rios casos MEE, solicitó al Dr. Telmo Fernández, el estudio etiológico, quien demostró la presencia de strongylidos en moluscos del género *Pomacea*, en Cumandá, provincia de Bolívar y en Bucay, provincia del Guayas. En Julio del 2008, la epidemióloga de la Provincia de los Ríos, Dra. Teolinda Pincay, solicitó la intervención del Laboratorio de parasitología del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”, quienes, en el Cantón Ventanas, recolectaron caracoles y capturaron ratas, en los que se demostró la presencia del *A. cantonensis*. El hallazgo parasitológico tanto en huéspedes definitivos como en intermediarios, permitió concluir que este constituye el primer registro de infección natural de ratas con este parásito y la descripción del primer foco natural en nuestro país y en Sudamérica. En el mismo año, la Dra. Maritza Guerrero demostró, la presencia de larvas L4 y L5 de *A. cantonensis* en el espacio subaracnoideo de un paciente que falleció en el Hospital “Luis Vernaza”, cerrando así el círculo epidemiológico de esta enfermedad parasitaria.

La principal fuente de contagio en Ecuador es la costumbre ancestral de comer caracoles crudos, mal cocidos, en “ceviches”, de la especie *P. lineata*, en particular, u otras especies de moluscos de agua dulce; otros por la ingesta del caracol terrestre *A. fulica*. Estas dos especies son las responsables principales de transmitir la enfermedad a más de 90 personas entre niños y adultos, en especial adultos jóvenes, en diferentes provincias del Ecuador. En cinco años, ya hay tres fallecidos, situación seria, en relación a los casos presentados en países del Caribe, que ya tienen más de 30 años reportando esta patología.

El panorama epidemiológico aún no se aclara por la falta de métodos sensibles y específicos para el diagnóstico, lo que lleva a una subestimación de esta infección parasitaria en la salud pública. Se investiga esta nueva patología parasitaria, para establecer el cuadro clínico, patológico, parasitológico, epidemiológico, de educación para la salud, saneamiento ambiental, control de roedores, y la identificación y control de los huéspedes intermediarios.

Patogenia

Son dos las hipótesis principales propuestas para explicar el daño en el SNC en la angiostrongilosis: el mecánico de los tejidos por la presencia y migración de los vermes; y la neurotoxicidad

dad de la proteína básica de eosinófilos liberada como consecuencia de una respuesta inmunitaria efectiva por estos, en diversos estudios se destaca este papel en la patogénesis de la enfermedad, por su acción en la defensa contra helmintos, la destrucción de los parásitos, así como en el control de la respuesta inflamatoria y el daño tisular.

Manifestaciones clínicas

La migración errática del *A. cantonensis* a través del SNC produce meningo encefalitis eosinofílica (MEE) y se caracteriza por un incremento importante de los eosinófilos en el LCR; la infección puede ser inaparente, aparente inespecífica o aparente específica. En la evolución aguda, el LCR y el cuadro hemático periférico pueden ser normales o mostrar características de una meningitis viral. Las características clínicas de la meningitis son un reflejo del proceso fisiopatológico subyacente, que incluye la infección sistémica y la inflamación meníngea.

La MEE, su severidad varía de acuerdo a diversos factores predisponentes como: la edad (pediátrica y adulta), el estado general, el antecedente alimentario de acuerdo a la región y a las costumbres y aún la patogenicidad del agente causal.

La infección sistémica presenta síntomas inespecíficos como fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, mialgias, artralgias, ataxias, hemiparesias, estrabismo, visión doble o exantema. La cefalea es intensa, así como los signos de irritación meníngea, parestesias y ocasionalmente parálisis de los nervios craneales. La inflamación meníngea provoca un reflejo protector para evitar el estiramiento de las raíces nerviosas inflamadas e hipersensibles, que se detectan clínicamente por la rigidez de nuca y los signos de Kernig y Brudzinski.

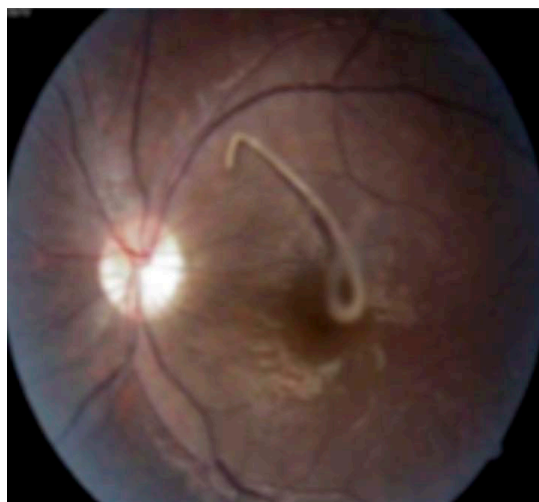
En general los afectados de este tipo de meningitis no parecen estar tan enfermos como en meningitis bacteriana, debido a que raramente los pacientes desarrollan convulsiones, confusión, hallazgos neurológicos focales incluyendo neuropatías craneales. El dolor radicular, coma y paro respiratorio son raros. En la mayor parte de los casos la recuperación es total, pero la evolución puede ser fatal, sobre todo en afecciones masivas.

Una minoría de los casos manifiesta la persistencia de las parestesias, debilidad y la defi-

ciencia cognitiva, que pueden representar raras formas crónicas de la enfermedad. En muchos pacientes se acompañan además de eosinofilia periférica. Si no se controla adecuadamente, pueden aparecer posteriormente dilatación pupilar, coma, posición de descerebración, respiraciones anormales, hipertensión sistémica y bradicardia.

En los casos presentados de MEE en Ecuador los síntomas principales en porcentaje son en este orden: cefalea 100%, fiebre 80%, malestar general 80%, manifestaciones oculares 60%, mialgias 50%, debilidad muscular 50%, paraparesias 50%, arreflexia 40%, dolor abdominal 40%, rigidez de nuca 40%, vómito 40%, los mismos que son semejantes tanto en niños como en adultos.

Las alteraciones visuales pueden presentarse entre un 16% a 90% de los casos de MEE producido por el *A. cantonensis*. Las dos principales manifestaciones de este tipo en pacientes adultos son: visión borrosa 60%, diplopía 40% y en pacientes pediátricos: visión borrosa 45%, fotofobia 19%, diplopía 14%, prurito ocular 12%, alucinaciones visuales, dolor ocular entre otros síntomas. En exámenes especializados oftalmológicos encontramos edema de papila, neuritis óptica, edema macular, maculopatías, retinopatías.



■ Retinografía: Presencia de larva de *A. cantonensis* en la cámara vítrea de un paciente con meningitis eosinofílica.
Cortesía del Dr. Mario Pólit Macías, año 2010.

En 2010, en el hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, Pólit Mario, reporta la presencia de una larva viva flotando en el vítreo, de un adolescente de 15 años. La angiostrongilosis ocular es una manifestación infrecuente, y el 1% de los

pacientes presentan el parásito en el ojo. La presencia física de los gusanos o las toxinas liberadas, dan lugar a uveítis crónica granulomatosa hipertensiva y puede causar lesión del nervio óptico.

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial: En la práctica clínica no es común el hallazgo de pleocitosis eosinofílica en el LCR, sin embargo, esta puede ocurrir en otras entidades de etiología helmintiásica como: *Gnathostoma spinigerum*, *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Echinococcus granulosus*, *Strongyloides stercoralis*, o por hongos del SNC, condiciones alérgicas, esclerosis múltiples, neurosífilis, meningitis tuberculosa, enfermedad de Hodgkin, reacción a cuerpos extraños y coriomeningitis linfocítica. También pueden producir MEE algunos fármacos como el Ibuprofeno e infecciones por coxsackie virus. Además, una mielitis transversa es más común por *G. spinigerum* que por *A. cantonensis*, y las huellas en el cerebro dejadas por *G. spinigerum* son mayores que aquellas hechas por *A. cantonensis*.

Diagnóstico etiológico: En MEE por *A. cantonensis* se logra hacer el diagnóstico clínico y epidemiológico, pero pocas veces el diagnóstico etiológico, es importante realizar la identificación del gusano o ejecutar métodos de diagnóstico indirectos.

Existen tres formas para hacerlo: 1. La demostración e identificación de la larva en el líquido cefalorraquídeo, lo cual no es frecuente. 2. El hallazgo de la larva y su identificación en el globo ocular y 3. La observación de los gusanos adultos juveniles en las meninges o el encéfalo en los casos de autopsia.

Diagnóstico clínico: En la MEE por *A. cantonensis*, los pacientes deben presentar pleocitosis eosinofílica y/o angiostrongilosis ocular. La cefalea, náusea, vómito, fiebre ligera y anormalidades de nervios craneales, son compatibles con el diagnóstico de MEE. En la MEE el LCR es anormal, con presión elevada, aumento de las proteínas, pleocitosis y eosinofilia en más del 10% de los casos.

Diagnóstico epidemiológico-parasitológico-malacológico: Puede establecerse en pacientes procedentes de un área endémica, con antecedentes de ingesta de hospederos intermediarios (caracoles) o sus secreciones.

Diagnóstico serológico: Actualmente se cuenta con pruebas inmunológicas para detectar anticuerpos contra *A. cantonensis* en LCR o en sangre: hemaglutinación indirecta, fijación de complemento, coaglutinación y el inmunoensayo sobre fase sólida (ELISA), aunque todas ellas presentan reacciones cruzadas con otras infecciones helmínticas. También se han desarrollado métodos para la detección de antígenos del gusano en el LCR. Sin embargo, estos procedimientos más tienen fines de investigación que como diagnóstico habitual. Recientemente la infección se confirmó utilizando PCR en tiempo real, que demostró el ADN de *A. cantonensis* en LCR. Otros autores han demostrado la utilidad del C4 reibergramas para demostrar síntesis intratecal de C4, indicativo de la respuesta contra la larva de tercer estadio.

Tratamiento

Es discutible el tratamiento con drogas anti-helmínticas específicas. Los casos graves están relacionados con la carga parasitaria en los moluscos y este tratamiento causaría la muerte de los gusanos que ocasiona una gran reacción inflamatoria, con eliminación de sustancias neurotóxicas por parte de los eosinófilos o sustancias tóxicas eliminadas.

Los síntomas clínicos de la infección pueden ser aliviados con el suministro de analgésicos y corticoesteroides, por períodos de no menos de 2 semanas. Estos últimos mejoran el cuadro clínico, en especial las cefaleas, al disminuir la respuesta inflamatoria del huésped. En casos de aumento de la presión intracraneal, los pacientes se pueden beneficiar con el uso de sustancias como el manitol o con punciones lumbares realizadas cuidadosamente a intervalos frecuentes. Además se debe considerar el uso de anticonvulsivantes de acuerdo al caso y valoración previa de la glicemia, calcemia y demás electrolitos.

El uso de vitrectomía vía pars plana fue el tratamiento quirúrgico de elección utilizado para la extracción del parásito intraocular.

Pronóstico y prevención

El pronóstico de esta enfermedad es generalmente bueno, cuando se detecta y se trata temprano. Es necesario reconocer y tratar adecuadamente la hipertensión intracraneal como

expresión de edema cerebral, los trastornos de conducta e incoherencias, las convulsiones y la somnolencia, pues de lo contrario proseguirán hacia el estupor y el coma.

La seguridad alimentaria, la introducción de especies y el cambio climático son condiciones apropiadas para la propagación del parásito. La dificultad para controlar las poblaciones de ratas es un factor determinante para impedir la expansión geográfica de esta helmintiosis.

Las mejores formas de evitar la infección son:

- Impedir la ingestión de caracoles o babosas crudos, así como la carne cruda de otros hospederos paraténicos como camarones, ranas, etc. Incluye proteger a los niños pequeños, para que no jueguen con babosas y caracoles vivos.
- Lavado correcto de vegetales y frutas.
- Evitar la ingestión de agua sin tratar, obtenida de lugares abiertos.
- Eliminación de las ratas en las cercanías de las casas.

ESPARGANOSIS

Telmo Fernández Ronquillo ■

La esparganosis es la infección humana con larvas plerocercoides del subgénero *Spirometra*, cestodes del género *Diphyllobothrium*.

El parásito

En el Ecuador se encontró por primera vez el gusano adulto en 1974; se trata del cestode *Spirometra mansonioides* y otros gusanos similares clasificados tentativamente como *S. mansonioides*. El gusano adulto vive en el intestino delgado del gato, mide de 70 a 90 cm de largo y presenta el cuerpo segmentado en anillos o proglótides trapezoidales. Se diferencian claramente 3 porciones: escólex, cuello y estróbila o cuerpo.



■ Estróbila de *Spirometra mansonioides*.

Escólex: Es ovoide, en forma de almendra, presenta los botrídeos; mide 2 mm de largo por 0.4 mm de ancho, contrasta su pequeño tamaño con el de la estróbila. **Cuello:** Mide de 5 a 7mm, se continúa insensiblemente con el cuerpo.

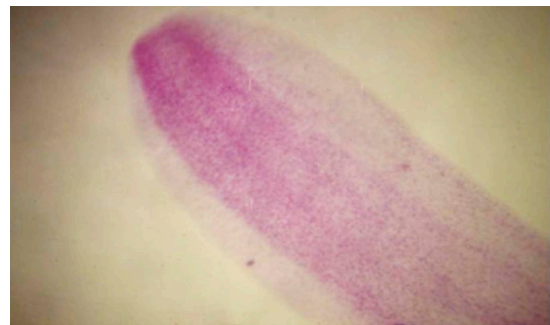
Estróbila: Formado por segmentos o proglótides bien diferenciados, trapezoidales y en cantidad aproximada de 500 a 700. Los proglótides grávidos están al final del cuerpo y presentan el útero característico, de forma tubular, en la línea media, que se inicia en el extremo distal y se extiende hacia adelante, describiendo 4 a 5 circunvoluciones y se abre en la cara ventral en el orificio de postura. Los huevos se agrupan en la primera circunvolución, en la llamada "cámara de expulsión". También se identifican los ovarios alrededor de la primera vuelta uterina, las glándulas vitelógenas en los campos laterales, así como las masas testiculares.

Ciclo evolutivo

El gato elimina los huevos a través de sus heces, estos son ovoides, miden de 60 x 35 μm y presentan un opérculo en uno de sus extremos puntiagudos. En condiciones apropiadas de humedad y temperatura forma en su interior el embrión ciliado o coracidio que, abriendo el opérculo, abandona el huevo en el agua y busca un copépodo del género *Cyclops*, en cuyo interior forma la larva procercoide. El *Cyclops* es ingerido por un segundo huésped intermediario, ranas o culebras de agua dulce, en cuyo tejido se forma la larva plerocercoides o spargano. El ciclo se cierra con la ingestión de estos huéspedes y sus larvas por un gato, formándose el gusano adulto en el intestino.



■ Útero de proglótide maduro de *S. mansonioides*.



■ Escólex de *S. mansonioides*

Infección humana

El hombre se infecta accidentalmente con la larva plerocercoides bajo circunstancias como las siguientes:

- Al ingerir los *Cyclops*, las larvas migran del intestino al tejido celular subcutáneo.
- Al aplicar emplastos, como medicación

tradicional, principalmente la creencia de que la “frialdad” del sapo sirve para curar la erisipela.

- Menos frecuentemente por la ingestión de spargano al comer carnes de ranas o serpientes.

La infección se presenta como una tumoración subcutánea, dolorosa e inflamatoria, es común la localización a nivel ocular. Finalmente puede presentarse un absceso al morir

la larva. La extirpación quirúrgica de la larva confirma el diagnóstico, al tiempo que constituye el tratamiento de elección. La larva se identifica por su tamaño de 1 a 10 cm de largo, es aplanada y presenta varios corpúsculos calcáreos.

En el Ecuador, León en 1972 encontró el primer caso de esparganosis humana ocular y también ha sido encontrada en Brasil, Chile, Colombia y Uruguay.



CÓLERA

Jean-Marc Gabastou, Carmen Pesantes Almeida ■

La séptima pandemia, causada por *Vibrio cholerae* O1 toxigénico, biotipo El Tor, que se inició en el año 1961 llegó a América 30 años después en 1991, y desde entonces se estableció como enfermedad endémica y es uno más de los ya numerosos agentes que causan enfermedades diarreicas, particularmente en nuestro país.

Datos históricos

El cólera era conocido en la India, en los valles de los ríos Ganges y Brahmaputra. A partir de inicios del siglo XIX se diseminó a muchas partes del mundo originando pandemias que afectaron principalmente a Europa y Asia. La enfermedad era temida por la velocidad de su propagación, el curso clínico violento y la alta tasa de mortalidad. En 1860 los trabajos minuciosos de John Snow establecieron la transmisión hídrica y la importancia del agua contaminada, estas observaciones permitieron un control importante de la dispersión mucho antes que se descubriera y cultivara el agente causal por Roberto Koch en 1884.

En 1961 se inició la denominada séptima pandemia de cólera, que luego de extenderse en Asia y África, durante 30 años, finalmente llegó a América. En Enero de 1991 se reportaron los primeros casos de cólera en el puerto de Chimbote en la población agrícola de Chancay (Perú), casi inmediatamente, en 40 días prácticamente había tomado todo el territorio peruano y para el 28 de febrero ya estaba en Machala (provincia de El Oro), Ecuador, y el 3 de marzo en la ciudad de Guayaquil (provincia del Guayas); a finales de 1991 a excepción de Uruguay el cólera se había propagado en toda Latinoamérica.

A inicios del año 2010 un terremoto de gran magnitud asoló Haití, país caribeño, considerado el más pobre de América Latina, destrozando su endeble cobertura de servicios básicos y dejando a toda la población en estado de gran vulnerabilidad. En esta situación, para octubre de 2010 se presentó un brote epidémico de cólera, que para marzo del 2013 había causado no menos de 8053 muertos y cientos de miles de infectados, amenazando a República Dominicana, donde a la misma fecha se establecieron 400 casos y Venezuela con 300. El tratamiento del agua para consumo huma-

no es el principal causante de la rápida y extensa propagación del *V. cholerae* en este país. La cepa identificada pertenece al serogrupo O1, serotipo Ogawa, común en el sureste asiático.

A más del problema de salud, el cólera desencadenó en Haití, una enorme cadena de acontecimientos políticos y económicos, incluyendo raciales como el linchamiento de sacerdotes vudú. Estos hechos incluyen relaciones internacionales, desde la promesa de ayudas, muchas incumplidas, hasta actos de corrupción.

La presencia de este brote de cólera en Haití despertó la alerta en toda América Latina, incluyendo el Ecuador, en recuerdo a lo acontecido en 1991 y recordando la vulnerabilidad en la que aún nos encontramos, por lo que es necesario mantener siempre la alerta la vigilancia epidemiológica, bajo el programa de control de enfermedades diarreicas.

Etiología

El género *Vibrio* agrupa más de 31 especies, pertenece a la familia Vibrionaceae (Veron 1965). La especie tipo es el *Vibrio cholerae* que cuenta con 139 serogrupos, bacilo gram negativo, curvo en forma de coma, muy móvil gracias a su largo flagelo polar. El serogrupo O1, biotipo clásico, fue el agente de las 6 primeras pandemias, mientras que el biotipo El Tor fue el causal de la séptima pandemia.

Composición antigénica: *V. cholerae* presenta antígenos flagelares (H) y antígenos somáticos (O), el antígeno somático O es el que permite la diferenciación entre *V. cholerae* patógeno (O1 y O139) y los no patógenos. Sólo estos *Vibrios* producen el cuadro clínico de cólera. El antígeno O1 tiene 3 fracciones ABC que determinan los serotipos Inaba (AC), Ogawa (AB) e Hikojima (ABC).

Identificación serológica: El uso de antisueros es la manera más rápida de identificar el *V. cholerae* especialmente O1 y O139. Al aplicar el antisuero específico en un homogenizado de las colonias recién aisladas se producirá aglutinación en caso de ser *V. cholerae* O1 u O139 respectivamente; las colonias que no aglutinan corresponde a cualquier

ra de los otros 137 serogrupos de *V. cholerae* no O1, algunos capaces de producir diarreas pero no cólera y otros que viven en el ambiente.

Caracteres de cultivo y bioquímicos: Es aerobio-anaerobio facultativo, crece a 35°C, no es exigente y se desarrolla fácilmente en los medios comunes (agar nutritivo, gelosa alcalina, Mueller Hinton, Mac conkey). Sin embargo, en situación epidémica, para aislarlo es preferible la utilización de un medio selectivo, el más utilizado es el agar TCBS (thiosulfato-citrato-sales biliares-sucrosa). También, cuando se considera que el número de bacterias en la muestra es pequeño, se pueden utilizar medios de enriquecimiento que contengan CINA al 1% hasta 3% y pH 8,6 (alcalino). El procedimiento se esquematiza en el siguiente cuadro; en el mismo también se resumen las características bioquímicas.

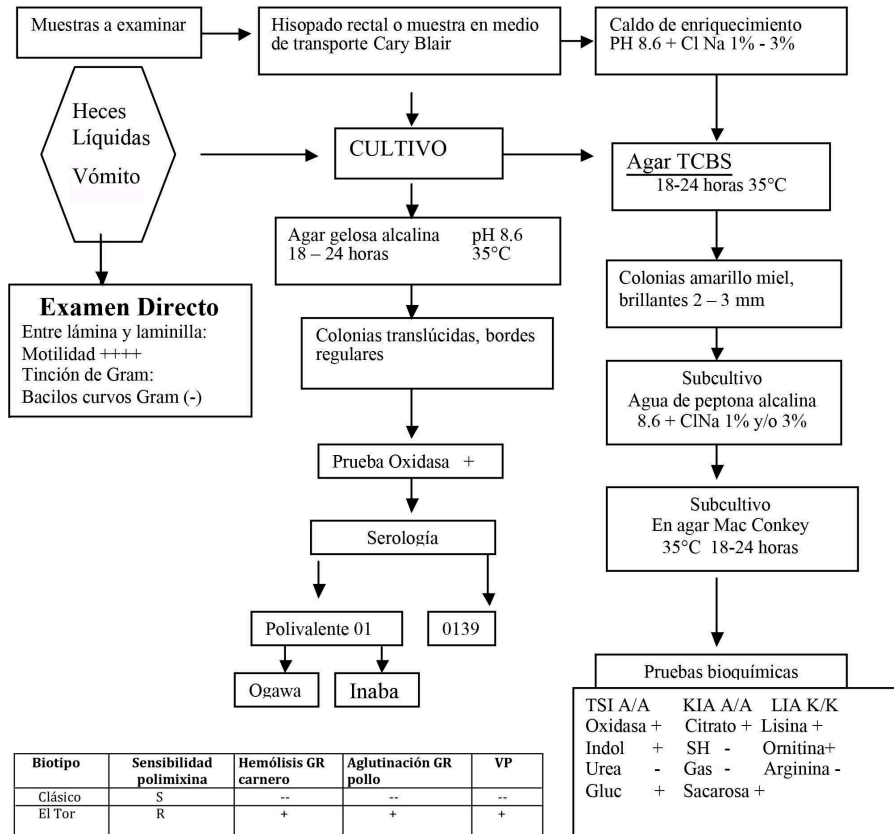
Por la importancia clínica y epidemiológica que representa el determinar si una diarrea es producida por *V. cholerae* se puede acortar el tiempo de identificación sembrando las muestras en el medio de enriquecimiento agua de peptona alcalina con CINA al 3%, se incuba de 3 a 6 horas

y luego se subcultiva en agar TCBS y agar gelosa alcalina. A las 18 horas a las colonias fermentadoras de la sucrosa, que se identifican por su color amarillo miel en agar TCBS, se les realiza la bioquímica.

Al mismo tiempo, a las colonias redondas, lisas y transparentes en el agar gelosa alcalina, que en la tinción de gram presentan bacilos curvos gram (-), se les practica la prueba de la oxidasa; y a las oxidasa positiva, se les realiza las pruebas de aglutinación con los antisueros correspondientes O1 y O139., de esta manera se obtiene un resultado presuntivo en 24 horas, dato epidemiológico de gran importancia. En paralelo, se siembra una galería corta o, mejor una galería Api, para la identificación bioquímica. El *Vibrio cholerae* O:1 y no O:1 es Oxidasa +, ONPG +, Nitrato +, Lisina +, Ornitina decarboxilasa +, Arginina -, Ureasa -, Indol +, VP v, Manitol +, sacarosa + y arabinosa -. La confirmación definitiva se lo hará en un laboratorio de referencia.

También se diferencian dos biotipos o variedades (serovar): clásico y el Tor. Las características diferenciales se resumen en el cuadro siguiente.

Procedimiento para aislar *V. Cholerae*



Fisiopatología

La virulencia del *V. cholerae* está dada por la producción y liberación de una exotoxina. El *V. cholerae* no es un organismo invasor, pero debe franquear la barrera gástrica, alcanzar el intestino delgado y adherirse a las células epiteliales del intestino delgado, gracias a la secreción de mucina, aunque el proceso es más complejo y depende de receptores entre la pared de la bacteria y las células del intestino.

La exotoxina producida está compuesta por 5 subunidades B dispuestas en forma circular que son las que se unen a los receptores gangliósidos Gm1, específicos para esta toxina, que se encuentran en la superficie de las células epiteliales del intestino (enterocitos) y se fijan a las mismas, y la subunidad A que luego de la fijación se separa en los componentes: A1 y A2. La fracción A1 penetra al citoplasma de la célula epitelial y activa la adenilciclase, enzima que rige la producción de AMP (monofosfato de adenosina cíclico). Esta activación da como resultado un aumento del AMPc (3'5'-AMP cíclico). El AMPc impide la absorción de sodio por el borde vellosos de la célula epitelial intestinal y aumenta la excreción de bicarbonato y de potasio hacia la luz intestinal.

El líquido intestinal contiene concentraciones promedio de 135 mEq/l de sodio, de potasio 5 mEq/l; 100 mEq/l de cloro y 45 mEq/l de bicarbonato en los adultos, mientras que en los niños el potasio alcanza hasta 25 mEq/l. Estas cifras varían, especialmente en la concentración de potasio. La alta concentración de sodio arrastra el agua en forma pasiva desde las células a la luz intestinal. De esta forma se elimina rápida y abundante líquido, que aumenta en el transcurso de pocas horas, llevando a deshidratación electrolítica progresiva, que puede conducir a acidosis metabólica e hipopotasemia con shock y muerte en casos extremos. No hay cambios morfológicos ni daño celular. La excreción de líquido es intensa y se da a lo largo de todos los segmentos del intestino pero con mayor intensidad a nivel del duodeno y yeyuno. Todo el proceso puede durar de 3 a 5 días y luego desaparece espontáneamente.

Epidemiología

V. cholerae es responsable de causar brotes, epidemias, pandemias y permanecer endémico en zonas intertropicales donde existan las condiciones requeridas para su supervivencia, de manera particular en las zonas tropicales, con temperatura

elevada y húmeda. En lugares localizados como estanques, lagunas, recipientes, etc., puede permanecer viable varios días y meses.

Por mucho tiempo se buscó explicación en donde permanece el *V. cholerae* entre brote y brote interhumano y es el conocimiento actual en cuanto a su ciclo de vida que permite entender la transmisión del mismo, sus períodos silenciosos y/o estado de latencia. Estudios recientes muestran que los humanos no son los únicos reservorios, que si bien ellos pueden infectarse y eliminar la bacteria al ambiente por meses, su importancia es relativa comparado con sus reservorios naturales: los medios acuáticos en el que tanto las cepas O1 como las no O1 coexisten, siendo las no O1 el número mayor y las no toxigénicas.

Su núcleo ecológico es el plancton (zoo y fitoplancton), en donde el *V. cholerae* está unido a las algas verdes y verde azules, copépodos, intestino de peces, superficie de ostras, cangrejos, camarones, raíces de plantas macrofitas de agua dulce. Es un estado de latencia en que *V. cholerae* sufre una división reductora y adopta formas ultramicroscópicas que no son recuperables por los métodos comunes de cultivo. Estas formas de *Vibrio cholerae* pueden volverse virulentas por intercambio de plásmidos, transducción de fagos, transformación o mutación al encuentro de un nicho ecológico con condiciones apropiadas como son la temperatura 30-37°C, salinidad, disponibilidad de nutrientes con C, N, S, P, o cationes divalentes como Ca y Mg, entonces puede multiplicarse y sobrevivir durante años, en un ciclo de vida libre sin la intervención de los seres humanos.

Desde estos lugares llega al hombre con la contaminación del agua de bebida y los alimentos y el ser humano entonces lo disemina en su materia fecal, tornándose la transmisión interhumano en la más importante vía de diseminación. En este estadio el microorganismo sobrevive 4-7 días en el agua, pero la falta de humedad y la acidez lo eliminan rápidamente. El *V. cholerae* clásico sobrevive mucho menos tiempo que el *V. cholerae* El Tor y esto ha permitido que este último se disemine ampliamente y haya desplazado al clásico en esta séptima pandemia, pues sobrevive durante varios días en alimentos alcalinos, a temperatura ambiente. Productos a base de lácteos, huevos y mariscos son los más favorables para mantenerlo viable, donde se reproduce y alcanza la dosis infectante mínima (10^{11} bacterias). Esta dosis infectante es netamente inferior cuando el ser humano presenta altera-

ciones gástricas como hipoclorhidria o gastritis. Estudios amplios muestran que las personas infectadas por *H. pylori* presentan gastritis crónica que reduce la capacidad para impedir la invasión del Vibrio y además se ha observado que existe una predisposición para infectarse en las personas del grupo sanguíneo O.

El agua contaminada constituye el factor más importante en la transmisión durante las epidemias. La toma de agua sin hervir, en los lugares donde no hay agua potable, el no lavado de las manos, el almacenamiento del agua de manera incorrecta como los tanques en el exterior de las viviendas, mal tapados y la introducción de las manos en ellos, así como el acarreo del agua hacia el intradomicilio, constituyen los más altos factores de riesgo en nuestra población. A temperatura de refrigeración sobrevive más tiempo que en el ambiente pero no se reproduce.

Los portadores humanos eliminan la bacteria por períodos prolongados, pero más importante desde el punto de vista epidemiológico son los asintomáticos y aún aquellos con enfermedad leve o moderada pues expulsan en su materia fecal a la bacteria sin saberlo y sin cuidados higiénicos. Esto es particularmente importante en la variedad El Tor, en que los infectados asintomáticos son los más frecuentes (70%), mientras que los leves y moderados son alrededor del 25% y apenas 5% presentan la forma grave. Si bien los casos graves expulsan grandes cantidades de bacterias lo hacen por corto tiempo, no así los infectados sin síntomas o con signos leves y moderados (95%) que pueden pasar desapercibidos desde el punto de vista clínico pero si diseminan la bacteria por varios días y aún meses.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas del cólera son múltiples, desde un cuadro leve con apenas 3 ó 4 deposiciones escasas hasta las más graves con peligro de muerte. Los casos asintomáticos en la infección con la variedad El Tor son la mayoría.

La definición del cuadro colérico es la descripción de los estadios más graves: diarrea acuosa, abundante, profusa que lleva a una rápida deshidratación con complicaciones de acidosis y colapso circulatorio. Rara vez hay fiebre o dolor abdominal. El inicio es abrupto, sin pródromos. Al cabo de unas pocas deyecciones aparece la típica diarrea en "agua de arroz", cada 3 a 5 minutos y abundante eliminación de líquido. El paciente puede perder varios litros de agua en 3 a 4 horas, llegando a deshidratación aguda grave con depleción de

electrolitos y síntomas a consecuencia de ello. Sin embargo cabe destacar que las diarreas iniciales no tienen una característica definida sino que pueden ser amarillentas, grumosas, a veces con algo de moco pero no sangre.



■ Cólera, grave deshidratación.

Las deposiciones se eliminan sin control y sin esfuerzo, espontáneamente, la postración se apodera del enfermo, que, incapaz de levantarse de su lecho que incluso debe éste ser arreglado con un hueco a nivel de los glúteos para recibir el líquido en un recipiente situado por debajo. La composición bioquímica de las heces en el adulto y el niño es, en miliequivalentes:

Puede haber vómito que aumenta la pérdida. En poco tiempo comienzan calambres abdominales y luego generalizados, a causa de la hipopotasemia. Los pacientes lucen cada vez más ansiosos, llegan a la obnubilación, los ojos hundidos, la piel pierde elasticidad y el signo del pliegue se hace cada vez más evidente. La eliminación de electrolitos lleva a hipopotasemia, acidosis metabólica, hiponatremia, hipovolemia, colapso vascular y muerte.

	Na+	K+	Cl-	HCO ₃ -
ADULTO	135	5	100	45
NIÑOS	105	25	90	30

Todos los síntomas y signos del cólera son producto de la depleción de agua y electrolitos en los espacios intra y extravascular, por eso el control de

la deshidratación es fundamental. La primera evaluación del paciente debe centrarse en investigar la intensidad de la diarrea en cuanto a número, el tiempo y evolución así como la característica acuosa. Establecer la intensidad de la deshidratación es fundamental. Los cuadros que a continuación se ofrecen como una guía rápida y fácil de recordar.

Inmunología

Después de una infección por *V. cholerae* se encuentran anticuerpos contra los antígenos O y H. Los anticuerpos anti O son vibrionocidas que prácticamente desaparecen en 6 ó 7 meses. Cuando están en títulos altos pueden dar protección contra una nueva infección, pero al disminuir aquellos desaparece también la inmunidad. Se desarrollan anticuerpos antitoxina pero son poco útiles como protectores por cuanto no se filtran hacia la luz intestinal.

La protección contra el cólera esta dada por la respuesta local a nivel de las placas de Peyer, donde los linfocitos detectan al antígeno y procesan la respuesta probablemente a nivel medular y regresan a producir anticuerpos tipo IgA secretoria. Estos anticuerpos al unirse a la toxina

la desactivan e impiden su acción, además evitarían que se presenten otros mecanismos que permitan al *V. cholerae* fijarse a la mucosa intestinal y favorecer su crecimiento.

Diagnóstico

El diagnóstico del cólera es fundamentalmente clínico para iniciar un tratamiento inmediato y en epidemia toda diarrea debe ser considerada cólera y no es necesario el examen bacteriológico para actuar. En las zonas endémicas es necesario aislar *V. cholerae* para determinar el inicio de un brote epidémico y periódicamente debe monitorizarse la población con estudios de aislamiento de la bacteria, tanto en casos de diarrea cuanto en portadores.

En los casos de epidemia se puede practicar el sencillo examen de observación microscópica en fresco, de preferencia en campo oscuro o contraste de fase. Aún a la microscopía simple se observa los vibriones en gran cantidad, con motilidad característica muy rápida, como cardúmenes de peces, o paso de flecha. Estas bacterias móviles podrían ser otros vibriones no coléricos, *Campylobacter* o *Proteus*, pero estos no producen cuadro colérico.

Como evaluar el estado de hidratación

1.OBSERVE	A	B	C
Condición	bien, alerta.	intranquilo irritable.	*comatoso *hipotónico.
Ojos	normales.	hundidos.	muy hundidos y secos.
Lágrimas	presentes.	ausentes.	ausentes.
Boca y lengua	húmedas.	secas.	muy secas.
Sed	bebe normal.	sediento bebe rápido y ávidamente.	*bebe mal o *no es capaz de beber.
2.EXPLORE: Signo del pliegue	desaparece rápidamente.	desaparece lentamente.	*desaparece muy lentamente (2 segundos).
3. DECISIÓN:	No tiene signos de deshidratación.	Si presenta dos o más signos tiene deshidratación.	Si presenta dos ó más signos incluyendo por lo menos un *signo * tiene deshidratación con shock.
4. TRATE:	trate con el plan A Para prevenir deshidratación.	Use plan B para tratar la deshidratación. Pese al paciente si es posible.	Use plan C para tratar deshidratación con shock.

Pulso radial ausente o muy débil y/o presión sanguínea baja indican shock. Estos se miden en adultos y niños mayores de 5 años. Observar y explorar si están los signos de deshidratación. Tomado de: Manual de Normas y Procedimientos. Ministerio de Salud Pública 1993.

Hallazgos clínicos acordes con el grado de deshidratación

Hallazgo	Deshidratación leve	Deshidratación moderada	Deshidratación severa
Pérdida de líquidos* Estado de conciencia	<5% Alerta	5-10% Desasosiego	>10% Estuporoso o comatoso
Tasa de intensidad del pulso radial	Normal	Rápida Débil	Muy rápida Muy débil o no palpable
Respiración	Normal	Profunda	Profunda y rápida
Tensión arterial sistólica	Normal	Baja	Muy baja o no registrable
Elasticidad cutánea	Se retrae con rapidez	Se retrae con lentitud	Se retrae con gran lentitud
Ojos	Normal	Hundidos	Muy hundidos
Voz	Normal	Disfonía	No audible
Eliminación de orina	Normal	Escasa	Oliguria

*Porcentaje del peso corporal.

Tomado de Bennish ML. Cholera: Pathophysiology, clinical features, and treatment. En: Wachsmuth IK, Blake PA, Olsvik O, eds. *Vibrio cholerae and Cholera. Molecular to Global perspectives.* Washington, DC: ASM Press; 1994:229

El diagnóstico de laboratorio por cultivo de *V. cholerae* debe intentarse, además, en base a prioridades que varían de acuerdo al momento de la epidemia. El aislamiento para confirmar la presencia de *V. cholerae* es importante al inicio del brote, también para señalar el final, mientras que durante la epidemia ya establecida los estudios individuales no son tan importantes sino aquellos que llevan a determinar la fuente de infección, el alcance de la misma y la resistencia a los antibióticos de la bacteria.

El cultivo se hace directamente de la heces o tomando la muestra con hisopado rectal. Las muestras deben ser trabajadas de inmediato pero si van a ser transportadas a lugares lejanos es mejor colocarlas en un medio de transporte como el de Cary-Blair. El procedimiento a seguir se resume en el cuadro anterior.

Tratamiento

La reposición de agua y electrolitos es la base del tratamiento. La administración de sales de rehidratación oral (SRO) desde los inicios de la diarrea evitará que el cuadro se torne grave. La importancia de la administración de SRO es tal que debemos enfatizarla hasta el punto de considerarla como la única medida realmente válida. Los antibióticos juegan un papel secundario y los antidiarreicos y anticolinérgicos no tienen ninguna indicación.

En los brotes epidémicos debe indicarse la toma de SRO en cantidades libres desde las pri-

meras deposiciones. En los niños se dará por cucharaditas o sorbos pero no con biberón. La sed es un buen signo para dosificar las dosis de mantenimiento. No se necesita personal especializado para administrar SRO pero si es necesario el conocimiento de la población en general sobre su utilidad y la manera de prepararlo. Las SRO vienen en sobres para ser diluidos en un litro de agua y su composición es: Glucosa 20 g, cloruro de sodio 3.5 g, citrato trisódico 2.9 g y cloruro de potasio 1.5 g. Tomar a voluntad mientras llega a un centro hospitalario. En las diarreas abundantes debe tomarse 1 litro en una hora.



□ Unidad de cuidado para casos graves de cólera.

Los casos graves necesitan reposición intravenosa. Los pacientes en shock y deshidratación intensa deben ser tratados como emergencia, administrando líquidos por 2 vías venosas. La solución de lactato de Ringer es la más apropiada y se debe reemplazar el déficit a través de infusión rápida ("a chorro"), inclusive 1 litro en 10 a 15 minutos, pasar 3 ó 4 litros en una hora. No puede perder-

se el tiempo con medidas como pesar al paciente, tomar presión, pulso, temperatura, y menos aún exámenes de laboratorio como hematocrito o electrolitos. El paciente debe recobrar su pulso y presión normal en un lapso de 2 horas. La diuresis se restablecerá más tarde y debe continuar administrándose líquido de acuerdo al estado general. La vía oral debe instaurarse lo más temprano posible con SRO. En el cuadro se menciona los planes A, B, C para tratamiento después de evaluar rápidamente al paciente. Estos planes son:

PLAN A: Su objetivo es prevenir la deshidratación, consiste en la administración de SRO apenas se inicia el proceso diarreico. También se aplica como terapia de mantenimiento para aquellos enfermos que salen de deshidratación más intensa. La sed y la producción de orina son dos signos útiles para indicar que la rehidratación es adecuada.

Debe continuarse la terapia de SRO mientras dure la diarrea. Para niños es útil administrar el volumen de SRO basándose en la frecuencia de la pérdida fecal: una deposición en 2 horas, calcular a 10 ml/kg y más de 2 deposiciones 20 ml/kg. Controlar con frecuencia el estado de hidratación observándose los parámetros del cuadro anterior.

PLAN B: Para los pacientes que tienen deshidratación sin shock y por lo tanto pueden beber. El tratamiento es con SRO en cantidades libres. Los niños deben recibir con gotero, cucharaditas o pequeños sorbos pero no en el biberón.

El control de la evolución es estricto, preferible en una sala de observación aunque puede hacerse en casa. Mientras no se presenten signos de shock y el paciente ingiera volúmenes de SRO similares o mayores a los eliminados por la diarrea la administración parenteral de líquidos no será necesaria. La terapia de mantenimiento se extenderá mientras dure la diarrea.

PLAN C: Los pacientes con shock, cualquiera sea el grado, siempre son una emergencia médica y son tratados por vía intravenosa para corregir el shock hipovolémico. Si la hidratación es correcta, en 2 ó 3 horas debería iniciarse la administración oral de SRO y llegar al plan B y luego el de mantenimiento.

Medidas complementarias

En función de los patrones de resistencia observados en los centros centinelas y de referencia del país o de la Región, se administra tetraciclina 500 mg/4 veces al día por 4 días. En los

niños pequeños eritromicina 30 mg/kg/día/4 días. Como alternativa puede darse trimetropin/sulfa 160-800 mg/día/ 4 días. La doxiciclina en una sola dosis de 300 mg es otra opción. Los antibióticos acortan el período de eliminación de *V. cholerae*, facilitan la rehidratación y reducen el tiempo de hospitalización. Su administración debe iniciarse cuando se ha recuperado la hidratación y no hay vómitos. No es útil la administración por vía parenteral.

La alimentación debe reiniciarse lo más temprano posible. Esta indicación es con especial énfasis en la lactancia materna, que no debe interrumpirse. Otras medidas terapéuticas deben tomarse en caso de complicaciones como insuficiencia renal, edema pulmonar, diabetes, coma profundo, etc.

Prevención

La buena eliminación de la materia fecal es crucial para controlar la diseminación de *V. cholerae*. Al no existir un sistema de alcantarillado, que es lo usual en las poblaciones afectas, los moradores deben ser educados en la autoprotección por medio de letrinas, pozos sépticos o procedimientos más sencillos como enterrar las excretas. Debe enfatizarse en el cuidado de no contaminar las fuentes de agua de bebida como tuberías, pozos, ríos, tanques, etc.

Las medidas para tomar agua sin contaminación (agua segura) también deben difundirse ampliamente. Hervir el agua: es suficiente 3 a 5 minutos de ebullición para eliminar el *V. cholerae*. Esta es una acción efectiva, pero que no siempre se cumple por el alto costo del combustible, la pérdida por evaporación, el pequeño volumen que puede hervirse y el cuidado posterior para que no se recontamine. Es aconsejable la clorinación del agua con hipoclorito de sodio, en concentración final de 0,5 mg por 100 c.c. de agua, para eliminar el *V. cholerae* en 15 a 30 minutos, además de otras bacterias como *Salmonella*, *Shigella* y *Campilobacter*, no es útil para eliminar quistes de protozoarios ni huevos de vermes. Para evitar el cólera las normas de higiene deben ser observadas cuidadosamente como lavarse las manos antes de comer y después de ir al baño, lavar bien los alimentos, consumir comida caliente, no ingerir alimentos en la calle. La educación sanitaria es la clave del éxito en la lucha contra el cólera.

El cólera en el Ecuador

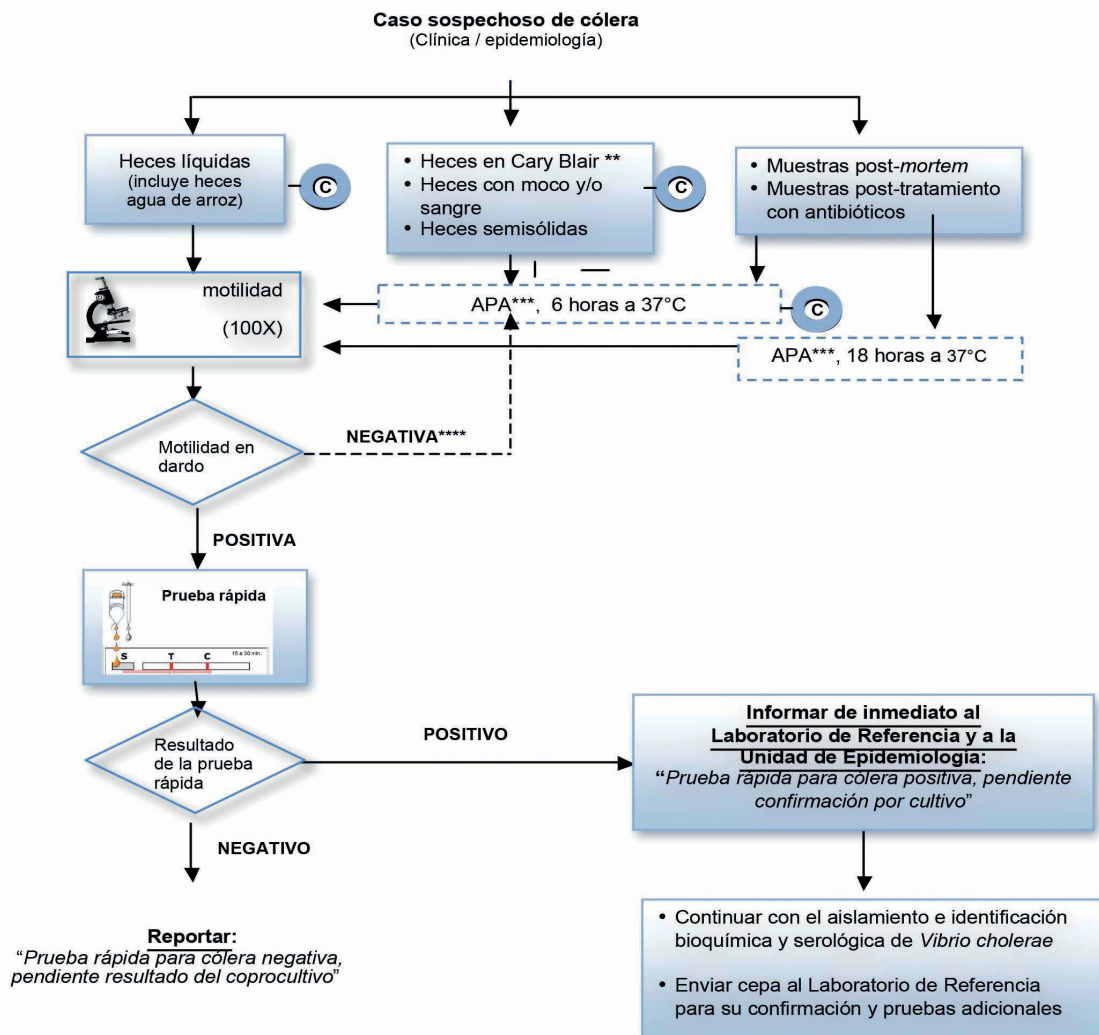
El cólera oficialmente llegó al Ecuador el 28 de febrero de 1991, a la zona de Bajo-alto, recin-

to costero, provincia de El Oro. En Guayaquil el 3 de marzo ingresó el primer paciente al hospital de Infectología "Dr. José Rodríguez M." Esta pandemia que llegó por desde el Perú en 1991, estuvo previamente rodeada de gran expectativa, pues era la primera vez que se presentaba en el país. Los primeros cuatro meses, la diseminación de la enfermedad fue impresionante, tomando todo el territorio nacional, incluyendo la sierra. Según cifras oficiales, la epidemia alcanzó 396 533 casos en la Región de las Américas, con 4 093 fallecidos. Perú y Ecuador fueron los países más afectados, con 322 562 y 46 284 casos, respectivamente. Desde entonces el cólera quedó como un problema de salud pública, con carácter endémico y con constante vigilancia, en especial en los sitios con problemas en servicios de salud. En 1996 se detectaron 1054 casos, con una incidencia anual de 11 por cada 100 000 habitantes, la más baja desde 1991.

El fenómeno climático "El Niño" apareció con intensidad en 1997 y en 1998 el número de casos notificados fue de 3 755. El *V. cholerae* fue aislado en 301 muestras como del serotipo O: 1, El Tor, característico de la séptima pandemia, y subtipo Ogawa. Inmediatamente se implementaron acciones estratégicas de comunicación, educación sanitaria, la provisión de agua segura, fortalecimiento del sistema nacional de vigilancia epidemiológica, implementación de diagnóstico precoz, tanto clínico como de laboratorio, y el tratamiento oportuno de los casos, medidas que permitieron controlar el brote.

En la actualidad la vigilancia epidemiológica es constante y se reportan esporádicos casos de esta patología, que, aunque permanece como endémica, es muy difícil que pueda ocasionar los estragos de 1991 o los de Haití en 2010.

Uso de las pruebas rápidas como apoyo al diagnóstico del cólera en el nivel local





LEPRA

Domingo Paredes Litardo, Marilyn Yagual, Elizabeth Quito ■

La lepra es una enfermedad crónica que afecta principalmente a la piel y nervios periféricos además de mucosas, ganglios linfáticos, ojos y pequeños vasos sanguíneos.

Datos históricos

La lepra es conocida desde tiempos remotos de la antigüedad. En el nuevo testamento (Lucas 4:27) dice: “Muchos leprosos habían en Israel en los tiempos del profeta Eliseo y ninguno había sido purificado...” Esta situación de impuros, con la que se estigmatizó a los enfermos, constituye el mayor problema para la integración del paciente curado a la sociedad.

Hansen, en 1873, observó el bacilo *Mycobacterium leprae*, realizó importantes estudios sobre la enfermedad y en su honor se intenta generalizar el nombre de Enfermedad de Hansen, para eliminar el de lepra. En 1950, se introduce el dapsona en el tratamiento y en 1960 Shepard consigue la multiplicación en un animal de laboratorio, en la almohadilla plantar del ratón. En 1971, Kirchheimer y Storrs producen la enfermedad diseminada en el armadillo de 9 bandas (*Dasypus novemcinctus*), obteniendo gran cantidad de bacilos en el laboratorio. Desde entonces los estudios de laboratorio han avanzado rápidamente, especialmente en búsqueda de una vacuna.

El bacilo

La lepra es causada por *Mycobacterium leprae*, un bacilo de 2 a 6 µm de largo por 0.3 a 0.5 µm de ancho, son rectos o incurvados, a veces en ángulo, con extremidades afiladas o redondeadas. Presenta ciertas granulaciones y cuando se liberan del cuerpo bacilar pueden verse como cocos o puntos menores, que son interpretados como condensaciones citoplasmáticas y como signo de degeneración bacteriana. Los bacilos se presentan aislados o en grandes agrupaciones llamadas globias, ordenadas como un haz de trigo o paquete de cigarrillos. El bacilo es alcohol ácido resistente y pierde esta característica tintorial al ser tratado con piridina, lo cual lo diferencia de otras *Mycobacterias* como *M. tuberculosis*.

M. leprae es gram positivo y su biología ha sido muy difícil de estudiar por la imposibilidad de

cultivarlo “in vitro” o de producir infección experimental en animales de laboratorio. En 1960, Shepard obtuvo infección circunscrita en la almohadilla plantar del ratón de laboratorio, aumentando el número de bacilos cuando los animales eran inmunosuprimidos por timentomía. Posteriormente, los ensayos en armadillos de nueve bandas demostraban que este animal es muy susceptible y reproduce la enfermedad como en el humano. Las inoculaciones producen una multiplicación exuberante del bacilo, con generalización de la infección alcanzando aún órganos internos. Los estudios en armadillos han permitido adelantar mucho en el conocimiento del bacilo, probar drogas y hacer estudios inmunológicos.

M. leprae es un organismo intracelular obligado. Vive dentro del macrófago, donde evita su destrucción, al parecer bloquea la acción lisosómica. El bacilo se multiplica muy lentamente y el tiempo de generación es de 12 a 13 días, lo cual explica el largo período de incubación. La reproducción es por división binaria. No produce toxinas ni factores extracelulares.

La estructura de *M. leprae* es similar a la de otras mycobacterias, contiene muchos antígenos y determinantes antigénicos que estimulan las respuestas inmunes celular y humoral. Por el carácter similar con las otras mycobacterias, las respuestas inmunológicas son frecuentemente cruzadas, especialmente con *M. tuberculosis*.

Distribución geográfica

La lepra tiene distribución mundial pero en determinadas regiones se presenta en mayor proporción, especialmente en las regiones tropicales. Existe en todos los países del África Central y Asia como enfermedad endémica. La prevalencia por 10.000 habitantes en América Latina oscila desde tasas menores a 0.1 en América Central hasta 4.24 en Brasil en el 2001. Aún dentro de las regiones de un mismo país y de países vecinos hay diferencias inexplicables.

Epidemiología

El ser humano es el huésped y reservorio de *M. leprae*. Se han encontrado armadillos infecta-

dos naturalmente con bacilos indistinguibles de *M. leprae* y aún en ciertos primates, pero no se ha podido establecer la importancia de estos animales en la transmisión natural. Sin duda que el hombre enfermo, eliminador de bacilos es la fuente de infección más importante.

La vía de infección o puerta de entrada probablemente sea la respiratoria, aunque aún no está totalmente esclarecido este hecho. Los pacientes excretan gran cantidad de bacilos en sus secreciones nasales, que a nivel del ambiente, en condiciones óptimas de temperatura y humedad, pueden permanecer viables hasta 6 semanas. La transmisión ocurre bajo condiciones de pobre saneamiento ambiental y hacinamiento. La lepra disminuye al mejorar las condiciones de vida de la población, y no está determinado claramente cuales son los factores más influyentes.

La lepra puede aparecer en cualquier edad aunque es rara en lactantes. Las tasas de incidencia aumentan hasta un máximo entre los 10 y 20 años de edad. Tanto la incidencia como la prevalencia son más altas en varones que en mujeres. En los últimos años se ha podido establecer la existencia de gran cantidad de personas con lepra-infección, mucho más amplia que los que tienen lepra-enfermedad, pero aún no es posible cuantificar la infección, el reconocimiento de esta situación es un dato epidemiológico fundamental. Está aceptado el papel de los pacientes multibacilares como fuente de infección, pero los enfermos paucibacilares, los que eliminan pocos bacilos y de manera intermitente, también deben jugar un rol importante para mantener la transmisión.

El número de pacientes a nivel mundial se estima entre 10 a 12 millones. La población en riesgo de contraer la enfermedad es igual para todos, y existen grupos poblacionales, dentro de estas regiones, que pueden tener mayor riesgo.

Patogenia

M. leprae es una bacteria con alta infectividad pero con baja patogenicidad y menor virulencia.

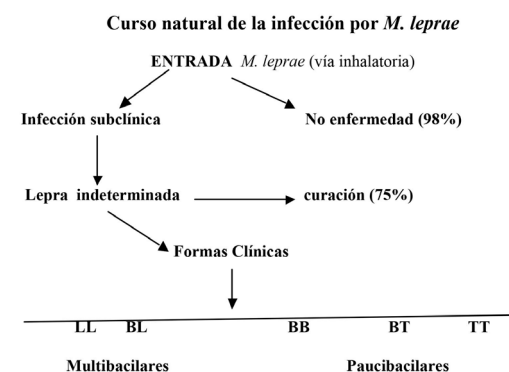
Los pacientes con lepra lepromatosa tienen gran cantidad de bacilos en su tracto respiratorio y los eliminan con la tos y partículas de saliva. Un hombre susceptible se infecta por inhalación; la susceptibilidad de una persona está dada por la capacidad de destruir o permitir el desarrollo del bacilo. Sin tener aún datos completamente definidos, parece ser que macrófagos alveolares fagociti-

tan a *M. leprae*, lo destruyen y no quedan signos en la mayoría de personas. Sólo los individuos con algún defecto en la inmunidad celular permitirán la multiplicación del bacilo dentro del macrófago y la instalación de la infección.

El defecto de la inmunidad celular no está dilucidado, sin conocerse aún si hay alguna predisposición genética o algún factor del bacilo que ocasione el defecto. Luego del contacto con *M. leprae* el 90% de los individuos no desarrollan lepra, mientras que el otro 10% presentan la forma clínica indeterminada. La evolución posterior del cuadro clínico está en relación directa con el estado inmunológico del paciente. Los enfermos con buena inmunidad celular tendrán una forma clínica estable, "benigna", denominada tuberculoide (TT), mientras que otros, los menos, con una gran depresión inmunitaria desarrollará la forma clínica "maligna", contagiosa o anérgica, llamada lepromatosa o virchowiana (LL).

Esta clasificación bipolar comprende además un estadio intermedio, la lepra dimorfa, limítrofe o borderline (BB) con características tuberculoideas y lepromatosas. También caracteriza estadios intermedios borderline tuberculoide (BT) y borderline lepromatosa (BL).

Cuadro clínico



Lepra indeterminada

Es la forma clínica más importante de diagnosticar pues su identificación permitirá ofrecer al paciente un mejor pronóstico, en base a terapéutica temprana. Es un estado transitorio, inestable, que evoluciona hacia cualquier otra forma clínica. La forma indeterminada es el cuadro inicial y su evolución en el 50% de los casos es la curación espontánea. Se presenta como manchas hipocrómicas

cas, sin límites precisos, asimétricas, en ocasiones con borde eritematoso. Puede tratarse de una sola mácula o varias de ellas localizadas principalmente en los glúteos y región lumbar, también en muslos y brazos y menos frecuentemente en otros sectores del cuerpo. Las manchas presentan una textura diferente a la piel normal, más seca, con menos vello (alopecia) y menos sudoración.



■ lepra indeterminada.

Las alteraciones de la sensibilidad térmica aparecen antes que la sensibilidad táctil. Para el diagnóstico es importante la evolución de la sensibilidad pues un empeoramiento de la misma es confirmatorio. Es muy difícil encontrar bacilos por los procedimientos usuales y la reacción de lepromina (Mitsuda) puede ser negativa o positiva.

La biopsia puede confirmar el diagnóstico temprano en la lepra indeterminada. La muestra debe ser tomada del margen de la mácula, teñida por hematoxilina-eosina y siempre para bacilos alcohol-ácido resistente (Zielh-Neelsen). Se observa infiltrados de células linfocitarias localizadas alrededor de los vasos, de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y los filetes nerviosos. La búsqueda de los bacilos debe enfocarse a los filetes nerviosos.

Lepra tuberculoide (TT)

La lepra tuberculoide se caracteriza por presentar una o varias placas o máculas hipopigmentadas, de diferente tamaño, hasta 20 ó 25 cm de diámetro, bordes irregulares, bien definidos y franca alteración de la sensibilidad, con anestesia, anhidrosis y alopecia. Hay alteración de los tron-

cos y terminaciones nerviosas de los nervios cutáneos o periféricos del área afectada, además éstos se muestran engrosados y tensos.



■ Lepra tuberculoide.

En la forma tuberculoide el número de bacilos es escaso o negativo, la prueba de lepromina (Mitsuda) es positiva y la respuesta histopatológica es con formación de granulomas de células epiteloides, con algunas células gigantes y rodeadas de linfocitos. La destrucción nerviosa, patognomónica en lepra es, en el polo tuberculoide, con invasión y destrucción total de las fibras nerviosas.

Lepra lepromatosa (LL)

Llamada también virchowiana. Es el polo “maligno” del espectro con múltiples lesiones, bilaterales, simétricas, aunque pueden presentarse de diversas maneras. Se observan manchas eritematosas con bordes poco nítidos que aumentan progresivamente y también al aumentar el número de ellas, llegan a coalescer y formar placas únicas. También pueden presentar lesiones, papulosas y nodulares o haber una infiltración generalizada de la piel, difusa, sin lesiones observables a más de un ligero eritema. A nivel del aparato ocular se evidencia pérdida de pestañas y de la cola de las cejas. Finalmente la afección de la piel de la cara, con marcado arrugamiento y nódulos, confieren el aspecto “leonino”.

A nivel de la piel la sensibilidad no se afecta y la sudoración es normal. Puede encontrarse nódulos pequeños en la conjuntiva y en la unión esclero-corneal, además la parálisis del nervio facial causa lagofthalmos con queratitis grave por exposición. Las alteraciones nerviosas que ocurren son de carácter motor y tardío. Hay infiltración grave de la mucosa del tracto respiratorio superior con alta destrucción del tabique nasal, disfonía e inclusive lesión ósea.

A nivel visceral pueden encontrarse lesiones en cualquier órgano pero principalmente en hígado, bazo, ganglios linfáticos y testículos. Generalmente no hay manifestaciones clínicas de la afección de estos órganos, pero la lesión testicular produce impotencia y aún destrucción y atrofia testicular. En los huesos especialmente los pequeños de la mano y pie, se observan lesiones quísticas y la resorción puede ser total, con pérdida de los dedos y huesos del metacarpo y metatarso.



■ Lepra lepromatosa.

En la lepra lepromatosa el número de bacilos es abundante y la prueba de Mitsuda es negativa. La histopatología a nivel de piel demuestra gran cantidad de macrófagos alrededor de los apéndices dérmicos, nervios y vasos sanguíneos. Dentro de los macrófagos se observan abundantes bacilos con vacuolas que les confiere un aspecto de células espumosas llamadas células de Virchow.

Los nervios están libres de bacilos y no se observa invasión excepto en los casos más avanzados. Los trastornos motores que se observan en la lepra lepromatosa se atribuyen al edema y presión.

Lepra dimorfa, limítrofe (Borderline) (LB)

La denominada lepra limítrofe o borderline, es un estadio intermedio que puede variar hacia cualquiera de los dos polos, si presenta más características que se parecen al polo tuberculoide se

describe el estadio de lepra dimorfa tuberculoide (BT), si se parece a la lepra lepromatosa se ubica como dimorfa lepromatosa (BL).

La lepra dimorfa puede presentar lesiones de piel tipo tuberculoide en mayor número o ser una infección generalizada con pocas lesiones. Las manchas hipocrómicas son numerosas pero de menor tamaño, con pérdida de la sensibilidad, junto con las máculas se puede observar nódulos pequeños. La superficie es seca y la enfermedad puede volverse progresiva.



■ Lepra dimorfa.

La afección de los nervios es la regla en la lepra dimorfa, es de gran magnitud y severa, con parálisis frecuente. El daño nervioso se agrava principalmente en los períodos de regresión y en las recidivas, por lo cual deben ser cuidadosamente vigilados durante la terapia.

El cuadro histopatológico es variable, con mayor o menor infiltrado de linfocitos y macrófagos, según la orientación BT o BL. Los nervios generalmente se conservan y los bacilos son fácilmente detectables. La prueba intradérmica de lepromina en BB es negativa. En BT débilmente positiva y en BL negativa. El número de bacilos es importante en BB, escasos en BT y numerosos en BL. En ninguno de los tres estadios se encuentran bacilos en la mucosa nasal.

Lepra neurítica primaria

Hay lesiones únicamente de nervios, sin lesión cutánea. El número de troncos nerviosos afectados es de uno o dos, los que se palpan engrosados. Se están realizando mayores investigaciones sobre este tipo de lepra para ubicarla en la clasificación polar, aunque su cuadro histopatológico neural indica que está más cerca al polo TT.

Manifestaciones nerviosas

La lesión de los nervios se presenta en el 100% de los casos de lepra produciendo daños sensitivos y motores; la sintomatología se manifiesta según el nervio afectado. Las neuropatías se presentan principalmente en los nervios cubital, mediano, ciático, poplíteo externo y tibial posterior. También, pero en menos frecuencia el nervio trigémino, el facial y el radial.



□ Mano en garra por atrofia del nervio cubital.

El bacilo de Hansen ha demostrado una especial predilección por los nervios más superficiales y por bajas temperaturas. La lesión se agrava en los lugares donde el nervio no tiene espacio para distenderse; por ejemplo, cuando está apoyado en una superficie ósea y sujetado por fuertes ligamentos, como ocurre en la zona epitrocLEAR del nervio cubital, en el canal metacarpiano del mediano y en el canal de torsión del húmero en el radial. Además, la situación superficial del nervio lo hace vulnerable a trastornos que agravan la lesión.

En la lepra TT la respuesta inmunitaria destruye el bacilo y esta misma lesiona el nervio produciendo abscesos y caseificación y aún calcificaciones con destrucción total. Por esto la lepra TT causa grave incapacidad. El engrosamiento del nervio es nodular y se palpa como las cuentas de un rosario.

En el tipo LL hay un engrosamiento general del nervio, fusiforme y la destrucción es más lenta, causando incapacidad más tardía. Las lesiones se precipitan cuando estos pacientes presentan las

denominadas reacciones lepróticas, con eritema nodoso o eritema polimorfo. Además hay lesiones en mucosas, globo ocular y vísceras.

En la forma BB se presentan las lesiones más graves, hay compromiso extenso como LL y lesión del nervio como TT. Las terminaciones nerviosas también son afectadas especialmente en TT, de ahí la rápida manifestación anestésica de las manchas cutáneas. Las lesiones nerviosas producen entonces trastornos motores y sensitivos que causan incapacidad y permiten lesiones que causan traumatismos, heridas e infecciones de gravedad. Las más severas ocurren a nivel del ojo, mano y pie.

En el globo ocular hay lagofthalmos, sequedad de la córnea, queratitis, parálisis y puede llegar a la ceguera total. A nivel de la mano la pérdida de la sensibilidad priva al paciente de su utilidad y la expone a quemaduras, fracturas e infecciones que la destruyen. La afección ósea produce resorción del hueso con mutilación.

Los trastornos motores incapacitan el uso de los dedos llevando al paciente a la invalidez marcada. Hay atrofia de los músculos del brazo y los propios de la mano. La limitación del uso lleva a retracciones y anquilosis de las articulaciones. En el caso del pie hay parálisis y anestesia, así como resorción ósea. La marcha se afecta tempranamente y las lesiones son muy frecuentes. La deformidad del pie se presenta rápidamente por la acción del peso corporal; el mal perforante plantar es la manifestación por excelencia de la afección anestésica con graves consecuencias por la incapacidad y la sobreinfección añadida. También hay anestesia de las articulaciones del tarso, con distensión y fracturas que deforman el pie pudiendo evolucionar hasta la desintegración del tarso, con inversión total del arco (pie en mecedora).

Lepto-reacciones

Las reacciones en la lepra se producen en la mayor parte de los casos; su aparición brusca y dramática en ocasiones es el primer motivo de consulta. Las reacciones leprosas producen la mayor parte de las deformidades, dado el curso rápido de su evolución. Las reacciones tienen su origen en alteraciones inmunológicas y no son producidas directamente por el bacilo sino por la respuesta del huésped, hay dos tipos importantes.

- La reacción de tipo 1 o reacción de reversión o de Jopling es una respuesta tipo hipersensibilidad retardada o celular, o sea

ocurre en los individuos que presentan una buena respuesta de este tipo como son los TT y BT. Clínicamente hay manifestaciones generales, fiebre, dolor, astenia, cefalea, mialgias, anorexia, náuseas y vómitos y manifestaciones locales en las lesiones con neuritis, eritema, edema y aún ulceraciones de las lesiones cutáneas. Es notorio el edema de manos y pies. Esta reacción de hipersensibilidad se presenta en pacientes no tratados y durante la terapia multimedicamentosa y cesa al cabo de unos cuantos días, pero las lesiones son más extensas y las secuelas más graves. Es indispensable educar al paciente para que reconozca este estado, no abandone el tratamiento y busque ayuda rápida.



■ Leprorreacción: gran edema de extremidades.

- La reacción de tipo 2 o de Arthus es el resultado del depósito de inmunocomplejos, formados por las proteínas del bacilo y los anticuerpos del paciente; estos inmunocomplejos se depositan en los espacios extravasculares de cualquier parte del organismo. Se presentan en los polos con gran cantidad de bacilos, o sea LL y BL, cuando inician el tratamiento. Este tipo de reacción se conoce como eritema nodoso leproso (ENL), se desarrollan nódulos subcutáneos, dolorosos y eritema, en pocas horas. Menos frecuentemente se presenta eritema multiforme, pustuloso o hemorrágico. También hay manifestaciones vasculares con orquitis, artralgias, nefritis y linfadenopatías. Este tipo de reacción mejora en unos pocos días pero se repite cada 8 a 10 semanas, aunque este tiempo puede ser más corto y aún considerarse como continuo. Se produce por la destrucción masiva de bacilos.

Diagnóstico diferencial

La lepra en sus inicios puede confundirse con un gran número de afecciones principalmente ner-

viosas y cutáneas. Diversas patologías neurales de degeneración y traumáticas deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, para el diagnóstico temprano, las lesiones cutáneas son las más importantes, las manchas pueden confundirse con patologías muy frecuentes como pitiriasis rosada, tiñas, vitíligo, entre otras.



■ Leprorreacción.

Inmunología

El bacilo de Hansen estimula las dos ramas del sistema inmune la humoral y la celular más, como organismo intracelular obligatorio, la inmunidad mediada por células tiene efecto protector. Los anticuerpos que se producen son principalmente de tipo IgG, al comienzo IgM y también los hay IgA. En LL hay gran tenor de anticuerpos; los anticuerpos no confieren protección contra la infección, por el contrario forman complejos inmunes que desencadenan la reacción tipo 2.

En todos los pacientes de lepra hay un deterioro de la inmunidad celular, que en TT es apenas evidenciable por pruebas de estimulación linfocítica, mientras en LL hay una verdadera anergia. Este deterioro inmunológico es específico para *M. leprae*, pues la respuesta a otros agentes infecciosos se conserva.

Aún no se ha determinado si el origen de la depresión inmune está en el ser humano o se trata de un factor producido por el bacilo. Tampoco hay claras evidencias sobre la participación de factores genéticos.

Inmunodiagnóstico

Los anticuerpos se presentan en cantidades detectables en los casos de enfermedad, pero aún no se disponen de pruebas lo suficientemente sensibles para detectar la infección o los estadios incipientes. Se están ensayando diferentes pruebas, con antígenos identificados como epitopes,

que tratan de diagnosticar las infecciones subclínicas, el diagnóstico clínico temprano, el diagnóstico temprano de las recidivas y las valoraciones de las respuestas a vacunaciones.

Pruebas cutáneas. (Reacción de Mitsuda)

Se inyecta lepromina en la piel del paciente y se evalúa la reactividad inmunológica celular. El antígeno se lo obtiene a partir de lepromas humanos o de tejido de armadillo. Se inyecta 0.1 cc y la lectura se efectúa a los 28 días; se considera positiva toda pápula mayor de 3 mm de diámetro. La prueba de Mitsuda no es diagnóstica, pero es muy útil para la clasificación de la lepra y el pronóstico. Es negativa siempre en BL y LL.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico es la base para establecer un cuadro de lepra. La anamnesis dirigida a identificar contacto con otros enfermos debe ser exhaustiva. El examen físico se inicia con la búsqueda de manchas y lesiones en diversas partes del cuerpo como los glúteos, región lumbar, tronco y cara. También constatando la presencia de deformidades en las manos y pies, así como la sensibilidad distal de dedos. Los troncos nerviosos deben ser cuidadosamente examinados.

1. El nervio cubital: cuyos signos precoces de daño son una depresión del primer espacio metacarpiano, ligera deformación en flexión de los dedos anular y meñique (inicio de mano en garra), separación del meñique en relación al anular. La prueba de Fromett está alterada, consiste en sostener una tira de papel entre el pulgar y el índice, al tirar de ella el paciente no la sostiene y se escurre con facilidad.

El nervio cubital, finalmente, al ser lesionado permite la formación de la "mano en garra cubital" con flexión profunda y deformación de los dedos anular y meñique, atrofia hipotenar y trastornos sensitivos en su área de inervación. El examen inicial debe hacerse en la corredera o gotera epitrocleeo-olecranéana y el canal de Guyón.

2. Nervio mediano: hay depresión de la eminencia tenar, dificultad para realizar la oposición del pulgar y aplanamiento del arco palmar. El compromiso del mediano afecta de manera importante al dedo pulgar. El mediano debe examinarse a la altura de su paso por el túnel del carpo en el puño.

Las lesiones de cubital y mediano ocurren al mismo tiempo y el cuadro final corresponde la denominada "mano en garra de simio" o de Duchenne con retracción y flexión de los 5 dedos y atrofia de las eminencias tenar e hipotenar, así como el arco palmar.

3. Nervio radial: su lesión es rara pero debe buscarse a nivel del canal de torsión del húmero. Produce la mano péndula radial y está asociada a la lesión de los otros nervios.
4. El nervio ciático poplíteo externo: se examina debajo y detrás de la cabeza del peroné, hay trastornos de la marcha (marcha del pie caído) y finalmente fracturas y deformidades serias.

Prueba de la histamina

En el sitio de la piel a estudiar se coloca una gota de histamina al 1%, apenas lesionándola con la aguja. Debe aparecer en la piel normal una zona de eritema en el sitio de punción, luego una pápula y luego un halo eritematoso de hasta 2 cm de diámetro. Cualquier alteración de esta respuesta indica alteración neurosensorial.

Prueba de sudoración

Normalmente al aplicarse pilocarpina en la piel se produce sudoración local, respuesta que se altera en los daños nerviosos con anhidrosis.

Exploración de la sensibilidad

Cuidadosamente debe examinarse la respuesta a los estímulos táctil, térmico y doloroso, en este orden. Debe ponerse atención a las instrucciones dadas al paciente para que responda correctamente las preguntas al aplicar el estímulo. En TT y BB la pérdida sensorial es en las propias lesiones, en BB y BL en las lesiones y alrededor de ellas y en LL generalmente hay alteración distal, por ejemplo los dedos, pero en las lesiones no hay mayor trastorno. En LL la anestesia lesional se presenta en fases más avanzadas y puede tomar la mayor parte de la superficie corporal.

Biopsias

Son muy importantes para el diagnóstico y para evaluar y clasificar el cuadro clínico. La biopsia debe practicarse en los márgenes de las lesiones. El material debe procesarse con hematoxilina.

na-eosina y con técnicas para bacilo alcohol ácido resistente.

Baciloscopia

La toma de la muestra se hace por escarificación cutánea, en los lugares donde hay mayor concentración de bacilos: lóbulos de las orejas, codos, rodillas y las lesiones cutáneas sospechosas. También se realizan frotis a partir del moco nasal, tomado con un hisopo de algodón. Los extendidos son fijados al calor y pueden ser transportados a laboratorios cercanos para su tinción y observación. La tinción es para bacilos alcohol ácido resistentes (Zielh Neelsen).

Es importante obtener el índice bacteriano (IB) o sea la cuantificación del número de bacilos. Según la OMS se toman siete muestras: cada lóbulo de las orejas, moco nasal, piel de codos, rodillas o lesiones. El promedio obtenido es el IB del paciente. La interpretación es la siguiente:

Negativo.....no hay bacilos en 100 campos
(+):menos de 1 bacilo por campo
(++):bacilos en todos los campos
(+++):muchos bacilos en todos los campos
globias:cuando hay globias

Prueba cutánea

Como se mencionó no es diagnóstica sino más útil para evaluar la respuesta inmune, sin embargo, ayuda en los casos clínicos sospechosos.

Pruebas serológicas

La detección de anticuerpos anti-PGL-I (Glicolípido-fenólico I) y anticuerpos anti-LAM-B (lipo-arabido-mannam-B) es utilizada para el estudio inmunológico y diagnóstico de lepra. El PGL-I es un producto de secreción de *M. leprae* y LAM-B es un complejo glicolípido encontrado en la pared celular de *M. leprae*. La presencia de anticuerpos tipo IgG indica infección pero no enfermedad. No así la presencia de anticuerpos IgM especialmente antiLAM, que incluso sugeriría el desarrollo de lesiones posteriormente aunque al momento del examen no se encuentren síntomas.

Tratamiento

El tratamiento actual es un régimen de multidroga (PQT: poliquimioterapia). La OMS para sus recomendaciones clasifica la lepra como mul-

tibacilar y paucibacilar. Multibacilar los que tienen 2 + o más bacilos, o sea LL y BL; paucibacilar los que tienen menos de 2+, o sea TT y BT.

PQT: lepra multibacilar régimen recomendado:

Rifampicina: 600 mg una vez al mes, supervisando la administración por el funcionario de salud.

Dapsona: 100 mg diario, autoadministrado.

Clofacimina: 300 mg una vez al mes, supervisada; 50 mg autoadministrada.

El tiempo mínimo de tratamiento es dos años y siempre con las tres drogas.

PQT: lepra paucibacilar régimen recomendado:

Rifampicina: 600 mg una vez al mes, supervisada

Dapsona: 100 mg diariamente, autoadministrado.

En el éxito del tratamiento juega papel fundamental la educación del paciente, quien debe comprender su problema las ventajas del tratamiento y las reacciones que puedan ocurrir. Igual consideración es respecto a los familiares. La rehabilitación también es de trascendental importancia para recuperar y reintegrar al paciente, lo más rápidamente posible, a la familia y a la sociedad.

Leprorreacción: las reacciones leprosas tipo 2 deben tratarse inmediatamente, pues causan rápidamente lesiones irreversibles que se traducen en deformidades graves; no debe interrumpirse el tratamiento básico; la administración de corticoides no es aconsejable. Debe administrarse talidomida 400 mg diarios, bajando la dosis en 50 mg cada 3 días, manteniendo una dosis mínima hasta que desaparezcan los síntomas. Debe tenerse presente que esta droga es teratógena.

La reacción de reversión tipo 1 que cursa con neuritis puede tratarse con corticosteroides, 30 mg diarios de prednisona y bajar la dosis paulatinamente. Los cuidados generales con analgésicos, antitérmicos, reposo, inmovilización del nervio afectado, hidratación, etc., son también muy importantes así como la rehabilitación.

Profilaxis: Lucha antilepra

En 1985, la OMS empezó la distribución de PQT a todos los pacientes del mundo, como la

medida más eficaz para controlar la lepra, con la resolución de eliminarla en el año 2 000 como problema de salud pública, o sea, alcanzar una tasa de prevalencia de 1 caso/10 000 habitantes. El Ecuador alcanzó esta meta y en el 2002 con 131 casos nuevos presentó 0,1/10000. Desde entonces se mantienen estos niveles, reduciéndose la carga de morbilidad de manera espectacular. En el 2012, en la costa, la mayor incidencia continúa en las zonas de la provincia del Guayas, con el 80% de los casos: Daule, Salitre, Naranjal, Naranjito; y de la provincia de Los Ríos; Baba, Urdaneta y Pueblo Viejo. En la sierra se han detectado 28 nuevos casos, de los que el 50% se encuentran en Loja.

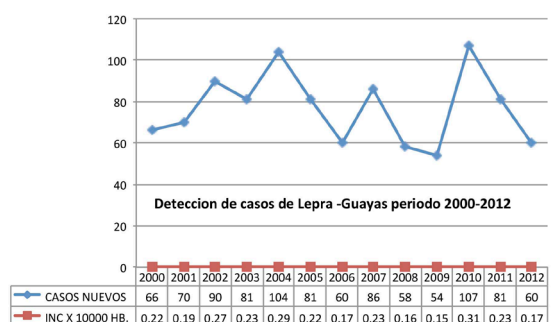
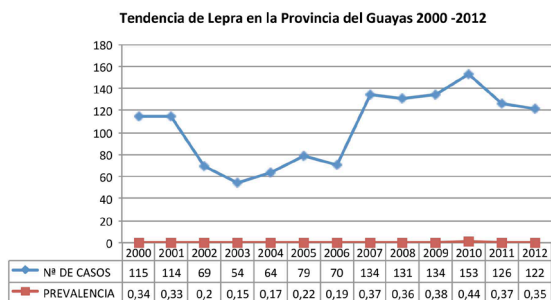
Según la OMS persisten en el mundo 10 a 12 millones de enfermos de lepra, Asia 62%, África 34%, América 3%, y el resto de los países 1%. En el 2011 se reportaron 192.246 casos en 130 países. Cada año aparecen en el mundo 515.000 casos nuevos, de los cuales el 12 % (alrededor de 62.000) son niños que incluso pueden alcanzar los 700.000 casos, siendo los países más afectados (que concentra el 80% de los casos de todo el mundo), Brasil, Birmania, Vietnam y Filipinas.

Según la misma OMS:

- Se han curado más de 14 millones de enfermos de lepra, unos 4 millones de ellos desde el año 2000.
- La tasa de prevalencia de la enfermedad ha disminuido 90%, es decir, de 21,1 casos/10 000 habitantes a menos de 1 caso/10 000 habitantes en el año 2000.
- La carga de morbilidad mundial por esta causa ha disminuido espectacularmente: de 5,2 millones de casos en 1985 a 805000 en 1995, 753 000 a 1999, 407791 en 2004, a 228474 en el 2010.
- La lepra se ha eliminado en 119 de los 122 países en los que constituía un problema de salud pública en 1985.
- Hasta el momento no han aparecido casos de resistencia al PQT.
- Actualmente, las medidas se centran en eliminar la lepra a nivel nacional en los países donde aún es endémica, y a nivel subnacional en el resto de los países.

El control de la lepra se basa en la detección lo más temprana, precoz, de los casos y su tra-

tamiento inmediato con los esquemas PQT establecidos, hasta considerar curado al paciente. Los componentes de la lucha antileprosa, básicamente comprenden: educación sanitaria, detección de casos, vigilancia de los contactos, seguimiento de los casos, supervisión logística, vigilancia y evolución del programa, capacitación del personal médico y paramédico.



Todos los componentes deben estar debidamente integrados dentro de un programa nacional especializado que lleva toda la información. Sin embargo, las actividades de control deben estar integradas con los servicios generales de salud y finalidades múltiples, lo cual asegura una cobertura más amplia.

Gestión interna de vigilancia epidemiológica. Aspectos relevantes del programa de lepra-Guayas 2012.

Indicadores epidemiológicos

- Prevalencia: 0,38 por 10,000 habitantes (122 casos).
- Tasa de detección: 0,17 por 10,000 habitantes (60 casos).
- Discapacidad grado II: 5% (3 casos).
- Proporción de menores de quince años en relación a los casos detectados: 0%.
- Practica de baciloscopia: 60% de los casos detectados.

Indicadores de resultado

- 28 áreas de salud con atención del programa de lepra en el nivel primario.
- 28 áreas de salud en el cumplimiento del proceso de vigilancia epidemiológica.
- 97% de las áreas aplicando las normas nacionales del programa.
- 100% de las áreas que tienen pacientes en registro con abastecimiento de PQT.

ESCABIOSIS

Ricardo Almeida Fabianny, Wilson Correa Bustamante ■

Es una enfermedad parasitaria, polimorfa y pruriginosa causada por la infestación y sensibilización de la piel por acción de un ácaro: el *Sarcoptes scabiei*, var. hominis. Sinonimia: Se la conoce también como, sarna, rasca bonito o rasquiña.

Antecedentes históricos

Conocida desde la antigüedad. Su existencia fue sospechada, entre otros, por Aristóteles, así como en Babilonia, Nínive y Roma. En 1734 Linné describe al agente causal con el nombre de ácaro humano subcutáneo.

Etiología

Ésta es una dermatosis desencadenada por el *Sarcoptes scabiei*, var. hominis, ácaro del orden Acari y el de mayor interés en medicina. El ácaro macho mide aproximadamente 0.370 mm de largo por 0.190 mm de ancho y muere después de la cópula; la hembra adulta de mayor tamaño tiene forma oval, color blanquecino, presenta cuatro pares de patas, y en su dorso tiene una serie de escamas superpuestas en sentido anteroposterior.



■ Hembra y huevos de *Sarcoptes scabiei*.

La hembra grávida inicia la formación del surco en la capa córnea donde va depositando huevos y heces; 4 a 6 días después estos huevos eclosionan dando origen a las larvas, las que rompen el techo de estas galerías, localizándose en los folículos pilo sebáceos; donde 3 a 4 días más tarde se transforman en ninfas y estas en elementos adultos de ambos sexos, 4 a 6 días más tarde; reiniciándose así un nuevo ciclo. La hembra que tiene respiración cutánea, necesita del oxígeno para poder sub-

sistir, y ante la imposibilidad de retroceder por la disposición de sus escamas dorsales muere al final de la galería.

Epidemiología

Esta parasitosis es de distribución universal, endémica, pero con frecuentes brotes epidémicos, no respeta estratos sociales, ni sexo, ni edad, afectando a extensas masas poblacionales. En nuestra práctica hospitalaria su prevalencia sigue siendo alta. La escabiosis se disemina por contacto directo piel-piel, constituyéndose por esta circunstancia en la más venérea de las dermatosis, pues la vestimenta y la ropa de cama pueden actuar como fómites, tomando en consideración que el ácaro puede mantenerse fuera de la piel humana entre 2 a 5 días.

Patogenia

El cuadro corresponde al de un eczema agudo y presencia del parásito adulto o sus huevos en la epidermis, así como una respuesta inmune de hipersensibilidad tardía tanto al ácaro adulto, como a los juveniles y sus metabolitos. Estas manifestaciones son importantes en la "sarna noruega", con áreas de hiperqueratosis exagerada en pacientes con trastornos inmunológicos, en los que se encuentra enorme cantidad de parásitos.

Clínica

Se caracteriza fundamentalmente por el prurito que suele ser intenso y de exacerbación nocturna y por el gran polimorfismo lesional que esta patología presenta. Clásicamente se encuentran en los espacios interdigitales, muñecas, codos, axilas, glúteos y pies. En el hombre se consideran patognomónicas las lesiones papulosas o pápulo-vesiculosas localizadas en pene y escroto, y en la mujer; las lesiones papulosas y las huellas evidentes del rascado en áreas mamarias.

En el lactante menor de un año, la sarna toma cabeza, palmas y plantas, y cuando se despoja al pequeño paciente de su vestimenta, para el examen de rutina, el cambio de temperatura genera en ellos un rascado instintivo, el mismo que no lo hemos encontrado reportado en la literatura mé-

dica revisada por nosotros sobre este hecho. A esta observación la he denominado “Signo de Correa”, y así lo hemos enseñado desde hace varios años en nuestra práctica docente y hospitalaria.



■ Escabiosis generalizada en niño de un año.

En personas con SIDA, enfermedades debilitantes, incapacitadas, crónicas (diabetes mal controlada), quimioterapia, lepra lepromatosa, etc., se puede presentar un cuadro generalizado, con hiperqueratosis severa, costras gruesas y adherentes y ácaros en gran cantidad, denominado como sarna costrosa o sarna noruega.

Diagnóstico

Este se basa en la existencia de otros casos alrededor del paciente sospechoso que estamos investigando, así como en el prurito de exacerbación nocturna y en la ubicación característica de las lesiones en la superficie cutánea. En el laboratorio el diagnóstico se puede realizar por el raspado metódico del material de la piel, el mismo que se observa al microscopio por examen en fresco con KOH al 10 o 20%. Otro procedimiento también sencillo es hacer un raspado ligero de la piel y aplicar cinta adhesiva transparente, la que posteriormente se lleva al microscopio en búsqueda del agente causal.

Tratamiento

Las medidas higiénicas con respecto a la ropa de cama del paciente son fundamentales, debien-

do cambiárselas diariamente por lo menos mientras dure la terapia. El prurito es muy significativo en todos los casos de escabiosis y debe ser tratado con antihistamínicos de acción antipruriginosa, como loratadina, desloratadina, cetirizina, ebastina, epinastina, en dosis usuales únicas diarias.



■ Escabiosis con costra (sarna noruega).

En el tratamiento específico se utilizan varias drogas: las lociones con azufre, el benzoato de bencilo en emulsión al 20% para adultos, y al 10% para niños, el hexacloruro de gamma benceno, producto derivado del benzoato de bencilo, de acentuada actividad antiparasitaria. También el lindano al 1% en crema o loción. El permetrin piretroide sintético al 5% en crema es también efectivo después de una simple aplicación.

La ivermectina derivado de las avermectinas, ha sido utilizada experimentalmente para el tratamiento de la sarna, demostrando tener una gran eficacia para este proceso, curando la afección en una sola toma (200 mg/kg).



BARTONELOSIS

Wilson Correa Bustamante ■

La bartonelosis humana es la infección causada por *Bartonella bacilliformis*, bacteria parásita del eritrocito y del sistema histiocitario. Sinonimia: conocida también como verruga peruana, enfermedad de Carrión y fiebre de La Oroya.

Datos históricos

La enfermedad es conocida desde la época precolonial. Los Incas la conocieron con el nombre de “sirk I” extendiéndose desde el sur de Colombia hasta Chile. Los conquistadores españoles en sus crónicas dan cuenta de los padecimientos que muchos de ellos presentaron al ser atacados por una “cruel enfermedad de verrugas”, que diezmaron apreciablemente sus huestes conquistadoras.

En 1880, mientras se construía el ferrocarril más alto del mundo, que uniría el Callao con la Oroya, si el contratista de la obra Henry Meiggs hubiese reclutado nativos de la región como obreros para esa labor, tal vez no hubiese ocurrido la devastadora epidemia de la fase febril grave de la bartonelosis que diezmó a los obreros contratados en Chile y en la Costa Peruana, muriendo alrededor de 7.000 hombres.

En 1885 el estudiante peruano de la Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad de San Marcos, Lima, Daniel Alcides Carrión, se autoinoculó sangre de un brote verrucoso de un joven paciente en la piel de su antebrazo; hizo el cuadro febril anémico típico de la primera etapa, demostrando con ello que la fiebre de La Oroya y la Verruga Peruana tenían el mismo origen. Murió 21 días después a consecuencia de este proceso; y por este sacrificio y en su honor se la denominó “La Enfermedad de Carrión”. En 1906 Barton describe por primera vez a *Bartonella bacilliformis*, como agente causal de la afección.

Etiología

Es producida por *B. bacilliformis*, bacteria pleomorfa que adquiere forma bacilar, cocoide o cocobacilar según el grado de capacidad inmunitaria del paciente, se tiñe bien con los derivados del Romanosky; mide entre 1 a 3 µm de largo por 0.25 a 0.30 µm de diámetro. Tiene flagelos unipo-

lares, enrollados que se observan en los cultivos. Las bacterias están dentro del eritrocito, el número de ellas varía de 1 a 50 en cada célula, siendo fácilmente observables con los colorantes usuales, tipo giemsa, leishman o wright. Los elementos en mención toman un color rojizo. La microscopía electrónica ha confirmado estas observaciones.

Los cultivos se desarrollan bien a 28°C y 37°C, con una media ideal de 29°C, en medios semi-sólidos enriquecidos con sangre o suero. Existen cepas aeróbicas, microaeróbicas y mutantes anaeróbicas, el desarrollo de estos cultivos se hace aproximadamente alrededor de las 20 semanas.

Epidemiología

La bartonelosis se presenta con carácter endémico en los valles interandinos del Perú, Ecuador y Colombia. En el Perú en los departamentos Ancash, Cajamarca hasta Huancavilca y en las amazónicas de Churuja. En nuestro país, en las provincias de Guayas, Manabí y Los Ríos.

La población infantil es la más afectada pero desarrolla formas eruptivas usualmente benignas, debido posiblemente a que este grupo etáreo está sometido desde su nacimiento a las inoculaciones repetidas por la *Lutzomyia*, lo que de cierta manera les confiere determinada inmunidad, capaz de sobrellevar cuadros agudos febriles y anemizantes de buen pronóstico.

Ciclo evolutivo

El reservorio natural lo constituye el hombre enfermo aunque se han infectado en forma experimental monos y otros animales. Los vectores son insectos del género *Lutzomyia*, entre las que tenemos *L. peruensis*, *L. bicornus*, *L. serrana*, entre otras; siendo la variedad principal *L. verrucarum*, que transmite esta afección del hombre enfermo al sano; generalmente al anochecer tomando en cuenta sus hábitos hematófagos nocturnos.

Posteriormente a la inoculación; las células endoteliales se ven totalmente parasitadas, produciéndose en su interior la multiplicación bacilar. Paulatinamente en los endotelios, especialmente en los de la médula ósea roja, se la observa repre-

ta de bacilos, los que al salir a la circulación lisan los hematíes invadidos por ellos. Estas alteraciones generan un cuadro infeccioso general, febril y anemizante.

Anatomía patológica

Los nódulos cutáneos muestran proliferación capilar y de las células endoteliales similares a los hemangiomas capilares. En estas células endoteliales e histiocitarias de las verrugas pueden observarse bartonellas fagocitadas.

Cuadro clínico

Después de un período de incubación de aproximadamente 3 semanas se presentan los primeros síntomas, que son característicos también de otras infecciones generales: fiebre, escalofríos, dolores osteoarticulares para luego dar paso a una anemia progresiva, siendo la parasitación a nivel de los hematíes muy alta (hasta del 100%). A esta primera fase se la denomina fiebre de La Oroya, la misma que tenía un índice de mortalidad muy alto y se caracteriza, a más de la anemia intensa de tipo hemolítico, por presentar hepato y esplenomegalia, linfadenopatías, ictericia. Este período dura de 15 a 20 días, y sigue una fase de convalecencia. En lugares endémicos esta fase puede ser benigna.



■ Bartonelosis procedente de Paján (Manabí).

La segunda fase corresponde a la erupción verrucosa llamada “verruga peruana”, las lesiones

son numerosas y de tamaño variable, las más comunes son de color rojo vinoso o pálido y sangrante, de 0.5 a 1 cm de diámetro; aquellas lesiones que sobrepasan estas dimensiones reciben el nombre de “mulares”. Son poco dolorosas y su superficie es ulcerada y costrosa, y al ser manipuladas pueden sangrar fácilmente.

Diagnóstico

Es imprescindible establecer la procedencia del paciente. En la fase aguda se busca *B. bacilliformis* en frotis de sangre periférica teñido con derivados del romanovsky, predominan las formas bacilares en el interior de los hematíes. También pueden practicarse hemocultivos sobre caldo nutritivo o medio de Geiman. Durante la fase eruptiva no hay bacterias en la sangre, el diagnóstico se basará en datos clínicos y epidemiológicos fundamentalmente. La reacción de aglutinación directa de una suspensión de Bartonellas demuestra la presencia de anticuerpos que son de utilidad diagnóstica de 1:20.

Terapéutica

El cloranfenicol es el tratamiento de primera línea por la sensibilidad de la bacteria y la fácil administración de este antibiótico, a dosis de 30-40mg/Kg/día, dividido en tres o cuatro tomas durante 8 a 10 días. La penicilina, la ciprofloxacina, la eritromicina y la rifampicina se están usando actualmente con éxito en su tratamiento.

Las transfusiones y la hidratación parenteral podrán ser utilizadas de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente.

Profilaxis

La profilaxis más efectiva sería no pernoctar en zonas endémicas, y prevenirse de los hábitos hematófagos nocturnos de las *Lutzomyias*, mediante el uso de insecticidas. Tenemos conocimiento que se está trabajando en la elaboración de una vacuna que podría ser la solución definitiva de esta endemia.



PIAN

Wilson Correa Bustamante ■

El pián es causado por *Treponema pertenue* y se encuentra en las regiones cálidas y húmedas cercanas a la línea ecuatorial de África, América y Asia. Es básicamente una enfermedad de la infancia y de la indigencia y altos porcentajes de la infección se producen antes de los 10 años de edad. No es de transmisión sexual sino más bien por el contacto directo con lesiones activas y posiblemente ciertos vectores. Sinonimia: Se la conoce también como: micosis frambesoides, buba, yaws, frambesia tropical o simplemente frambesia.

Agente causal

Es el *Treponema pertenue*, descrito por Castellani en 1905, idéntico morfológicamente con el treponema de la sífilis, existiendo algunos puntos que los diferencian entre sí. El pián no suele comprometer los sistemas cardiovascular, neurológico y oftalmológico, ni de afectación al feto, no obstante se han reportado casos raros de transmisión prenatal y de compromiso de esos sistemas.

Anatomía patológica

En las lesiones primarias se observa marcada acantosis, papilomatosis y edema epidérmico. Los neutrófilos migran hacia la epidermis formando abscesos. Las lesiones secundarias muestran cambios histológicos similares a los arriba descritos.

Clínica

Su periodo de incubación es de 2 semanas a 6 meses, pudiendo incluso alcanzar hasta 5 años. La lesión primaria o “frambesia madre”, suele ser única y a veces también múltiple iniciándose con una pápula indolora que se torna granulomatosa y posteriormente ulcerada. Existe adenopatía regional aumentada en su tamaño; de consistencia firme, pero indolora. Estas lesiones primarias pueden persistir durante meses e incluso curar de forma espontánea dejando como secuela una cicatriz atrófica deprimida y con centro acrómico. Las heridas, abrasiones, ulceraciones o lesiones por picaduras de insectos pueden constituirse en sitios de inoculación.

Las lesiones secundarias o “frambesias hijas”, son similares a las primarias aunque más pequeñas, pudiendo aparecer en cualquier parte del cuerpo, con un aspecto de pápulas papilomatosas vegetantes y pequeñas placas cubiertas por un exudado fibrinoso, o lesiones papulares descamativas, corimbiformes o circinadas, muchas veces similares a las del secundarismo sífilítico.

En áreas cutáneo mucosas las lesiones toman semejanza con los condilomas planos, localizándose preferentemente alrededor de los orificios naturales. En palmas y plantas las lesiones tienden a ser hiperqueratósicas. Cuando compromete el sistema óseo pueden desarrollar osteítis y periostitis, así como deformaciones visibles por engrosamiento óseo.

Las lesiones tardías se localizan preferentemente en extremidades inferiores incluyendo nódulos cutáneos y subcutáneos, lesiones tuberoulcerativas y gomosas. La discromía pintoide está caracterizada por placas vitiliginosas en palmas y plantas.

Diagnóstico

Las pruebas serológicas para la sífilis (VDRL y FTA/ABS) son positivas y este es el más importante diagnóstico diferencial. El dato epidemiológico de procedencia rural y la existencia de otros pacientes sin datos de transmisión sexual ayuda al diagnóstico. Los treponemas pueden distinguirse con facilidad entre las células epidérmicas mediante tinciones argénticas o inmunofluorescencia directa.

Tratamiento

La penicilina benzatínica en dosis única de 1'200.000 a 2'400.000 UI es suficiente, pudiendo en casos necesarios repetirse esta dosis al cabo de tres a cuatro semanas del tratamiento inicial. Las tetraciclinas, el cloranfenicol y otros antibióticos modernos son efectivos pero deben utilizarse en caso de alergia a la penicilina. Las lesiones secundarias y terciarias exigen cuidados locales y en ciertos casos cirugía reconstructiva.

Profilaxis

La administración masiva de penicilinas benzotínicas en dosis de 2'400.000 UI, ha erradicado el pian en zonas endémicas como Esmeraldas y otros

sectores de la costa ecuatoriana. Se administra a todos los que presenten lesiones y o serología positiva, además del énfasis al estado higiénico y al mejoramiento de las condiciones socioeconómicas de la población.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Telmo Fernández Ronquillo, Ricardo Almeida Fabianny ■

La Paracoccidioidomycosis es la infección producida por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis* que vive en la naturaleza y penetra por vía inhalatoria, dando lugar a un gran número de casos de “paracoccidioidomycosis infección” que ocurren en la edad temprana, y algunos pueden, en edad adulta, presentar “Paracoccidioidomycosis enfermedad”. Clínicamente se caracteriza por su polimorfismo, puede afectar cualquier órgano de la economía: pulmones, piel y mucosa oral, ganglios linfáticos, suprarrenales, intestino, hígado, huesos. Las lesiones en varios órganos es la más frecuente presentación de la enfermedad.

Datos históricos.

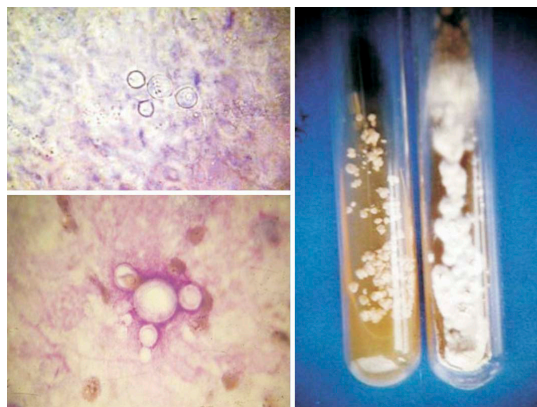
Adolfo Lutz en 1908 reportó los dos primeros casos de paracoccidioidomycosis que presentaban lesiones ulcerativas de la boca e infarto ganglionar, describió el cuadro histopatológico y luego la fase parasitaria, obtuvo los cultivos miceliales y consiguió la infección experimental del cobayo. Además, estableció que el hongo era diferente del *Coccidioides immitis* y del *Blastomyces dermatidis*, pero no le dio nombre, denominando al cuadro clínico como “Blastomycosis pseudococcídica”. En 1912, Splendore describe otros 4 casos y nombra al hongo como *Zymonema brasiliensis*. En 1930, Almeida después de 30 años de estudios comparativos lo denominó *Paracoccidioides brasiliensis*. Posteriormente se descubrieron varios casos que hacían ver el polimorfismo de la enfermedad, a su vez que se reportaron casos en otros países latinoamericanos demostrando su amplia diseminación en América Latina.

Varios autores brasileiros han aportado múltiples trabajos en el conocimiento de la enfermedad, siendo actualmente uno de los temas sobre lo que más se investiga, tanto desde el punto de vista clínico, inmunológico y epidemiológico, así como de la biología del hongo, su dimorfismo y hábitat externo. En 1966 Negroni y en 1971 Alborno, aislaron el hongo de la naturaleza. Restrepo, Negroni, Londero, etc., han determinado las zonas de mayor prevalencia de la enfermedad en sus países. En la década de 1970, la introducción del ketoconazole en la terapéutica contra la enfermedad, con muy buenos resultados, cambia el sombrío panorama de la evolución, al brindar la oportunidad de mejoría más rápida con menos recidivas.

En el Ecuador, Montalbán en 1949 refiere el primer caso comprobado y Rodríguez dio aportes importantes durante la década de 1950 a 1970. Lazo y Fernández en Guayaquil y León en Quito han contribuido de manera importante a su conocimiento.

El hongo

La paracoccidioidomycosis es producida por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis*, hongo dimórfico, es decir, se presenta como levadura en los tejidos del hombre y en los cultivos a 37°C (fase parasitaria) y como filamento en los cultivos a temperatura ambiente, 25° - 28°C (fase micelial).



■ Esputo (fresco y teñido) con *P. brasiliensis*
Cultivos (micelial y levadura).

Fase levaduriforme o parasitaria: a 35° - 37°C se muestra una colonia cremosa y plegada; microscópicamente, se presenta como células redondas de 20 a 40 µm de diámetro, de pared doble, refringente, con o sin brotes o yemas. La forma más característica corresponde a una esfera grande, con múltiples brotes alrededor, 2 a 4 µm, que le confiere el aspecto más característico llamado célula en “timón de barco” y aquella con sólo dos o tres brotes de 10 a 12 µm, conjunto denominado “Mickey mouse cell”; estas gemaciones al desprenderse dan diseminación a distancia por vía hemática o linfática. Estas formas son fáciles de ser observadas en el examen en fresco y son la base del diagnóstico directo; en los cortes histológicos coloreados por la hematoxilina-eosina no son fáciles de ver, debiendo utilizarse coloraciones especiales como PAS o impregnación argéntica.

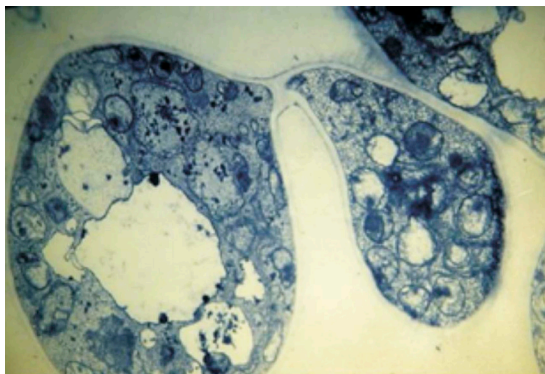
Fase filamentosa o micelial (saprofítica): se la obtiene en cultivos a temperatura ambiente, 25° - 28°C,

se presenta como colonias blancas, descritas por Lutz como “pelaje de ratón blanco”, aunque se observa gran polimorfismo de las mismas; son de crecimiento lento y en 30 días apenas alcanzan pocos milímetros de diámetro. El examen microscópico revela filamentos finos, de 1 a 2 μm de diámetro, septados y con clamidoconidios intercalares y terminales. En cultivos especiales, sobre tierra y otros elementos, pobres en hidratos de carbono, se obtiene abundante esporulación, que son elementos infectantes por inhalación.

Los mecanismos por los cuales se realiza el dimorfismo, el paso de fase levaduriforme o micelial son motivo de amplios estudios, tiene mucha importancia la transformación de los polímeros alfa y beta de la glucosa. En general, sólo algunos espacios interseptales del micelio pueden transformarse en levaduras, pero cualquier levadura puede originar un micelio. Posteriores investigaciones encontraron tres clados diferentes de *P. brasiliensis* de varios países, e incluso restricción a nichos geográficos en estos países endémicos. Estos estudios no han alcanzado a los aislamientos ecuatorianos.

Microscopía electrónica

Fase de levadura: se observa la pared celular de 0.2 a 0.6 μm de espesor, formada de dos capas. La membrana citoplasmática es trilaminar de 90 nm de espesor con mesosomas y lisosomas. En el citoplasma existen mitocondrias, escaso retículo endoplasmático, abundantes ribosomas dispersos, pero no se observa aparato de Golgi ni dictiosomas. Se encuentran varios núcleos con nucléolos discretos. La pared celular está compuesta de lípidos, hexosas, quitina y proteínas. La glucosa constituye aproximadamente el 90 de las hexosas, formando polisacáridos de tipo alfa glucano.



■ ME de célula con brote de levadura de *P. brasiliensis*.

El proceso de generación, origen de la célula hija, se inicia con acumulación de glucano y lípidos

en el lugar donde nacerá la yema, presentando mayor densidad a la microscopía electrónica; la base de separación de los dos elementos se cierra por crecimiento centrípeto de la membrana interna, sucede la separación y la solución de continuidad se cierra sin secuelas.

Fase micelial: hay dos capas en la pared celular, la más interior se invagina formando septos; los espacios interseptales se comunican entre sí por un pequeño orificio en la membrana septal. La hifa es multinucleada, posee abundantes ribosomas, mitocondrias y retículo endoplasmático, no se observa aparato de Golgi. La pared celular de la hifa está constituida por lípidos, proteínas, quitina y hexosas; los polímeros de la glucosa son de la forma beta glucano.

Epidemiología

Distribución geográfica: la paracoccidioidomycosis es una enfermedad propia de América Latina, ocurre desde los 23°LN hasta los 34°LS, de México a Argentina. Sólo Nicaragua, Surinam y Chile y los países del Caribe no han reportado casos y los relacionados fuera de América Latina, no son autóctonos. En el Ecuador, la mayor parte de pacientes provienen de la cuenca del Río Guayas. En el mapa de la página siguiente se han localizado las procedencias de 127 pacientes, notándose verdaderos focos endémicos en las zonas de Santo Domingo de los Tsáchilas, Quevedo, Babahoyo, Milagro, Naranjal y Machala.

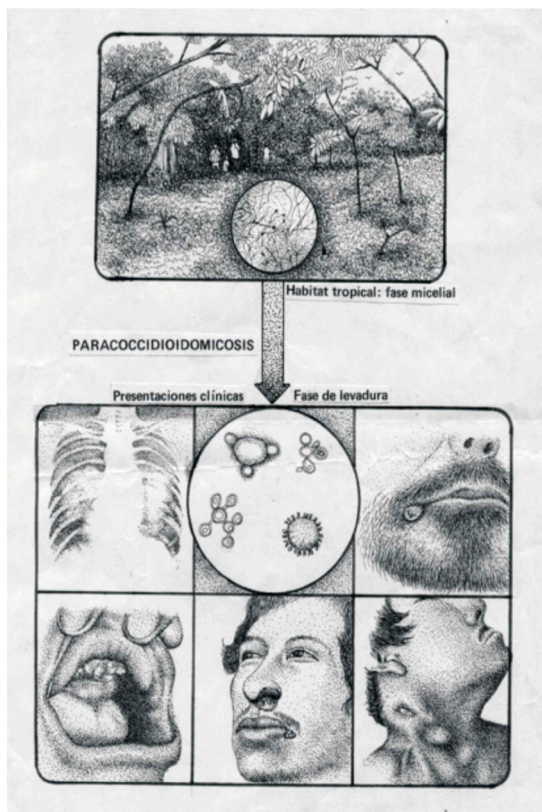


■ Aspecto ecológico de una zona endémica de paracoccidioidomycosis.

Hábitat del *P. brasiliensis* (Micronicho): No se conoce exactamente donde vive el *P. brasiliensis*, sin embargo, es obvio que su hábitat es externo, en la naturaleza, en las regiones tropicales. Las áreas de procedencia de enfermos pertenecen al trópico o al subtropico; la altitud sobre el nivel del mar es de 150 a 1800m, con humedad marcada, pluviosidad anual no menor de 1.000 c.c., y temperatura entre 18 a 30°C. La vegetación es un factor primordial, aunque parece no importar si son zonas selváticas o áreas cultivadas por el hombre;

en estos lugares la fauna silvestre y doméstica es muy variada, sin embargo no se han encontrado animales enfermos, aunque si algunas especies han dado positivo a la paracoccidioidina; sólo en armadillos se ha comprobado la enfermedad aislando el hongo; en una oportunidad en un perro. El micronicho o "casa" del hongo debe reunir las siguientes condiciones básicas:

1. Encontrarse a ras del suelo
2. Cercano a una fuente permanente de agua
3. Protegido por vegetación baja
4. Dentro de un sistema de vegetación alta
5. Fácil acceso al ser humano (niños), es decir, cercano a su domicilio o escuelas.



Por lo tanto la floresta se convierte en el protector térmico natural, lo mantiene al abrigo de la luz solar, permite una buena oxigenación y mantiene la humedad. Este micronicho debe ser rico en nutrientes especialmente proteicos y pocos microorganismos competitivos. En este lugar el hongo viviría indefinidamente, produciendo esporos infectantes para el hombre, cuya morfología también es desconocida, a pesar que en condiciones de laboratorio se obtienen formas esporuladas que infectan animales de laboratorio.

Edad: la paracoccidioidomicosis tiene mayor incidencia en adultos a partir de los 35 años de edad, sin embargo, la primo infección ocurre en los pri-

meros años, en las zonas endémicas antes de los 18 años. La enfermedad en los niños ocurre con poca frecuencia y con características clínicas diferentes.

Sexo: los varones constituyen la mayoría de los enfermos, no habiéndose establecido el por qué de la relativa resistencia de las mujeres, pero algunos factores hormonales están involucrados, como el estrógeno que protege a las mujeres, por cuanto en los casos juveniles, menores de 14 años, no hay diferencia. Además, las investigaciones epidemiológicas en zonas endémicas demuestran que la paracoccidioidomicosis infección ocurre tan frecuente en niños y niñas, al obtenerse igual porcentaje de intradermorreacciones positivas en los dos sexos.

Ocupación: La totalidad de los enfermos tiene, directa o indirectamente, actividades agrícolas o las han tenido en algún momento de su vida. La mayor parte son agricultores "jornaleros" en plantaciones de arroz, cacao, café, banano, maíz, frutas tropicales, caña de azúcar y pasto para el ganado. Muchos de ellos han abandonado el área de trabajo hace mucho tiempo y desarrollan la enfermedad luego de 15 o 20 años más tarde.

Vías de infección: *P. brasiliensis* penetra en el organismo humano por los pulmones al inhalarse los conidios o elementos infectantes a partir del micronicho. Esta primo-infección ocurre en los primeros años de la vida, entre los 5 a 18 años en las zonas endémicas, y cursan con un proceso benigno, asintomático, o con sintomatología no patognomónica, de variada intensidad y manifestaciones radiológicas de infiltrados variados, a veces unilaterales, que evolucionan a la curación de manera espontánea. Este proceso deja como secuela intradermorreacción positiva a la paracoccidioidina. Las secuelas raramente son calcificaciones; el hongo puede permanecer en estado latente durante mucho tiempo en un lugar aún no bien establecido.

Luego de varios años, en los varones de más de 30 años de edad, ocurre la reactivación de este foco latente (reinfeksi3n end3gena), o por una nueva reinfeksi3n externa (reinfeksi3n ex3gena), pero que en esta ocasi3n no es controlada, aparecen las lesiones que caracterizan la enfermedad. Estas se inician a nivel pulmonar y por diseminaci3n linfática y/o hemática, alcanzan todos los 3rganos de la economía.

La infecci3n por vía pulmonar ha sido establecida por la inhalaci3n de esporos producidos en condiciones de laboratorio a partir de la fase micelial y que a nivel alveolar se transforman en levaduras.

Además, la presencia de gran cantidad de personas infectadas, sin enfermedad, como ocurre en otras micosis de entrada pulmonar, sólo se explica por inhalación del agente a partir de un foco común. La vía de penetración traumática es excepcional y ser origen de infección en accidentes de laboratorio.

Patogenia.

P. brasiliensis, al entrar en el pulmón origina un complejo primario, con polo parenquimatoso, la lesión inicial donde hay la multiplicación del hongo en su fase de levadura, y polo ganglionar (forma pulmonar primaria); el drenaje linfático lleva al hongo a los ganglios mediastinales, con multiplicación del mismo y la diseminación por vía hemática a todo el organismo. En condiciones normales inmunológicas, este proceso es controlado y hay curación espontánea, que deja como secuela IDR positiva a la paracoccidiodina y escasa producción de anticuerpos; cuando el sistema inmune no controla este primer encuentro, el hongo continúa su multiplicación y diseminación, dando el cuadro de paracoccidiodomycosis tipo infantil (aguda juvenil); las lesiones pulmonares en estos casos no son evidentes, en un primer momento, por la rapidez del paso inicial pulmonar y la velocidad de diseminación; este cuadro en niños es muy poco frecuente.

La evolución de la primo-infección en personas inmunocompetentes concluye con la muerte del hongo o con su secuestro en lesiones fibrosas donde se mantiene viable durante muchos años; esto ha sido constatado por la presentación de la enfermedad en individuos que abandonaron el área endémica 15 o 30 años atrás (promedio 15). Las lesiones quiescentes se reactivan y dan origen a la presentación clínica de tipo adulto (forma pulmonar progresiva) donde las lesiones pulmonares son las más frecuentes; a partir de ellas ocurre diseminación linfo-hemática a otros sectores del organismo como mucosa oral y piel (forma diseminada).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la paracoccidiodomycosis son muy variadas pues dependen de:

1. Localización del hongo en los diversos órganos.
2. Gravedad de las lesiones en cada uno de ellos.
3. Estado inmunitario del paciente.
4. Evolución de la enfermedad hasta el momento del diagnóstico.
5. Otros factores como mala nutrición, enfermedades concomitantes, alcoholismo crónico, etc.

Lesiones pulmonares: Son de diversa intensidad y extensión; así, lesiones incipientes y escasas imágenes radiológicas nodulares o infiltrados tenues y reforzamiento de la trama hilar. En lesiones más avanzadas no existe un patrón radiológico “patognomónico” de paracoccidiodomycosis, pero en un alto porcentaje puede establecerse un patrón “sugestivo”: infiltrados heterogéneos en los campos medios e inferiores, bilaterales, de aspecto algodonoso, orientados hacia las bases y que a partir de los hilios se abren como alas de mariposa. Con menor frecuencia se encuentran infiltrados subclaviculares, apicales e imágenes cavitarias.



■ Imagen radiológica “sugestiva” de paracoccidiodomycosis.

La sintomatología respiratoria no siempre está en correlación con la extensión de las imágenes radiológicas; sorprende muchas veces la poca manifestación clínica en casos con amplias lesiones. Los síntomas más frecuente son disnea de intensidad variable, con tos y expectoración mucopurulenta; en un 30% de los casos hay hemoptisis franca.

Lesiones en mucosa oral: generalmente son el primer motivo de consulta por ser visibles y preocupan al enfermo; sin embargo, siempre son indicativas de diseminación a partir del foco pulmonar. Su extensión y gravedad no guardan relación directa con el compromiso pulmonar; hay casos con amplias lesiones de orofaringe que no tienen daño pulmonar y viceversa.



■ Lesión ulcerosa de lengua.

Las lesiones se localizan en encías, carrillos, paladar blando, úvula, pilares y amígdalas, invadiendo, en los casos más graves, toda la mucosa oral, pared posterior de rinofaringe y piel de labios y nariz. El aspecto es granulomatoso, moriforme, ulcerado, fácilmente sangrante; la úlcera es dolorosa y mal oliente; la profundidad varía de superficial hasta aquellas con importante pérdida de sustancia.

Lesiones en la piel: También son manifestaciones de diseminación hemática; más frecuentemente se localizan alrededor del orificio bucal y de la nariz, con amplia destrucción que al cicatrizar deja secuelas importantes, como microstomía. Las lesiones de la piel se pueden encontrar en cualquier sector del organismo. Tienen aspecto granulomatoso, ulceradas con bordes irregulares, diverso tamaño y profundidad; también aparecen como abscesos, con pus y costras, microabscesos y ocasionalmente como úlcero verrucosas.



■ Lesión incipiente de paracoccidioidomicosis.

Lesiones en ganglios linfáticos: en realidad se presentan en todos los casos de paracoccidioidomicosis por ser los ganglios la principal vía de diseminación, pero en muchos enfermos no se manifiestan clínicamente. Los ganglios de la cadena cervical, submaxilares y axilares son los más comúnmente afectados; también hay linfadenopatía mesentérica. El aspecto ganglionar es variado, desde el pequeño ganglio infartado, duro, móvil, poco doloroso, hasta los grandes ganglios abscedados, dolorosos que al punccionar arrojan gran cantidad de pus amarillento o café claro. La fistulización espontánea es poco frecuente.

Lesiones intestinales: ocurren más frecuentemente en adultos jóvenes, entre los 18 y 30 años y cursa generalmente con pocas lesiones pulmonares y de mucosas y piel. Su sintomatología es variada, pero la mayor parte de las veces debuta como un cuadro de suboclusión u oclusión total intestinal, o como cuadro infeccioso agudo, con

casi siempre presencia de grandes tumoraciones abdominales que son ganglios mesentéricos infartados; otras veces lo hace como síndrome mesentérico, con compromiso hepático y esplénico o cuadro de hipertensión portal.



■ Lesiones ganglionares. Este pus contiene abundantes formas de levadura de *P. brasiliensis*.

Lesiones en otros órganos: *P. brasiliensis* puede dar lesiones en los huesos, principalmente en niños o adolescentes, con mayor frecuencia a nivel del cartílago de crecimiento. También es común la afección laríngea, con disfonía y aún lesiones oculares aunque poco frecuentes. Particularmente importante es la afección del sistema nervioso central, por ejemplo del cerebro, por las consecuencias que acarrea, a menudo mortal.



■ Lesiones verrucosas de pie El paciente tenía paracoccidioidomicosis generalizada.

Lesiones en suprarrenales: múltiples estudios han demostrado que las glándulas suprarrenales están afectadas en la mayor parte de pacientes con paracoccidioidomicosis pero por la gran reserva funcional no hay signos clínicos de insuficiencia, excepto en situaciones como un estrés súbito. En los casos más avanzados se presentan diversos grados de insuficiencia suprarrenal aunque en raros casos síndrome de Addison.

Presentaciones de las formas clínicas de Paracoccidioidomicosis

- 1.- Paracoccidioidomicosis – infección
- 2.- Paracoccidioidomicosis enfermedad
 - 1.1 Regresiva
 - 1.2 Aguda o subaguda (tipo juvenil)
 - 1.3 Crónica (tipo adulto)
- 3.- Secuelas

Franco et.al. 1989.

Diagnóstico diferencial

Debe destacarse el diagnóstico diferencial con la tuberculosis pulmonar. El patrón radiológico descrito anteriormente como “sugestivo” es importante, pues las imágenes en tuberculosis pulmonar generalmente se observan en los vértices o son subclaviculares. Por la similitud clínica radiológica se propugna que en los casos que se sospecha etiología tuberculosa luego de practicar 3 exámenes para BAAR con resultados negativos, debe intentarse la búsqueda de *P. brasiliensis*; esto es particularmente importante en las zonas endémicas. Debe destacarse el rápido deterioro del estado general en tuberculosis, es mucho más tardío y lento en Paracoccidioidomicosis.

Debe diferenciarse además de carcinomas en las lesiones de boca así como de leishmaniosis y otras micosis; linfomas en los compromisos ganglionares, entre los más importantes.

Inmunología

P. brasiliensis estimula las dos ramas del mecanismo inmune: humoral y celular, produciendo anticuerpos la primera e hipersensibilidad retardada la segunda que en la paracoccidioidomicosis infección queda como manifestación inmunológica la IDR positiva a la paracoccidioidina. En la enfermedad, el factor constante es la presencia de un estado de inmunodepresión celular y la gravedad está en relación directa con el grado de inmunodepresión; la mejoría con terapéutica apropiada conlleva mejoría inmunológica.

El porqué de esta inmunodepresión celular es desconocido. Hay evidencias que en el suero del paciente hay factores inmunobloqueadores que no son anticuerpos. Podría tratarse de inmunocomplejos, o

aumento de los linfocitos T supresores, como ocurre en histoplasmosis. En cualquier caso, no se puede afirmar si *P. brasiliensis* se instaló en un organismo previamente inmunodeprimido o el hongo es capaz de bloquear el sistema inmune. Cabe destacar que la inmunodepresión es selectiva pues sólo la respuesta a *P. brasiliensis* está afectada y no a otros agentes, excepto en los casos más avanzados.

La respuesta humoral se mantiene y la producción de anticuerpos es alta. Además puede haber gran elevación de gammaglobulina inespecífica y un marcado descenso de la albúmina, ocasionando cuadros de verdadera gammapatía. Los niveles de IgG vuelven a límites normales con la mejoría del proceso. Las cantidades de IgA e IgM están en límites normales. La IgE también se eleva en los cuadros más graves.

Los títulos de anticuerpos son altos en el momento del período de estado y existe estrecha correlación con la gravedad de la enfermedad, descienden con terapia apropiada y mejoría clínica. Es posible seguir la eficacia terapéutica con la curva serológica. Las recaídas se acompañan de elevación rápida de anticuerpos. A pesar de la gran cantidad de anticuerpos que se producen, su papel en la defensa contra el microorganismo se considera prácticamente nulo, aunque debe intervenir en la opsonización y activación del complemento.

Clasificación bipolar

En base a datos clínicos, inmunológicos, histopatológicos, proteinograma y tenor de globulinas se observa claramente dos polos: benigno y maligno bien caracterizados, además, los enfermos pueden pasar del polo anérgico (maligno) para el

Clasificación bipolar de Paracoccidioidomicosis

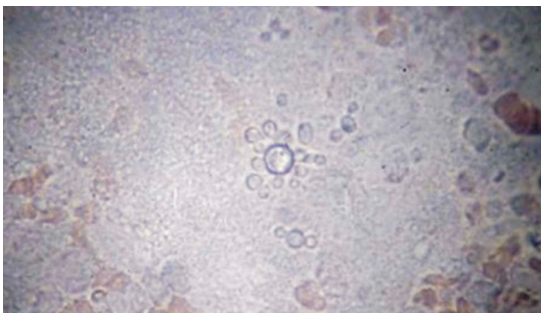
CARACTERÍSTICAS	POLO BENIGNO	POLO MALIGNO
Forma clínica	Localizada, crónica, pulmonar primaria	Diseminada, forma infanto juvenil
Estado general	Conservado	Muy afectado
IDR a paracoccidioidina	Positiva	Negativa
Anticuerpos	Escasos	Abundantes
Pruebas de inmunidad celular	Positivas	Negativas
Gamma globulinemia	Normal	Elevada
Cantidad de hongos en las lesiones	Escasa	Abundante
Histopatología	Granuloma bien formado con células gigantes e infiltrado monocitario	Escasos granulomas, exudación, predominio de polimorfonucleares, macrófagos.

polo reactor (benigno) con terapéutica apropiada. El agravamiento del proceso lleva al paciente en sentido contrario. Este concepto del bipolo es útil para evaluar objetivamente el proceso de evolución de la enfermedad y asignar un pronóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico se inicia con la sospecha clínica y radiológica y los datos epidemiológicos de procedencia y ocupación. La comprobación micológica, en caso de lesiones evidenciables generalmente es rápido y fácil por el examen en fresco, a partir del esputo o pequeñas muestras de mucosa y piel y pus. Se coloca entre lámina y laminita una pequeña porción del tejido o una gota de pus, se examina directamente al microscopio con lente seco y observa *P. brasiliensis* en su fase de levadura característica. El pus de ganglios es particularmente rico en diversas formas de levaduras. La práctica del cultivo, para el diagnóstico, es de relativa utilidad por el lento y difícil crecimiento del hongo.

En los casos de no obtenerse expectoración o lesiones de difícil acceso se utilizan las técnicas inmunológicas para la detección de anticuerpos, principalmente el test de inmunodifusión doble (IDD) de fácil ejecución. Sus resultados constituyen la base de un diagnóstico presuntivo. Todo paciente con IDD positiva, aún a título bajo, debe ser investigado exhaustivamente para aislar el hongo y descartar enfermedad activa. Aunque poco frecuente, también hay casos falsos negativos.



■ Célula multibrotante de *P. brasiliensis* en pus de ganglio x40.

Curación serológica: Es el criterio de evaluar la evolución de la paracoccidiodomicosis según el tenor de anticuerpos. Títulos altos de anticuerpos indica enfermedad activa y el tratamiento debe continuarse hasta obtenerse títulos bajos o negativos, durante 3 controles serológicos cada 4 a 6 meses. La curación clínica y/o radiológica no es parámetro confiable para suspender el tratamiento.

Tratamiento

Anfotericina B, droga hepatonefrotóxica, de difícil administración por las incomodidades que causa al paciente y lo prolongado de su terapéutica, cada día se utiliza menos. No siempre está disponible en el mercado.

Trimetropin sulfá, se obtienen buenos resultados con la combinación 1600 mg de sulfametoxazole y 320 mg de trimetoprim (4 tabletas diarias) en dos tomas, durante 30 a 60 días, para luego continuar con la mitad de la dosis durante un mínimo de 18 meses a 2 años.

Ketoconazol, pertenece al grupo de los derivados imidazólicos antifúngicos, drogas antifúngicas de amplio espectro, se absorbe bien en el tracto gastro intestinal, tiene muy pocos efectos colaterales y margen de seguridad muy amplio. Produce una rápida y dramática mejoría si se los compara con los tratamientos anteriores. Las lesiones de piel y mucosas curan rápidamente, iniciándose mejoría notable aún desde la segunda semana de tratamiento, pero las lesiones pulmonares responden más lentamente y las manifestaciones radiológicas permanecen varias semanas.

La dosis es de 200 mg diarios (1 tableta) durante 8 a 12 meses, aunque no hay acuerdo general en este sentido. Es conveniente administrarlo después de una comida fuerte, pues aumenta la absorción. Esto produce un nivel de concentración de 3 a 4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$., suficiente como dosis inhibitoria mínima. Dosis más altas como 400 mg/día no aumentan significativamente el nivel sanguíneo, pero si encarece mucho el tratamiento. La disponibilidad del ketoconazol ha mejorado espectacularmente el pronóstico de la enfermedad, considerada casi incurable antes del advenimiento de las sulfas y con estas debía mantenerse el tratamiento incluso toda la vida.

Itraconazol, es un compuesto triazólico tan eficaz en paracoccidiodomicosis como el ketoconazol, a dosis de 100 mg diarios, por 6 a 8 meses. Las recidivas están alrededor del 5% y por esto el control del paciente debe extenderse por 3 a 5 años, con pruebas serológicas.

Fluconazol, derivado triazólico que a la dosis de 200 mg diarios, por 6 a 8 meses, cura la paracoccidiodomicosis. Los cambios clínicos se observan aún en 15 días en las lesiones mucocutáneas, mientras que las imágenes radiológicas mejoran más lentamente. Las recaídas se ubican entre el 3 al 5%.

Pronóstico

La paracoccidioidomycosis no tratada tiene una evolución progresiva, que llega a ser mortal. Con tratamiento tardío, las amplias lesiones destructivas generalmente dejan secuelas graves por la fibrosis y cicatrización. El tratamiento oportuno en base de un diagnóstico precoz ofrece un pronóstico bueno. El ketoconazol y los otros imidazólicos y las sulfas con trimetoprim se recomiendan por igual en estas lesiones pequeñas.

Paracoccidioidomycosis en el Ecuador

La paracoccidioidomycosis la hemos presentado en varias ocasiones como un problema serio de Salud Pública en el Ecuador, no sólo por la gravedad de sus lesiones en el adulto y su cronicidad, sino por el incremento en el número de pacientes y las amplias zonas endémicas en el litoral y el frecuente reporte de casos en la amazonia.

Las zonas endémicas inicialmente fueron señaladas en base a la procedencia de enfermos adultos y así se puntualizó como la más importante la cuenca del río Guayas, especialmente en focos como Quevedo, Santo Domingo de los Tsáchilas, Babahoyo y Milagro. Además, también a lo largo de otros ríos importantes como el Santiago en Esmeraldas y otras cuencas hidrográficas más pequeñas como las de Naranjal y Jubones. Posteriormente, en base a datos de intradermoreacciones en población infantil, para ubicar las zonas de infección, descubrió lugares con hasta 50% de reactores.

Estas investigaciones permitieron definir las zonas endémicas a regiones en todo el litoral ecuatoriano, entre 200 y 1.500 msnm., temperaturas de 18°C a 30°C, alta humedad y con abundante vegetación, bien sea de tipo selvático o cultivada por el hombre. Además concluir que:

Las pruebas de intradérmicas en población infantil son útiles para delimitar los lugares de infección con *P. brasiliensis*.

1. La exposición a *P. brasiliensis* ocurre en las zonas endémicas, en los primeros años de la vida.
2. El nicho es de fácil acceso a los niños, de los dos sexos.
3. Las tierras a nivel del mar no son aptos para el desarrollo saprofito.
4. El micronicho del hongo se encuentra cerca del domicilio humano.

5. El habitat del *P. brasiliensis* no se modifica con el cambio de vegetación selvática a cultivada por el hombre.

En una recopilación de 243 casos, 235 (96%) tenían más de 30 años de edad y 241 (99%) eran del sexo masculino. La prevalencia se calculaba en 4.2 por 100.000 habitantes y la incidencia anual de 17 nuevos enfermos. En los últimos años se ha observado un decrecimiento del número de casos, sin que tengamos una explicación adecuada, pues es un hecho que ocurre también en los otros países latinoamericanos. Por lo tanto, la enfermedad afecta al trabajador rural, padre de familia, en plena edad de producción económica activa, y la cronicidad del padecimiento, sin diagnóstico oportuno, conlleva un impacto económico muy serio familiar y comunitario.

Las presentaciones clínicas son variadas. El pulmón está afectado en más del 90% de los casos, pero el motivo de consulta más frecuente (79%) son las úlceras de la boca. No son pocos los casos en que se detectó radiológicamente lesión pulmonar, que fueron tratados como tuberculosis, para luego de varios meses, sin mejoría y al aparecer diseminaciones en boca o piel, recién se diagnosticó paracoccidioidomycosis. Los casos en niños son poco frecuentes, a pesar de la alta tasa de infección en zonas endémicas.

El tratamiento con imidazólicos, es muy efectivo, aunque costoso, especialmente para estas personas de escasos recursos. En el VI Encuentro de paracoccidioidomycosis en Uruguay, 1996, se recomendó retornar y continuar con el tratamiento con trimetropin sulfam, pues el índice de curación frente al ketoconazol es similar, así como con fluconazol e itraconazol más caros y con índice de recaídas similar.

Nuestra orientación en la difusión del conocimiento entre los médicos, está dirigida hacia aquellos que ejercen en áreas rurales, intentando llegar a un diagnóstico temprano, única manera de ofrecer un pronóstico favorable, al disminuir las serias secuelas cicatriciales de los casos avanzados.

Laboratorio de Micología (INHMT): Paracoccidioidomycosis (casos nuevos)

1998	1999	2000	2001	2002
11	6	4	3	4

HISTOPLASMOSIS

Ricardo Negroni ■

La histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati es una micosis sistémica endémica, producida por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Este microorganismo vive en la tierra e infecta al hombre y otras especies animales por vía inhalatoria, en el organismo de los mamíferos, afecta las células del sistema monocítico-histiocitario.

Datos históricos

Esta micosis fue descubierta en 1906 por Samuel Darling, quien encontró tres casos con hepatosplenomegalia y adenopatías generalizadas, con microorganismos intracelulares que afectaban los macrófagos y poseían caracteres morfológicos parecidos a la *Leishmania donovani*, agente causal del kala-azar. Este investigador propuso el nombre de *Histoplasma capsulatum*.

Durante más de 20 años sólo se reconocieron nuevos casos en autopsias. En 1934, Todd y Tompkins diagnosticaron el primer caso en vida del paciente y consiguieron cultivar la fase micelial de este hongo. En 1945 se observaron formas benignas de esta micosis en personas que presentaban focos de calcificaciones pulmonares y ganglionares, que tenían pruebas cutáneas con PPD negativas y reaccionaban positivamente a la histoplasmina (Christie, Palmer). Emmons en 1949 aisló *H. capsulatum* a partir de muestras de suelo ricas en excretas de aves y murciélagos, hallazgo que luego fue confirmado muchas veces. Este mismo autor observó que el murciélago era un importante reservorio de este hongo patógeno y Ajello en 1969 comunicó el aislamiento de *H. capsulatum* en veinte especies de murciélagos.

La forma sexuada de *H. capsulatum* fue identificada por Kwong-Chung en 1972 y Mc Ginnis y Katz denominaron *Ajellomyces capsulatus* al estado teleomorfo de este hongo.

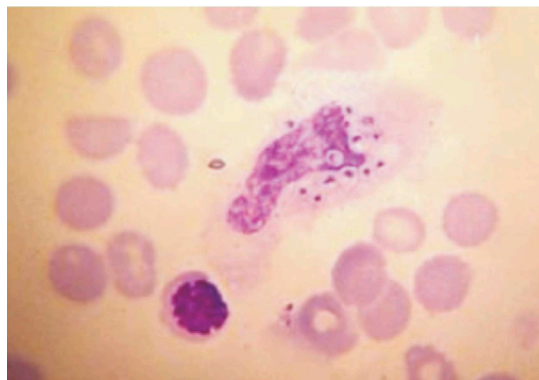
Agente causal

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* es un hongo dimorfo, que se presenta como levaduras pequeñas en el interior de macrófagos cuando parasita el organismo de los mamíferos y en cultivos en agar sangre a 37° C, y como micelio hialino en

el suelo y en medios de cultivo incubados a temperatura ambiente.

Fase levaduriforme

Se presenta como elementos brotantes, ovalados, de 3 a 5 µm de diámetro, en la coloración de Giemsa exhibe un polo más intensamente teñido, que contiene el núcleo, el resto del citoplasma aparece de color celeste y se observa una pared celular que no se tiñe y simula una cápsula. Estas levaduras se agrupan en el interior de macrófagos y se diferencian de los amastigotes de *Leishmania* por carecer de blefaroplasto o cinetónúcleo. En los cortes histopatológicos, las levaduras aparecen dentro de células gigantes o epitelioides y toman el color rojo con la tinción de PAS y el marrón oscuro con la metenamina de plata de Grocott. Puede ser cultivada "in vitro" en agar sangre-cisteína o agar infusión de cerebro y corazón a 37°C. A los 4 días presenta colonias plegadas, cremosas, blanco-amarillentas, constituidas por levaduras pequeñas con un brote.



■ Punción de médula ósea: Macrófago con *Histoplasma capsulatum*.

Fase micelial

En agar glucosado de Sabouraud o agar papa glucosado, incubados a 25 ó 28° C, produce colonias vellosas, inicialmente blanquecinas, luego de color canela, que demoran entre 15 y 20 días, para adquirir sus caracteres morfológicos definitivos. El examen microscópico demuestra un micelio vegetativo hialino, ramificado y tabicado, con microconidias lisas, de 2 a 3 µm de diámetro y macroconidias, esféricas u ovals, de 10 a 15 µm, con exosporio rugoso (expansiones semejantes a

dedos), habitualmente llamados estalagmosporos o esporos tuberculados.

La fase teleomorfa (*Ajellomyces capsulatus*) consiste en un gimnotecio (ascocarpo) heterotálico, globuloso, de 150 µm de diámetro, con ascos esféricos que contienen 8 ascosporos ovales de 1.5 a 2 µm de diámetro. La pared del gimnotecio presenta hifas en forma de espiral. La fase teleomorfa ha sido reconocida principalmente en hongos aislados de muestras de suelo, ya que el 90 % de las cepas cultivadas a partir de tejidos de los mamíferos son de signo menos. Taxonómicamente se ubica en la división Ascomycotina, familia Onygenaceae.

Esta especie es genéticamente heterogénea y los diferentes clados guardan relación con su distribución geográfica; así las cepas de Brasil, Uruguay y la Argentina son genéticamente idénticas y se diferencian de las de los EE.UU. Esto explica algunas diferencias en la presentación clínica de esta micosis según las zonas.

Distribución geográfica

Si bien la histoplasmosis posee una distribución geográfica casi universal, predomina fuertemente en América y África, en especial en las zonas templadas o tropicales húmedas, en la vecindad de las grandes cuencas fluviales. El área endémica más extensa y con mayor número de personas infectadas es la del centro-este de E.E.U.U., a lo largo de los valles de los ríos Misisipi-Misouri y Ohio. Todos los países de Centroamérica y Sudamérica tienen áreas endémicas de esta micosis.

Epidemiología

El empleo de la intradermorreacción con histoplasmina permite delimitar las áreas endémicas, en algunos lugares el 80 al 90 % de los habitantes presenta pruebas positivas. Si bien el número de infectados sin signos ni síntomas se cuenta por millones, la enfermedad progresiva y grave es relativamente rara. Se creó así el concepto de "histoplasmosis-infección", para referirse a estas personas asintomáticas pero infectadas y de "histoplasmosis-enfermedad", para mencionar a las formas sintomáticas y progresivas de la histoplasmosis, cuya gravedad es variable. La enfermedad es más frecuente en niños menores de 2 años y en adultos mayores de 54 años, en este último caso hay un neto predominio de los varones. Las causas que deterioran

la inmunidad mediada por células, tales como la infección por el VIH, los linfomas y su tratamiento, el empleo prolongado de corticosteroides y recientemente los inhibidores del TNF-α, etc., actúan como causas predisponentes de la enfermedad.

Hábitat y transmisión

H. capsulatum es un saprobio del suelo, posee micronichos muy característicos, tales como zonas enriquecidas en excrementos de aves o murciélagos, gallineros, pajareras, cavernas habitadas por murciélagos o aves. Especialmente en lugares que no han sido alteradas por varios meses. Los murciélagos se infectan con *H. capsulatum* y pueden presentar formas diseminadas graves de esta micosis, actúan de esta forma propagando la endemia. Por el contrario las aves, tanto las de corral como las silvestres no se infectan y sólo sus excretas actúan como abono, favoreciendo el desarrollo de *H. capsulatum* en la tierra.

Los lugares densamente infectados pueden ocasionar brotes, al someterse simultáneamente a una fuente masiva de infección de varias personas y animales, especialmente perros. Estas suelen producirse al penetrar en cavernas o destruir gallineros. El elemento infectante son las microconidias de la fase micelial y la infección es inhalatoria. Se producen síntomas respiratorios, cuya gravedad es proporcional a la cantidad de esporos inhalados. Las fuentes de infección se encuentran tanto en la zona rural como en las grandes urbes. En estas últimas suelen situarse en los parques, donde los pájaros dejan caer sus heces debajo de los árboles, en los áticos de edificios viejos o iglesias, habitualmente invadidos por murciélagos.

Los animales más susceptibles a la histoplasmosis son los perros y los roedores, tanto domésticos como silvestres. No es habitual la transmisión interhumana, ni de los animales al hombre. Recientemente se han documentado casos de histoplasmosis diseminadas progresivas, en receptores de hígados donados por personas que presentaban formas asintomáticas de infección.

Patogenia

Las microconidias de la fase micelial penetran en las vías respiratorias hasta los alvéolos pulmonares, allí son fagocitadas por las célu-

las alveolares, en cuyo interior se transforman en levaduras. Inicialmente las levaduras de *H. capsulatum* se reproducen en el interior de estas células y originan una reacción inflamatoria característica, que produce una neumonitis intersticial. Durante las primeras dos semanas después del contacto infectante, esta micosis progresa localmente en el pulmón, luego invade los ganglios linfáticos hiliares y mediastinales y finalmente alcanza el torrente sanguíneo y se propaga a todos los órganos que tiene sistema monocítico-histiocitario. Esta primera fase de la infección es controlada por la inmunidad innata. Los antígenos de *H. capsulatum* son reconocidos por receptores para compuestos químicos patrones de microorganismos patógenos, como los receptores toll-like, estos comienzan a producir una respuesta inflamatoria mediante la activación del complemento por la vía alternativa y la acción del la IL17, al mismo tiempo las células dendríticas presentadoras de antígeno cumplen su función de informar a los linfocitos T, a través del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I y II. La inmunidad innata no es capaz por sí sola de controlar la infección, pero cumple una función muy importante en las etapas iniciales de la histoplasmosis y modula el paso siguiente de la respuesta inmune. A partir de la tercera semana la inmunidad adaptativa mediada por células adquirida determina el control de esta infección. Esto se produce merced a la acción de los linfocitos T CD4 positivos que provocan una respuesta de tipo Th1, con producción de IL2, IL12, γ -INF y CSF-MG. Este tipo de reacción inmune específica da origen al viraje de la prueba cutánea a la histoplasmina, que se torna positiva, produce granulomas epitelioides compactos en los sitios de infección, en estos los macrófagos activados determinan la muerte de un número elevado de levaduras. En la parte periférica del granuloma se agrupan gran número de linfocitos, muchos son CD4 – positivos que amplían la respuesta inmunológica, otros son NK que ocasionan la muerte de las levaduras de *H. capsulatum* por mecanismos no fagocitarios. Con el tiempo estos granulomas presentan una parte central con necrosis caseosa, en la cual se encuentran levaduras viables o inviables y otra periférica de fibrosis colágena, que a veces se calcifica. Los nódulos calcificados son una consecuencia frecuente de la infección primaria por *H. capsulatum*, tanto en el pulmón, cuanto en los ganglios linfáticos y el bazo.

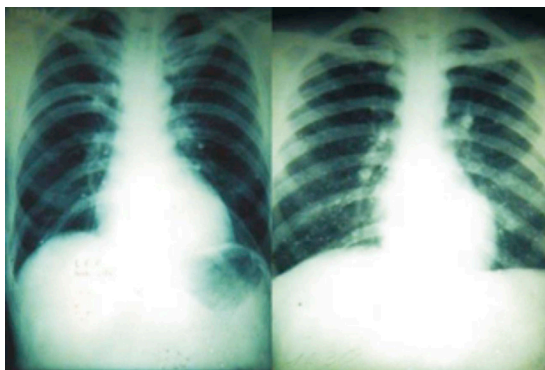
De esta forma la mayor parte de las infecciones primarias son benignas y autolimitadas.

Las formas progresivas de la histoplasmosis se producen como consecuencia de alteraciones en la arquitectura pulmonar (enfermedad obstructiva broncopulmonar crónica) o por déficit de la inmunidad mediada por células. La primera da origen a formas pulmonares crónicas excavadas y la segunda a histoplasmosis diseminada y progresiva. Estas últimas tendrán un curso tanto más agudo y grave, cuanto más severa sea la alteración del sistema inmune. En los niños menores de 2 años, desnutridos, la inmadurez de la inmunidad mediada por células determina que la infección primaria no se controle y se produzca una forma diseminada subaguda grave de esta micosis. En los adultos de más de 53 años, las respuestas de inmunidad mediada por células de tipo Th2, con producción de IL4, IL10 y TNF- α producen granulomas laxos y poco eficientes, hiperplasia de macrófagos, la prueba cutánea de histoplasmina es negativa, hay producción de anticuerpos específicos de tipo IgG y se reactivan focos de infección latente, produciendo formas diseminadas crónicas. Otros factores predisponentes de gran importancia son la infección por VIH, el empleo de corticosteroides, de citotóxicos, los linfomas y el uso de anti-inflamatorios no esteroideos.

Manifestaciones clínicas

Infección primaria: La inmensa mayoría de las infecciones primarias son pulmonares y suelen ser asintomáticas. Cuando la inhalación de microconidias es grande se producen las formas sintomáticas de primo-infección, cuya gravedad depende del número de esporos inhalados. Determina así una gama de cuadros respiratorios que simulan desde un resfriado a una neumopatía atípica. En los casos más graves se observan tos no productiva, fiebre, astenia, pérdida de peso, dolor torácico y disnea progresiva. Inclusive se han documentado casos con cuadro clínico e histopatológico de “distress” respiratorio del adulto. Debido a que es una neumonitis intersticial, los hallazgos semiológicos son pobres en relación a las alteraciones radiológicas. Estas consisten en infiltrados difusos o nodulares, bilaterales y simétricos y aumento de tamaño de los ganglios de los hilios pulmonares.

Durante las primeras dos semanas posteriores a la infección suele haber fungemia y se recupera *H. capsulatum* en hemocultivos, mielocultivos y raras veces de urocultivos.



Calcificaciones múltiples en histoplasmosis pulmonar.

Como ya fue señalado, este proceso tiende a la regresión espontánea en el curso de 6 a 8 semanas y los pacientes pueden presentar una convalecencia larga. Después de 2 años aparecen focos calcificados, en forma de nódulos de 2 a 3 mm de diámetro, diseminados en ambos campos pulmonares, en los ganglios hilio-mediastinales y en el bazo. En los casos de infección primaria masiva, la fibrosis pulmonar producida por la regresión de las lesiones puede conducir a una insuficiencia respiratoria grave.

Histoplasmomas, granulomas y fibrosis mediastinal: Estas alteraciones son consecuencias de la primo-infección por *H. capsulatum* en personas inmunocompetentes e hiper-reactivos a los antígenos de este hongo. Los histoplasmomas son nódulos, solitarios o múltiples, de 5 mm a varios centímetros de diámetro, de forma esférica u oval, bordes bien limitados y con crecimiento lento a través de meses o años. Es habitualmente asintomático y radiológicamente es indistinguible de las lesiones numulares producidas por otros procesos, incluyendo las neoplasias pulmonares. Con el tiempo tiende a presentar calcificaciones, a veces concéntricas en forma de blanco de tiro (diana). Los granulomas y fibrosis del mediastino dan origen a la compresión de las estructuras de esa región, en especial el síndrome de la vena cava superior, con edema en esclavina y circulación colateral.

Forma pulmonar crónica: Esta forma clínica se presenta habitualmente en personas del sexo masculino, de raza blanca, de más de 50 años de edad y con antecedentes de tabaquismo u otras causas de enfermedad obstructiva bronco-pulmonar crónica. El cuadro es clínico y radiológicamente indistinguible de la tuberculosis fibrocásica del adulto. Suele presentar tos, expectoración mucopurulenta, hemoptisis, astenia,

pérdida de peso, hiporexia, febrícula vespertina, sudores nocturnos, dolor torácico y disnea de esfuerzo.

Radiológicamente se comprueban pulmones hiperinflados, con diafragmas aplanados, a veces algún foco de calcificación pulmonar e infiltrados inflamatorios en ambos vértices. Estos suelen mostrar engrosamiento de los casquetes pleurales, infiltrados pulmonares heterogéneos, con áreas excavadas y zonas de fibrosis. Los lóbulos superiores suelen estar retraídos y traccionan a los hilos pulmonares hacia arriba.

La progresión es lenta, puede originar la muerte por insuficiencia cardiorrespiratoria o por caquexia y en 10 a 20 % de los casos se asocia a tuberculosis activa. Cuando son tratadas y quedan cicatrices fibrosas importantes, el carcinoma epidermoide puede presentarse como una complicación (neoplasia de la cicatriz).

Histoplasmosis diseminada: Como ya señalamos esta forma clínica se presenta en personas que tienen fallas de la inmunidad mediada por células y predomina en los niños menores de dos años o en adultos mayores de 50 años. Se caracteriza por manifestaciones clínicas generales propias de una enfermedad infecciosa grave y alteraciones focales, tanto pulmonares como extrapulmonares. Los signos y síntomas generales predominan en la forma aguda de esta enfermedad, tal como se la observa en prematuros y niños desnutridos y en los enfermos con alteraciones graves de la inmunidad. Habitualmente presentan fiebre, astenia, pérdida de peso, diarrea acuosa o sanguinolenta, distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, ascitis, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos en varios territorios, anemia y, a veces, pancitopenia. En los adultos, la radiografía de tórax suele mostrar infiltrados intersticiales micronodulillares o difusos bilaterales y en los casos más graves llega a ocasionar falla respiratoria aguda. En los niños la radiografía de tórax es habitualmente normal. El curso de esta forma clínica es muy rápido y puede conducir a una falla multiorgánica, similar a la producida por las sepsis bacterianas. *H. capsulatum* es aislado con frecuencia de los hemocultivos y los mielocultivos. Se ha comprobado también su presencia en el examen microscópico de extendidos, teñidos con Giemsa, y efectuados a partir de la capa de glóbulos blancos del hematocrito.



■ Histoplasmosis infantil diseminada.

Las formas subagudas se asocian habitualmente al SIDA, a los trasplantes de órganos sólidos y a los linfomas.

En los pacientes HIV positivos la histoplasmosis presenta un cuadro infeccioso general idéntico al descrito, con imágenes radiológicas pulmonares similares a una tuberculosis miliar o una neumocistosis y numerosas lesiones cutáneas o mucosas. Las primeras consisten por lo general en pápulas de 2 a 3 mm, que se ulceran en el vértice y se cubren de una costra serohemática. Las lesiones mucosas son úlceras de fondo rojizo, cubiertas parcialmente por secreciones blanco-amarillentas. Los estudios de ecografía abdominal permiten descubrir hepatomegalia heterogénea, esplenomegalia homogénea y adenopatías retroperitoneales, con menor frecuencia engrosamiento de la pared intestinal.

En los pacientes con linfomas, la histoplasmosis produce manifestaciones clínicas semejantes a las que presentan los enfermos con SIDA. En los receptores de trasplantes de órganos y en otros enfermos, que por diferentes causas reciben altas dosis de corticosteroides por períodos largos, el cuadro clínico infeccioso se acompaña con la formación de nódulos que evolucionan hacia gomas y se ulceran (paniculitis nodular necrosante).

Las formas diseminadas crónicas, que se observan en adultos mayores del sexo masculino o en pacientes con fallas leves de la inmunidad mediada por células, muestran con frecuencia un neto predominio de manifestaciones focales: úlceras cutáneas o mucosas, granulomas de laringe, infiltrados pulmonares intersticiales, aumento de tamaño de las suprarrenales y fallas de esta glándula, meningitis de lenta

evolución, con LCR claro y tendencia a la hidrocefalia, endocarditis, etc. Las más frecuentes son las úlceras de la mucosa oral con fondo granulomatoso y las laringitis ulcerosas o infiltrativas.

El síndrome ocular presuntamente vinculado a la histoplasmosis es una uveítis posterior, que evoluciona crónicamente, con áreas de cicatrización y puede ocasionar amaurosis. Su causa y patogenia no son aún conocidas y su vinculación con esta micosis no es segura.

Diagnóstico diferencial

Las distintas formas clínicas de histoplasmosis pueden ser confundidas con varias afecciones. Las formas pulmonares agudas simulan neumonías de otro origen. Los histoplasmosomas se parecen a los tumores de pulmón. La fibrosis mediastinal y las formas pulmonares crónicas son idénticas a las producidas por la tuberculosis. Las formas diseminadas pueden ser confundidas con la leishmaniasis visceral, las sepsis bacterianas, la tuberculosis grave, los linfomas y otras micosis sistémicas.

Inmunología

Como fue señalado en patogenia la infección por *H. capsulatum* determina una respuesta inmune doble, humoral y celular. Esta última es más importante por su función de controlar la infección e impedir su evolución progresiva. Las personas infectadas sin enfermedad suelen presentar pruebas cutáneas positivas frente a la histoplasmina y reacciones serológicas específicas negativas o con títulos muy bajos.

Por el contrario las formas pulmonares crónicas muestran pruebas serológicas positivas y reacciones cutáneas con resultados variables, suelen negativizarse en los casos más graves. Igual comportamiento exhiben los pacientes con histoplasmosis diseminada crónica. Los casos asociados al SIDA y aquellos con formas agudas diseminadas, al estar gravemente inmunocomprometidos, suelen presentar ambos tipos de reacciones, cutáneas y serológicas, negativas. Salvo en estos últimos casos los títulos de las pruebas serológicas son tanto más elevados cuanto más grave sea la afección y suelen descender con el tratamiento exitoso, constituyéndose así en una determinación de valor pronóstico muy importante.

Diagnóstico

Los materiales útiles para el diagnóstico pueden ser esputo, secreciones lavado broncoalveolar, biopsias de piel, mucosas, ganglios linfáticos, aspiración o biopsia de médula ósea, sangre periférica heparinizada o anticoagulada y orina. Los materiales deben enviarse refrigerados al laboratorio lo antes posible y en recipientes estériles. Las biopsias deben seccionarse en dos partes, una se coloca en un recipiente estéril con solución salina isotónica y la otra en solución al 10 % de formol en buffer de pH 7.2 para histopatología. El examen microscópico de los materiales no fijados en formol se lleva a cabo en extendidos finos teñidos con Giemsa o Wright y con lente de inmersión (100 X). Esta tinción también puede emplearse para examinar la capa de glóbulos blancos en una muestra de sangre heparinizada y centrifugada. En las formas diseminadas agudas, los resultados suelen ser positivos. Para el estudio de los cortes histopatológicos se prefiere la tinción de Grocott con metenamina de plata o la de PAS.

Los cultivos se llevan a cabo en medios de Sabouraud con glucosa o miel, agar-papa glucosado y sangre, se agregan antibióticos y se los incuba a 28° C y 37° C. Para los cultivos de materiales muy contaminados, como las secreciones bronquiales o el esputo, se prefiere el agar-extracto de levadura sin glucosa, con el agregado de hidróxido de amonio para descontaminar la muestra. La incubación se hace a 28° C.

Los hemocultivos se realizan con la técnica de lisis-centrifugación, utilizando sangre venosa anticoagulada con polianetol-sulfonato de sodio al 0.4 % y solución de saponina al 5 %. Dan resultados positivos en más del 80 % de las histoplasmosis asociadas con la enfermedad por HIV.

El estudio de la médula ósea, no es un examen rutinario, pero presta gran utilidad en las formas infantiles y en los pacientes con formas diseminadas agudas o subagudas de histoplasmosis que presentan tricitemia. En estos casos, el rendimiento de esta muestra clínica suelen ser superior al 90 %. En las formas infantiles de histoplasmosis resulta el material clínico más apropiado.

La inoculación a animales de laboratorio, en especial al ratón, es una práctica realiza-

da con menos frecuencia en la actualidad. Se reconoce que es el procedimiento más sensible para el aislamiento de *H. capsulatum*. Sin embargo, los resultados sólo están disponibles después de 30 a 45 días, por lo que su utilidad se circunscribe a las formas pulmonares crónicas cavitarias, en las que el aislamiento del agente causal es difícil y el lapso de tiempo necesario para la obtención del resultado no es tan crítico como en las formas diseminadas.

Pruebas inmunológicas

La reacción cutánea con histoplasmina al 1/100 se torna positiva 7 a 10 días después del contacto infectante y permanece como tal durante años; por lo tanto, una respuesta positiva indica infección presente o pasada. Debido a estas características las pruebas cutáneas tienen valor diagnóstico limitado, pero tienen gran utilidad para las encuestas epidemiológicas, ya que permiten delimitar las áreas endémicas y el porcentaje de positividad de estas reacciones se correlacionan con el grado de endemidad de la zona. Esta prueba da resultado negativo en las formas progresivas graves, lo que pone en evidencia la falla de la inmunidad celular. La reacción cutánea puede hacer que las pruebas serológicas den resultado positivo, lo que hace más difícil su interpretación; por lo tanto, no es aconsejable repetir las.

Las pruebas de inmunodifusión en gel de agar, de contraelectroforesis en agarosa y de fijación de complemento, con histoplasmina o con antígenos de la fase levaduriforme de *H. capsulatum*, dan resultado positivo a partir de las 2 a 6 semanas después de la infección. La inmunodifusión con histoplasmina es la reacción serológica más específica; la aparición de la banda H significa histoplasmosis activa, en tanto que la banda M puede aparecer como consecuencia de una infección pasada o de haberse efectuado intradermoreacciones. La contraelectroforesis es algo más sensible e igualmente específica. La reacción de fijación de complemento puede cuantificar el tenor de anticuerpos séricos; el título de estos últimos se relaciona con la gravedad de la enfermedad y suele descender cuando el tratamiento específico produce la mejoría clínica. Esta prueba carece de especificidad y da reacciones cruzadas con *P. brasiliensis*, *C. immitis* y *B. dermatitidis*. Estas reacciones serológicas son negativas en 70 % de los casos asociados con enfermedad avanzada

por HIV y también suelen dar resultados negativos en las formas diseminadas agudas debido a su rápida evolución.

Los equipos para la búsqueda de antígeno glucomano de *H.capsulatum* sólo están disponibles en EE.UU., se utilizan en el diagnóstico de las formas diseminadas agudas, se realiza por técnicas ELISA o radioinmunoensayo, sus resultados no son totalmente específicos.

Tratamiento

Las formas pulmonares agudas sólo requieren tratamiento sintomático. Sólo ante infecciones graves o en pacientes con causas de inmunodepresión se indica tratamiento antifúngico con itraconazol o anfotericina B por un lapso de 3 meses. En la histoplasmosis pulmonar crónica y en la diseminada crónica, el itraconazol - 100 ó 200 mg/día durante 6 meses- es el tratamiento de elección. La anfotericina B se considera de segunda elección en estos casos, debido a su mayor toxicidad y a la necesidad de internar al paciente para administrarla por vía intravenosa. La dosis media es de 0.7 mg/kg/día y la dosis total, de 35 a 40 mg/kg. El tratamiento suele iniciarse con dosis de 0.2/kg/día, que se aumentan gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria antes citada.

Las formas diseminadas subagudas asociadas con la enfermedad por HIV también pueden tratarse con itraconazol, durante los 3 primeros días se administran 600 mg/día divididos en dos tomas después de las comidas, luego se continúa con 400 mg/día hasta la remisión clínica, tras la cual se indica profilaxis secundaria con 200 mg/día, hasta que el paciente presente dos recuentos de células CD4-positivas > a 180/μL como consecuencia del tratamiento antirretroviral. La anfotericina B se reserva para los casos más graves, los niños y para pacientes con alteraciones digestivas, como vómitos o diarrea, que dificultan la absorción del itraconazol, también para quienes requieran tratamiento antituberculoso simultáneo o para los casos con compromiso meningoencefálico.

Es necesario el tratamiento quirúrgico de algunas cavidades pulmonares, del histoplasmosis, de la fibrosis o la adenopatía mediastínica compresiva, y de la estenosis laríngea o traqueal. Antes y después de los actos quirúrgicos se requiere un tratamiento antifúngico eficaz.

Otras drogas antifúngicas tienen menor eficacia que las dos antes citadas. El ketoconazol fue durante mucho tiempo la droga de elección en las formas diseminadas crónicas, pero su eficacia es menor que la del itraconazol y presenta mayor frecuencia de efectos colaterales. La dosis diaria requerida es de 400 mg y suele indicarse por lapsos de 9 a 12 meses. El fluconazol es poco eficaz en la histoplasmosis, se ha empleado en dosis diarias muy elevadas de 800 a 1200 mg, se lo indica como tratamiento de consolidación en las meningitis crónicas. Antes de la aparición de los compuestos azólicos, en Sudamérica se usaba con éxito los compuestos sulfamídicos, actualmente, su indicación es excepcional.

Debido a la alta eficacia de la anfotericina B y el itraconazol son muy raras las oportunidades en que es necesario indicar anfotericina B liposomal u otro tipo de anfotericina B unida a lípidos. Sin embargo, esta situación puede plantearse en casos diseminados agudos, con falla renal o en formas meningoencefálicas que no toleren o no respondan a la anfotericina B desoxicolato. La dosis diaria es de 3 a 5 mg/kg/día, su tolerancia es buena.

De los nuevos antifúngicos el posaconazol ha probado ser activo en casos que toleraron o no respondieron a los tratamientos habituales, es bien tolerado, se lo administra por vía oral a razón de 800 mg/día. Su precio es muy elevado.

Pronóstico y profilaxis

Como fue señalado la respuesta de la histoplasmosis a los tratamientos actuales suele ser muy buena, lo que mejora el pronóstico. Sin embargo, las formas infantiles, las diseminadas agudas asociadas al SIDA o a otras causas de inmunodepresión grave, los pacientes con compromiso suprarrenal suelen tener una evolución desfavorable e inclusive llegar al óbito.

Hay que evitar la penetración en cuevas o grutas habitadas por murciélagos, la remoción de tierra en sitios contaminados con heces de aves de corral o pájaros y no llevar a cabo el trabajo de laboratorio con cultivos de fase micelial sin una protección respiratoria adecuada. Actualmente este trabajo sólo debe realizarse en cabinas de cultivo con flujo laminar. Las personas que reciben tratamientos con corticosteroides o antibióticos no deben concurrir a esos lugares. Para descontaminar el suelo se emplean aerosoles de formol al 3 %. No existe vacuna preventiva.

La profilaxis antifúngica secundaria también se indica en pacientes sometidos a tratamientos inmunodepresores como corticosteroides, azatioprina, inhibidores del TNF- α ,

etc. Se emplea el itraconazol en las mismas dosis que para los enfermos de sida, pero la duración del tratamiento no está bien establecida.

DERMATOFITOSIS

Alicia Arechavala, Yessenia Acosta Mosquera ■

Se conocen con el nombre de micosis superficiales a un conjunto de afecciones de la piel, mucosas y anexos cutáneos ocasionadas por diversas especies fúngicas capaces de invadir el estrato córneo. Se considera que aproximadamente el 20% de la población mundial padece alguna de estas infecciones. Una elevada proporción de estas micosis son producidas por un grupo de hongos queratinófilos denominados dermatofitos. Estos microorganismos atacan la capa córnea de la piel y sus faneras, ocasionando las dermatofitias o dermatofitosis en el hombre y los animales.

Etiología

Los dermatofitos son un grupo relacionado de hongos que tienen la capacidad de degradar la queratina (queratinófilos) y colonizar e invadir la piel, el pelo y las uñas. Taxonómicamente se ubican en la División Ascomycota, estos hongos pertenecen a familia Arthrodermataceae (Orden Onygenales) y sus integrantes se encuentran dentro del género *Arthroderma*. En su estado anamorfo (mitospórico o asexual) se agrupan en 3 géneros: *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*. Mediante técnicas de identificación molecular se ha visto que algunos biotipos por sus características morfológicas y forma de infección corresponden en realidad a complejos de especies. De acuerdo con su hábitat se los clasifica en geófilos, zoófilos y antropófilos lo que tiene implicancia epidemiológica.

La identificación de los agentes causales de dermatofitias se basa en el aspecto macro (color, aspecto, presencia de pigmento difusible, etc.) y micromorfológico de las colonias teniendo en cuenta la descripción de la fase anamorfa (en especial las características de las esporas asexuadas llamadas conidios). En los últimos años algunos de ellos han cambiado su ubicación taxonómica de acuerdo con los conocimientos moleculares. Se han descrito cerca de 40 especies de dermatofitos, pero es menor el número de aquellas consideradas patógenas para el hombre.

A continuación se describen las especies más frecuentes.

Género *Epidermophyton*: *Epidermophyton floccosum*. Es la única especie patógena de este género, tiene distribución universal. Es un hongo antropófilo y no se conoce su fase sexuada. Habitualmente ataca piel lampiña (especialmente en los pliegues) y muy raramente uñas. Las colonias tienen aspecto aterciopelado o pulverulento a ligeramente veloso, con numerosos surcos radiados, de color amarillo verdoso y menos frecuentemente pueden ser blancas. Por el reverso las colonias son amarillentas con un centro ocre. Su crecimiento es lento y se pleomorfizan fácilmente microscópicamente solo presenta macroconidios claviformes con extremo distal romo, de 10-40 x 6-12 μm , de paredes lisas y delgadas, con 1-4 tabiques transversales y se producen habitualmente en grupos de 2-3. En los cultivos más viejos suelen verse clamidoconidios y arthroconidios. No tiene requerimientos nutritivos especiales.



■ Cultivos de *Epidermophyton floccosum*.

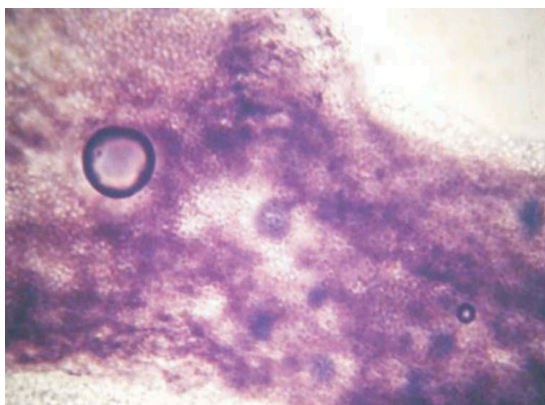
Género *Microsporum*

***Microsporum audouinii*:** Es una especie antropofílica relacionada con *Microsporum canis*, de distribución universal, en la actualidad ha disminuido muchísimo el número de infecciones por este hongo. Produce generalmente tiñas de cuero cabelludo. El aspecto macroscópico de las colonias son planas con borde radiado, de color blanquecino a grisáceo y con pigmento rojo salmón por el reverso. Microscópicamente los macroconidios son escasos de paredes ligeramente equinuladas, gruesas, de forma irregular y con constricciones en la parte media y de tamaño variable (30-80 x 8-14 μm), los microconidios también son escasos claviformes u ovoidales. No produce perforación del pelo in vitro ni crece bien en agar-arroz, la prueba de la ureasa es variable y no tiene requerimientos nutritivos especiales.

***Microsporium canis*:** En un dermatofito zoófilo de distribución geográfica universal, cuya fase sexuada se denomina *Arthroderma otae*. Sus colonias son de crecimiento rápido con micelio aéreo blanco o amarillento, ligeramente pulverulentas o algodonosas y con bordes radiados. Presenta pigmento amarillo-ocre intenso por el reverso. Microscópicamente presenta macroconidios fusiformes (35-110 μm x 12-25 μm) de paredes gruesas y rugosas con 6-12 tabiques transversales, a veces agrupados; además presenta microconidios piriformes sésiles que nacen en hifas indiferenciadas. También muestra hifas en raqueta, cuerpos nodulares y clamidoconidios. No tiene requerimientos nutritivos especiales, produce órganos perforadores y es inoculable al cobayo. Produce lesiones en gatos, perros y monos y ocasionalmente en otros animales, también puede colonizar la piel de estos animales que actúan como portadores asintomáticos.



■ Cultivo, pelo parasitado y macroconideas de *Microsporium canis*.



■ Pelo con esporos en posición ectotrix: *M. canis*.

***Microsporium gypseum*:** Es una especie geófila, su forma sexuada corresponde a *Arthroderma gypseum*. Las colonias son granuladas o pulverulentas, de color ante o pardo claro de crecimiento rápido. Pleomorfa fácilmente. Puede producir pigmento amarillento o rojizo por el reverso. Su

micromorfología se caracteriza por la presencia de macroconidios abundantes, elípticos (25-60 μm x 8-15 μm), de paredes finas y rugosas con 3 a 8 septos transversales. Los microconidios son claviformes y de paredes lisas no muy abundantes. Origina órganos perforadores así como tiña experimental en el cobayo, produce ureasa y no tiene requerimientos nutritivos.

***Microsporium fulvum*:** Es un dermatofito geófilo que produce infecciones en el hombre y los animales raramente, es muy similar a *M. gypseum*. Su fase sexuada corresponde a *Arthroderma fulva*. Las colonias son planas, con aspecto pulverulento a granuloso, de color beige a rosa y con reverso rojo intenso. Microscópicamente presenta macroconidios fusiformes, equinulados, con 4-6 tabiques y que miden 25-60 x 7-12 μm ; los microconidios habitualmente son sésiles, puede presentar hifas espiraladas. Es ureasa positivo, produce órganos perforadores y no tiene requerimientos nutritivos especiales.

***Microsporium nanum*:** Es una especie zoófila, que afecta principalmente a porcinos (lesiones en las orejas; tiene distribución universal. Su fase perfecta es *Arthroderma obtusum*. Es de rápido crecimiento y las colonias son algodonosas o pulverulentas blanquecinas con centro pardusco, con surcos radiales y de color rojo-pardo por el reverso. Microscópicamente presenta macroconidios bicelulares, de paredes delgadas, ligeramente rugosas, ovoides a piriformes (10-18 x 5-7,5 μm) con una cicatriz basal plana, los microconidios son sésiles, claviformes y nacen de hifas indiferenciadas. Es ureasa positivo, produce órganos perforadores y no tiene requerimientos nutritivos especiales.

Género Trichophyton

***Trichophyton rubrum*:** Es antropófilo y se desconoce su fase sexuada. Su distribución geográfica es universal y es el agente causal más frecuente de dermatofitosis, especialmente de las onicomicosis de los pies. Es un complejo de especies, que incluye a *Trichophyton violaceum* y *T. rubrum* que experimentarían un tipo de reproducción clonal. Tiene aspecto veloso o algodonoso blanco con pigmento rojo vinoso por el reverso y menos frecuentemente amarillento o pardo, es de crecimiento lento. Su aspecto microscópico se caracteriza generalmente por presentar escasos microconidios con forma de clava (forma de lágrima), sésiles y en las formas más aterciopeladas presenta macroconidios delgados de paredes lisas y finas con forma de lápiz y varios tabiques transversales y con ten-

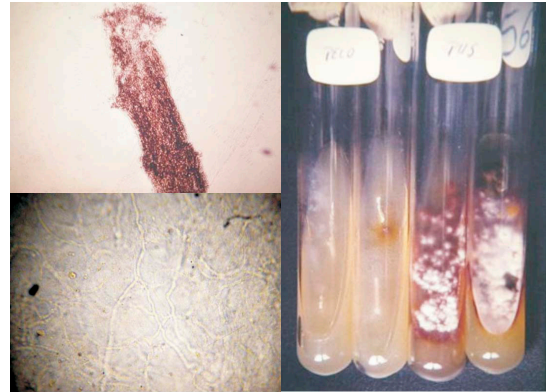
dencia a desarticularse. No tiene requerimientos nutritivos, no produce órganos perforadores, es ureasa negativos y no es capaz de producir tiña experimental. *Trichophyton raubitschekii*, que es una especie antigua, ureasa positiva y con características epidemiológicas diferentes, se considera como sinónimo de *T. rubrum*. *Trichophyton soudanense*, endémica de África y que habitualmente produce tiñas de cuero cabelludo en jóvenes, también corresponde a la misma especie.

***Trichophyton mentagrophytes*:** Es una especie zoófila, sus colonias son blancas o ligeramente amarillentas, habitualmente de aspecto granuloso. Puede presentar distintos pigmentos por el reverso que van desde el amarillo ocre hasta el rojo vinoso o ninguno. Presenta abundantes microconidios globulosos agrupados en racimos o a lo largo de las hifas y macroconidios en forma de cigarro o lápiz de paredes lisas y finas y con varios tabiques transversales (3-8 células). Frecuentemente se ven hifas espirales y ocasionalmente clamidoconidios. Es ureasa positivo, puede perforar el pelo in vitro y ocasiona tiña experimental, produce tiñas en cojones y favus en ratones y camellos.

***Trichophyton interdigitale*:** Es una especie heterogénea que presenta cepas antropófilas y zoófilas. Estas últimas son indistinguibles fenotípicamente de las que antiguamente eran las variedades *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* y *T. mentagrophytes* var. *granulosum*. Su fase sexuada pertenece al complejo *Arthroderma vanbreuseghemii*. Las colonias son vellosas blancas con un borde amarillento más anaranjado por el reverso. Presenta microconidios esféricos o ligeramente claviformes a los lados de las hifas, los macroconidios son escasos. Pueden verse cuerpos nodulares (var. *nodulare*). Produce órganos perforadores y es ureasa positivo, estas características permiten diferenciarlo de *T. rubrum*. No tiene requerimientos nutritivos especiales.

***Trichophyton tonsurans*:** Es un dermatofito antropófilo, cuya fase sexuada corresponde al complejo *Arthroderma vanbreuseghemii*. Presenta colonias bastante variadas en general de color blanco grisáceo, algunas pueden ser amarillentas y pueden presentar un centro oliva pálido, su aspecto es pulverulento o agamuzado, cerebriforme, plana o plegada. La morfología microscópica muestra abundantes microconidios de tamaños variables claviformes a cilíndricos en grupos o sésiles a los lados de las hifas, células en forma de balón, los macroconidios también son cilíndricos, con 2-6 células, en forma de cigarro y también

muy variables y de paredes gruesas; se ven clamidosporas terminales que intercalares, micelio en raqueta y artroconidios. *T. tonsurans* requiere tiamina para su crecimiento. No producen órganos perforadores.



■ Pelo parasitado, escama con micelio y cultivos de *T. tonsurans*

***Trichophyton equinum*:** Es una especie zoófila cuya fase sexuada también pertenece a *A. vanbreuseghemii*. Produce tiñas en equinos. Las colonias son planas, aterciopeladas, de color blanco amarillento y eventualmente pueden tornarse rojizas, pueden tener surcos y un borde muy marcado. El reverso es amarillo. Los macroconidios son finos, con varios tabiques y con forma de cigarro y los microconidios piriformes son sésiles y se ubican a lo largo de las hifas indiferenciadas.

***Trichophyton verrucosum*:** Es zoófilo y se asocia con infecciones de ganado vacuno, tiene distribución universal. Las colonias son de crecimiento muy lento de aspecto céreo, lampiñas, con el tiempo se tornan aterciopeladas, plegadas y de color blanco grisáceo; el reverso suele ser crema o salmón. Su temperatura óptima de crecimiento es 37°C y lo hace mejor en medios enriquecidos con tiamina e inositol. Microscópicamente presenta hifas tortuosas ramificadas en asta de venado similares a las de *T. schoenleinii*, con escasa esporulación. Cuando se ven, los macroconidios (4-7 células) son alargados en forma de chaucha de paredes finas y lisas y los microconidios son piriformes u ovoides. Frecuentemente se observan clamidosporas, muchas veces en cadena. Es ureasa negativo y no perfora pelo in vitro.

***Trichophyton violaceum*:** Es una especie antropófila más frecuente en Europa del Este, Norte de África, América Central e íntimamente relacionada con *T. rubrum*. Su aspecto es céreo y las colonias suelen ser plegadas y presenta habitualmente un pigmento púrpura o violeta con reverso de pardusco a púrpura. En esta especie se incluyen ac-

tualmente a, *Trichophyton gourvilii* y *Trichophyton yaoundei*. Presenta hifas ligeramente distorsionadas y divididas en artroconidios, también puede haber ramificaciones reflexivas. La fructificación suele ser escasa y los macroconidios son muy raros en tanto que los microconidios son piriformes u ovoides. No produce órganos perforadores.

***Trichophyton schoenleinii*:** Es una especie antropófila de crecimiento bastante lento, inicialmente cérea y con el tiempo aterciopelada, de aspecto cerebriforme y con surcos, blanco-grisácea a crema y con bordes festoneados en ocasiones. No posee pigmento por el reverso. Habitualmente no se observan ni macro ni microconidios, se observan hifas con aspecto de asta de venado, ramificadas y con extremos dilatados (candelabros fávicos), también se observan clamidoconidios. No produce órganos perforadores.

Ecología y epidemiología

Como ya fue mencionado los dermatofitos tienen hábitat y huéspedes preferenciales de acuerdo con los cuales se los divide en geófilos, zoófilos o antropófilos. El suelo sería el hábitat primitivo de los dermatofitos patógenos, en general allí encuentran material queratinizado como pelos, plumas, garras, cuernos, escamas, etc. que usan como sustrato, desde allí pueden infectar a los animales y al hombre e inclusive pueden producirse epidemias a partir de suelos altamente contaminados. Entre las especies geófilas que producen infección en el humano con mayor frecuencia se encuentra *M. gypseum*.

Los hongos queratinófilos zoófilos han evolucionado para pasar del suelo a parasitar animales, que pueden ser portadores aparentemente sanos de estos microorganismos. La infección humana se produce por contacto directo con estos animales, en especial cuando se trata de mascotas, o con sus fomites, las lesiones suelen ser inflamatorias al igual que la producida por los agentes geófilos y tienen mayor tendencia a la cura espontánea. Los dermatofitos más frecuentes dentro de este grupo son: *M. canis*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*.

Las especies antropófilas han evolucionado aún más a partir de especies zoófilas, colonizan la capa queratinizada de la piel humana y pueden transmitirse indirectamente a través de sus fomites o inclusive por aerosolización de artroconidios en el aire y más raramente por contacto directo hombre-hombre. La transformación de especies geófilas hacia especies antropófilas conlleva algunos cambios morfológicos como una disminución

en la esporulación asexual, así como la pérdida de la fase sexual. Las colonias geófilas o zoófilas suelen ser granulosas o pulverulentas y con mayor tendencia a pleomorfizarse con el tiempo, en tanto las colonias antropófilas suelen ser vellosas o céreas y con escasa fructificación, además producen lesiones más crónicas y con menor tendencia a la curación espontánea.

Desde el punto de vista epidemiológico es importante tener en cuenta a aquellas especies que pueden producir microepidemias o que permanezcan durante largo tiempo en lesiones subclínicas o inaparentes como *T. tonsurans*.

La distribución geográfica de estos hongos ha ido variando especialmente a través de las corrientes migratorias, condiciones socioeconómicas, hábitos y posibilidades de viajes. Muchas especies son cosmopolitas: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *E. floccosum*, *M. canis*, *M. gypseum*. Algunas especies como *M. audouinii* ha sido desplazada como agente de tiña ectothrix en niños de Europa por *M. canis*, a su vez lo inverso ha sucedido en Estados Unidos y Canadá en Norteamérica en la primera mitad del siglo 20 y luego *T. tonsurans* reemplazó al anterior por su ingreso desde México y el Caribe. Otros dermatofitos aún se encuentran en áreas geográficas definidas y afectan a poblaciones determinadas como sucede con *T. concentricum* (agente de la tinea imbricata) en zonas de Oceanía, Asia y América Latina.

Patogenia

Los dermatofitos solamente comprometen el estrato córneo de la piel y habitualmente no pueden penetrar más profundamente a regiones irrigadas donde existen factores séricos inhibitorios del desarrollo de estos hongos, tales como la transferrina. Estos microorganismos se transmiten a través de los artroconidios que se depositan en la piel y requieren de algún pequeño traumatismo o abrasión para poder colonizar y llegar a invadir. Se han hecho diversos estudios acerca de los mecanismos patogénicos y factores de virulencia de estos patógenos. Se sabe que producen numerosas enzimas proteolíticas extracelulares (queratinasas, colagenasas, etc.) que son capaces de promover la inflamación e inducir acantolisis de la epidermis. Por otra parte algunos aminoácidos y carbohidratos actúan como factores externos que afectan la producción de dichas enzimas y la formación de artroconidios que se observan en caso de parasitación activa.

Entre los factores favorecedores locales de estas infecciones debe tenerse en cuenta la alteración de los ácidos grasos de la piel, variaciones de pH, la maceración, humedad, velocidad de recambio de la capa córnea, etc. Por otra parte la inmunodepresión por distintas causas (HIV, trasplantes, enfermedades oncohematológicas, colagenopatías, síndrome metabólico, etc.) favorece la aparición de lesiones poco inflamatorias y muy extensas y raramente nódulos subcutáneos o formas diseminadas.

Formas clínicas

Las dermatofitosis pueden clasificarse según el tipo de agente causal en epidermoficias, microsporias y tricoficias. *E. floccosum* solamente ataca piel lampiña, los hongos de género *Microsporum* comprometen habitualmente pelo y piel glabra en tanto que los dermatofitos del género *Trichophyton* son panqueratófilos y pueden atacar piel, pelos y uñas.

Si bien es posible encontrar lesiones en diferentes partes del cuerpo, habitualmente la lesión se produce por inoculación local. Estas lesiones genéricamente se denominan tinea y habitualmente presentan un desarrollo centrífugo con bordes más inflamatorios y tendencia a la curación central.

1. Dermatoficias que comprometen el pelo y folículos pilosos.

a. Tiñas de cuero cabelludo (Tinea capitis).

Tiña microspórica: Se produce principalmente en niños desde menores de 1 año hasta los 8-10 años y es más frecuente en varones. Comienza como una placa eritemato-escamosa de la epidermis que luego invade el cabello. Los pelos afectados pierden su consistencia y luego se quiebran a 4-5 mm del ostium folicular y quedan así áreas de tonsura (no más de 3 ó 4) de 3-4 cm de diámetro y sin pelos sanos en su interior, cubiertas de escamas grisáceas y los pelos afectados pueden extraerse fácilmente sin producir dolor. Esta afección tiene tendencia a la remisión al llegar la pubertad. Raramente se produce en adulto aunque hay casos descritos en pacientes con inmunocompromiso grave y en mujeres con alteraciones hormonales y agenesia de las glándulas sebáceas.

El agente causal más frecuente en Sudamérica es *M. canis* que habitualmente es transmitido por gatos y perros de corta edad. En Europa era oca-

sionada por *M. audouinii* pero en la actualidad este dermatofito ha sido reemplazado por *M. canis*. Los diagnósticos diferenciales son la falsa tiña amiantácea, la alopecia areata o alopecias cicatrizales.

En ocasiones *M. canis* y *M. gypseum* pueden provocar lesiones sumamente inflamatorias y supurativas denominadas querion. La lesión es sobrelevada y drena pus por los orificios foliculares, puede haber adenomegalia de ganglios occipitales y aún febrícula. También pueden presentarse lesiones secundarias por hipersensibilidad (microsporides). Tiende a la remisión espontánea pero suele dejar alopecia residual. Se han comprobado casos de seudomicetoma (lesión profunda, indurada, que cursa con trayectos fistulosos por los que drenan seudogranos) en cuero cabelludo por *M. canis* y más raramente por otras especies de *Microsporum*.



■ Kerion causado por *M. gypseum*.

Tiña tricofítica. Pueden diferenciarse dos tipos de infección, por un lado las ocasionadas por *Trichophyton* zoófilos que producen una invasión ectothrix (el dermatofito se ubica entre la epidermicula y el tallo del pelo) y los antropófilos que atacan el tallo piloso (pelo endothrix). En el primer caso las lesiones son similares a las de la tiña microspórica supurativa (querion) y los agentes causales más frecuentes son *T. mentagrophytes* y *T. verrucosum*. Por su parte las tiñas endothrix producen placas donde quedan mezclados pelos enfermos con pelos sanos. Las placas son eritemato-escamosas y descamativas, los pelos invadidos están cortados a nivel de su emergencia y quedan en un tapón hiperqueratósico (tiña de puntos negros). Los hongos causales son el *T. tonsurans* que produce múltiples placas pequeñas y el *T. violaceum* con placas que simulan los escudetes fávicos. Estas lesiones son poco inflamatorias y habitualmente no se produce la remisión espontánea.

La tiña fávica es producida por el *T. schoenleinii*, además del cuero cabelludo puede atacar piel

lampiña y uñas y se prolonga hasta la edad adulta. Es mucho más frecuente en Medio Oriente y sudeste de Europa. Suele asociarse con condiciones de escasa higiene, hacinamiento y desnutrición. La lesión elemental es el escudete fávico (botón amarillento en el osteum folicular) que comienza como una placa eritematosa perifolicular, que se transforma en pústula, va creciendo y finalmente termina como una lesión escamo costrosa que queda adherida por los bordes y se rompe en el centro; las placas se extienden, confluyen y quedan como una zona costrosa, amarillenta y maloliente. Los pelos son largos, despulidos, se hienden longitudinalmente. Esta tiña deja alopecia residual, no tiene remisión espontánea.

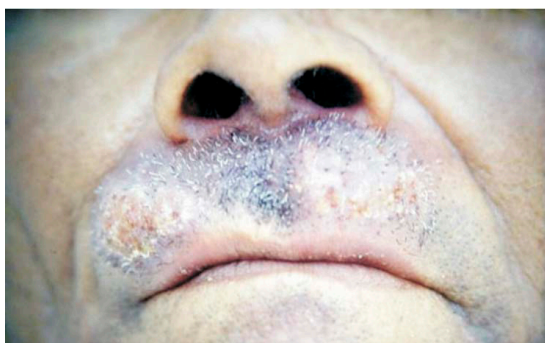


■ Tiña de la cabeza causada por *T. violaceum*.

Hay presentaciones no típicas que corresponden a formas abortivas de favus y que pueden ser similares a la dermatitis seborreica (favus pitiroide), el favus impetiginoso que simula el impétigo y el favus papiroide que se presenta como costras grisáceas y más delgadas.

Otros dermatofitos como *T. violaceum*, *T. mentagrophytes* Var. *quinckeanum*, *M. gypseum* o *T. gallinae* pueden producir lesiones similares a la tiña fávica.

b. Tricoficias de bigote y barba (tinea barbae).



■ Tiña del bigote por *T. mentagrophytes*.

Algunos dermatofitos zoófilos tales como *T. verrucosum* o *T. mentagrophytes*, producen lesiones supurativas y pustulosas similares al querion, en la zona de la barba. Afecta más frecuentemente a trabajadores rurales. En ocasiones las lesiones pueden ser moderadas, a veces eritematosas y descamativas.

c. Tricoficia folicular de miembros inferiores.

Se presenta habitualmente en la cara anterior de la pierna de mujeres que se afeitan o depilan (granuloma tricofítico de Majocchi), se producen perifoliculitis con formación de nódulos y supuración en la parte central. La evolución suele ser crónica y es causada por *T. rubrum*.

Estas lesiones que pueden corresponder a pápulas, nódulos o placas ubicadas en zonas que se traumatizan con facilidad también pueden ser ocasionadas por otros dermatofitos (*T. mentagrophytes*, *T. violaceum*, *M. gypseum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*) y aún hongos filamentosos como *Aspergillus* y *Phoma*. Además del examen micológico debe confirmarse esta afección por el estudio histopatológico que demuestra inflamación granulomatosa perifolicular.

2. Dermatoficias de piel lampiña

a. Lesiones en el cuerpo (tinea corporis).



■ Lesiones por *T. tonsurans* (axila) y *M. canis* (niña).

A diferencia de las lesiones de cuero cabelludo, las microsporias de piel glabra se producen de igual modo en niños y en adultos, en especial mujeres. Clínicamente aparecen como placas bien delimitadas, de diámetro variable, con bordes vesículo papulosos y eritematosos. Suelen observarse uno o dos arcos concéntricos con aspecto de escarpela. Se localizan preferentemente en las zonas descubiertas del cuerpo donde contactan con los animales infectados, parte superior del cuerpo como cara, tronco, brazos, axilas, cuello.

Las lesiones producidas por *M. gypseum* suelen ser muy inflamatorias y supurativas (querion).

Las tricoficias, por su parte, se localizan en las zonas descubiertas de las extremidades superiores, los grandes y los pequeños pliegues. Clínicamente pueden distinguirse una forma vesículo-escamosa que se caracteriza por lesiones muy poco inflamatorias, con escamas acompañadas de eritema y microvesículas. Las placas suelen confluir para formar placas más extensas de evolución crónica y sin tendencia a la curación espontánea. No producen adenopatías ni reacciones secundarias. Los agentes causales son *Trichophyton antropófilo* en especial *T. rubrum*. Esta forma clínica puede verse en enfermos inmunocomprometidos y en esos casos las lesiones suelen ser muy extensas y no siempre presentan bordes bien limitados.

Dentro de la tinea corporis se incluye un tipo especial que es la tinea imbricata o Tokelau, que se produce solamente en regiones de clima tropical en América Central, Brasil, Asia y Oceanía; los pacientes tienen una predisposición genética y pertenecen a comunidades rurales y aisladas de esas áreas. Las lesiones son escamosas, extensas y forman arcos concéntricos con un aspecto muy característico, la evolución es crónica y por lo general son asintomáticas. El agente causal es un dermatofito antropófilo denominado *Trichophyton concentricum*.

T. schoenleinii también puede producir lesiones en piel lampiña, que son placas escamosas con escamocostras amarillentas, elevadas en forma de cazoleta a nivel de los folículos pilosos. La transmisión se produce de persona a persona y se propaga dentro del grupo familiar o en hogares para indigentes.

Entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse al eccema de contacto, el granuloma anular, la psoriasis, la pitiriasis rosada, el eccema numular.

b. Lesiones de pliegue inguinal (tinea cruris)

Los agentes más frecuentes son *T. rubrum* y *E. floccosum*. Se presenta en la cara interna de los muslos y comienza como una placa eritemato-escamo-vesiculosa que crece excéntricamente. Cuando es producida por *E. floccosum* (eccema marginado de Hebra) los bordes suelen estar bien definidos, son continuos y con microvesículas, descaman abundantemente y pueden provo-

car prurito y ardor. Afecta ambos muslos y suele extenderse a la región perineal. *T. rubrum* ocasiona lesiones con bordes discontinuos con zonas vesiculosas separadas entre sí por piel sana, las placas son eritematosas y pueden alcanzar grandes dimensiones. Generalmente se extiende a los glúteos, parte media de muslos y zona suprapúbica. Tiene mayor tendencia a la cronicidad. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con el intertrigo candidiásico, el eritrasma, la psoriasis invertida, etc. Es más frecuente en hombres que en mujeres.

c. Lesiones de la cara (tinea faciei).

Son afecciones de la piel lampiña de la cara de niños y adultos de ambos sexos. Las lesiones son similares a las de la tinea corporis aunque a veces simulan una rosácea, dermatitis seborreica, folliculitis o impétigo. Suele ser producida por *T. rubrum*, *M. canis* y *T. mentagrophytes*. En esta localización muchas veces se observa la denominada tiña incógnita debido a que las lesiones se presentan muy alteradas por tratamientos locales previos especialmente con corticoides, ya que suelen confundirse con eccema de contacto o eccemátide figurada.

d. Lesiones de pies y manos



□ Tiña de la mano causada por *T. rubrum*.

La tinea pedis es la más frecuente y afecta generalmente los dos últimos espacios interdigitales (intertrigo interdigital), puede extenderse a otros espacios, al pliegue dígito-plantar, la planta, los bordes laterales y los talones cuando se cronifica. Las lesiones son descamativas, pruriginosas y fisuradas, suelen infectarse secundariamente con bacterias y este eccema microbiano puede llegar a comprometer el dorso del pie. Los cuadros subagudos (forma vesículo-ampollar) producidos por *T. interdigitale* son inflamatorios y se observan en individuos con hiperhidrosis, son frecuentes

las lesiones segundas (ides) en las manos. Las lesiones son descamativas, eritematosas con presencia de vesículas y ampollas, también pueden infectarse con bacterias por el rasgado o la maceración, que a veces forman costras melicéricas o pústulas. Son pruriginosas y raramente dolorosas, ocasionalmente se observan adenopatías inguinales.

T. rubrum produce lesiones mucho más crónicas, hiperqueratóticas, que afectan planta, bordes laterales y talones (tipo mocasín), uni o bilateral. Suele ser asintomática o ligeramente pruriginosa. La evolución suele ser de años y se extiende hacia las uñas. *E. floccosum* puede atacar espacios interdigitales y plantas.

Las lesiones de manos (tinea manuum) son menos frecuentes y afectan palmas con descamación y a veces vesículas que pueden extenderse a los dedos, similar a las dermatofitides. Habitualmente es crónica y unilateral; en esos casos el paciente suele presentar además tinea pedis bilateral y onicomiosis. Es ocasionada por *T. rubrum*, y con menor frecuencia por *T. interdigitale* y *T. mentagrophytes*. Los dermatofitos geófilos o zoófilos pueden producir lesiones pruriginosas, supurativas e inflamatorias en las manos.

3. Onicomiosis (tinea unguium)

Son lesiones que se producen especialmente en uñas de los pies y menos frecuentemente en las de las manos, son crónicas y afectan fundamentalmente al hallux, suelen ser secundarias a dermatofitias de piel lampiña. El agente más frecuente es *T. rubrum* y en menor proporción *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* y raramente *E. floccosum*. Se conocen distintas formas clínicas:



■ Tiña de la uña blanca superficial.

a. Distal o lateral subungueal.

Es la más común, el ataque comienza por el borde distal y compromete la tabla interna y el lecho subungueal, produce hiperqueratosis, desprendimiento del lecho y puede llegar a ocasionar la distrofia ungueal total. Las uñas suelen estar engrosadas, opacas y presentan color amarillento. No hay inflamación periungueal. Esta forma clínica es más frecuente en las uñas de pies y los agentes causales son los dermatofitos y con menor frecuencia los hongos miceliales no dermatofitos (HMND).

b. Blanca superficial.

Afecta la tabla externa con el aspecto de manchas blancas que se extienden por la superficie de la uña y puede invadir los estratos más profundos, no hay onicolisis. En esta forma clínica los agentes causales pueden ser *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* y HMND como *Fusarium spp.*, *Scopulariopsis spp.*, *Aspergillus terreus*.

c. Leuconiquia proximal profunda.

Se presenta preferentemente en personas inmunocomprometidas. Comienza en la zona de la matriz, se extiende por debajo de la lámina ungueal y compromete el espesor de la uña y se observa como una mancha blanca opaca. Aunque es más frecuente en uñas de pies también se observa en las manos. El agente causal más frecuente es *T. rubrum*. Los HMND pueden producir además lesiones similares con onicomadesis y paroniquia.

d. Endonix.

Corresponde a la invasión superficial y profunda sin onicolisis y sin invadir el lecho subungueal. La uña es opaca y blanca y abarca todo el espesor de la uña. Los dermatofitos que la ocasionan son *T. rubrum* o *T. violaceum*.

e. Distrofia ungueal total.



■ Onicomiosis por *T. rubrum*.

Se denominan así a las lesiones extensas hiperqueratósicas, donde se han alterado todas las estructuras, la tabla ungueal está engrosada, con destrucción de la lámina externa. Es la última etapa de la infección ungueal fúngica.

Como ya se mencionó las onicomiosis pueden ser producidas por hongos filamentosos no dermatofitos (mohos) tales como *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Acremonium*, entre otros y según distintos estudios corresponden del 2 al 20% de las onicomiosis. Muchas son secundarias a distrofias o lesiones ungueales traumáticas o de otro origen. Estas infecciones oportunistas deben ser confirmadas a través de hallazgos reiterados en cultivos puros, presencia de hifas y esporas compatibles en los exámenes directos e inclusive la comprobación histopatológica del compromiso de la tabla ungueal por estos microorganismos.

Las infecciones producidas por *Scytalidium dimidiatum*, *Scytalidium hyalinum* (regiones tropicales) y *Onychocola candidiensis* (de zonas frías) no deben considerarse como oportunistas ya que estos hongos son patógenos primarios queratinofílicos en esas áreas geográficas.

Las onicomiosis por este grupo de hongos son el 50% de los problemas ungueales y deben diferenciarse de las lesiones traumáticas, la psoriasis ungueal, distrofias ungueales, etc.

Diagnóstico

El primer paso para arribar a un diagnóstico correcto es una toma de muestra adecuada. Para ello el paciente debe ser instruido en cuanto a las medidas de higiene, suspensión de todo tipo de tratamientos tópicos durante la semana previa a la realización del examen, tampoco debe usar cremas o polvos cosméticos y en caso de uñas es necesario que no tenga esmalte y recomendar el cepillado reiterado con agua y jabón.

Las muestras de piel glabra deben tomarse de la zona de los bordes de la lesión donde ésta es más activa por raspado con bisturí estéril y las escamas se colocan entre 2 portaobjetos esterilizados o en una placa de Petri estéril. Las muestras de cuero cabelludo, barba o bigote se toman con pinza de depilar extrayendo los pelos enfermos, cuando estos no son visibles se toma material de escamas por raspado con bisturí.

El material de las uñas se hace de la tabla interna en las lesiones distales o laterales subungueales o de la tabla externa en las lesiones superficiales blancas. En caso de lesiones profundas debe rasparse hasta la profundidad de la uña para obtener una muestra adecuada.

Examen directo. Para poder visualizar los filamentos de dermatofitos es imprescindible digerir la queratina con una solución de hidróxido de potasio al 10-40%. Se coloca una pequeña cantidad de escamas en un portaobjetos y luego se agrega una gota del KOH y un cubreobjetos. La preparación se calienta suavemente hasta desprendimiento de burbujas y se enfría rápidamente sobre una superficie de mármol o mosaico. Luego se aplasta la preparación y se examina microscópicamente con objetivo seco fuerte.

Como variantes de este método puede utilizarse el KOH en mezcla con tinta azul-negro permanente (Quink®-Parquer) (coloración de Cohen) que tiñe ligeramente las hifas de dermatofitos mejorando la visualización, también puede utilizarse el negro de clorazol. Otra posibilidad es mezclar el KOH con dimetilsulfóxido, en este caso no es necesario calentar, aunque requiere esperar al menos 15-30 minutos antes de la observación, evita las cristalizaciones y pueden verse aún después de 24 horas si el preparado se mantiene en cámara húmeda. En todos los casos cuando la primera observación es negativa es recomendable dejar la preparación 2-3 horas y repetir la visualización. También puede emplearse el blanco de calcoflúor que se une a los polisacáridos de la pared de los hongos y permite evidenciarlos con un microscopio de fluorescencia, es de utilidad en las lesiones con escasas hifas.

En las muestras de piel y uñas los dermatofitos se presentan como filamentos hialinos, ramificados tabicados y también fraccionados en artrosporas. No es posible diferenciar por su aspecto los distintos géneros.

En los pelos es posible encontrar distintos tipos de invasión, lo que permite distinguir entre infecciones tricofíticas y microspóricas.

Pelo microspórico: se presenta como un mosaico de esporas pequeñas que rodean el tallo del pelo (según Sabouraud con aspecto de varilla engomada y cubierta por arena).

Solamente en el período invasivo es posible ver filamentos fúngicos invadiendo el tallo del pelo.

Pelo tricofítico: la invasión puede ser ectotrix como en la microsporia aunque la distribución es más ordenada en cadenas de esporas pequeñas o más grandes. En estos casos los agentes causales son Trichophyton zoófilos como *T. mentagrophytes* o *T. verrucosum*. Por su parte las especies de Trichophyton antropófilos producen invasión endothrix (dentro del tallo del pelo), como *T. tonsurans*. En el caso de la tiña fávica, los pelos son largos y despulidos y se observan filamentos dentro del tallo del pelo y burbujas de aire características.

Cultivos. Los materiales deben ser sembrados en medio de Sabouraud-miel y lactimel con antibióticos y también en medios con cicloheximida (Mycosel® o similares) que inhibe el desarrollo de mohos. La temperatura óptima de desarrollo es 25°C-28°C, excepto para *T. verrucosum* que crece mejor a 37°C. El tiempo medio de incubación es 12-15 días. Algunos dermatofitos tienen requerimientos nutritivos especiales como tiamina o inositol.

La identificación se realiza mediante el estudio macromorfológico de las colonias (aspecto, color, pigmento) y micromorfológico (macro y microconidios, formaciones especiales, etc). En ocasiones es necesario realizar algunas otras pruebas como requerimientos nutritivos especiales, capacidad de perforar pelos in vitro, o producción de ureasa. La identificación molecular todavía no se utiliza en la práctica diaria.

Inmunidad

Los dermatofitos son capaces de colonizar el estrato cornificado de la piel pero la invasión del tegumento va a depender de factores de virulencia del hongo y de la respuesta inmune del huésped. Una de las características de estos microorganismos es su capacidad de utilizar sustratos queratínicos ya que poseen una serie de enzimas queratolíticas y proteolíticas que le permiten vivir en la piel y los anexos cutáneos. El origen del dermatofito infectante también jugará un rol importante en la respuesta inflamatoria del huésped, ya que los microorganismos geófilos y zoófilos inducen mayor respuesta (tipo Th1), así las lesiones generalmente son agudas e inflamatorias. Esto conlleva una mayor tendencia a la curación espontánea, la prueba

cutánea con tricofitina suele ser positiva. Por su parte los dermatofitos antropófilos, liberan menor cantidad de enzimas y antígenos que puedan desencadenar inflamación (respuesta Th2) y así producen formas crónicas, hiperqueratósicas y con escasa tendencia a la remisión, en estos casos la respuesta de hipersensibilidad retardada a la intradermorreacción con tricofitina suele ser negativa, aunque puede haber respuesta inmediata. Existe una relación inversa entre inflamación y cronicidad.

Entre los mecanismos defensivos debemos considerar a la integridad del revestimiento cutáneo, los ácidos grasos de la piel, la velocidad de recambio de la capa córnea, factores séricos como la transferrina, el sistema de complemento, exposición a la luz ultravioleta, la biota bacteriana normal, la inflamación, proteínas funguicidas de la piel, la inmunidad mediada por células conservada, los mecanismos fagocíticos.

Dentro del sistema de inmunidad cutánea debemos considerar a las células epidérmicas de Langerhans, a los linfocitos T epidérmicos y de los ganglios regionales, a los queratinocitos, a las citoquinas. El primer contacto de estos hongos se produce con los queratinocitos que participan activamente en la inmunidad innata y actúan como barrera física para impedir la colonización por dermatofitos. Las glucoproteínas de la pared celular de los dermatofitos, especialmente glucomananos, se unen a los receptores de manosa y galactosa de los queratinocitos, estas señales estimulan la producción factores solubles pro-inflamatorios como el factor de crecimiento de fibroblastos, TNF, IL8, que atraen leucocitos al foco de infección. Por su parte, las células de Langerhans conjuntamente con las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad presentan los antígenos a los linfocitos CD4+ y dan origen a la respuesta inmune adaptativa.

Es importante el tipo de respuesta inmune que se produce (Th1,/Th2) para la duración y gravedad de estas lesiones. En la respuesta Th1 se producen citoquinas pro inflamatorias como IL2; IL12, INF y TNF, en tanto que la respuesta Th2 es no inflamatoria por la producción de IL4, IL5 e IL10. En pacientes atópicos, además se ha encontrado una mayor predisposición para padecer dermatoficias, en parte podría deberse a que los hongos ambientales alergizantes comparten algunos antígenos con dermatofitos,

por otra parte la IgE que se produce formaría complejos inmunes con los antígenos fúngicos que se unirían a basófilos y mastocitos con liberación de histamina. Esta molécula produciría una respuesta inhibitoria sobre los linfocitos T colaboradores y éstos no producirían las citoquinas necesarias para producir la respuesta inflamatoria.

Se ha podido demostrar la presencia de anticuerpos circulantes aunque no hay correlación entre su concentración la respuesta clínica.

Como ya ha sido mencionado, especialmente en las formas agudas inflamatorias pueden observarse lesiones a distancia deshabitadas conocidas como dermatofitides que desaparecen cuando se elimina el foco primario o cuando se tratan con terapias desensibilizantes.

Tratamiento

Las tiñas pueden tratarse con diversos antifúngicos dependiendo de la localización y de la extensión de las lesiones.

Las lesiones de cuero cabelludo, en especial las tiñas microspóricas responden adecuadamente a los tratamientos con griseofulvina oral en la dosis de 15-25 mg/kg peso diario, durante 3-4 meses. Es conveniente administrarla con alimentos grasos como manteca o chocolate para su mejor absorción. También se aconseja la depilación manual para acelerar la curación. Otras opciones son el uso de itraconazol o terbinafina, esta última droga más eficaz frente a *Trichophyton* y la dosis en la infancia debe ajustarse según el peso del niño y deben administrarse 62,5 mg diarios para los de menos de 25 kg, 125 mg hasta los 40 kg y la dosis de 250 mg para los que pesan más de 40 kg. Para reducir la inflamación en el querion de Celso se indican corticosteroides orales durante 7-10 días.

Las lesiones de piel lampiña pueden tratarse con medicación tópica con derivados azólicos y alaminas, también puede utilizarse el ungüento de Withfield o el alcohol yodado compuesto. Cuando las lesiones son muy extensas puede ser necesario el uso de medicación oral con itraconazol o terbinafina.

Las lesiones ungueales habitualmente requieren tratamientos por vía oral en especial con itraconazol en dosis de 200 mg/día o terbinafina (250 mg/día) administrados en forma

continua durante 3-4 meses para uñas de pies o la mitad de ese lapso para uñas de manos. El itraconazol puede administrarse en forma de pulsos (400 mg en 2 tomas de 200 mg cada una después de las comidas) una semana por mes, se repiten 3-4 veces y luego se espera sin tratamiento para ver la evolución ya que estas medicaciones permanecen acumuladas en el tejido ungueal durante varios meses. Últimamente hay experiencias de tratamientos que combinan ambas drogas en forma secuencial, se indica en primer término 2 pulsos de itraconazol seguido de 1-2 pulsos de terbinafina (500 mg/día), se espera sin tratamiento durante alrededor de 6 meses (ya que estas drogas quedan durante mucho tiempo en la uña) y si es necesario se vuelve a indicar un nuevo pulso de terbinafina. En alrededor del 70% de los casos de onicomiosis se obtienen buenas respuestas terapéuticas con alguno de estos tratamientos, pero puede haber recaídas.

En personas que no pueden recibir estos antifúngicos (interacción con otras drogas, intolerancia, etc.) pueden recibir fluconazol 150- 200 mg dos veces por semana durante 7-8 meses.

Cuando existe una gran hiperqueratosis o en el caso de onixis por hongos no dermatofitos que son más resistentes a los antifúngicos convencionales puede efectuarse el debridamiento químico de la uña con el uso de pomadas con urea. Esto elimina gran parte de la uña infectada y acelera el proceso de curación. El tratamiento de las uñas de mano suele ser de menor duración (6-8 meses) en tanto que se requiere aproximadamente un año para obtener la remisión de las lesiones en las uñas de pies. En la actualidad no existe un tratamiento que cure el 100% de los casos. El uso de lacas con amorolfina o ciclopirox-olamina son útiles para consolidar la cura después de los tratamientos por vía oral.

Prevención

Las medidas preventivas son, en general medidas de higiene, tales como no utilizar medias, calzado, o ropa de otra persona, no compartir ni toallas ni alfombras de baño. Evitar estar descalzo en duchas o vestuarios públicos.

También es importante el uso de ropa cómoda para evitar el roce, cambiar el calzado con frecuencia, utilizar medias de algodón que

absorben la transpiración. También pueden usarse polvos o cremas antifúngicas en los espacios interdigitales como medio de prevención.

También debe considerarse el control de mascotas, especialmente gatitos, cachorros y conejos que pueden transmitir la infección fundamental-

mente a los niños. También debe evitarse el contacto con personas con tiñas de cuero cabelludo, peines, cepillos, etc.

Aunque de baja frecuencia, se han descrito microepidemias nosocomiales, a través de contacto directo o por personal de la salud.

MICETOMAS

Ricardo Negroni ■

Los micetomas son procesos inflamatorios crónicos, de aspecto seudotumoral, que se caracterizan por aumentar de tamaño y deformar la región afectada. Forman nódulos, abscesos, zonas fibrosas de consistencia leñosa y fistulas a través de las cuales drena una secreción purulenta o serosanguinolenta con granos, que son microcolonias del agente causal. Los micetomas no respetan barreras anatómicas e invaden desde la piel hasta los huesos y articulaciones y e incluso las vísceras profundas.

Este concepto es fundamentalmente semiológico y no menciona ningún agente causal en particular. Si esta definición es tomada al pie de la letra, se incluiría a las lesiones causadas por Eubacteriales, tales como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*, habitualmente designadas como botriomicosis o actinofitosis, a las debidas a Actinomicetales anaerobios como *Actinomyces israelii*, que producen la actinomicosis y a las ocasionadas por Actinomicetales aerobios y Eumycotas u hongos verdaderos. Habitualmente, en los textos de micología, se designa como micetomas a los causados por estos dos últimos grupos de agentes etiológicos. Hablaremos, por lo tanto, de micetomas actinomicéticos o actinomicetomas y micetomas maduromicóticos o maduromicetomas, para referirnos a los producidos por bacterias filamentosas aerobios y por hongos, respectivamente.

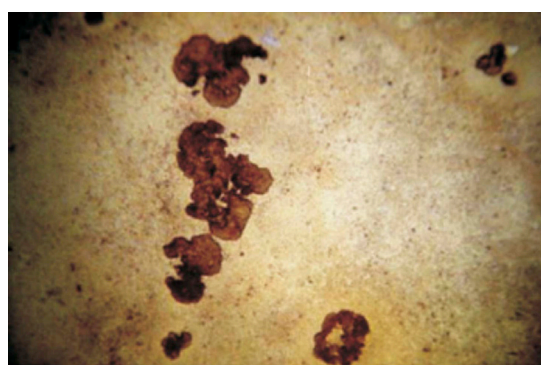
Los micetomas fueron descritos por primera vez por Van Dyke en la India, en la Ciudad de Madura, en 1860. Su descripción fue clínica y no mencionó ningún agente etiológico en particular, éstos fueron reconocidos varias décadas después. Muchas especies de microorganismos, tanto bacterias como hongos, implicados en este cuadro clínico han sido designados con la raíz de la palabra Madura y durante mucho tiempo se utilizó “pie de Madura” como sinónimo de micetoma.

Etiología

Son muy numerosos los microorganismos responsables de los micetomas y constituye uno de los capítulos más complicados de la Micología Médica. Dado el carácter general de esta obra, mencionaremos aquí sólo aquellas especies más comúnmente aisladas en todo el mundo.

Actinomicetomas

Entre los Actinomicetales aerobios consideraremos las siguientes especies: *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia otitidis-caviarum*, *Actinomadura madurae*, *Actinomadura pelletieri* y *Streptomyces somaliensis*.



■ Grano de *Nocardia* spp/. Ex. en fresco x 20.

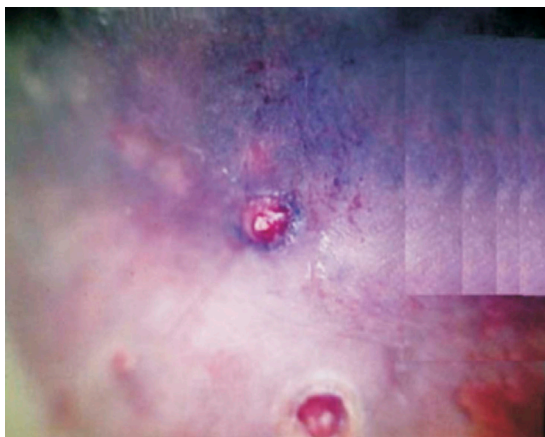


■ Granos de *Actinomadura madurae*.

***Nocardia* spp:** Los micetomas producidos por *Nocardia* spp producen lesiones muy supurativas; los granos son pequeños, de 200 µm, de color amarillento y consistencia blanda. Son raras veces observadas sin el auxilio de una lupa. Cuando se los examina microscópicamente al estado fresco son arriñonados y presentan clavaz refringentes, muy notables, en la periferia. En los extendidos teñidos por las técnicas de Gram y Kinyoun son difíciles de ver. Se desarrollan bien en varios medios de cultivos tales como: agar-sangre, agar caldo glucosado, agar glicerinado al 5 %, medio de Lowenstein-Jensen, agar-miel o agar-glucosado de Sabouraud sin antibióticos, Thayer-Martin, etc. Su

crecimiento óptimo se produce a 37° C, pero son termófilos y crecen bien a 43° C, con lo cual se elimina gran parte de la biota contaminante. En 7 a 10 días se producen las colonias maduras que son plegadas, de color coral o naranja y con un fuerte olor a tierra mojada. Con el tiempo se cubren de un micelio aéreo yesoso. Microscópicamente se observan filamentos bacterianos finos, que se fragmentan en elementos cocoides o bacilares, son grampositivos y ácido resistentes. La identificación de las especies de este género se realiza por pruebas bioquímicas.

En los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina-eosina los granos de *Nocardia* spp, presentan una forma oval o arriñonada, de 100 a 150 µm de diámetro, con clavav acidófilas en la parte externa y un contenido central con leucocitos granulocitos y basófilos. No se puede identificar los filamentos bacterianos. Estos pueden ser reconocidos con las técnicas de metenamina de plata de Grocott (toman el color negro o marrón), con el Gram Weigher (se tiñen de violeta) o con Kinyoun o Faco (son ácido-resistentes y retienen el color rojo de la fucsina).



■ Se observa un grano blanco en el pus de fístula: *Actinomadura madurae*.



■ Grano negro en pus de una fístula: *Madurella grisea*.

Los micetomas producidos por *Actinomadura* y *Streptomyces* ocasionan lesiones poco supurativas, las fístulas tienen bocas poco carnosas y suelen cerrarse espontáneamente por lapsos prolongados. Habitualmente el diagnóstico requiere la realización de biopsias amplias y profundas hasta plano óseo.

***Actinomadura madurae*:** es el agente más frecuente de este grupo. Produce granos blanco-amarillentos, de 1 a 2 mm de diámetro, polilobulados y de consistencia pastosa. Los extendidos, obtenidos por aplastamiento de los granos entre dos portaobjetos, teñidos por las técnicas de Gram y Kinyoun, permiten observar filamentos largos, de menos de 1 µm de ancho, grampositivos y ácido-resistentes, que no se fragmentan en elementos bacilares o cocoides. Se desarrolla también en una gran diversidad de medios de cultivo, crece bien a 37° C y en una o dos semanas produce colonias plegadas, pastosas con colores que varían de crema al rosado.

En los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina-eosina presenta granos irregularmente esféricos, polilobulados, de más de 1 mm de diámetro, con una zona periférica constituida por radiaciones acidófilas mezclada con leucocitos, una parte media compacta, intensamente hematoxilínofílica, compuesta por una trama densa de filamentos finos, que en su parte más externa penetran dentro de las radiaciones acidófilas. La porción más central, igualmente hematoxilínofílica, es más laxa y posee también filamentos bacterianos. El reconocimiento de estos granos no requiere coloraciones especiales.

***Actinomadura pelletieri*:** Produce granos de color rojo rubí, de 0.5 a 1 mm de diámetro y consistencia firme. En los extendidos presenta las mismas características morfológicas y tintoriales que la especie anterior. Crece bien en los medios de cultivo incubados a 37° C y produce colonias rojas, plegadas y de consistencia pastosa. En los cortes histopatológicos montados sin teñir, los granos se identifican rápidamente por su color natural (rojo) y en los teñidos con hematoxilina-eosina presenta una parte central hematoxilínofílica, compuesta por una trama densa de filamentos finos y una porción periférica con radiaciones acidófilas. Los granos son más pequeños, son más densos y más irregulares en su forma que los de *A. madurae*.

***Streptomyces somaliensis*:** Ocasiona granos de color ocre, ovales o arriñonados, de 0.7 a 1 mm de diámetro y su consistencia es dura. Cuando se los aplasta entre dos portaobjetos se quiebran en

fragmentos irregulares, en forma semejante a un trozo de tiza. Los extendidos muestran filamentos bacterianos largos, finos, grampositivos y no ácido-resistentes. Se desarrolla bien en varios medios de cultivo a 37° C y produce colonias pequeñas, cerebriformes, de color ocre, que se cubren tardíamente con un vello blanquecino.

En los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina-eosina los granos son ovoides, homogéneos, ligeramente acidófilos y rasgados en el sentido del paso de la cuchilla. La parte periférica es radiada y acidófila, por dentro de ella se observa una capa fina de filamentos laxos hematoxilínofílicos y luego una parte central amplia ocupada por cemento amorfo.

Micetomas maduromicóticos o eumicetomas

Se considerarán sólo las cinco especies más frecuentes: *Madurella grisea*, *Madurella mycetomatis*, *Pseudallescheria boydii* (forma anamorfa *Scedosporium apiospermum*), *Fusarium solani* (ex *Acremonium falciforme*) y *Exophiala jeanselmei*.

Madurella grisea: Produce granos globulosos, negros, de aproximadamente 1 mm de diámetro y consistencia blanda. Cuando se lo examina al estado fresco se ven filamentos hialinos o ligeramente pardos, septados y con dilataciones vesiculosas, el cemento intercelular es escaso y pardo. En los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina-eosina, los granos son arriñonados, de alrededor de 600 µm de diámetro, en la parte periférica presentan radiaciones eosinófilas, la parte media está integrada por numerosas dilataciones vesiculosas unidas por escaso cemento intercelular y es de color pardo, luego la zona central tiene una red laxa de hifas pardas. En agar glucosado de Sabouraud produce colonias vellosas de color gris, con reverso negro, crece con rapidez a 28° C. Microscópicamente presenta un micelio gris, ramificado y septado, habitualmente estéril, algunas cepas producen conidias sobre esporóforos no ramificados, se observan clamidosporos terminales e intercalares.

Madurella mycetomatis: Origina granos negros, 1 a 3 mm de diámetro y consistencia dura. En el examen al estado fresco presenta filamentos pardos, septados, con dilataciones vesiculosas y abundante cemento intercelular amorfo de color marrón. En los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina-eosina los granos son grandes, polilobulados, con abundante cemento e hifas radiadas,

tabicadas, escasas, incluidas en la matriz amorfa y parda. Las colonias en medio de Sabouraud se desarrollan lentamente a 37° C, son de color ocre, con micelio aéreo pulverulento y producen un pigmento pardo difusible al medio de cultivo. En el examen microscópico se observan dos tipos de hifas, unas finas, hialinas, ramificadas y tabicadas y otras más anchas, con pigmento ocre, paredes celulares de color marrón y abundantes dilataciones vesiculosas. En agar-papa-zanahoria produce esclerotes y algunas cepas presentan esporóforos simples con una conidia piriforme.

Pseudallescheria boydii: Es la fase teleomorfa (sexuada) de *Scedosporium apiospermum*. Produce granos claros, de 1 mm de diámetro y de consistencia blanda. Microscópicamente presenta hifas hialinas, septadas, con dilataciones vesiculosas. En los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina-eosina, los granos son reniformes u ovoides, exhiben una corona periférica de radiaciones acidófilas, por dentro de la cual hay un denso entretrejo de hifas hialinas con numerosas dilataciones vesiculosas, sin cemento intercelular y el centro es ocupado por un fieltro más laxo de hifas hialinas. Los cultivos en medios de Sabouraud o agar-papa-zanahoria se desarrollan bien a 28° C, producen colonias de micelio aéreo veloso, de color gris claro y por el reverso muestran también un color gris más oscuro. Las hifas son hialinas, ramificadas y tabicadas. Los esporóforos son simples o compuestos en haces paralelos (sinemata) y producen conidias piriformes de color gris. Algunas cepas presentan fructificación sexuada, de origen homotálico, consistente en cleistotecios globulosos, de 100 a 150 µm de diámetro, con ascos esféricos que presentan 8 ascosporos ovoides.



■ Micetoma por *Pseudallescheria boydii*: grano blanco.

Fusarium solani (ex Acremonium falciforme): Origina granos semejantes a los de *P. boydii*. En medio de agar-glucosado de Sabouraud produce colonias de crecimiento rápido a 28°C, con abundante micelio aéreo blanquecino, que pre-

senta en los bordes y por el reverso un pigmento violáceo que se difunde al medio de cultivo. El examen microscópico muestra hifas hialinas, ramificadas y tabicadas, con clamidosporos intercalares o terminales, agrupados de 2 ó 3 elementos. Los esporóforos tienen forma de fiá-lides afiladas y presentan en su extremo distal microconidias en forma de salchicha, hialinas y no septadas y macroconidias de 30 µm de largo, con 3 a 4 tabiques.

***Exophiala jeanselmei*:** Produce granos negros, pequeños, blandos y en forma de gusano. En el examen microscópico se observa un centro hueco, con una zona periférica ocupada por filamentos cortos, pardos y segmentados en cadenas de artroconidias con paredes gruesas y color oscuro. En medio de Sabouraud a 28° C, crece rápidamente, al principio como una levadura negra, forma colonias pastosas oscuras, con levaduras brotantes y pigmentadas. Después de 2 semanas las colonias se cubren de un micelio gris oscuro, vellosa y microscópicamente presenta hifas pardas, ramificadas y septadas. La fructificación consiste en esporóforos largos, simples y septados, que en su extremo distal producen conidias que salen a través de un punto fértil, que con la emisión de cada conidia se estrecha en forma de anillo (anélidos), estas conidias son pequeñas, pigmentadas y ovales. También origina esporos asexuados desde esporóforos muy cortos en forma de bocas de cañón. La forma teleomorfa (sexuada) no es conocida.

***Pyrenochaeta romeroi*:** Es otro agente de micetomas maduromicóticos que se observa en Sudamérica, es muy vecino de *M. grisea* del cual se diferencia por presentar picnidios oscuros, piriformes, de 200 µm de diámetro, con innumerables picnosporos internos, pequeños, de aspecto baciliforme, que salen de esporóforos cortos, simples y dispuestos en empalizada (esporodoquios).



■ *Pyrenochaeta romeroi* granos negros.

Distribución geográfica y epidemiología

Los micetomas son más frecuentes en el hombre que en la mujer, en una proporción de 5: 1. La mayor parte de los enfermos son trabajadores rurales o han vivido en el campo y sus edades varían entre los 20 y los 50 años. La raza no parece ser un factor que incida en la predisposición. Estas afecciones no se transmiten de los animales al hombre ni hay contagio interhumano. Los actinomicetos aerobios y los hongos verdaderos que causan micetomas viven en la tierra y sobre restos de vegetales; en particular astillas, espinas y clavos sirven como vehículos del agente causal, que penetra a través de la piel.

Si bien en todo el mundo se han descrito casos de micetomas, su incidencia es mayor en las zonas intertropicales entre los 30°N y los 15°S. Las especies de *Nocardia* y *Madurella grisea* son más frecuentes en las zonas selváticas o dedicadas al cultivo de caña de azúcar, con precipitaciones pluviales de 1.000 mm anuales. *Madurella mycetomatis*, *Actinomadura madurae* y *Streptomyces somaliensis* son los agentes etiológicos más comunes en las sabanas y valles serranos de clima semiárido. Las espinas de acacias o arbustos constituyen la principal fuente de infección. Fuera de las zonas tropicales o subtropicales, en regiones húmedas se encuentran micetomas maduromicóticos por *Fusarium solani* y *Pseudallescheria boydii*.

Las regiones de máxima incidencia de micetomas son el África intertropical, México y América Central, y en América del Sur, en orden de frecuencia, Brasil, Venezuela, la Argentina y el Ecuador.

Patogenia

Como ya señalamos, los agentes causales de micetomas penetran en el organismo humano a través de la piel. Los microorganismos capaces de producir este cuadro clínico son termófilos, lo que les permite desarrollarse a temperaturas de 35°C a 38°C. Además pasan por un proceso de adaptación para resistir los mecanismos defensivos del huésped.

Es muy probable que no toda persona infectada se enferme. En ratones se comprobó que para desarrollar micetomas experimentales es necesario un déficit de linfocitos T CD4+. Es común que los pacientes tengan antecedentes de alcoholismo o desnutrición. Los micetomas progresan por contigüidad sin respetar barrera anatómica alguna. En el África también se describe la propagación por

vía linfática, en especial de los micetomas de los pies hacia los ganglios del triángulo de Scarpa, lo que no es frecuente en América del Sur. En la Argentina se observan con frecuencia adenopatías inguinales grandes acompañando a actinomictomas, pero los estudios histopatológicos han demostrado que sólo presentan una reacción inflamatoria inusual. La respuesta inflamatoria de los micetomas es semejante a la de otras micosis profundas de huéspedes inmunocompetentes. A una primera etapa supurativa le sigue con rapidez un granuloma mixto, epitelioides y purulento, con una porción periférica de fibrosis colágena.

Manifestaciones clínicas

Los micetomas por nocardias progresan con más rapidez, son extensos y más supurativos. Al palparlos predominan los nódulos reblandecidos y al ejercer presión de las fístulas emana una secreción abundante, purulenta o hemorrágica, las bocas de las fístulas presentan carnosidades salientes y rojizas. La invasión ósea es común; las imágenes radiográficas permiten comprobar la presencia de numerosas lesiones osteolíticas de dimensiones reducidas. La localización habitual de estos micetomas es en los miembros inferiores, en especial en los pies, pero también pueden situarse en los miembros superiores, el dorso o las paredes del tórax y del abdomen.



■ Micetoma podal incipiente.



■ Micetoma inicial de mano.

Los micetomas producidos por *Actinomadura* y *Streptomyces* son de evolución crónica, poco secretantes; al palparlos predominan los nódulos indurados y la fibrosis, las bocas de las fístulas son poco salientes y suelen reepitelizarse. La invasión ósea es muy común, con producción de grandes zonas de osteólisis (geodas) y neoformación ósea partir del periostio. La secreción que emana de las fístulas es escasa, purulenta o serosanguinolenta. Los granos son escasos, en general grandes y de colores variables, según el agente causal. Se localizan con mayor frecuencia en los pies y, en orden decreciente de incidencia, en las piernas y las manos.



■ Actinomictoma de tórax: *Nocardia brasiliensis*.

Los micetomas maduromicóticos, producidos por Eumycotas, son de evolución crónica y progresión muy lenta. Durante varios meses, a veces más de un año, las lesiones se presentan sólo como nódulos aislados que se reblandecen en el centro y drenan su contenido al exterior a través de una fístula. En los meses siguientes varios de estos nódulos confluyen entre sí para formar placas induradas. Como los anteriores micetomas, éstos no respetan barreras anatómicas y al cabo de años llegan a comprometer los huesos. Una vez constituidos, los eumicetomas o micetomas maduromicóticos muestran un predominio de nódulos indurados y lesiones fibrosas de consistencia leñosa. Los trayectos fistulosos finalizan en bocas poco salientes, cubiertas a veces por epitelio, por donde mana una secreción sanguinolenta con escasos granos. Estos últimos difieren en color, forma y consistencia según el agente causal. El ataque óseo es muy común y se caracteriza por

la formación de lesiones osteolíticas de diferente calibre, así como por la hiperproducción ósea a partir del periostio (osteofitos). Se ubican en las partes expuestas del cuerpo, en especial en los miembros inferiores y en particular en los pies.



■ *Nocardia brasiliensis*. La diseminación incluyó huesos, músculos, etc.

El estado general de los pacientes habitualmente no se deteriora, sólo en casos muy avanzados puede observarse adelgazamiento, astenia, anemia, leucocitos y aceleración de la eritrosedimentación.



■ Grave actinomycetoma por *N. brasiliensis* y cicatrices después de tratamiento con trimetopim sulfa.

Diagnóstico

El diagnóstico de los micetomas se basa en la observación de los granos y en el aislamiento en los cultivos de los agentes causales.

En los de secreción purulenta abundante se recoge el material que sale de las fístulas o bien se lleva a cabo la punción y aspiración de nódulos abscedados. Es aconsejable remitir al laboratorio entre 3 y 5 ml de pus. La mitad del volumen se fija en alcohol absoluto y después de 24 a 48 horas se centrifuga. La masa compacta obtenida se incluye en parafina y se corta para hacer tinciones con hematoxilina-eosina, Gram-Weigher y Kinyoun. El resto se vuelca en una placa de Petri y se diluye con agua destilada estéril, procurando desmenuzar el pus y separar los granos. Esta operación se

facilita si se lleva a cabo sobre un fondo negro. Una vez separados los granos, se los lava varias veces por decantación en tubos de ensayo que contienen 10 ml de agua destilada estéril. Este procedimiento es útil para descontaminar los granos que proceden de una fístula.



■ *N. brasiliensis*, este pus contenía gran cantidad de granos

Los granos se observan a ojo desnudo o con la ayuda de una lupa. Se consigna el color, el tamaño, la forma y la consistencia. Esta última se aprecia al aplastarlos entre portaobjetos y cubreobjetos. Los granos duros suelen partir el cubreobjetos. En los materiales no fijados el examen microscópico se lleva a cabo en fresco, entre portaobjetos y cubreobjetos, con una gota de solución salina isotónica o de OHK al 10 %. En esta observación debe anotarse la presencia o ausencia de clavos periféricos, así como el tamaño y la forma de los microorganismos integrantes del grano. Por lo habitual los filamentos fúngicos se ven muy bien con este procedimiento; por el contrario, los actinomicetos se observan con alguna dificultad debido a su escaso diámetro, menor de 1 μ m. Si el grano contiene hifas, debe detallarse su color y diámetro, la presencia y ubicación de las dilataciones vesiculosas (clamidosporos), como también la existencia, color y abundancia de la matriz intercelular amorfa o cemento. Si no se observaron hifas, se retira el cubreobjetos y, con el material remanente en el portaobjetos, se preparan dos extendidos finos que serán fijados a la llama y teñidos por las técnicas de Gram-Kopeloff y Kinyoun.

Una vez concluido el examen microscópico se procede a la siembra de los granos. Si éstos están integrados por Eumycotas, se utilizan medios de cultivo como agar-miel de Sabouraud, lactrimel, agar-papa glucosado y agar-papa-zanahoria, a los que se agrega estreptomycin y cloranfenicol a razón de 100 μ g/ml, la incubación se hace a 28°C y 37°C durante 3 a 6 semanas.

Cuando el examen de los granos revela la presencia de actinomicetos, se emplean medios sin

antibióticos. Para los actinomicetos aerobios se usan el agar-caldo glicerinado al 5 %, el medio de Lowenstein-Jensen y el de Thayer-Martin y la incubación se lleva a cabo a 37°C durante 3 a 4 semanas. En los micetomas escasamente secretantes debe hacerse una biopsia quirúrgica amplia, de por lo menos 2 cm de diámetro, con una profundidad que abarque hasta el plano óseo. El espécimen obtenido se divide en dos; una parte se coloca en formol-buffer al 10 % o fijador de Buin y el resto en un recipiente estéril con solución salina isotónica. El material fijado se incluye en parafina, se corta y tiñe con hematoxilina-eosina, Gram-Weigher o Brown-Brenn, Kinyoun y PAS. La porción no fijada se abre en varios puntos y se corta, con el propósito de separar los granos para luego proceder a su observación y siembra como ya se señaló.

La identificación final del agente causal es tarea de especialistas. Se basa en el estudio de los granos, de las colonias, de la temperatura óptima de desarrollo y de ciertas propiedades bioquímicas.

Anatomía patológica

Los micetomas generan una reacción inflamatoria crónica poco característica. Tienen una parte central purulenta, que está en contacto directo con los granos del agente causal, y una porción media, con gran cantidad de macrófagos y algunas células gigantes. Estas últimas son más abundantes cuando el agente causal tiene en los granos cemento intercelular. En la parte más externa hay linfocitos, plasmocitos y fibrosis colágena. Los únicos elementos típicos son los granos, de tamaño, formas y propiedades tintoriales variables en función del microorganismo causante.

Estudios por imágenes



■ RMN de micetoma cervical con destrucción de vértebras y paraplejía.

Las tomografías de alta resolución, la resonancia magnética con gadolinio y la ecografía son estudios auxiliares de gran utilidad en el diagnóstico de los micetomas. Las tomografías sirven para reconocer lesiones óseas que pueden pasar inadvertidas en los estudios radiológicos, la resonancia magnética ofrece una visión detallada, tanto de las lesiones de los tejidos blandos como las osteoarticulares y la ecografía de los tejidos blandos permite ver con nitidez los granos dentro de las fístulas y así elegir el sitio para hacer la biopsia.

Pronóstico

Debido a la evolución lenta y el buen estado general que acusa la mayor parte de los enfermos, el pronóstico de vida es bueno. El pronóstico local depende de la extensión y gravedad del compromiso óseo; si éste es muy extenso, puede requerir la amputación del miembro afectado.



■ Diagnóstico diferencial de Micetoma.

Tratamiento

El tratamiento médico sólo da resultados satisfactorios en micetomas producidos por actinomicetos aerobios. Suelen emplearse el cotrimoxazol y los aminoglucósidos. El cotrimoxazol se indica a razón de 1 comprimido, de la concentración mayor (sulfametoxazol 800 mg- trimetoprima 160 mg) cada 12 horas, durante lapsos prolongados, de meses o un par de años. Con propósito idéntico pueden utilizarse las sulfamidas y las sulfonas. De las primeras se prefiere la sulfadiazina, en comprimidos de 500 mg; la dosis diaria es de 6 a 8 g que se dividen en 4 tomas. La sulfona preferida es la diaminodifenilsulfona, en dosis diarias de 100 a 200 mg. Estos tratamientos alternativos duran varios meses y a veces se alternan; varios meses de cotrimoxazol seguidos por otros con sulfonas o sulfamidas.

La amikacina se administra por períodos breves, de 10 a 15 días, en dosis de 15 mg/kg/día por vía parenteral. En los casos que presenten

compromiso óseo se asocia al cotrimoxazol la ciprofloxacina por vía oral a razón de 1.5 g por día, durante 7 meses como mínimo o la minociclina, también por vía oral, la dosis de 200 mg/día por igual lapso.

Los micetomas maduromicóticos responden poco al tratamiento médico. Algunos producidos por *P. boydii* y, con menos frecuencia, por *Madurella grisea* mejoran con la administración de ketoconazol, a razón de 400 mg/kg/día, o de itraconazol, en dosis de 400 mg/día, durante varios

meses. Sin embargo, la mayor parte de las veces estos tratamientos son indicados como coadyuvantes de la cirugía. Los procedimientos quirúrgicos son muy variados y se adaptan en función de la presencia y extensión de las lesiones óseas, o de la ausencia de éstas. Un compuesto triazólico nuevo, el posaconazol, ha dado resultados promisorios en estos micetomas, demostró su utilidad en casos que no respondían a los tratamientos anteriores, se lo administra por vía oral a razón de 800 mg/día, divididos en 2 tomas, su precio es muy elevado para los países en desarrollo.



CROMOBLASTOMICOSIS (Cromomicosis)

Flavio de Queiroz Telles, Daniel Wagner de Castro Lima Santos ■

Micosis de implantación (subcutáneas)

Las micosis de “inoculación” se refieren a las denominadas micosis subcutáneas o sea a un grupo heterogéneo de enfermedades micóticas, que se caracterizan por lesiones que se inician en el mismo lugar donde hubo la inoculación del agente etiológico por un trauma subcutáneo. La denominación de “micosis subcutáneas” tiende a ser reemplazado por “micosis por inoculación”, pues algunas patologías (esporotricosis, feohifomicosis y eumicetomas), pueden invadir otros tejidos además de la piel y el tejido celular subcutáneo, como vasos linfáticos, músculos, fascia, cartílago, articulaciones y huesos.

Estas infecciones generalmente son de evolución crónica y pocas se diseminan, tornándose invasivas, son un problema frecuente en salud pública en las áreas tropicales y subtropicales, especialmente de América Latina. Por no ser enfermedades de notificación obligatoria su real prevalencia e incidencia no se conocen. Es muy importante el diagnóstico precoz y la terapéutica apropiada, pues la larga evolución lleva a un aumento de morbilidad y no respuesta al tratamiento antifúngico habitual.

Las micosis de implantación ocurren en personas aparentemente sanas y menos en inmunodeprimidos. Los agentes etiológicos son saprófitos y viven en el suelo, vegetación y materia orgánica en descomposición; la inoculación traumática es fundamental para el inicio de la infección. Los habitantes rurales son el grupo de mayor riesgo por sus actividades relacionadas al manejo del suelo y sus productos; sin embargo hay excepciones, como por ejemplo la esporotricosis transmitida por felinos. Después de la inoculación traumática, la infección evoluciona lentamente y progresa a medida que el agente etiológico sobrevive y se adapta a las condiciones adversas del tejido huésped.

Las principales micosis de implantación son cromoblastomicosis (cromomicosis), esporotricosis, feohifomicosis, eumicetoma, lacaziosis (lobomicosis o enfermedad de Jorge Lobo) y entomoftromicosis (zigomicosis subcutánea). La riniosporidiosis, causada por *Riniosporidium see-*

beri, actualmente no es considerada micosis, pues el agente es clasificado en el reino Protista.

Cromoblastomicosis

Cromoblastomicosis (CBM) es la infección de la piel y tejido subcutáneo que resulta de la inoculación traumática transcutánea de conidios de diversas especies de hongos melanizados o dematiáceos, actualmente pertenecientes a la familia *Hepotrichiellaceae*, termotolerantes a 37°C. Ubicada como micosis de implantación ocurre principalmente entre la población rural de zonas tropicales y subtropicales; de evolución crónica, se manifiesta clínicamente por lesiones polimórficas. Los hongos producen reacción tisular inflamatoria purulenta y granulomatosa y se presentan como estructuras globulosas de paredes gruesas y oscuras, de 4 a 12 µm de diámetro que se multiplican por septación, en uno o dos planos distintos y se conocen como células moriformes (cuerpos escleróticos o fumagoides) y son diagnósticos de la infección.

Datos históricos

En 1914, el médico alemán Max Rudolph, radicado Minas Gerais, Brasil, publicó los primeros seis casos de CBM en pacientes procedentes de Minas Gerais y Goiás, popularmente denominada figueira, así como el aislamiento en cultivo de un hongo de hifas negras. En 1915, Lane e Medlar, en publicaciones separadas, describen el primer caso norteamericano atribuido a *Phialophora verrucosa*. En Brasil, Pedroso y Gomes, en 1920 relatan cuatro casos de dermatitis verrucosa, causadas por *Phialophora verrucosa*, resaltando que la observación de uno de los pacientes fue en 1911, no publicado por las dificultades derivadas de la primera guerra mundial. Dos años después, Brumpt, estudiando los agentes aislados por Pedroso y Gomes, concluyó que éstos no pueden ser clasificados como *Phialophora verrucosa* y estableció la denominación de *Hormodendrum pedrosoi*. Negroni, en 1936, luego de minucioso estudio crea el género *Fonsecaea* en substitución a *Hormodendrum*, revalidando a especie pedrosoi de Brumpt.

El nombre cromoblastomicosis (CBM) fue propuesto por Terra en 1922 para distinguir esta en-

tividad causada por hongos dematiáceos de otras causadas por distintos agentes etiológicos, denominadas dermatitis verrucosa, argumentando que las formas parasitarias de estos hongos no se reproducen por brotación sino por tabicación. Morre y Almeida, en 1935 proponen el nombre de cromomicosis, sin embargo esta nueva denominación es inadecuada por ser utilizada para definir otras infecciones fúngicas, también causadas por hongos dematiáceos más no relacionadas con CBM, la polémica continuaba pues el prefijo *cromo* también serviría para designar otras micosis, que produzcan alteraciones de pigmentación cutánea o que sus agentes etiológicos se vean con pigmento en su fase parasitaria. Para solucionar el problema, en 1974, Ajello y colaboradores acuñaron el término *feohifomicosis* para designar las infecciones causadas por hongos dematiáceos y que difieren de la CBM en aspectos clínicos, patológicos y micológicos.

Sinonimia: cromomicosis, cromomicosis cutánea, cromoblastomicosis cutánea dermatitis verrucosa, dermatitis verrucosa blastomicótica, dermatitis verrucosa cromomicótica, figueira, formigueiro, enfermedad de Medlar, enfermedad de Gomes, enfermedad de Pedroso, enfermedad de Carrión, enfermedad de Pedroso y Carrión, micosis de Lane y Pedroso, enfermedad de Fonseca, mal de Guiteras, blastomicosis negra, etc.

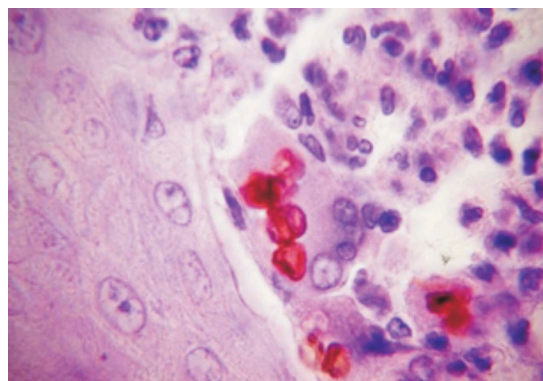
Etiología y Epidemiología

Los hongos de la familia *Dematiaceae* comprenden un gran número de especies, agrupados por la característica de presentar pigmentación en su pared celular confiriéndole coloración variable, desde café claro hasta negro, pasando por varios matices que incluyen los colores cenizo, verde oliva y tantos otros. Es relevante observar que el pigmento, en la mayoría de casos, es melanina (dihidroxi-nafatleno-melanina), que confiere mayor resistencia al hongo frente a la lisis fagocitaria.



■ Elementos moriformes en examen en fresco con KOH. (x40).

El número de especies de hongos dematiáceos involucrados en la etiología de CBM, aún es materia de controversia, aunque hay consenso sobre por lo menos cinco especies de hifomicetos dematiáceos como causantes de la enfermedad. Otras especies han sido señaladas como agentes de CBM por presentar elementos moriformes en las lesiones. Todos los agentes son dimórficos, pues se presentan bajo la forma miceliana en vida saprobiótica y en la vida parasitaria como elementos moriformes, células globulosas uniseptadas o no. Cabe resaltar que la identificación de género y especie se hace principalmente por los aspectos morfológicos del conidióforo y de la conidiogénesis obtenidos en los cultivos, de esta manera existen tres tipos de conidióforos: tipo *cladophialophora* (*cladosporium*), tipo *phialophora* y tipo *rhinocladiella*. El predominio de uno u otro tipo de conidióforo sirve para identificar el agente aislado.



■ Biopsia de piel (HE). Células moriformes en macrófagos.

Actualmente, con las técnicas de biología molecular y las reclasificaciones taxonómicas, los hongos causantes de CBM son ubicados en 5 grupos: *Fonsecaea*, *Cladophialophora*, *Phialophora*, *Rhinocladiella* y *Exophiala*, todos pertenecientes al phylum *Ascomycota*, orden *Chaetothyriales* y familia *Hepotrichiellaceae*.

Fonsecaea spp., es el principal agente de CBM en el mundo, es encontrado principalmente en madera podrida, suelo y plantas en descomposición en áreas tropicales, con temperaturas elevadas y humedad, especialmente en América del Sur. Estudios moleculares de este género fueron realizados por las limitaciones de la caracterización micromorfológica y no por su amplio espectro de patologías. Así, el género *Fonsecaea* comprende tres especies de importancia clínica en seres humanos. *F. pedrosoi* está ampliamente distribuida en América Central y del Sur (> 90 %). Su aislamiento ambiental ha sido reportado esporádicamente y su principal manifestación clínica es la clásica CBM. La segunda especie más frecuente es *F. monopho-*

ra, la mayor parte de los aislamientos provienen de feohifomicosis con compromiso visceral (absceso cerebral, adenopatías) y de casos de CBM, es encontrada en China donde se caracteriza como el principal agente de los casos de CBM y en menor proporción en Suramérica. *F. nubica* es la tercera especie más común de este género, encontrada en China, similar a *F. pedrosoi*, y causa exclusivamente CBM.

Cladophialophora puede causar además de CBM, feohifomicosis (queratitis, onicomicosis, infecciones subcutáneas, pulmonares y cerebrales). Este agente es encontrado en el aire, material en descomposición y frecuentemente como un contaminante de alimentos. *C. carrionii*, anteriormente conocido como *Cladosporium carrionii*, es la segunda especie más aislada de lesiones de CBM. Prevalce en regiones de clima árido o semi-árido de Madagascar, Australia, Venezuela y Ecuador y en el norte de China continental. *C. carrionii* fue reclasificada con bases moleculares, revelando poblaciones distintas; así se conocen 3 grupos diferentes, uno con distribución mundial, otro es austropacífico y un último chino.

Otros agentes menos frecuentes de CBM incluyen *Phialophora verrucosa*, *Rhinochlaidiella aquaspersa*, *Exophiala jeanselmei*, *E. dermatitidis*, *E. spinifera*.

P. verrucosa es aislada de pacientes o del ambiente localizadas en regiones donde los promedios anuales de temperatura son más bajos; en Brasil, fue encontrado en pacientes procedentes de Bahía,

Río Grande do Sul y Minas Gerais. *R. aquaspersa* es el agente menos frecuentemente aislado, y ha sido descrito en Venezuela, México y Brasil.

La CBM se encuentra en todos los continentes, con mayor incidencia es en las regiones tropicales y subtropicales, situadas entre 30° N y 30° S, se estima que apenas 20% de los casos ocurren en regiones de clima templado. Los agentes de la micosis son ubicuos en la naturaleza, integrando la flora del suelo, agua y materia orgánica en descomposición, como restos de plantas, troncos de palmeras, cáscaras de árboles, gramíneas, suelos y criaderos abandonados. En estos lugares viven saprobióticamente en la materia orgánica, sin exigencias nutricionales específicas, como tipo, composición orgánica o pH. Los factores ambientales favorecen la existencia de agentes específicos y se correlacionan con la distribución geográfica de la enfermedad.

La enfermedad es prevalente en individuos entre la tercera y sexta década de vida, que ejercen actividades relacionadas al medio rural. En la mayoría de los países tiene mayor distribución el sexo masculino, aunque en ciertas regiones de Venezuela y África del Sur, la prevalencia es mayor en mujeres y en Japón se distribuye igual en ambos sexos. A pesar de que puede ocurrir en todas las razas, predomina entre los caucásicos, se calcula que la incidencia en Brasil sea de un caso por cada 196.000 habitantes y la mayoría oriundos del interior y el agente más frecuentemente es *Fonsecaea pedrosoi*. La tabla siguiente presenta algunos datos de CBM en Brasil.

Cromoblastomicosis en Brasil

Estado	Nº de casos/año de observación(casos/año)	Distribución por sexo*	Edad**	Tiempo de evolución**
RS	73/28 (2,6)	7:1	40-50	1-40
MA	150/20 (7,5)	16:1	15-88	1-30
PR	71/11 (6,4)	12:1	40-50	1-50
PA	325/55 (5,9)	13:1	50-60	?

* masculino/femenino. **en años.

Patogenia

El hecho fundamental desencadenante de la infección cromoblastomycótica es el transporte del agente etiológico de su vida saprofitica en el medio ambiente para la piel del huésped. Esa acción es favorecida por las actividades agrícolas en las que un macro o microtrauma tegumentario, es capaz de vehicular el agente a través de la solución

de continuidad epidérmica. Los conidios deben ser los principales elementos infectantes, pues son producidos en abundancia y, así, como los de otros hongos, son extremadamente resistentes a las modificaciones físicas del ambiente, tales como alteraciones de temperatura y humedad y disponibilidad de nutrientes, fenómeno no observado con otros elementos micelianos. Después de su implantación en el huésped el hongo se adap-

ta al ambiente tisular gracias a su capacidad de transformación (dimorfismo) de la fase filamentosa en estructuras globulosas de paredes gruesas y oscuras que miden de 4 a 12 μm de diámetro, se multiplican por septación, en uno o dos planos distintos, en medio de reacción inflamatoria purulenta y granulomatosa. Estos elementos, denominados células moriformes; tienen por sinonimia los términos células escleróticas, fumagoides, “cooper pennies”, etc.

Existen evidencias que los neutrófilos polimorfonucleares ejercen un papel principal en el control de la infección; la capacidad de atracción y movilización leucocitaria al local de la infección parece ser uno de los mecanismos primarios de defensa del huésped. El mecanismo bioquímico responsable de la inducción de granulomas en la CBM no ha sido aún dilucidado, aunque se ha demostrado que bajas concentraciones de lipidos extraídos de *F. pedrosoi* y *P. verrucosa*, pueden inducir la formación de granulomas en modelo animal. Investigaciones subsecuentes, también señalan a otros componentes de la pared celular.

Recientemente, se demostró mayor frecuencia de antígeno de histocompatibilidad HLA-A29 en pacientes con CBM que sugiere que factores genéticos también influyen en el desarrollo de la enfermedad y estos pacientes presentan un riesgo estimativo 10 veces superior para presentar manifestaciones clínicas que los individuos sanos comparados por raza, edad, sexo, profesión y procedencia geográfica.

Las formas clínicas de CBM parecen también estar asociadas con el nivel de respuesta inmune celular mediada por la producción de citocinas inflamatorias. La enfermedad con formas clínicas graves se caracteriza por la elevada producción de interleucina 10 (IL-10) y baja producción de interferón-gama, a más de bajos niveles de proliferación de linfocitos. Por otro lado, las formas leves o moderadas se producen en individuos con niveles mucho más bajos de IL-10. Estas características inmunológicas pueden ser de utilidad para el desarrollo de terapias inmunológicas con producción de agonistas o antagonistas de citocinas, aislados o en combinación con drogas antifúngicas.

Manifestaciones clínicas

A pesar de que la enfermedad sea causada por varias especies de hongos dematiáceos, las manifestaciones clínicas son semejantes. El lugar más frecuente son los miembros inferiores, se-

guido de los miembros superiores, región glútea, tronco y cara; también son descritas lesiones de localizaciones no comunes como nuca, pirámide nasal y pabellón auricular. Las lesiones son generalmente unilaterales y de evolución crónica. Al inicio se observa en el sitio de inoculación una pápula de superficie lisa y eritematosa que gradualmente aumenta de tamaño, presentando la superficie descamativa. La lesión inicial puede ser única o múltiple y tienden a transformarse en nódulos superficiales que, por su vez, se expanden lateralmente formando placas, que pueden coalescer originando lesiones tumorales papilomatosas de aspecto semejante a la coliflor. A menudo se presentan lesiones en diferentes estadios de evolución entremezcladas por áreas cicatriciales. Además de variar en forma, la lesión puede presentar modificaciones de la superficie, en que la epidermis se muestra lisa, descamativa, quebradiza, verrucosa o ulcerada.



■ Lesión inicial de cromoblastomicosis.



■ Lesión amplia de brazo.

El polimorfismo de las lesiones de CBM llamó la atención de varios autores que, en épocas distintas, propusieron diferentes clasificaciones clínicas, todas basadas en el aspecto dermatológico de las lesiones. La clasificación que aquí empleamos fue propuesta por Carrión en 1950; sin embargo, más recientemente, otros tipos clínicos de lesiones han sido

descritos: pseudovacuar y eczematosas. Estas lesiones representan, en la mayoría de las veces, casos leves o moderados de CBM, con evolución corta y buena respuesta a la terapia antifúngica.

Es importante destacar que frecuentemente, más de un tipo de lesión puede coexistir en un mismo huésped y que la presencia de otros factores como edema e infección secundaria puede modificar el aspecto morfológico.

A pesar del predominio de los tipos verrucoides y tumoral, las lesiones de CBM pueden confundirse con otras entidades. Estas razones justifican afirmar que es fundamental la demostración del agente etiológico en el tejido o en cultivo. Otra característica destacada es la presencia de pequeños puntos negros, en todos los tipos de lesión en el lugar donde ocurre la eliminación transepitelial del agente etiológico, cuyo aspecto es semejante al de la "pimienta negra" esparcida.



■ Cromoblastomicosis con diseminación linfática.

En su fase inicial, la lesión cromoblastomycótica es oligosintomática, no interfiriendo con el estado general del paciente que no busca

ayuda médica. La cronicidad y complicaciones recurrentes de algunos años de evolución conducen al paciente al médico; en esta fase el síntoma predominante es el prurito localizado, discreto o intenso, siendo descrito como tipos punzante, hormigueo o urente. Un dolor local puede ser la queja de algunos pacientes, principalmente cuando se asocia infección bacteriana secundaria, complicación responsable del olor fétido, perceptible a distancia comparado al olor de "nido de ratas". Los tejidos infectados a la presión eliminan, por varios puntos una secreción purulenta poco viscosa. En lesiones extensas y de larga duración, hay fibrosis del tejido celular subcutáneo, determinando un bloqueo de los linfáticos regionales y linfedema crónico, con aspecto elefantíaco del miembro afectado con incapacidad permanente al trabajo físico.

Evolutiva e individualmente, la morbilidad del cuadro clínico es variable con importantes consecuencias sobre el resultado terapéutico. Esta característica hace que en la valoración de las lesiones de CBM deban también ser clasificadas por su gravedad para conocer mejor la duración y el pronóstico del tratamiento. La tabla 3 define los criterios de gravedad que se aplican a la clasificación clínica de la tabla 1 y auxilian en el plan terapéutico.

El principal medio de diseminación de los agentes de CBM en el organismo es por contigüidad. También puede ocurrir la auto-inoculación durante el rascado. En menor frecuencia, hay diseminación por vía linfática y, raramente, por vía hematógena, dando origen a nuevas lesiones en áreas cutáneas distantes del foco inicial. Los relatos de "cromomicosis", de órganos internos, especialmente del sistema nervioso central, causados por *F. pedrosoi*, *P. verrucosa* y *C. carrionii*, son ahora considerados feohifomicosis.

Diagnóstico diferencial

Por presentar notable polimorfismo clínico, la CBM debe ser diferenciada de una serie de procesos cutáneos de naturaleza infecciosa y no infecciosa. Entre las patologías infecciosas las infecciones virales como verrugas y papilomas; las de etiología bacteriana como la tuberculosis cutánea, hanseniosis y otras micobacteriosis atípicas; sífilis y otras treponematoses cutáneas; formas verrucoides de leishmaniosis cutánea e infecciones de la piel por algas del género *Proto-*

theca (prototecosis). Sin embargo son las lesiones de etiología fúngica las que más pueden parecerse a CBM; entre otras micosis subcutáneas, esporotricosis, micetomas, lacaziosis (enfermedad de Jorge Lobo) y feohifomicosis subcutánea. Entre las micosis sistémicas, las manifestaciones

cutáneas de paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis son las más importantes. De las causas no infecciosas, se destacan las neoplasias (queratoacantoma, carcinoma epidermoide), además de psoriasis y sarcoidosis.

Tipos de lesiones de cromoblastomicosis

Nodular
Moderadamente elevadas, de consistencia fibroelástica. Superficie eritematosa o violácea, con aspecto descamativo o verrucoide.
Tumoral
Resulta de varios nódulos coalescentes, formando masas tumorales papilomatosas, a veces lobuladas, semejantes a coliflor. En las extremidades tienden a ser más prominentes. Presentan superficie recubierta por restos epidérmicos, costras y partículas córneas.
Verrucoides
Son poco húmedas. La hiperqueratosis es el aspecto predominante. Frecuentemente son encontradas en los bordes del pie.
Cicatricial
Lesiones planas, de crecimiento centrífugo, dejando áreas centrales de epidermis con cicatrización atrófica o esclerosa. Tienden a cubrir áreas extensas del tegumento. Presentan contornos de forma anular, arciforme o serpiginosas, con bordes hiperqueratósicos.
Placa vegetante
Lesiones elevadas, de consistencia indurada, con bordes nítidos y contorno polimórfico. Presentan generalmente hiperqueratosis superficial y están recubiertas por restos celulares.
Placa infiltrativa
Son poco frecuentes, poco elevadas, formando áreas uniformemente infiltradas con amplia variación de tamaño y forma. Generalmente encontradas en las partes superiores de los miembros. Se caracterizan por la coloración eritematosa o violácea. La superficie es descamativa y a veces presenta exacerbación de las líneas de clivagem de la epidermis.

Modificado de Carrión.

Criterios de gravedad en cromoblastomicosis

Forma leve
Lesión única, tipo placa o nodular con menos de 5 cm de diámetro.
Forma moderada
Lesión única o múltiple, tipo placa, nodular o verrucociforme. Cuando es múltiple, presencia de uno o varios tipos de lesiones. Se localizan en una o dos regiones cutáneas adyacentes, midiendo menos de 15 cm de diámetro.
Forma grave
Cualquier tipo de lesión única o múltiple, adyacentes o no que alcanza extensas áreas del tegumento. Cuando es múltiple hay presencia de uno o varios tipos de lesiones en asociación.

Modificado de Queiroz-Telles et al.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico presuntivo se basa en las características clínicas y epidemiológicas del paciente, más debe ser comprobado por la presencia de los elementos moriformes demostrados por el examen micológico directo y/o histopatológico. Estas estructuras son más fácilmente observadas, cuando la toma de material es realizada junto al área lesionada rica en puntos negros. Los elementos moriformes son patognomónicos de CBM. Se observan como estructuras esféricas o poliédricas, de 6 a 12 μm de diámetro, con pared celular gruesa y coloración fuertemente café así como septados en dos planos distintos. Además de estos elementos moriformes, otras estructuras pigmentadas, elementos globulosos uniseptados o no, son observados frecuentemente aglomerados. En la epidermis, ocasionalmente, se observan hifas demateáceas septadas. El diagnóstico micológico se completa por el aislamiento del hongo en cultivo, pues la identificación de la especie solo es posible por la observación de las características micromorfológicas.

En los tejidos parasitados, los agentes de CBM provocan una respuesta inflamatoria de patrón mixto, de naturaleza supurativa y granulomatosa. La reacción tisular es inespecífica, pues puede ser observada en otras micosis sistémicas o subcutáneas como: paracoccidiodomicosis, blastomicosis, coccidiodomicosis y esporotricosis. En la epidermis, las principales características histológicas observadas son hiperplasia pseudoepiteliomatosa o acantosis, pudiendo ocurrir hiperqueratosis y abscesos queratinolíticos. En la dermis, el infiltrado inflamatorio contiene nódulos granulomatosos confluentes, compuestos por células epitelioides y células gigantes de Langhans y de cuerpo extraño. Los granulomas pueden contener microabscesos con neutrófilos y restos celulares. Los elementos moriformes y otras formas parasitarias pueden ser encontrados en el interior de las células gigantes o no. Las pruebas inmunológicas no son utilizadas rutinariamente como método diagnóstico o como control terapéutico.

Fonsecaea spp. Características macroscópicas: en agar sabouraud dextrosado, a temperatura ambiente, las colonias crecen lentamente y con gran polimorfismo. La textura puede ser lanosa o vellosa con micelio aéreo compacto de coloraciones variadas: verde oliva, verde oscuro, diversos matices cenizos y negro; el reverso es negro; algunas colonias presentan surcos con o sin umbilicación central.

Características microscópicas: predomina la conidiogénesis tipo cladophialophora con conidios primarios formándose en el vértice de la célula conidiógena y los subsecuentes secundarios y terciarios, desarrollándose por brotación. Los conidios primarios son alargados, algunos cilíndricos y mayores que los secundarios. Menos frecuentemente, en algunas muestras se observan conidióforos tipo rhinocladiella o phialophora.

Basados en la diversidad genética de este género, actualmente la definición a nivel de especie debe ser realizado por secuenciación genética de las regiones ITS (Internal Transcribed Spacer), beta tubulina, además de otros marcadores moleculares secundarios como CDC42, factor de prolongación alfa.

Tratamiento

Las lesiones de CBM son recalcitrantes y difíciles de tratar. Su manejo terapéutico siempre es un desafío para médicos y pacientes por la expectativa del pronóstico. La mayoría de los trabajos sobre el tema, a pesar del entusiasmo al afirmar conclusiones, se basaron en resultados inmediatos, sin considerar el prolongado período de seguimiento post terapéutico necesario para observar las recaídas, prueba del fracaso del tratamiento efectuado. Excepto lesiones iniciales que deben ser removidas quirúrgicamente, todas las demás formas (leve, moderada y grave) deben ser tratadas con drogas antifúngicas combinadas o no con métodos físicos (crioterapia).

Las modalidades de tratamiento pueden ser divididas en dos grupos principales: quimioterapia con drogas antimicóticas y los métodos físicos. Los esquemas de ambos grupos pueden ser empleadas aislados o combinados, de modo alternado o simultáneo. El éxito terapéutico dependerá de la gravedad, las formas graves generalmente cursan con edema, fibrosis e infección secundaria; estas condiciones reducen los niveles tisulares de las drogas antifúngicas.

Quimioterapia

Los más variados preparados a base de yodo, oro, bismuto, arsénico, mercurio y azul de metileno administrados por vía oral o parenteral, además de otros compuestos como cloruro de metilionina, stilbestrol, isoniazida y derivados sulfamídicos, marcaron la época del "nihilismo terapéutico" en

CBM. El yoduro de potasio, fue la primera sustancia realmente eficaz. Además el calciferol y varias otras sustancias, como anfotericina B, 5-fluorocitosina, tiabendazol y ketoconazol, fueron utilizados en el pasado para tratamiento de la CBM.

Actualmente el itraconazol es preconizado como la droga de elección en el tratamiento de esta micosis. Las infecciones por *C. carrionii* responden mejor que las producidas por *Fonsecaea* spp. Pacientes

portadores de lesiones leves o moderadas, se tratan con 200 mg diarios de itraconazol, en una toma, después de almuerzo y las formas graves, con 400 mg diarios, en dos tomas, después de almuerzo y cena. La tabla 4 ilustra la duración y la eficacia del uso continuado de itraconazol, en 30 pacientes con lesiones de diversa gravedad, tratados en la consulta externa de micosis del Hospital de Clínicas, Universidad Federal de Paraná.

Eficacia de itraconazol en 30 pacientes

	Cura clínica, micológica e histológica	Duración del tratamiento *	Mejoría	Recaídas Tiempo de seguimiento post-terapéutico *
Leves	8 (89%)	10,9 (7-16,6)		0 31,2 (12-72)
Moderados	11 (91%)	12,9 (5-31)	1	1 63
Graves	4 (44%)	30 (10-51)	5	1 35

* mediana en meses, () variación

La duración del tratamiento es prolongada y depende de alcanzar los criterios de curación. La cura clínica y micológica sólo puede ser atribuida a los pacientes que alcanzan todos los criterios descritos en la tabla 5 y los mantienen por lo menos dos años después de la suspensión del itraconazol.

El itraconazol es mejor absorbido en el tracto gastrointestinal en pH ácido; su ingestión debe hacerse después de comer, con agua o jugo de frutas cítricas. Alimentos alcalinos y medicamentos antiácidos o inhibidores de la secreción ácida del estómago son prohibidos, pero si son necesarios, deben ser tomados por lo menos tres horas antes o después del itraconazol.

La combinación de itraconazol con 5-fluorocitosina, aunque probada en un pequeño número de pacientes, se mostró muy eficaz, incluso en formas graves. La terbinafina, un compuesto antifúngico de amplio espectro del grupo de las alilaminas, también puede ser empleada en dosis de 500 mg diarios por tiempo prolongado.

La terbinafina es la segunda droga más comúnmente usada, inhibe la formación de ergosterol en una etapa más precoz que los azoles no incluyendo el citocromo P-450 y, por lo tanto, sin importantes interacciones medicamentosas. Estudios en Madagascar mostraron buenos resultados en

la terapéutica de CBM por un período de 6 a 12 meses con involución espectacular de las lesiones, desaparición de las infecciones bacterianas, incluyendo pacientes con resistencia a los azólicos.

El posaconazol es un triazólico estructuralmente relacionado al itraconazol, bastante atractivo para el manejo de las formas graves o refractarias de CBM, un estudio mostró su eficacia en seis pacientes resistentes al tratamiento convencional con itraconazol o terbinafina, con buena tolerancia.

La quimioterapia alterna o adyuvante es importante componente dentro del escenario actual de los aspectos inmunológicos y fisiopatogenia de CBM. Reportes acerca del uso de estimuladores de macrófagos (glucana) en paracoccidiodomicosis y CBM mostraron importante mejoría en casos graves.

Métodos físicos

Asociados o no al tratamiento quimioterápicos, los métodos físicos aún son utilizados en la terapéutica de CBM. Procedimientos usados en un pasado no muy distante incluían la exéresis quirúrgica parcial, curetaje, electrocoagulación, calor local, congelamiento con nieve carbónica, radioterapia e iontoforesis con sul-

fato de cobre. Esas terapias producían mejoría clínica temporal pero no curación y, en muchas veces, diseminaban la infección. Los métodos físicos evolucionaron con los quimioterápicos e incluyen, actualmente, la termoterapia controlada, crioterapia con nitrógeno líquido y fotocoagulación con láser. Es aconsejable no emplearlos por sí solos sino co-administrados con quimioterapia. La asociación de itraconazol y crioterapia puede disminuir la duración del tratamiento de la CBM.

Actualmente, técnicas más sofisticadas como la terapia fotodinámica (PDT) caracterizada como una modalidad terapéutica mínimamente invasiva, clásicamente utilizada para el tratamiento de tumores cutáneos y de la cavidad oral, queratosis actínica, acné vulgaris, foto-rejuvenecimiento e hidradenitis supurativa.

Criterios de curación en cromoblastomicosis

Clínico
Ausencia del dolor y prurito.
Cicatrización completa de todas las lesiones.
Micológico
Ausencia de hongos al examen directo.
Ausencia de crecimiento del agente en cultivo.
Histológico
Ausencia de formas parasitarias en el tejido.
Atrofia de la epidermis.
Desaparición de microabscesos y granulomas.
Substitución de infiltrado granulomatoso por inflamación.
Crónica y fibrosis.

Cromomicosis (cromoblastomicosis) en el Ecuador

Cromomicosis es el nombre más conocido en Ecuador de la cromoblastomicosis, y el sinónimo más común es dermatitis verrucosa por su característica descriptiva. En 1958, Rodríguez reporta cinco casos de cromomicosis (CBM) diagnosticados en el laboratorio de Micología del INH. En 1962 este mismo autor reporta 4 casos más, causados por *Hormodrendum pedrosoi*. En 1968, Vera publica un caso cuyo agente etiológico es *Phialophora verrucosa*. Merchán M., en 1998 reporta en el austro ecuatoriano a 4 pacientes sin especificar el

agente etiológico y la procedencia de los mismos. Hosokawa, Atsushi en el 2000 reporta un caso de la zona rural de Babahoyo, provincia de Los Ríos, cuyo agente es identificado como *F. pedrosoi*.

Merchán M., (comunicación personal) reporta que los casos de cromomicosis en el hospital Vicente Corral Moscoso, HVCM, de Cuenca, corresponden en su mayor parte a la forma de tipo verrucoso, y un solo raro caso de forma cutánea diseminada, ya reportada por Manzano et al., en 2004, en la Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericanos del Cono Sur.

El agente etiológico aislado en todos los casos corresponde a *Fonsecae Pedrosoi*.

El caso diseminado es un paciente residente en la zona de Macas, provincia de Morona Santiago en la región amazónica, que inició con una herida penetrante en la mano, y que posteriormente se diseminaron como lesiones nodulares hacia el resto del tegumento. Su patología inició en el año 2002. Luego de suspender varias ocasiones el tratamiento acude desde en junio 2014 y reinicia con Itraconazol 400 mg día y yoduro de potasio.



■ Cromoblastomicosis: diseminación generalizada. Cortesía Drs. M. Merchán y P. Padilla (Cuenca).

En general es una patología poco frecuente; desde 1979 a 2012, en 33 años hemos encontrado 25 casos. Los agentes etiológicos son variados

pero el más frecuente es *C. carrioni* y también *F. pedrosoi* y *P. verrucosa*.

Los casos llegan a nuestro servicio, generalmente en estado muy avanzado, con infección bacteriana sobreañadida, elefan-

tiasis y mal olor. Hemos ensayado varias alternativas de tratamiento sin mayor éxito etiológico, pero sí conseguimos mejoría general con medidas higiénicas, administración de antibióticos y curaciones periódicas.

ESPOROTRICOSIS

Flavio de Queiroz Telles, Daniel Wagner de Castro Lima Santos ■

Definición

La esporotricosis es una infección subaguda o crónica del hombre y de otros mamíferos causada generalmente por inoculación traumática y, menos frecuentemente, por la inhalación de esporos de *Sporothrix schenckii*, un hongo dimórfico termotolerante. La implantación cutánea lleva a desarrollo de lesiones polimórficas en la piel y tejido celular subcutáneo, causando abscesos, linfangitis y placas verrucoides. Algunas veces, puede ocurrir diseminación secundaria para superficies articulares, huesos, músculos y pulmones. Menos frecuentemente, en huéspedes inmunocomprometidos la infección puede ocurrir por vía respiratoria, con afección pulmonar, sistema nervioso central y genito-urinario.

Datos históricos

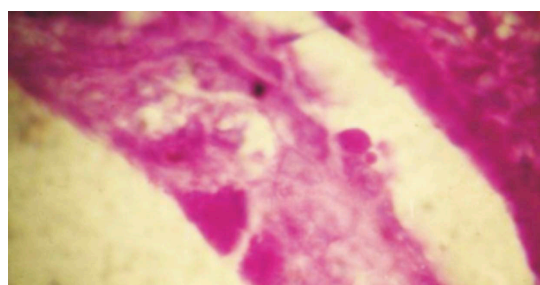
El primer caso humano con documentación microbiológica fue descrito por Schenck, un estudiante de medicina en Estados Unidos, en 1897. La denominación del agente fue hecha por Hektoen e Perkins en 1900 al describir el segundo caso de la enfermedad, y el primer caso en animales (rata) fue descrito en Brasil por Lutz y Splendore, en 1907.

Etiología y Epidemiología

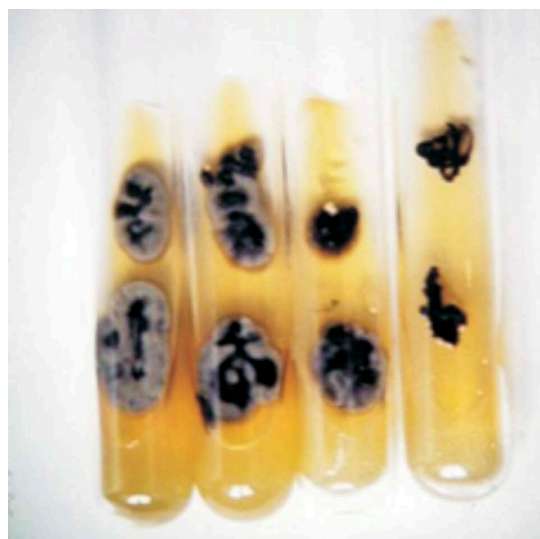
Sporothrix schenckii fue considerado por muchos como un hongo de la subdivisión Deuteromycotina, clase Hyphomycetes, orden Moniliales e familia Moniliaceae. Después de extensa revisión taxonómica, fue reclasificado en la división Ascomycota, clase Pyrenomycetes, orden Ophiostomatales y familia Ophiostomataceae. Su forma sexual no ha sido identificada, pero existen evidencias moleculares suficientes de que este hongo tiene recombinación en la naturaleza.

Estudios recientes permiten la separación del género en por lo menos cuatro especies dentro del complejo *S. schenckii*. El taxón original *S. schenckii*, también denominado *S. schenckii sensu stricto*, en conjunto con las nuevas especies *S. brasiliensis*, *S. globosa* y *S. luriei* son referidos como *S. schenckii sensu lato* o “Complejo *S. schenckii*”, y *S. mexicana* que tiene bajo potencial patogénico asume

una posición genética mas próxima de la especie ambiental *S. pallida*. Las especies del complejo *S. schenckii* presentan potenciales patógenos distintos para mamíferos y diferentes distribuciones geográficas. Además, parece haber perfiles distintos en su sensibilidad a drogas anti fúngicas. *S. brasiliensis* presenta elevada virulencia en modelos animales y está estrechamente relacionado a la epidemia zoonótica que compromete gatos, perros y humanos en Rio de Janeiro, Brasil. *S. globosa* presenta distribución mundial, con menor potencial de virulencia en modelos animales y raramente causa enfermedad linfo-cutánea en humanos. *S. schenckii sensu stricto* tiene distribución mundial, causando la clásica infección relacionada al trauma con plantas.



■ Levadura de *Sporothrix schenckii*.



■ Cultivos de *Sporothrix schenckii*.

De manera general, las colonias son inicialmente de aspecto cremoso, húmedo, tornándose enseguida glabras, de color crema, que se oscurecen con el tiempo a marrón oscuro y de aspecto filamentosos; es importante notar que los

aspectos macroscópicos pueden variar mucho, y ser influenciados por el medio de cultivo utilizado. En la micromorfología se observa hifas delgadas con conidióforos alargados, formando ángulo recto con la hifa; en el vértice del conidióforo existen dilataciones denticuladas que dan origen a conidios unicelulares ovoides, que ocasionalmente semejan a un arreglo de “pétalos de margarita”. Es necesario la demostración del dimorfismo, pues otros hongos filamentosos son morfológicamente semejantes a *Sporothrix* spp. La transformación dimórfica se obtiene por subcultivo en medio BHI-sangre o agar-chocolate incubado entre 35° a 37° C. Las colonias son de aspecto cremoso, superficie lisa. Micromorfológicamente las levaduras son ovaladas, redondas o alargadas (forma de cigarro o de nave).

Sporothrix spp. es de distribución mundial, aislado del suelo y vegetación de las áreas endémicas, generalmente en regiones tropicales o subtropicales. El hongo vive saprobióticamente bajo la forma micelial, en ambientes bastante húmedos y con temperatura alrededor de 27° C. También fue aislado de pulgas, hormigas y pelos de caballo que pueden vehicular conidios en diversos tipos de traumas. La incidencia de formas cutáneas de esporotricosis no parece ser significativamente influenciada por factores como edad, sexo, raza, siendo el contacto con el hábitat del hongo el principal factor determinante, así profesiones que incluyan contacto con el suelo y vegetales como jardineros, horticultores, manipuladores de fibras vegetales usadas para hacer cestos, constituyen el principal elemento de riesgo. Menos frecuentemente, la enfermedad ha sido descrita después de arañazo de gato, picada de papagayo, mordedura de perro y de rata y picada de insecto, manipulación de pescado, y por traumas diversos. Existen relatos de brotes de esporotricosis donde se pudo identificar la fuente de infección ambiental. En Uruguay, fueron reportados 157 casos en cazadores de armadillos (*Dasypus septemcinctus*); el hongo fue aislado de la vegetación utilizada por los animales en la construcción de su cueva. La más notable epidemia de esporotricosis fue descrita en África del Sur cuando aproximadamente 3.000 trabajadores de una mina se infectaron al traumatizarse en las vigas de sustentación de los túneles de las galerías; la madera albergaba *S. schenckii* y el empleo de fungicida terminó la epidemia. Por lo menos un caso de transmisión humana fue reportado en la literatura.

Patogenia: Transmisión y vías de Infección

La interacción entre el hongo y el huésped tiene importancia en la patogénesis de la infec-

ción. Excepto *S. brasiliensis*, las otras especies del complejo *S. schenckii* poseen poca virulencia y la presencia de las formas clínicas depende de la cantidad del inóculo de conidios, exposición repetida y de factores propios del huésped. La exposición a *Sporothrix* spp. es amplia entre la población que entra en contacto con el hábitat del hongo.

La infección es clásicamente relacionada con actividades de jardinería, especialmente con traumas con espinas de rosas, pero otras labores y de diversión en floricultura, pesca, caza y minería están asociadas a transmisión de *S. schenckii*. Sin embargo no siempre se recuerda la inoculación traumática, en Brasil y Uruguay la inoculación fue relacionada a actividades de caza de armadillos. También hay reportes de transmisión a través de picada de insectos, arañazos y mordidas de animales. En Estados Unidos otra epidemia ocurrió en 84 casos en varios estados, en trabajadores de programas de reforestamiento.

En los últimos años, la transmisión zoonótica a través de felinos se destacó en Rio de Janeiro, Brasil, cuando durante 10 años, más de 2.000 casos en seres humanos y más de 3.000 en gatos fueron diagnosticados en el Instituto de Investigación Clínica Evandro Chagas (IPEC) / Fiocruz. Los pacientes, referían contacto profesional o doméstico con gatos enfermos y sufrieron arañazos o mordeduras. Los estudios moleculares, establecieron que el agente era *S. brasiliensis*.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se manifiesta como formas cutáneas y extracutáneas. La forma cutánea es más frecuente, estimándose que las lesiones papulosas iniciales ocurren después de un período de incubación aproximado de 2 a 3 semanas, pudiendo extenderse por varios meses. La forma cutánea es subdividida en 2 tipos principales: Tipo fijo, se presenta en 20 a 25% de los casos. Las lesiones aparecen en el sitio de la inoculación, son indoloras y ocurren más frecuentemente en la cara, cuello, miembros superiores y tronco. Pueden ser ulceradas, acneiformes o placas verrucociformes, eritemato descamativas o infiltrativas; no hay linfangitis. Se considera que la forma fija se presenta en personas previamente sensibilizadas con el hongo, por lo tanto su disseminación es muy rara. El diagnóstico diferencial de la esporotricosis cutánea fija es con cromoblastomicosis, paracoccidioidomicosis, feohifomicosis, lobomicosis, tuberculo-sis cutánea verrucoide, micobacteriosis atípicas, leishmaniosis cutánea, rosácea, carcinoma espino-

celular, etc. Algunos autores consideran una forma de curación espontánea de la esporotricosis, con manifestaciones iniciales semejantes a las de la forma fija cutánea.

Tipo linfático: se presenta en 70 a 75% de los casos. Se inicia en el lugar de implantación como nódulo subcutáneo firme y móvil; posteriormente el nódulo se reblandece y se fija a la epidermis adyacente que sufre alteraciones de coloración, se necrosa y finalmente se ulcera, formando el llamado chancro esporotricótico. Los linfáticos regionales son afectados y surge linfangitis abscedada ascendente, que drena una secreción fina, sero-purulenta (goma esporotricótica). Ocasionalmente las gomas pueden evolucionar para lesiones nódulo-verrucociformes. En algunos casos las lesiones gomosas se transforman en ulceraciones profundas, de bordes lisos, exponiendo los planos musculares, tendinosos u óseos. Estas formas son semejantes al pioderma gangrenoso y se admite que resultan de fenómenos de hipersensibilidad como en las lesiones gomosas de la sífilis tardía o en el fenómeno de Lucio en hanseniosis. La esporotricosis linfocutánea rara vez se disemina dando origen a lesiones cutáneas diseminadas, y a formas extracutáneas localizadas en huesos y articulaciones. Las lesiones cutáneas diseminadas han sido descritas en pacientes con SIDA.



■ Esporotricosis linfática Cortesía Dres. M. Marchán y P. Padilla (Cuenca).

El diagnóstico diferencial se hace con la leishmaniosis cutánea, leishmaniosis cutáneo-linfática (pian bois), infección por *Mycobacterium marinum* e infecciones por *Pseudoallescheria boydii*. Lesiones raramente han sido descritas en boca, orofaringe, cavidad nasal y cuerdas vocales. Al contrario de las lesiones cutáneas, son dolorosas.

La forma extracutánea de la esporotricosis es principalmente observada en ancianos, o personas con factores predisponentes, como corticoterapia,

alcoholismo, SIDA, etc. Usualmente es subdividida en unifocal o multifocal, dependiendo del número de órganos afectados.

La esporotricosis pulmonar es la más común de las formas extracutáneas, y se origina por la inhalación de conidios de *S. schenckii*. Se considera que ocurra más frecuentemente de lo que es diagnosticada, debido a las semejanzas con la tuberculosis y otras micosis sistémicas. Presenta evolución insidiosa, iniciándose con cuadro de neumonitis o bronquitis, acompañada de fiebre, tos y malestar; la frecuente localización de las cavidades en el vértice pulmonar la hace semejante a la tuberculosis. Cuando no es tratada, puede evolucionar crónicamente con condensaciones y cavitaciones pulmonares. El aislamiento del agente en lavado bronquial o de biopsia pulmonar da el diagnóstico. El esputo no es un material adecuado debido al crecimiento rápido de otros hongos saprofitos. También pueden auxiliar la serología y la prueba cutánea, en caso de no haber daño del sistema inmune.

La forma óseo-articular resulta de la diseminación del foco primario cutáneo o pulmonar por vía hematogena; en 50% de los casos el ataque es monoarticular, siendo la rodilla la articulación más comprometida. Otras articulaciones afectadas son las manos y muñecas.

Menos frecuentemente, son reportados casos de esporotricosis ocular y meningítica. En la primera, la infección es por implantación directa del agente en el globo ocular o por diseminación cutánea adyacente. Las lesiones son inicialmente conjuntivales pudiendo evolucionar para endoftalmitis y comprometer toda la región orbitaria. En relación al sistema nervioso central, casos esporádicos de afección meníngea han sido reportados. La infección resulta de diseminación hematogena a partir de foco pulmonar y la evolución es de meningitis crónica.

La esporotricosis diseminada ha sido descrita en pacientes con factores predisponentes, como SIDA, trasplante renal, diabetes, sarcoidosis, corticoterapia y neoplasias. La afección puede ser múltiple, incluyendo piel, pulmones, articulaciones, bazo, hígado, intestinos y sistema nervioso central.

Diagnóstico

El principal método diagnóstico es el aislamiento en cultivo del agente, en la fase micelial; para esto se utiliza tejido obtenido por biopsia o aspirado de abscesos. Para formas extracutáneas, medios enriquecidos deben ser empleados. En las

muestras únicas de esputo o de otros materiales inicialmente pueden observarse como colonias lisas y cremosas, semejantes a *Geotrichum candidum*. El hongo crece bien en los medios de cultivo rutinariamente usados en Micología, como sabouraud o sabouraud con cloranfenicol y cicloheximida, después de incubación a temperatura ambiente durante 3 a 7 días el cultivo.

Al examen micológico directo, no es frecuente la observación de células levaduriformes, principalmente al examinar material clínico tomado de las formas cutáneas. Este examen directo puede encontrar los cuerpos asteróides, con la técnica de Borelli; el pus es aspirado de abscesos y colocado con una gota de solución salina formolizada a 4% entre lámina y laminilla. Estos elementos están constituidos por células levaduriformes cubiertas por depósito de inmunocomplejos (fenómeno de Splendore-Hoeppli). Estas estructuras también se visualizan en cortes histológicos coloreados con HE. En material proveniente de formas extracutáneas, principalmente en pacientes inmunodeprimidos, la cantidad de elementos levaduriformes es numerosa.

La intradermoreacción con esporotriquina de lectura en 48 horas puede indicar enfermedad en actividad o infección pasada. Tiene valor diagnóstico cuando es positiva y se observan lesiones clínicamente compatibles. Con antígeno glicoprotéico obtenido de filtrado de cultivos en fase micelial tiene una sensibilidad de 96%.

Serología: Reacciones de aglutinación de partículas de látex, inmunofluorescencia indirecta, inmunodifusión doble en gel de agar y ELISA tienen excelente correlación de sensibilidad y especificidad, dependiendo de la disponibilidad de los antígenos. El diagnóstico serológico es particularmente útil en las formas extracutáneas de la esporotricosis.

Histopatología: una de las dificultades diagnósticas en la esporotricosis es la pequeña cantidad de células levaduriformes en biopsias tomadas de pacientes inmunocompetentes. En muchos casos el diagnóstico no es hecho pues el fragmento de tejido quirúrgicamente retirado no fue enviado para cultivo. En cortes seriados con coloración de metenammina de plata (Grocott) se puede evidenciar la presencia de las células levaduriformes formando los cuerpos asteroides que también pueden observarse con PAS y HE. La reacción tisular normalmente observada es infiltrado mixto resultante de la asociación de las reacciones granulomatosa y purulenta.

Tratamiento

Las formas cutáneas no complicadas son tratadas con solución saturada de yoduro de potasio. Esta fórmula es muy empleada por su eficacia y bajo costo. Una de las maneras de administrar el yodo es prescribir 10 gotas de la solución saturada en un vaso de agua, tres veces al día la primera semana, aumentando 5 gotas por dosis en cada semana, hasta completar 6 a 12 semanas de tratamiento. Los adultos no deben sobrepasar 50 gotas diarias del medicamento y los niños 40. Pacientes con alteraciones de la función tiroidea deben ser monitorizados y los efectos colaterales más comúnmente relatados incluyen gastritis, erupción cutánea, lagrimeo y aumento de volumen de las glándulas lagrimales y de las parótidas. A pesar de que la solución de yoduro de potasio es uno de los antifúngicos más antiguos, su acción antifúngica aún permanece desconocida, considerándose que actúa como inmunomodulador o como agente queratolítico, aumentando la exfoliación de las células epidérmicas.

Los derivados azólicos también son empleados, principalmente cuando la terapéutica con yodo está contraindicada. En las formas cutáneas, las dosis de itraconazol diarias varían de 100 a 400 mg y el tiempo de respuesta entre 15 y 210 días. En las formas extracutáneas la posología de itraconazol varía entre 200 y 600 miligramos diarios durante 6 a 18 meses. Estudios brasileiros con gran casuística (645 pacientes) demostraron que 94,6% fueron curados con itraconazol en dosis que varían de 50 a 400 mg al día. Recientemente se constató por estudio randomizado y controlado que la administración de itraconazol en uso continuo o en pulsoterapia presentan equivalencia en eficacia y seguridad. Tanto itraconazol como los derivados de yodo están contra-indicados durante la gestación.

Otro compuesto que también actúa en las formas cutáneas es la terbinafina, una alilamina, de administración por vía oral y con buena tolerabilidad, buena eficacia en dosis de 250 a 1000 mg al día. Un estudio comparativo entre terbinafina 250 mg diario e itraconazol 100 mg al día mostró que terbinafina e itraconazol son semejantes.

En todas las formas graves, donde el paciente presente riesgo de vida inmediato, la terapéutica inicial debe ser realizada con Anfotericina B. Estas formas usualmente son las formas pulmonar, meníngea y con diseminación hematogena detectada por hemocultivo.



DENGUE

Sylvain Aldighieri, Telmo Fernández Ronquillo ■

Dengue es una infección cuyo agente etiológico es el virus del dengue, del género *Flavivirus* (cuatro serotipos), de distribución cosmopolita de las regiones tropicales y subtropicales, en zonas urbanas, transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*. Se presenta con formas clínicas variadas, desde asintomática a un espectro clínico amplio de cuadros no graves a graves. El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica.

Historia

El dengue se identificó como cuadro clínico a finales del siglo XVII y comienzos del siglo XIX, principalmente al sur de EE.UU, y en el Caribe. El agente viral etiológico se conoció en 1940. El dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue, fueron identificados en 1954-1958 en Filipinas y Tailandia. Veinticinco países han notificado casos de dengue hemorrágico, y en Cuba y Venezuela se han producido brotes graves. Si bien en la zona del Caribe y Venezuela ocurrieron brotes esporádicos en los años sesenta y setenta, los esfuerzos intensivos realizados para controlar *Aedes aegypti* dejaron a la mayoría de los países de norte, centro y Sudamérica libres de brotes graves de dengue epidémico por más de 50 años. Sin embargo, a partir de 1977 esta favorable situación se vio modificada cuando Cuba y Jamaica se vieron afectadas por una epidemia de dengue clásico.

En la primavera y el verano de 1981, los médicos de La Habana notificaron brotes de una enfermedad mucho más grave, con todos los síntomas clásicos, además de hemorragias de varios tipos (por la nariz y la boca, hemorragia bajo la piel) y ocasionales casos de choque y fallecimiento. Con este importante anuncio, el dengue hemorrágico entró a formar parte de un serio problema de salud en el continente americano. Hoy en día, el dengue afecta a la mayor parte de los países de Asia y América Latina y se ha convertido en una de las causas principales de hospitalización y muerte en los niños de dichas regiones.

Situación actual

El dengue, incluido el dengue grave (antes llamado hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue), es un problema creciente de salud pública en el mundo, más de 100 países han sufrido brotes, hasta 1970 eran sólo 9, y constituye una amenaza para la

salud de más de 2.500 millones de personas en las regiones tropicales y subtropicales; las regiones más gravemente afectadas son Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. En América y el Caribe, entre 2000 y 2007 hubo 4,8 millones de casos (OPS), aumento considerable de un millón en la de 1980, y los 2,7 millones en la década de 1990 y sólo en el 2010, se notificaron 1,6 millones de casos en esta misma región; así mismo los casos de dengue grave, también han aumentado de 13 mil casos en los años 80 a más de 100 mil entre 2000 y 2007 y 49.000 sólo en 2010. En total la incidencia anual alcanza hasta 50 millones de casos anuales a nivel mundial, de los cuales 500.000 son hospitalizadas por dengue grave y 20.000 mueren; 90% de todos los casos de dengue grave ocurre en niños menores de 15 años de edad. Estos datos la destacan como la enfermedad vírica más importante de las transmitidas por artrópodos, en todo el mundo y con gran potencial epidémico.

En diciembre de 2009, la OMS, publicó: “Guías para el Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control”, con conceptos actualizados, radicalmente diferentes a los hasta entonces utilizados, definiendo al dengue como enfermedad sistémica y dinámica, con una nueva clasificación y conductas terapéuticas.

Etiología

El agente etiológico es un virus del género *Flavivirus*, con cuatro serotipos (DEN 1, DEN 2, DEN 3, DEN 4). Se trata de un virus RNA, de 45-55 nm de diámetro. El genoma está incluido dentro de una nucleocápside icosaédrica con envoltura externa. Se considera que hay cepas más virulentas, asociadas a dengue grave, en el Sudeste Asiático que su homónimo equivalente en las Américas.

En la región de América circulan los cuatro serotipos. La infección por un serotipo deja inmunidad de por vida contra ese serotipo en particular; hay inmunidad cruzada a los otros serotipos que es parcial y temporal; infecciones posteriores causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer dengue grave.

Ciclo evolutivo

El virus del dengue es transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*; otras especies de *Aedes* son

potencialmente transmisores, como *A. albopictus*, pero epidemiológicamente *A. aegypti* es el único.

En las Américas, la transmisión es exclusivamente de un ser humano a otro, no existe reservorio animal, pero hay evidencia de transmisión en primates no humanos en Asia. La hembra del mosquito se infecta de un ser humano en fase vírica; el virus invade los tejidos del mosquito y se multiplica en las glándulas salivales; este período de ciclo extrínseco dura de 8 a 14 días y luego el insecto permanece infectado durante el resto de su vida. El virus es inoculado en el ser humano al efectuarse una nueva picadura del *A. aegypti*.

El *A. aegypti* es peridoméstico y vive en colecciones artificiales de agua, cerca del ser humano, como residuos en botellas, en neumáticos abandonados, floreros, agua potable conservada en recipientes o agua de lluvia acumulada. No vive en grandes colecciones de agua ni en agua sucia contaminada.

El ciclo evolutivo del mosquito se realiza en cuatro fases: huevos, larvas, pupa y adulto. Los huevos son depositados en la superficie del agua; pueden pasar sin desarrollarse varios meses, cuando las condiciones, especialmente de humedad, le son adversas; esta resistencia permite que los huevos puedan ser transportados a lugares lejanos en recipientes secos. La larva liberada se desarrolla en 2 ó 3 días y el período de pupa dura 5 a 10 días para luego emerger el mosquito adulto.

Epidemiología.

El dengue se presenta generalmente en forma de epidemias explosivas, que afectan a miles de personas, cada episodio es por un serotipo de dengue, pero varios serotipos se van introduciendo en la misma región. Varias epidemias se han producido en Asia y, Oceanía y América, con la circulación de diversos serotipos del virus. En América en 1965, en Jamaica, una epidemia por DEN 3; mientras que en 1969 otra por DEN 2; en 1977 una epidemia en Jamaica y el resto del Caribe produjo medio millón de casos y fue por DEN 1; en 1981 la gran epidemia de dengue hemorrágico en el Caribe fue causada por DEN 2. En esta oportunidad se reportaron 344.203 enfermos en cinco meses, con aproximadamente 10% de enfermos graves. A partir de entonces se han producido epidemias en casi todos los países de América Latina y se han aislado los tipos DEN 1, 2, 3 y 4.

En zonas endémicas, donde ocurre transmisión durante todo el año, hay un aumento del número

de casos durante la estación de lluvia, por el incremento de la población del insecto. Los pacientes son generalmente jóvenes y niños, pues la mayoría de adultos ya han sufrido la enfermedad y han desarrollado inmunidad contra el serotipo presente. Las zonas endémicas son las regiones tropicales y subtropicales, altitud sobre el nivel del mar de máximo 1.200 m, aunque el mosquito puede encontrarse hasta 2.000 m, sin embargo, la transmisión que depende de la temperatura promedio durante el período de incubación extrínseco no ocurre a estas altitudes.

El virus del dengue tipo 3 no se lo había detectado desde 1978, sin embargo por la gran actividad de este virus en Asia y en el Pacífico Sur, así como por los amplios intercambios de viajeros, se consideraba como por un hecho que este serotipo llegara a América. En Noviembre de 1994 DEN 3 se reporta en Nicaragua y Panamá y está circulando en el Caribe inglés, holandés y francés desde 1998 y en Ecuador en el 2000.

Curso clínico

Período de incubación: el período de incubación es de 3 a 12 días, generalmente de 4 a 6, se extiende desde que el *A. aegypti* inocula el virus hasta la aparición de los síntomas.

Período de estado: luego de la incubación se instala un cuadro clínico con características definidas y es el dengue sin signos de alarma, que se presenta en el 90% de los afectados, hay un 10% que presentará dengue con signos de alarma. Alrededor de un 2% evolucionará a dengue grave.

Dengue sin signos de alarma: la enfermedad se inicia con una fase febril, se caracteriza por el inicio repentino, con fiebre alta, cefalea, decaimiento general y dolor retro orbital; además hay fuertes dolores musculares (mialgias) y de las articulaciones (artralgias) que postran al paciente; son frecuentes también anorexia, náuseas y vómitos, enrojecimiento facial, eritema y adenopatías. Hay bradicardia relativa, es decir la fiebre no eleva la frecuencia cardíaca. La prueba del torniquete puede ser positiva en esta fase, y este dato es casi confirmatorio de dengue, así como el surgimiento de petequias y equimosis. El hígado suele estar aumentado de tamaño y ser doloroso a la palpación. En el laboratorio, el hemograma demuestra leucopenia.

La fiebre de comienzo brusco y el dolor retro orbital son signos importantes para el diagnóstico clínico; los pacientes refieren una sensación muy específica de "salirse los ojos de sus órbitas"; a esto se unen las mialgias y artralgias intensas. El cuadro dura

de 3 a 5 días, la fiebre decae y aparece una erupción cutánea macular, comenzando por el tronco y ampliándose de manera centrífuga hacia el cuello y extremidades, desaparece en 1 a 3 días; suele ser seguida de descamación. La fiebre puede entonces reaparecer con menos intensidad en la clásica oscilación bifásica, para finalmente desaparecer en 2 ó 3 días (curva en silla de montar). En ocasiones se presentan complicaciones oculares o neurológicas.

Fase crítica: a los 3 a 7 días de la enfermedad, cuando la fiebre desciende, puede aumentar la permeabilidad capilar, evidenciada por elevación del hematocrito, esto marca el comienzo de la fase crítica que, por lo general, dura de 24 a 48 horas. Pueden manifestarse epistaxis y gingivorragia ligeras, incluso metrorragia o hipermenorrea. En el laboratorio, se encuentra leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15% a 20% de formas atípicas y trombocitopenia marcada. El aumento del hematocrito, así como el estrechamiento de la presión arterial diferencial, o presión de pulso, y la caída de la presión arterial media, indican la intensidad de la extravasación de plasma.

En los algunos casos se presenta derrame pleural y ascitis de diverso grado, detectados por radiografía de tórax o ecografía abdominal respectivamente. En los lactantes o niños menores de 7 años el dengue se presenta como una fiebre indiferenciada o síndrome febril inespecífico y en los niños mayores como dengue clásico con manifestaciones leves.

El grado de aumento de la permeabilidad capilar define el destino del paciente, aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático. La mayoría se recupera al reabsorberse el líquido extravasado, desaparecer la fiebre y no haber signos de alarma. En los casos en que persiste la fiebre, hay presencia de signos de alarma, aunque la fiebre desaparezca mas tarde. El diagnóstico en este estadio es crucial pues la rehidratación intravenosa temprana permite la recuperación; de lo contrario, puede deteriorarse y llegar a dengue grave.

Signos de alarma: los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y marcan el inicio de la fase crítica.

- Dolor abdominal intenso y continuo: a nivel del epigastrio, es un dolor reflejo de extravasación de líquido en retroperitoneo. El dolor puede ser tan intenso y llevar a confusión con cuadros de abdomen agudo (co-

lecistitis, colelitiasis, apendicitis, pancreatitis, embarazo ectópico o infarto intestinal).

- Vómito persistente: tres o más episodios en una hora, o cinco o más en seis horas.
- Acumulación de líquidos: como derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico
- Sangrado de mucosas: epistaxis, gingivorragia, metrorragia, hematemesis, melena, hematuria.
- Alteración del estado de conciencia: irritabilidad (inquietud) o somnolencia (letargia), con un puntaje, en la escala de coma de Glasgow, menor de 15.
- Hepatomegalia: el borde hepático se palpa más de 2 cm por debajo del margen costal.
- Aumento progresivo del hematocrito: paralelo con la disminución progresiva de plaquetas, al menos, en dos mediciones.

Dengue grave, se define por uno o más de los siguientes criterios:

1. Choque por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, o ambas.
2. Sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes.
3. Compromiso grave de órganos.

Esta fase clínica se inicia al cuarto o quinto día de la enfermedad, precedido por signos de alarma y es consecuencia de la pérdida de un volumen grande de líquido lo que ocasiona hipovolemia. Se caracteriza por colapso circulatorio con pulso débil y rápido, caída de la presión arterial con estrechamiento diferencial (presión sistólica baja y diastólica normal), lo que resulta en disminución de la presión del pulso (20 mmHg), y de la presión arterial media (Normal: 70 a 95 mmHg); la piel y extremidades están frías y sudorosas; hay respiración rápida y agitación; la temperatura corporal por debajo de lo normal. Aparece acidosis metabólica y coagulopatía, cae la presión arterial y el deterioro general es progresivo, con hemorragias graves: petequias, equimosis, sangrado de las venopunción, epístaxis o hemorragias más severas gastrointestinales y en otros órganos como SNC y pulmón. El deterioro multiorgánico es la regla, con convulsiones y trastornos de la conciencia, que evidencia compromiso del SNC; el choque es profundo con presión y pulso imperceptibles.

Las hemorragias graves se deben a una combinación de factores vasculares, desequilibrio entre coagulación, fibrinólisis y trombocitopenia, entre otros; puede

ocurrir hemorragia masiva sin choque prolongado y es el que se presenta también cuando se administra ácido acetilsalicílico, AINES o corticosteroides.

El paciente debe ser atendido en la unidad de cuidados intensivos y se recupera rápidamente con terapéutica adecuada.

Período de recuperación (convalecencia): En los cuadros de dengue sin signos de alarma la recuperación es la regla, luego del exantema, con persistencia de prurito generalizado. La bradicardia y las alteraciones electrocardiográficas son comunes durante esta etapa y el número de glóbulos blancos y plaquetas se normaliza en unos días. En los casos con signos de alarma la recuperación puede extenderse unos días más.

Los casos con dengue grave, aun los que cursan con choque y hemorragias severas, se recuperan sin secuelas neurológicas ni orgánicas.

Patogénesis

Los mecanismos de patogénesis del virus del dengue aún no han sido establecidos, existiendo apenas teorías, basadas en observaciones en enfermos, que tienden a concluir que se trata de intervención multifactorial, tanto del virus, como de la respuesta inmune y de aspectos personales como el estado inmunitario (edad, raza, estado nutricional, etc.).

1. Mayor virulencia y transmisibilidad del virus, especialmente DEN 2, en especial los estudios sobre el estado de maduración del virión, la infectividad y el reconocimiento por medio de los anticuerpos.
2. Factores del hospedero respecto a la respuesta inmune. Lo más aceptado es la propuesta por Halstead en 1981, y que ha recibido numerosos aportes, se la conoce como Inmunopotenciación mediada por anticuerpos (ADE en inglés). Se basa en un mecanismo inmunológico en que los anticuerpos producidos en una primera infección reaccionan, en una segunda infección, esta vez por un virus serotipo diferente, formando inmunocomplejos, y así exacerbar, en lugar de mitigar la enfermedad. Estos complejos Ag-Ac potencializan la infección de un mayor número de macrófagos; previamente se liberan mediadores vasoactivos que causarían un incremento de la permeabilidad capilar con extravasación de plasma, hemoconcentración y shock. Además producirían trom-

bocitopenia probablemente por infección directa de los megacariocitos y disminución de la vida media de las plaquetas. La presencia de complejos inmunes circulantes puede activar el complemento con presencia de C3a, C5a y consumo de otros factores, activación de la coagulación con el consumo de varios factores como fibrinógeno y desarrollo de coagulación intravascular diseminada.

3. Teoría integral que acepta algunos principios de las dos anteriores pero que sugiere que deben existir otros factores, epidemiológicos, virales e individuales:
 - Epidemiológicos: presencia de una población humana susceptible y alta densidad del vector, lo cual lleva a una epidemia de grandes proporciones por un serotipo. Luego de un intervalo de 3 a 5 años se produce otra epidemia con un serotipo diferente en esta población previamente sensibilizada.
 - Factores virales como un aumento de la virulencia de la cepa circulante, de cualquier serotipo.
 - Factores individuales como el estado inmunológico de la persona y aún características genéticas, que tienen que ver con la presencia de anticuerpos circulantes en una persona con otros condicionantes inmunológicos; además otros factores como edad, raza, sexo, estado nutricional, etc.

Inmunología

La infección por virus del dengue deja inmunidad permanente específica para el serotipo de virus infectante; estos anticuerpos también protegen de manera parcial contra una infección por otro serotipo y por eso esta segunda experiencia produce un cuadro clínico más benigno; en los lugares endémicos, donde circulan varios tipos de dengue esta situación es la que ocurre más a menudo.

La respuesta de anticuerpos en la primoinfección es lenta y el título que alcanza no es alto; inicialmente se encuentran anticuerpos de tipo IgM; a partir del 5° día de la infección, luego del tipo IgG; a partir del 10° día. En la infección secundaria los anticuerpos se elevan rápidamente hasta títulos mucho más altos y es prácticamente sólo respuesta IgG desde el inicio.

En la infección primaria predominan los anticuerpos tipo-específicos, es decir aquellos que son contra el serotipo infectante, mientras que en la infección

secundaria, los altos títulos de anticuerpos que se producen, incluyen anticuerpos grupo-específicos o sea que reaccionan con cualquier tipo de virus del dengue o de la familia flaviviridae. Los anticuerpos tipo-específico son neutralizantes y en concentraciones adecuadas ejercen esta función. En cambio los grupos-específicos son inhibidores de la hemaglutinación; son los propiciadores de aumentar la infección viral de los macrófagos o monocitos al formar complejos inmunes con un serotipo de virus diferente, además desencadenan la producción de sustancias vasoactivas, con el aumento de la permeabilidad vascular y llevan al dengue grave.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico es la base para la identificación de dengue clásico, pues las pruebas serológicas son positivas cuando el cuadro clínico casi ha desaparecido. Al inicio de la fase febril, no es fácil el diagnóstico y menos aún predecir su evolución. La presencia de fiebre alta, comienzo abrupto, dolor retroorbital, mialgias y artralgias son elementos suficientes para asegurar un diagnóstico, especialmente en época de epidemia; a esto se puede agregar una prueba de torniquete positiva.

La presencia de uno o más signos de alarma son de considerable importancia y debe educarse a los familiares que seguirán la evolución ambulatoria. La historia clínica debe incluir, entre los antecedentes personales, viajes, infección anterior de dengue o familiares y vecinos con dengue y el examen físico, en especial presencia de hemorragias pequeñas, exantema y el estudio neurológico. Al final de esta evaluación, el cuadro clínico debe ser clasificado en una de las fases de la enfermedad.

Es preciso realizar exámenes de sangre como hemograma, que incluye hematocrito y conteo de plaquetas; además de otras pruebas, en caso de haber disponibilidad (glicemia, albúmina, electrolitos, AST, ALT, orinas). En todos los casos de dengue, más aun en el curso de una epidemia y recordando la variabilidad clínica, especialmente en niños, deben practicarse hematocrito y conteo de plaquetas, en caso necesario varias veces al día; la hemoconcentración y la trombocitopenia son los datos que permiten dirigir un pronóstico de evolución y atención oportuna. La falta de disponibilidad de exámenes de laboratorio no es impedimento para el manejo clínico, menos aún en los casos graves.

Al final del estudio clínico las siguientes preguntas deben tener respuesta: ¿Es dengue? ¿Qué fase del dengue? (febril/crítica/recuperación),

¿Hay signos de alarma?, ¿Cuál es el estado hemodinámico y de hidratación? ¿Está en choque?, ¿El paciente requiere hospitalización?

Es mandatorio tomar una muestra de sangre para pruebas serológicas durante el período agudo y en caso de resultar negativo, repetirla después de 10 días; la positividad de la segunda muestra (seroconversión) indica que el cuadro fue un caso de primo infección por dengue, dato de gran utilidad epidemiológica. El resultado positivo en la primera toma indicará infección anterior, sin duda, por otro serotipo.

Una muestra de sangre dentro de los primeros 5 días sirve para intentar el aislamiento viral y la PCR. Estos procedimientos son obligatorios de realizar en los laboratorios de control y vigilancia, pues identifican el serotipo circulante.

El dengue es una enfermedad de notificación obligatoria inmediata y, de ser posible de tratamiento y seguimiento en unidades de salud especialmente adiestradas.

Tratamiento

En las "Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas", de la OPS/OMS se recomienda:

1. Notificación obligatoria e inmediata de la enfermedad al nivel correspondiente (epidemiología)
2. Determinar el valor de IgM a partir del sexto día.
3. Decisiones de tratamiento clínico: según las manifestaciones clínicas y circunstancias, los pacientes pueden requerir:
 - Tratamiento en el hogar (grupo A),
 - Remisión para manejo en un hospital o sala de dengue (grupo B) o
 - Tratamiento de urgencia y remisión de emergencia (grupo C).

Grupo A.

Pacientes que pueden ser tratados en el hogar, estos son los que toleran volúmenes adecuados de líquidos por vía oral y han orinado, por lo menos, una vez cada seis horas, no tienen signos de alarma y no están en el día en que baja la fiebre. No tienen ninguna condición clínica asociada ni riesgo social. Debe aconsejarse a los pacientes o a los responsables de ellos que regresen urgentemente a un hospital si se presenta alguno de los signos de alarma.

El tratamiento se limita a controlar la fiebre, la deshidratación y los dolores musculares y articulares, con antitérmicos como paracetamol o acetaminofén y abundante líquido vía oral. En los niños debe controlarse la fiebre con medios físicos; básicamente inmersión en agua. La hidratación oral generalmente es suficiente. El reposo en domicilio es aconsejable mientras persistan los dolores musculares y articulares. La administración de aspirina y AINES, está formalmente contraindicados, por el peligro de hemorragias. En caso de vómitos se puede indicar rehidratación parenteral.

Grupo B.

Pacientes con signos de alarma o condiciones asociadas, el objetivo es prevenir el choque. En este grupo se incluyen los pacientes que cumplan con uno o más de los siguientes puntos:

1. Signos de alarma.
2. Presencia de enfermedades y condiciones concomitantes, que hagan que el dengue o su manejo pueda complicarse, por ejemplo, embarazo, niño menor de dos años, adultos mayores de 60 años, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, falla renal, enfermedades hemolíticas, etc.
3. Riesgo social: vive solo o vive lejos de donde puede recibir atención médica, falta de transporte, pobreza extrema.

El tratamiento se hace bajo vigilancia permanente en la unidad de observación, canalizando una vía venosa permanente y administrando solución isotónica o lactato de Ringer. La hidratación oral se mantiene según la tolerancia del paciente. Se debe mantener

un control permanente de hematocrito, plaquetas, leucocitos, presión arterial y diuresis. Las determinaciones de hematocrito son la base para determinar el grado de extravasación del plasma, así como las necesidades de administración de líquidos intravenosos.

Si hay deterioro de los signos vitales o incremento rápido del hematocrito, se debe manejar el caso como si fuera un choque. El control más estricto debe ser en la transición del período febril al afebril, hasta 2 días después de que la temperatura se ha normalizado. Debe mantenerse un adecuado balance de líquidos y electrolitos.

Grupo C

Tratamiento del choque, siempre debe actuarse como emergencia médica y en una unidad de cuidados especiales (UCI). El primer paso es canalizar una vena amplia y segura pues es indispensable la administración de líquidos por vía intravenosa; la reposición de líquidos puede comenzarse con lactato de ringer o solución dextrosada al 5% con soluciones electrolíticas. En caso de choque profundo o falta de respuesta a la hidratación, se administra plasma o expansores de plasma (dextran 40).

Cuando mejoran los signos vitales se reduce la cantidad del líquido (10 ml/kg) pero no se suspende su administración por lo menos en otras 24 horas. El control de la evolución a más de los signos vitales, se hace con el hematocrito y la diuresis y todos los parámetros en UCI. Hay que considerar que, cuando cesan las causas del choque, el líquido extravasado regresa al torrente circulatorio y puede causar hipervolemia con edema pulmonar o insuficiencia cardiaca.

Dengue con o sin signos de alerta		Dengue severo
Sin signos de alerta	Con signos de alerta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Permeabilidad vascular severa 2. Hemorragia severa 3. Disfunción severa de órganos
Sospecha de Dengue	Signos de alerta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Permeabilidad vascular severa que conlleva a: <ul style="list-style-type: none"> • Choque (SSD) • Acumulación de fluidos que causa fallo respiratorio 2. Hemorragia severa <ul style="list-style-type: none"> • Evaluada por el clínico 3. Disfunción severa de órganos <ul style="list-style-type: none"> • Hígado: AST o ALT > 1000 • SNC: pérdida de consciencia • Disfunción cardiaca y de otros órganos
Zonas endémicas de dengue con FIEBRE + dos de los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, vómitos • Exantema • Dolores articulares • Prueba del torniquete positiva • Leucopenia CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Vómitos persistentes • Hemorragia de mucosas • Edema • Letargo o agitación • Hepatomegalia > 2 cm • LAB: aumento en HTO con disminución de plaquetas REQUIERE OBSERVACIÓN E INTERVENCIÓN MÉDICA	

Figura 2. Clasificación revisada de dengue por gravedad de caso (adaptado de Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control- Nueva edición 2009. Ginebra, OMS; 2009)

El control de hemorragias, insuficiencia orgánica, distress respiratorio, etc., depende del personal de la UCI, con medida de electrolitos, pruebas de coagulación y gases arteriales.

Vigilancia epidemiológica

Se basa en la notificación, investigación y seguimiento de los casos probables de dengue y la vigilancia de los casos febriles en redes y hospitales. El objetivo del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de dengue es la detección precoz de casos, que permita la rápida aplicación de las medidas de control, interrupción de la transmisión y prevención de epidemias. Para lograrlo, se necesita identificar los casos sospechosos mediante la búsqueda activa y la ejecución de estudios epidemiológicos.

Medidas de vigilancia recomendadas

- a. Zonas donde no se ha detectado la transmisión del dengue pero hay *Aedes aegypti*: vigilancia de los casos probables, con investigación de las comunidades a donde pertenecen.
- b. Países, como el Ecuador, donde la enfermedad es endémica, con aumentos estacionales de la transmisión, y zonas donde se producen epidemias de dengue: notificación corriente semanal/mensual de los datos agregados de los casos probables y confirmados, desde el equipo periférico a los niveles intermedio y central.

Datos mínimos recomendados a nivel periférico:

Dengue probable: vivir en áreas endémicas de dengue/viajar a ellas, fiebre y dos o más de los siguientes criterios: náuseas, vómito, erupción cutánea, molestias y dolores, prueba de torniquete positiva, leucopenia, cualquier signo de alarma.

Dengue confirmado por laboratorio, importante cuando no hay signos de extravasación de plasma: signos de alarma (dolor abdominal intenso o abdomen doloroso a la palpación, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos, sangrado de mucosas, letargia, agitación, hepatomegalia >2 cm). Exámenes de Laboratorio: aumento del hematocrito concurrente con rápida disminución del número de plaquetas requiere estricta observación e intervención médica.

Extravasación grave de plasma que conduce a: choque (SCD), acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria. Sangrado intenso según la evaluación del médico tratante Compromiso

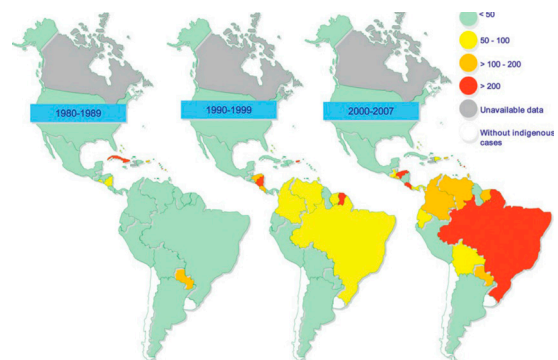
orgánico grave: hepático: AST o ALT ≥ 1000 UI; sistema nervioso central: alteración de la conciencia, corazón y otros órganos.

Prevención

La lucha contra el *Aedes aegypti* es la base fundamental contra el dengue. La participación comunitaria es determinante para la eliminación de los criaderos domésticos, que constituye el método más efectivo para disminuir y aún erradicar al vector. Los criaderos como floreros, recipientes abandonados, neumáticos, etc., sólo pueden ser eliminados por los propios miembros de la familia, dentro de su propia vivienda. La educación sanitaria debe orientarse y ser intensa en ese sentido.

Es probable que la magnitud del problema del dengue/dengue grave en las Américas siga aumentando, debido a un aumento alarmante de la población de *Aedes aegypti*. La urbanización rápida y desorganizada, así como la proliferación de los barrios pobres en la mayoría de las ciudades de América Latina, ofrecen los materiales de desecho y los envases ideales para que el *Aedes* se reproduzca. Ya que es improbable que en un futuro previsible se cuente con una vacuna, las estrategias de control tendrán que adoptar un enfoque más integrado, incorporando y recalando la estratificación epidemiológica de las actividades de control, la comunicación social, la educación sanitaria y la motivación comunitaria con base en apropiación del problema para prevenir y controlar el dengue.

Otras acciones como; fumigación periódica, que disminuye la población adulta de mosquitos, o la distribución del larvicida abate, tienen efecto benéfico parcial y temporal, sin embargo se las utiliza para motivar a la población a eliminar los criaderos domiciliarios. También son de gran utilidad en la participación comunitaria, la organización de jornadas colectivas (mingas), para limpieza y desbroce de malezas, actividad en las que se aprovecha para entregar material educativo.



■ José Luis San Martín et al. Am. J. Trop. Med. Hyg., 82(1), 2010, pp. 128-135.

Dengue en el Ecuador

El MSP organiza la “Estrategia Nacional para el control del dengue” y los datos los publica en el Boletín Epidemiológico, de donde se toman los principales datos.

El dengue es un prioritario y creciente problema de salud pública en el contexto de las enfermedades transmitidas por vectores, desde 1988, con varios ciclos o brotes epidémicos en diferentes años. La transmisión del virus está asociada a determinantes sociales, económicos, ambientales y culturales que, en mayor o menor magnitud, están presentes en aproximadamente el 70% de la extensión territorial del país, donde se estima habitan 8'220.000 habitantes que están en riesgo de enfermar por padecer esta patología. La transmisión se mantiene de manera endémica durante todo el año y los ciclos epidémicos generalmente coinciden con la temporada de lluvias, donde se dan las condiciones propicias para la explosiva reproducción del *Aedes aegypti*, vector de la enfermedad, en una serie de recipientes que se encuentran en las viviendas.



□ Hábitat ideal para el desarrollo de *Aedes aegypti*.

Circulación de los serotipos dengue en el 2012 – 2013:

En estos dos años los serotipos DEN-1, DEN-2 y DEN-4 se han presentado en diversos momentos en el territorio ecuatoriano. El serotipo DEN-3 no se lo ha encontrado en este período.

Recomendaciones

A la población en riesgo y más aun en donde se ha confirmado la presencia de casos de dengue,

se socializan las Medidas para evitar la presencia del vector del Dengue en nuestras viviendas: toda la población debe recordar que al mosquito del dengue lo criamos nosotros en nuestras viviendas, y que, con nuestra familia, podríamos ejecutar todas las medidas que impidan su reproducción dedicándole solamente diez minutos de esta actividad cada día. Entre las medidas se destacan:

- Lavar y cepillar bien las paredes internas de los tanques de almacenamiento de agua, una vez a la semana, o por lo menos vaciarlos completamente.
- Eliminar o poner las llantas viejas en un lugar donde no recolecten agua.
- Eliminar con la basura, tarrinas, latas, botellas o todo recipiente inservible que se encuentre dentro de la casa o en el patio y pueda recolectar agua.
- Mantener bien tapadas las cisternas o tanques elevados.
- Cambiar el agua de plantas acuáticas y bebederos de animales cada 3 a 5 días.
- Poner las botellas que se encuentran en el patio con el pico para abajo.
- Rellenar de arena o cemento las botellas que tienen el pico roto y que se colocan en las paredes de la vivienda para evitar el ingreso de los ladrones.
- Participar activamente en la óptima utilización del biolarvicida.
- Eliminar el agua de los huecos de árboles, rocas, paredes, pozos, letrinas abandonadas
- Enterrar o eliminar todo tipo de basura o recipientes inservibles como latas, cáscaras, llantas y demás objetos que puedan almacenar agua.
- Mantener tapados los tanques y recipientes que se usan para recolectar agua.
- Botar la basura en el horario correspondiente.
- Utilizar aceite quemado o johnson para cubrir charcos de agua cada 5 días.
- Usar aceite quemado en el marco y bisagras de las puertas y ventanas.
- Limpiar las canaletas de los techos y eliminar el agua que se deposita allí cada 3 días.
- Realizar mingas de limpiezas para eliminar la maleza y otros montes.
- Colocar mallas en las ventanas.
- Mantener el patio limpio.

Dengue, Ecuador Enero-junio 2013	Dengue confirmado	Sin signos de alarma	Con signos de alarma	Dengue Grave	Fallecidos	Letalidad total	Letalidad Dengue grave
Total País	8.662	7.893	723	46	8	0,09%	17,39%



LA INFECCIÓN VIH/SIDA EN EL TRÓPICO

Telmo Fernández Cadena ■

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), luego de un largo y variable período de incubación de 2 a varios años, llega a la última etapa clínica que es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El virus daña de manera progresiva el sistema inmunitario, lo que permite el desarrollo de múltiples infecciones que paulatinamente deterioran al infectado. La infección es universal, en todos los países y diferentes zonas climáticas, es indiscutible el hecho de que existe mayor número de casos VIH/SIDA en el trópico, lo que exige su estudio con particular interés como problema tropical. Además, las enfermedades tropicales se presentan en estos pacientes con cuadros clínicos diferentes a los usuales, generalmente diseminados y agresivos (leishmaniosis, toxoplasmosis, histoplasmosis, amebiosis, etc.), constituyéndose en causa de morbi-mortalidad importante.

Datos históricos

Los primeros casos de SIDA se reportaron en 1981, en varones homosexuales, con neumonía producida por *Pneumocystis carinii*, (hoy *Pneumocystis jirovecii*) así como otros con candidiasis, infecciones micobacterianas, toxoplasmosis, sarcoma de Kaposi y linfomas no Hodgkin, en general asociados a inmunodepresión celular. Años antes de que Montagnier en 1983 y Gallo en 1984, aislaran y demostraran la etiología viral, que en 1985 recibió el nombre oficial de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las teorías acerca de la etiología del que, en algún momento fuera bautizado como síndrome de inmunodeficiencia humana, eran diversas y constaban desde el citomegalovirus hasta el uso de drogas estimulantes y recreativas; encontrándose con mucha resistencia la teoría de un nuevo virus como agente causal de la enfermedad; especialmente por todas las implicaciones que éste acarrearía sobre el sistema de bancos de sangre, trabajadores de la salud, en general de todo el sistema de salud.

Una vez identificada la causa de la enfermedad, todos los esfuerzos fueron conducidos hacia la obtención de un tratamiento específico; a mediados de los ochenta una ola de fatalismo se asentó sobre la población afecta, hasta que comenzaron los primeros logros con el descubrimiento de la

zidovudina; y con el primer logro, el primer fracaso, por su gran toxicidad y lo que constituye un gran problema, la resistencia. Sin embargo grandes progresos se han hecho desde esa fecha con el descubrimiento de diversas drogas y grupos de drogas que han cambiado radicalmente la historia natural de la enfermedad. Hasta 1993 el SIDA constituyó la primera causa de muerte entre los americanos entre 25 y 44 años de edad.

Desde entonces y a partir de la segunda mitad de la década de los noventa se ha desatado una crisis global y los números son importantes, pero más aún es la realidad que ellos reflejan: 36.1 millones de infectados, otros 21.8 millones han muerto ya por SIDA y lo que constituye la "tercera epidemia" 13.2 millones de niños, se han convertido en "huérfanos del SIDA" habiendo perdido a su madre o ambos padres a causa del SIDA. Más de 14000 nuevas infecciones ocurren cada día. El 10 de enero del 2000, se discute en el seno del Consejo de Seguridad de las Naciones Unidas el tema del SIDA y se le asigna el calificativo de amenaza para la seguridad mundial, lo que refleja la importancia que la infección tiene.

El virus: taxonomía y estructura

El VIH es un ARN virus con cadena en sentido positivo y con envoltura; contiene la enzima transcriptasa reversa que permite la copia del ARN en ADN y su posterior integración en el genoma de la célula huésped. Todas estas características lo ubican entre los retrovirus.

La microscopía electrónica ha demostrado su forma icosaédrica de 80 a 110 nm de diámetro. Presenta tres capas: la más externa es la envoltura formada a expensa de la célula del huésped y presenta insertadas las glicoproteínas (gp) virales, gp120 y gp41. La intermedia es la cápside formada por la proteína (p) 17. La más interna es la nucleide con la proteína (p) 24. Los genes codificadores se identifican como env, gag. El gen pol codifica las enzimas transcriptasa reversa, proteasa e integrasa.

El virus tiene una gran variabilidad genética que es un mecanismo de escape al sistema inmunitario y dificulta la obtención de una vacuna efectiva.

Ciclo de replicación

La introducción del material genético viral se inicia por el proceso de adhesión y fusión del virus a la célula huésped por medio de receptores. Los linfocitos CD4 presentan receptores de alta afinidad para gp120. En el interior de la célula el ARN se transcribe a una molécula ADN gracias a su propia enzima transcriptasa reversa, y luego se forma la segunda cadena de ADN por acción de la polimerasa celular; finalmente el ADN viral se inserta en el ADN en el núcleo de la célula por la enzima integrasa viral.

En el genoma celular se reproduce junto con la célula por varias generaciones y permanece en este estado de latencia por un período variable. Diversos factores, algunos cuyo papel aún no está bien establecido, activan estos genes. La activación antigénica de los linfocitos, estado nutricional, uso de drogas, otras infecciones virales, etc., se mencionan entre los factores activadores más importantes; la activación consiste en la producción de ARN mensajero a partir del ADN proviral que originan las proteínas reguladoras y el ARN viral. Los nuevos virus formados abandonan la célula y maduran fuera de ella rápidamente para invadir nuevas.

El virus tiene una alta tasa de mutación y recombinación frecuente. La variación ocurre en todos los genes (envoltura, proteínas, enzimas). Esto origina las formas evolutivas que pueden transmitirse de persona a persona (VIH M-trópico) y los que invaden nuevas células destruyéndolas (VIH T-trópico).

Mecanismos de transmisión

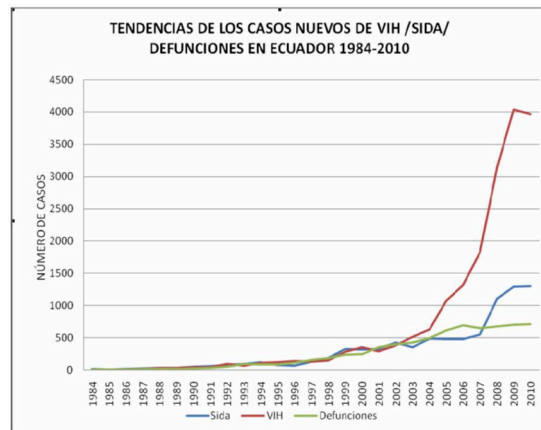
El virus se lo puede aislar de la mayoría de secreciones corporales y de la sangre, sin embargo la vía sexual es la más importante, especialmente en el Ecuador, donde más del 95% de los casos ocurren por este mecanismo. En otros países la vía sanguínea también es importante por el amplio uso de drogas intravenosas con la misma jeringuilla, mientras que por transfusión de sangre y sus derivados está controlada.

La transmisión congénita, de madre infectada a hijo, se produce poco antes, al momento o poco después del parto y el número de niños infectados está en relación directa con la transmisión sexual en la población adulta.

Epidemiología

La infección está ampliamente distribuida en todo el mundo y durante los 40 años de ha-

bérsela reconocido han fallecido alrededor de 40 millones de personas. Para el año 2004 no menos de 30 millones presentaron la infección. En América la tasa de prevalencia está en cerca de 600 por 100.000 habitantes. Los datos en el Ecuador lo sitúan como un grave problema de salud pública.



El riesgo de adquirir la infección por vía sexual con un infectado se calcula 1:3000 en USA. En países en desarrollo el riesgo puede ser 1:300 o 1:200, que es una probabilidad baja. El alto índice de promiscuidad y relaciones sexuales no controladas y sin protección hace que la transmisión se realice en alto grado.



Fuente: Sistema de Monitoreo y Evaluación de VIH/SIDA, Programa Nacional de prevención del VIH/SIDA e ITS2011. Elaborado:PNS

No se ha comprobado la transmisión por otros fluidos corporales como lágrimas, saliva, secreción bronquial o leche materna. El contacto cercano sin relación sexual tampoco existe y menos a través de fómites, vasos, cucharas, ropa de cama, baños o piscinas. Es muy poco probable la transmisión por navajas de afeitar o elementos de manicure o por medio de aparatos médicos como endoscopios. La transmisión a través de pinchazos de agujas en el personal médico, especialmente el de enfermería, es de muy bajo riesgo así como por los cortes en cirugía. Este riesgo se ha minimizado más con el uso adecuado de las medidas de precaución universal (bioseguridad).

Curso clínico

Luego de dos a tres semanas hasta varios meses de la infección por el VIH, se puede presentar un cuadro clínico agudo de tipo mononucleosis, con faringitis, adenopatías, fiebre, decaimiento y exantema ligero, aunque en la mitad de los casos este período es asintomático. De cualquier manera siempre es autolimitado y rara vez es diagnosticado. El conteo de linfocitos T CD4 permanece por encima de 500 por microlitro.

Al cabo de varios años, en promedio de 5 a 10, los linfocitos T CD4 se sitúan entre 200 y 500, y empiezan las manifestaciones clínicas que caracterizan al SIDA; las más frecuentes son herpes simple, candidiasis oral, infecciones del tracto respiratorio y en las mujeres enfermedad inflamatoria pélvica; paulatinamente se instala decaimiento, pérdida de peso y fiebre. A medida que aumenta el deterioro inmunológico las infecciones son más frecuentes y variadas, así como se manifiestan otros procesos como cánceres (sarcoma de kaposi, linfomas, del cuello uterino).

La etapa final, cuando el recuento de linfocitos T CD4 es por debajo de 200, las patologías tropicales se presentan con mayor intensidad: amebiasis, strongyloidosis, toxoplasmosis, histoplasmosis, tripanosomosis, además de las otras infecciones oportunistas como microsporidiosis, criptococosis, criptosporidiosis, escabiosis, infecciones micóticas por *Aspegillus*, *Penicillium*, etc. Principal problema en nuestro país es la tuberculosis y otras micobacteriosis como *M. avium*.

Patogenia

El VIH invade las células que tienen receptores apropiados pero su acción patógena se centra en la destrucción de los linfocitos T CD4+; no está establecido el mecanismo exacto de la destrucción y pérdida de la función de la célula, pero sí hay claros indicios de citotoxicidad directa que permite que los nuevos virus salgan de la célula parasitada para llegar a otras. Además se están acumulando pruebas de citotoxicidad indirecta. A medida que la infección progresa el virus presenta variación genética muy amplia, evadiendo la respuesta inmune que ha generado.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico sólo se facilita en los estadios de SIDA, en que las infecciones oportunistas o la inusual presentación de las infecciones endémi-

cas (candidiasis oral, leucoplasia vellosa oral, herpes zoster diseminado, strongyloidosis, diarreas frecuentes y crónicas con pérdida involuntaria de más del 10% del peso, tuberculosis, neumonías recurrentes o por *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmosis cerebral, meningitis criptocócica, etc.) permiten sospecharlo. El aspecto epidemiológico juega un papel importante cuando la persona ha tenido una conducta de riesgo y más aún en zonas de mayor transmisión.

El diagnóstico de laboratorio es fundamental en cualquiera de los períodos clínicos, principalmente el diagnóstico serológico que permite detectar anticuerpos específicos anti VIH. Actualmente las pruebas de microelisa (enzimoinmuno ensayo) tienen una especificidad superior al 99% y son altamente confiables, sin embargo aún es necesario la prueba confirmatoria con otros procedimientos como el Western blot, la inmunofluorescencia indirecta para VIH o PCR para la detección de ARN viral.

La respuesta de anticuerpos es detectable desde el primer mes después de la infección y máximo hasta los tres, muy rara vez se extiende por más tiempo este período "ventana", es decir de infección sin respuesta. Por las implicaciones sociales que se asocian al diagnóstico de la infección por VIH las pruebas serológicas se rigen por normas específicas, entre ellas el consentimiento voluntario y la confidencialidad.

Tratamiento

Tras 15 años de estudios en tratamiento de la infección por VIH y SIDA en prácticamente todos sus estadios, se ha logrado establecer que la terapia antirretroviral con la combinación de al menos tres fármacos es el tratamiento de elección para retrasar la progresión clínica y aumentar la supervivencia, con el impacto que pudieran tener estos aspectos en el costo del manejo del paciente, más aún si se incluye en el esquema de tratamiento a un inhibidor de proteasa o al efavirenz (terapia antirretroviral de alta eficacia).

La adherencia al tratamiento es fundamental pues es una de las bases de la respuesta antiviral. El cuadro clínico, las infecciones concomitantes, el conteo de linfocitos CD4 y la carga viral, son parámetros básicos para monitorizar la respuesta virológica y clínica y son las bases para la toma de decisiones terapéuticas y el principal objetivo es llevar a la carga viral dentro del primer año a niveles indetectables durante el mayor tiempo posible;

siendo la selección de resistencias un fenómeno inevitable consecuencia del tratamiento.

La capacidad de restauración cuantitativa como cualitativa del sistema inmune con el tratamiento antiviral de alta eficacia es posible, sin embargo se ve limitada por la aparición de efectos indeseables secundarios al uso prolongado de estas drogas.

Fármacos antirretrovíricos

Actualmente se encuentran disponibles comercialmente o en etapa de desarrollo 6 grupos de fármacos antirretrovíricos

1. Inhibidores de la fusión: Enfuvirtide.
2. Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN): Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina.
3. Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleótidos: Tenofovir.
4. Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN): Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina.
5. Inhibidores de integrasa.
6. Inhibidores de proteasa (IP): Saquinavir (cápsulas de gel duro y blando), Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Tipranavir.

Entre las pautas de tratamiento que se recomienda, constan siempre como primera elección aquellas que incluyen la combinación de dos ITIAN con uno o dos IP, quedando como alternativa de primera elección el uso de dos ITIAN con un ITINN para aquellos pacientes asintomáticos con un conteo de CD4 por encima de 100 células por mm³. Se tratarán aquellos pacientes con síntomas o infección oportunista, CD4 por debajo de 200 por mm³ y carga vírica por encima de 30,000 copias.

Profilaxis primaria en la infección por VIH

Se consideran indispensables la profilaxis primaria contra *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium complex*.

En el caso de *Pneumocystis jirovecii*, se indica profilaxis con CD 4 < 200/mm³ o con candidiasis orofaríngea y se da sulfametoxazol/trimetropin 800/160 diarios hasta que el conteo de CD4 esté por encima de 200/mm³ por más de 3 meses. Esta

misma pauta previene la reactivación de una infección latente por *Toxoplasma gondii*.

En el caso de un paciente seropositivo con una reacción de tuberculina (Mantoux) positiva o, especialmente con un contacto altamente riesgoso con una tuberculosis activa, se iniciará isoniacida 300 mg diarios por 9 meses, junto con piridoxina para evitar la neuropatía tóxica. En pacientes con CD4 por debajo de 50/mm³ se administran 1,2 g semanales de azitromicina para la prevenir la infección por agentes del grupo *Mycobacterium avium intracellulare complex*

Enfermedades tropicales en SIDA

El paulatino deterioro de la respuesta inmune permite que los agentes etiológicos de las enfermedades tropicales causen:

1. Infecciones más graves, generalmente mortales, con presentaciones clínicas completamente inusuales o diferentes.
2. Resistencia a los tratamientos usuales.
3. Necesidad de implementar criterios de profilaxis primaria de acuerdo a zonas endémicas.
4. Inclusión de criterios de infecciones que alertan al diagnóstico de VIH/SIDA.

El panorama es más confuso cuando se presentan varios agentes a la vez y se tiene un espectro de cuadros patológicos por múltiples gérmenes.

Entamoeba histolytica: puede causar entamoebosis generalizada, fulminante. En un caso de autopsia, pudimos constatar el daño a nivel intestinal con necrosis total de la mucosa del colon, abscesos múltiples en el hígado y derrame pleural.

La colitis necrotizante fulminante es más frecuente en lactantes y niños pequeños, en recién nacidos malnutridos y en pacientes con SIDA, de no tratarse puede llegar a gangrena intestinal, peritonitis, obstrucción intestinal, y hemorragias.

En los homosexuales puede considerarse como una enfermedad de transmisión sexual, donde los síntomas más frecuentes son: la diarrea y la presencia de úlceras de ubicación perianal y en el periné, otras aparecen recubiertas por un exudado blanquecino y se conoce como amebiasis cutis.

Sin embargo, las diarreas atribuibles a este parásito no son frecuentes; en un estudio encontramos que el 25% de pacientes con diarrea tenían

E. histolytica, mientras que el 43% que no tenían diarrea también estaban parasitados.

***Plasmodium vivax*, *P. falciparum*:** no se ha encontrado casos en los que el paludismo se hubiese comportado como infección oportunista y esto coincide con lo observado en otros países. Se presta mucha atención a las interacciones que las drogas antimaláricas, de muy amplio uso en países como África, puedan tener con los fármacos anti-retrovirales.

Leishmaniosis: es conocido los graves cuadros diseminados en la leishmaniosis visceral o kala-azar producidas por *L. donovani* y *L. infantum*, así como *L. chagasi* en América. En cambio, aún no hay un número suficiente de infectados por VIH y Leishmaniosis tegumentaria americana, pues son dos estratos epidemiológicos diferentes. Es de esperar cuadros diversos dada la importancia de la inmunidad celular en la defensa contra este parásito

***Trypanosoma cruzi*,** Enfermedad de Chagas: los reportes de VIH-Chagas son múltiples, generalmente con cuadros de meningoencefalitis, muy similar a la producida por *T. gondii*. La reactivación de una infección pasada, es el origen más frecuente de la diseminación actual, y ocurre en pacientes con contaje LT CD4 menores a 200 células. El compromiso del SNC en inmunocompetentes en fase crónica no se observa, a diferencia de la elevada frecuencia de meningoencefalitis y abscesos únicos o múltiples (chagomas), en los inmunodeprimidos. La afección cardíaca es la segunda en frecuencia.

La afección de SNC cursa con fiebre alta, cefalea, vómitos, convulsiones, signos focales, compromiso de conciencia de diverso grado, coma y el índice de mortalidad es elevado. En el LCR se encuentra pleocitosis con predominio de mononucleares, elevación de proteínas y presencia de tripomastigotes. Los exámenes de imágenes, RNM o TAC, demuestran lesiones hipodensas, únicas o múltiples, con compromiso subcortical y afecta en especial la sustancia blanca. A nivel cardíaco, en autopsias, se observa miocarditis en 25% - 50% de pacientes con esta co-infección, sin manifestaciones clínicas únicas, sino dentro de un cuadro de afección del SNC. En especial se diagnostica arritmias, insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico.

La parasitemia elevada y la presencia de tripomastigotes en LCR son la regla en pacientes infectados por VIH y enfermedad de chagas y su

búsqueda es la base del diagnóstico. El TAR ha disminuido la mortalidad inicial.

Toxoplasma gondii: la infección diseminada de *T. gondii* es una de las enfermedades marcadoras de la infección VIH en la fase SIDA. La toxoplasmosis se origina en la reactivación a partir de quistes tisulares latentes, generalmente adquiridos en la niñez o adolescencia y la forma de presentación es la de neurotoxoplasmosis (NT); la incidencia varía entre 3 a 40% según las regiones geográficas, aunque luego de la instalación del TAR esta bajó de manera notoria.

La NT más común son las lesiones ocupantes y luego la encefalitis y meningoencefalitis. En la práctica se realiza diagnóstico por medio de la clínica, las imágenes y la respuesta al tratamiento empírico. Los signos y síntomas al inicio lo más frecuente es cefalea y puede acompañarse de fiebre. Sin tratamiento seguirán trastornos de la conciencia (confusión, somnolencia, estupor o coma), alteraciones de la conducta, convulsiones, malestar general, parálisis de nervios craneales, déficit motor focal (hemiparesias y corea). La toxoplasmosis ocular, debido al síndrome de masa ocupante, precede a los síntomas del SNC en casi la mitad de los casos.

El diagnóstico por neuroimágenes actualmente es decisivo, frente a la elevada prevalencia de anticuerpos en la población y las dificultades de encontrar el parásito. La TAC de cerebro con doble contraste demuestra imágenes redondeadas, "en anillo", y rodeada por un halo hipodenso que corresponde a edema perilesional, en general se ubican en la unión córtico-subcortical, en sustancia blanca o a nivel de los ganglios basales. La RMN con gadolinio muestra múltiples lesiones hipointensas en T1 con edema; su alto costo limita su uso frente a los datos que ofrece la TAC en la rutina diaria.

La buena respuesta al tratamiento con pirimetamina más sulfadiazina, confirma el diagnóstico a falta del aislamiento del parásito. También es útil para diferenciar de otras patologías como mal de chagas, criptococosis, aunque en estas es siempre factible aislar *T. cruzi* o *C. neoformans*.

En pacientes con un contaje de LT CD4 por debajo de 100 por mm³ con clínica y radiología compatibles, y serología para toxoplasma positiva, es suficiente criterio para iniciar tratamiento profiláctico. El tratamiento de elección es el de sulfadiazina con pirimetamina, o, clindamicina con pirimetamina, siempre asociado a ácido fólico. El trimetoprim/

sulfametoxazol, utilizado en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, también protege contra el desarrollo de encefalitis por *T. gondii*.

Blastocystis hominis: no se han determinado elementos que permitan concluir si este microorganismo puede causar patología en los pacientes con SIDA, pero si hemos observado que en muchas oportunidades hay un gran incremento en su cantidad en las muestras de heces, y este número se mantiene permanentemente.

Strongyloides stercoralis: las superinfecciones por *S. stercoralis* son observación frecuente en nuestro medio tropical y ha menudo tienen mal pronóstico; se presenta en los grados con mayor inmunosupresión, con contajes inferiores a 200 CD4. Los tratamientos con antihelmínticos generalmente fracasan, pues la autoreinfección es rápida; hemos ensayado tratamientos prolongados con albendazol y los resultados son pobres.

Aconsejamos que esta infección deba ser tratada agresivamente y controlada de manera periódica cuando aún hay respuesta inmune aceptable.

Paracoccidioides brasiliensis: algunos casos descritos en Brasil sugieren una interrelación entre *P. brasiliensis* y sida, pero no hay conclusiones

definitivas. Estas sugerencias se basan en los amplios estudios inmunológicos en este proceso que siempre llegaron a determinar un grado importante de inmunosupresión. Es de esperar que al coincidir los dos estratos epidemiológicos se puedan llegar a más certeras conclusiones.

Histoplasma capsulatum: este hongo es causa de histoplasmosis generalizada grave en un número importante de estos pacientes con lesiones sistémicas y del sistema nervioso central.

Cryptococcus neoformans: La afección del sistema nervioso principalmente como meningitis es mortal en alto porcentaje y muy común en el Ecuador, en especial en la zona de Guayas y la costa en general. El agente etiológico es *C. neoformans* (var. *neoformans*).

Sarcoptes scabiei: Hemos observado casos de sarna generalizada y aunque está descrita la "sarna costrosa o noruega", no la hemos encontrado coincidente con los infectados VIH. Una característica importante es la dificultad del tratamiento tópico, tanto por las dificultades de administración amplia de medicamentos tópicos, como por las reinfecciones rápidas. En ocasiones es necesario tratamiento sistémico con ivermectina.

MORDEDURA DE SERPIENTES

Benedito Barraviera, Rui Seabra Ferreira Junior, Antonio Freire, Lascano ■

Las serpientes venenosas de interés médico encontradas en Brasil pertenecen a los géneros *Crotalus*, *Micrurus*, *Lachesis* y *Bothrops*. Este último incluye los nuevos géneros *Bothriopsis* y *Porthidium* (*Bothriopsis bilineata*, *Bothriopsis taeniata* e *Porthidium hyoprora*). Con excepción de *Lachesis*, *Porthidium* y *Bothriopsis* encontradas con más frecuencia en la región Amazónica, las demás puede aparecer en otras regiones de Brasil. La mayoría de los accidentes son causados por las serpientes del género *Bothrops* (73,1%), seguido por los *Crotalus* (6,2%), *Lachesis* (1,1%), no venenosas (3,0%) y otros. En el Ecuador no existen serpientes del género *Crotalus*, pero debemos agregar del género *Leptomicrurus* y *Pelamias* (serpientes marinas). Además de los géneros *Bothrops*, *Bothriopsis* y *Porthidium* se encuentran *Bothriechis* y *Bothrocophias*. En el Ecuador al menos el 90% de los accidentes son botrópicos.

Los venenos de las serpientes poseen varias fracciones, responsables de las alteraciones en los accidentados. Esas fracciones son de naturaleza y concentración diferentes en los diversos géneros de serpientes. El conocimiento de los efectos por ellas producidos ayuda al diagnóstico, permitiendo la indicación terapéutica más adecuada. En el cuadro 1 se resume las principales manifestaciones clínicas, derivadas de la acción de las diferentes fracciones del veneno.

Accidente botrópico



■ *Bothrops asper*: serpiente x.

Este accidente es causado por serpientes del género *Bothrops*, entre las cuales se destacan *Bothrops jararaca* (jararaca) *Bothrops neuwiedi* (jararaca de rabo blanco), *Bothrops erythromelas* (jararaca de la seca), *Bothrops moojeni* (caíçaca),

Bothrops jararacussu (jararacuzu), *Bothrops alternatus* (urutu cruzeiro), *Bothrops atrox*, entre otras. Las más importantes en el Ecuador son: *Bothrops asper* (serpiente X, X rabo de hueso, X rabo fino, X pachona) y *Bothrops atrox* (pitalala, jergón, hoja podrida).



■ *Bothrops alternatus*.

El veneno botrópico posee principalmente las fracciones proteolítica, coagulante y vasculotóxica, que determinan manifestaciones precoces, una a tres horas después del accidente. La acción proteolítica se caracteriza por: edema local firme, acompañado de dolor que puede variar de discreto a intenso, ampollas, necrosis y abscesos. La fracción vasculotóxica se manifiesta por: hemorragias debido a lesión vascular, equimosis y sangrado, tales como epistaxis y gingivorragia. La acción coagulante se manifiesta por: alteración en el tiempo de coagulación (TC). En los casos de inoculación de gran cantidad de veneno, puede ocurrir choque, por liberación de bradícina.



■ Necrosis por mordedura de Equis (x). *Bothrops asper*

El tratamiento específico debe ser realizado con el suero antibotrópico, o por la fracción específica del suero antibotrópico-crotálico o antibotrópico-laquélico, y la dosis debe calcularse de acuerdo con la gravedad clínica.

Cuadro 1- Cuadro clínico de los accidentes causados por serpientes de los géneros Bothrops, Lachesis, Micrurus y Crotalus.

Género de la serpiente	Acciones del veneno		Síntomas y signos (hasta 6 horas después del accidente)	Síntomas y signos (hasta 6 horas después del accidente)
<i>Bothrops</i> (*)	Proteolítica Coagulante Hemorrágica	Alteraciones locales evidentes	Dolor, edema, calor y rubor inmediatos en el lugar de la mordida. Aumento del tiempo de coagulación (TC). Hemorragias y choque en los casos graves.	Ampollas, equimosis, necrosis, oliguria y anuria (insuficiencia renal aguda).
<i>Lachesis</i>	Proteolítica Coagulante Hemorrágica “Neurotóxica”			
<i>Micrurus</i>	Neurotóxica	Alteraciones locales discretas o ausentes	Ptosis palpebral (facies miasténica – “neurotóxica”) diplopía, oftalmoplejía, sialorrea, dificultad de deglución e insuficiencia respiratoria aguda de instalación precoz.	
<i>Crotalus</i>	Coagulante Miotóxica Neurotóxica			

(*)Incluyen los géneros *Porthidium* y *Bothriopsis*. Debe destacarse que los accidentes causados por serpientes recién nacidas de *Bothrops* (<40 cm) pueden presentar como único elemento diagnóstico la alteración del tiempo de coagulación (TC).

Cuadro 2 – Accidente botrópico: Clasificación por gravedad y sueroterapia recomendada.

Manifestaciones y tratamiento (*)	Clasificación de la gravedad		
	leve	moderada	grave
Manifestaciones locales (dolor, edema, equimosis)	Discretas	Evidentes	Intensas
Manifestaciones sistémicas (hemorragia grave, choque, anuria)	Ausentes	Ausentes o presentes	Evidentes
Tiempo de coagulación (TC) (**)	Normal	Normal o alterado	Alterado
Cantidad aproximada de veneno a ser neutralizada (mg)	100	200	300
Uso de torniquete	Ausente	Ausente y/o presente	Ausente y/o presente
TA (****) (horas)	<6	6	>6
Sueroterapia (número de ampollas de suero) (SAB, SABC, SABL) (***)	2 a 4	4 a 8	8 a 12
Vía de administración	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa

* El enfermo debe ser mantenido internado y la clasificación de la gravedad es hecha en el momento de la llegada al hospital. Este proceso es evolutivo y puede cambiar durante la internación.

** TC normal: hasta 10 minutos; TC prolongado: de 10 a 30 minutos; TC incoagulable: > 30 minutos.

***SAB: suero antibotrópico, SABC= suero antibotrópico-crotálico, SABL=suero antibotrópico-laquélico.

**** TA: tiempo transcurrido entre el accidente y el atendimento médico en horas.

Observación: La determinación del TC es útil como parámetro de eficacia de la dosis de antiveneno. Si después de 24 horas del inicio del tratamiento la sangre sigue incoagulable, está indicada dosis adicional de 2 ampollas de antiveneno.

La indicación del test alérgico de sensibilidad para suero heterólogo aún es tema de discusión. Así, en Brasil, el Manual del Ministerio de Salud para el tratamiento de accidentes por animales venenosos no aconseja la realización de la prueba. Por otro lado, el Manual Técnico del Instituto Pasteur indica su realización antes de la aplicación de suero. Varios estudios han sido realizados y la mayoría de ellos concluye por la contraindicación y pérdida de tiempo precioso, una vez que el test no es predictivo ni suficientemente sensible. De cualquier manera si el test se realiza, debe ser hecho antes del uso de anti-histamínicos y/o corticosteroides.



■ Accidente botrópico. Necrosis del dedo Índice.

Debe ser destacado que las reacciones adversas a la sueroterapia pueden ser precoces y tardías. Las reacciones precoces ocurren en las primeras 24 horas y pueden manifestarse desde la forma leve hasta muy grave. Existen por lo menos tres mecanismos conocidos en la producción de las reacciones precoces: pirogénico, anafiláctico y anafilactoide.



■ Accidente botrópico: ampollas con contenido sero-hemorrágico.

La reacción pirogénica es causada por la interacción del suero o de endotoxinas bacterianas existentes en el suero con los macrófagos del paciente. Estos a su vez liberan interleucina-1 (IL-1), que actuará sobre el hipotálamo anterior produciendo fiebre. Clínicamente el enfermo manifiesta inicialmente escalofríos y posteriormente la fiebre.

La reacción anafiláctica es mediada por la inmunoglobulina de tipo E (IgE) y ocurre en individuos previamente sensibilizados a los productos derivados del caballo, entre otros la carne, el pelo y los propios sueros heterólogos. Es posible detectar esta reacción, por lo menos teóricamente, por la prueba intradérmica.

La reacción anafilactoide no implica sensibilización anterior. Por esto, puede aparecer con la aplicación de la primera dosis de antiveneno. Su mecanismo está relacionado con la activación del sistema complemento por la vía alternativa, sin la presencia de anticuerpos. En este caso, ocurre la liberación de C3a y C5a, denominados anafilatoxinas, que son capaces de degranular mastocitos y basófilos, por medio de receptores específicos. La consecuencia es la liberación de los mismos mediadores farmacológicos, responsables por la instalación de un cuadro clínico semejante al de la reacción anafiláctica. La reacción anafilactoide no es detectada por la prueba intradérmica.

El tratamiento de la reacción pirogénica debe seguir la siguiente secuencia:

- Disminuir el goteo del suero o parar la infusión, dependiendo de la gravedad de la reacción.
- Verificar si el enfermo no está recibiendo otro tipo de suero concomitante que eventualmente pueda estar contaminado con toxinas bacterianas.
- Administrar dipirona (Novalgina®) 2 a 4 ml por vía intravenosa. En niños utilizar 10 a 15 mg/kg de peso corporal.

El tratamiento de las reacciones anafilácticas o anafilactoides debe seguir el esquema:

- Adrenalina acuosa 1:1.000. Es la única medida eficaz e inmediata. Debe ser usada en dosis de 0,3 a 1ml (0,01 mg/kg de peso) por vía subcutánea. En caso de paro cardíaco, utilizar la vía intravenosa y/o intracardíaca;
- Anti-histamínicos de tipo prometazina: 0,1 a 0,5 mg/kg de peso, intramuscular y/o intravenosa;
- Aminofilina: en los casos de broncoespasmo, 7mg/kg de peso (0,3ml/kg de peso). Además instalar catéter de oxígeno para evitar la hipoxia;
- Corticosteroides del tipo hidrocortisona (Solu-Cortef®): 7mg/kg de peso corporal diluidos en 100ml de solución glucosada al 5% y pasar intravenoso cada 6 horas.

Estudios realizados en el Departamento de Enfermedades Tropicales y Diagnóstico por Imagen de la Facultad de Medicina de Botucatu de la UNESP, se concluyó por la no realización previa del test de sensibilidad y también por la no aplicación de drogas con el objetivo de prevenir las reacciones inmediatas. Por otro lado, el Manual del Ministerio de Salud para el tratamiento de los accidentes por animales venenosos preconiza que se debe tener un buen acceso venoso, preparado un laringoscopio, frasco de solución fisiológica, adrenalina (1:1.000) y aminofilina. La pre-medicación, que debe ser aplicada de 10 a 15 minutos antes de la sueroterapia, con el objetivo de prevenir las reacciones inmediatas es la siguiente:

- Dextroclorfeniramina: 0,05 mg/kg de peso intramuscular (máximo = 5,0 mg) o prometazina 0,5 mg/kg de peso, intramuscular (máximo = 25 mg);
- Hidrocortisona: 10 mg/kg de peso (máximo = 1.000 mg), intravenoso;
- Cimetidina: 10 mg/kg de peso (máximo = 300 mg) o ranitidina 3 mg/kg de peso (máximo = 100 mg), intravenoso.

A continuación el suero antiveneno debe ser aplicado por vía intravenosa, sin dilución, durante 15 a 30 minutos, bajo vigilancia médica continua. Los primeros 5 minutos en infusión muy lenta para aumentar gradualmente en los minutos siguientes. El equipo debe mantener preparadas las drogas citadas anteriormente para el eventual tratamiento de las reacciones inmediatas (anafilácticas y anafilactoides).

Las reacciones tardías, también conocidas como “enfermedad del suero” ocurren 5 a 24 días después del empleo de la sueroterapia heteróloga. Los afectados presentan fiebre, artralgia, linfadenomegalia, urticaria y proteinuria. El tratamiento es sintomático a base de aspirina en dosis de 4 a 6 g por día para los adultos y 50 a 100 mg/kg de peso para los niños. Las reacciones urticariformes pueden ser tratadas con dextroclorfeniramina de 6 a 18 mg por día para los adultos y 0,2 mg/kg de peso en infantes. Los casos graves prednisona 20 a 40 mg/día para adultos y 1 a 2 mg/kg de peso en niños. La recuperación en general es en 7 a 30 días.

Cuadro 3 – Guía para la profilaxis del tétanos en caso de heridas (*)

Historia de inmunización con toxoide tetánico (DTP, dT, DT, TT) Tipo de herida	Menos de tres dosis o no conocida	Tres o más dosis
Leve, no contaminada (originada por ofidio elapídico y no venenoso)	Aplicar toxoide tetánico -En menores de siete años, aplicar DTP, completando tres dosis, con intervalos de dos meses entre las dosis. -Siete años o más: aplicar toxoide tetánico (TT) o doble (dT), completando tres dosis con intervalos de dos meses entre ellas. No aplicar suero antitetánico (SAT).	Sólo aplicar toxoide tetánico si ha transcurrido más de 10 años de la última dosis. No aplicar suero antitetánico (SAT).
Todos los otros tipos de heridas, inclusive las puntiformes (originados por ofidio botrópico, laquétrico y/o crotálico)	Aplicar toxoide tetánico: -En menor de siete años: ver arriba. -Siete años o más: ver arriba. Aplicar suero antitetánico (SAT) en caso de necrosis extensa: 5.000 unidades, intramuscular, o usar inmunoglobulina antitetánica (IGAT), vía intramuscular, 250 unidades.	Sólo aplicar toxoide tetánico si ha transcurrido más de 5 años de la última dosis. No aplicar suero antitetánico (SAT).

DTP=vacuna triple bacteriana, dT=vacuna doble adulto, DT=vacuna doble infantil, TT=vacuna antitetánica, SAT=suero antitetánico. (*)Adaptado de Centers for Disease Control – Diphtheria, tetanus and pertussis: guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. Annals of Internal Medicine, 103:896-905, 1985.

El tratamiento complementario para el accidente botrópico consiste en internar siempre al enfermo y tenerlo en reposo en posición de drenaje postural, para la remisión más rápida del edema. En caso necesario, debe hacerse tratamiento local de las lesiones con antisépticos, del tipo permanganato de potasio a 1:40.000, además del uso de antibióticos, analgésicos y vacuna antitetánica. El antibiótico más utilizado es la cefuroxima 250mg, vía oral, dos veces al día o 15mg/kg de peso corporal, en los niños. El suero antitetánico deberá indicarse cuando es accidente grave con extensas áreas necrosadas de acuerdo con las indicaciones del cuadro 3.

Los exámenes de laboratorio que deben ser realizados son: tiempo de coagulación, hemograma, examen de orina y dosificación de creatina fosfoquinase (CPK). El tiempo de coagulación debe ser repetido 24 horas después del accidente y es usado como parámetro de evolución clínica del enfermo.

Las principales complicaciones locales son principalmente el síndrome compartimental, abscesos y necrosis especialmente cuando la mordedura es en las extremidades (dedos). En estos casos puede haber secuela permanente. Las complicaciones sistémicas son choque e insuficiencia renal aguda. Los dos tienen patogénesis multifactorial.

En los pacientes que cursan con pérdida de la función de grupos musculares, está indicada la fisioterapia y, eventualmente, cirugías plásticas y ortopédicas correctivas.

La amputación sólo debe ser realizada si la recuperación del miembro no es posible.

Accidente laquéutico

Este accidente es causado por las serpientes del género *Lachesis*, encontradas en florestas de la zona trópico-ecuatorial y conocidas por surucucu. La fisiopatología del veneno de este tipo de serpiente se parece a las descritas del género *Bothrops*, pues las dos presentan las fracciones proteolítica, coagulante y vasculotóxica. Las serpientes de este género inoculan gran cantidad de veneno; por eso se recomienda el uso de 10 a 20 ampollas de suero antilaquéutico o antibotrópico-laquéutico, vía endovenosa. El tratamiento complementario y los cuidados que deben ser realizados son los mismos de la terapia antibotrópica. El cuadro 4 describe la orientación para el tratamiento de este accidente.

Accidente elapídico

Las serpientes del género *Micrurus*, que son las corales verdaderas y venenosas, causan este tipo de accidente. La acción neurotóxica de este veneno se manifiesta precozmente y determina casos graves. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por ptosis palpebral bilateral, diplopía, anisocoria, mialgia, sialorrea, disnea y parálisis respiratoria. La muerte es causada por insuficiencia respiratoria aguda.

El bloqueo de la unión mioneural puede ocurrir de manera pre o post-sináptica. La reversión

Cuadro 4 – Accidentes laquéutico y elapídico: orientación para tratamiento específico.

Tipo de accidente	Orientación para el tratamiento	Sueroterapia (ampollas)	Vía para la administración del suero
Laquéutico	Pocos casos estudiados. Gravedad determinada por signos locales e intensidad de las manifestaciones vagales (bradicardia, hipotensión arterial, diarrea).	10 a 20 (*)	Intravenosa
Elapídico	Accidentes raros. Por el riesgo de insuficiencia respiratoria aguda deben ser considerados graves.	10	Intravenosa

(*)SAL=suero antilaquéutico o SABL=suero antibotrópico-laquéutico

del bloqueo post-sináptico es posible con anticolinesterásicos. Evidencias experimentales indican que el veneno de algunas especies encontradas en Brasil (*Micrurus frontalis*, *Micrurus lemniscatus*) actúan post-sinápticamente; así, el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, podría ser intentado con anticolinesterásicos (edrofonio y neostigmina), mientras el paciente es trasladado para centros médicos que dispongan de recursos de asistencia ventilatoria mecánica.

El tratamiento específico antielápidico debe ser aplicado a base de 10 ampollas de suero por vía intravenosa conforme lo descrito en el cuadro 4.

El tratamiento general, cuando hay manifestaciones clínicas de insuficiencia respiratoria debe ser con oxigenoterapia e intubación endotraqueal. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda debe ser hecho con el test de neostigmina 0,05 mg/kg en niños o 1 ampolla en adulto, intravenosa. La respuesta es rápida con mejoría evidente en 10 minutos. La terapia de mantenimiento, si hay mejoría con esta prueba, se hace aplicando neostigmina 0,05 a 0,1 mg/kg, intravenosa, cada 4 horas. Cada administración de neostigmina debe ser precedida de una inyección intravenosa de 0,5 mg de sulfato de atropina (1ml = 0,25mg), para aumentar la frecuencia del pulso, en promedio de 20 pulsaciones por minuto.

Cuadro 5 – Esquema terapéutico indicado para adultos y niños

Medicamento	Niños	Adultos
Atropina (ampolla 0,25 mg)	0,05 mg/kg IV	0,5 mg IV
Neostigmina (ampolla 0,5 mg)	0,05 mg/kg IV	0,05 mg/kg IV
Tensilón (ampolla 10 mg)	0,25 mg/kg IV	10 mg IV

Observación: clorhidrato de edrofónio (Tensilon[®], 1ml = 10 mg) es un anticolinesterásico de acción rápida. A pesar de no estar disponible comercialmente en Brasil, es más seguro y puede sustituir el uso de la neostigmina en el test. El pronóstico de estos enfermos es siempre favorable si la sueroterapia, cuanto la asistencia ventilatoria son aplicadas precoz y adecuadamente.

Accidente crotálico

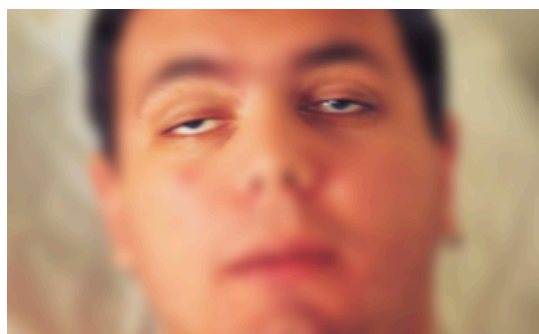
Este accidente es causado por las serpientes del género *Crotalus*, conocidas popularmente cascabeles. El veneno posee acciones neurotóxica, miotóxica y coagulante.

Las manifestaciones clínicas de este accidente son precoces, apareciendo alrededor de una a tres horas después de la mordedura. Se caracterizan por “facies neurotóxica” con ptosis palpebral bilateral, diplopía y anisocoría. Al mismo tiempo, surgen las alteraciones debidas a la acción miotóxica del veneno, esto es, la orina inicialmente pasa a tener color de “agua de carne”, tornándose luego color de “coca-cola”, pudiendo ser acompañada de oliguria, anuria e insuficiencia renal aguda. Puede haber incoagulabilidad sanguínea con aumento evidente del tiempo de coagulación (TC).

El tratamiento específico es realizado con suero anticrotálico, o por la fracción específica de suero antibotrópico-crotálico, de acuerdo con el esquema del cuadro 6. Deben ser adoptados los mismos cuidados referidos para la sueroterapia antibotrópica, al momento de la administración del suero anticrotálico.



■ *Crotalus durissus terrificus* “Culebra cascabel”



■ Accidente crotálico ptosis palpebral bilateral.

Cuadro 6 – Accidente crotálico: clasificación por gravedad y sueroterapia recomendada.

Manifestaciones y tratamiento (*)	Clasificación de la gravedad		
	leve	moderada	grave
Facies miasténica / visión borrosa	Ausente o tardía	Discreta o evidente	Evidente
Mialgia	Ausente o discreta	Discreta	Intensa
Orina rojiza o café oscuro	Ausente	Poco evidente o ausente	Presente
Oliguria/anuria	Ausente	Ausente	Presente o ausente
Tiempo de coagulación (TC)	Normal	Normal o alterado	Alterado
Cantidad aproximada de veneno a ser neutralizada (mg)	100	200	300
Sueroterapia (número de ampollas de suero) (SAC, SABC(**))	5	10	20
Vía de administración	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa

(*) El enfermo debe estar siempre internado

(**) SAC=suero anticrotálico, SABC=suero antibotrópico-crotálico

El tratamiento complementario, para evitar la insuficiencia renal aguda, consiste en hiperhidratar al paciente por vía endovenosa con solución fisiológica. Luego inducir la diuresis con solución de manitol al 20%, en dosis de 10 a 12 ml/kg de peso corporal, vía endovenosa. Para los individuos adultos utilizar 100ml de manitol a 20% cada 6 horas, intravenosa. En caso de persistir la oliguria puede intentarse el uso de furosemida 1 mg/kg/dosis en los niños y 40 mg/dosis en el adulto por vía intravenosa. También debe administrarse bicarbonato de sodio 1 a 2 mEq/kg de peso, dosis/hora, para alcalinizar la orina y evitar las lesiones renales favorecidas por el pH ácido; para los adultos utilizar bicarbonato de sodio al 5%, 50ml, vía oral, cada 6 horas. El tratamiento con manitol y el bicarbonato de sodio debe ser mantenido por lo menos 5 días.

Si después de esas intervenciones persiste la anuria, evaluar la función renal con la dosificación de urea, creatinina y clearance de creatinina, así como los niveles de electrolitos: sodio y potasio.

Constatada la insuficiencia renal aguda, realizar hemodiálisis y/o diálisis peritoneal, de acuerdo con la gravedad clínica.

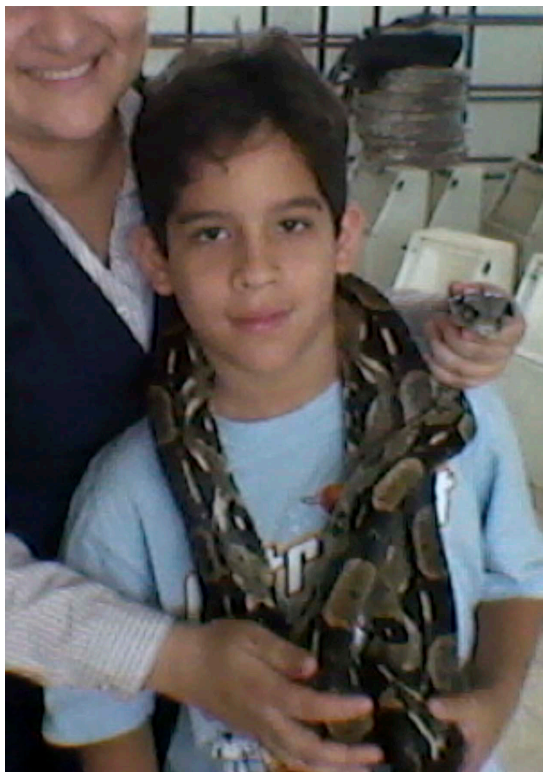
Los exámenes complementarios en estos accidentes son la creatin- fosfoquinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y deshidrogenasa láctica (DHL) por la rabdomiólisis. El tiempo de coagulación (TC) en general se encuentra aumentado y el hemograma presenta leucocitosis, neutrofilia y desvío a la izquierda. En el examen de orina puede haber proteinuria, hematuria y mioglobinuria.

Además el enfermo debe internarse, para controlar la evolución clínica. A las 24 horas reevaluar el tiempo de coagulación; si aún está alterado, dar sueroterapia anticrotálica suplementaria, 2 ampollas. Las manifestaciones clínicas neurológicas y renales observadas son reversibles, no dejan secuelas. El cuadro 7 resume las manifestaciones causadas por las serpientes venenosas.

Cuadro 7 – Resumen general de las manifestaciones causadas por serpientes venenosas.

Género de la serpiente	Reacciones locales	Facies neurotóxica	Mioglobinuria	Incoagulabilidad sanguínea
<i>Bothrops</i>	++++	-	-	++++
<i>Crotalus</i>	+	++++	++++	+++
<i>Micrurus</i>	-	++++	-	-
<i>Lachesis</i>	++++	-	-	+++

Accidente por serpientes consideradas “no-venenosas”



■ Serpiente mataballo, (*Boa constrictor*)

Las serpientes consideradas “no venenosas” pertenecen a dos familias a saber: Colubrídeos y Bóideos. Estos últimos no poseen veneno y se alimentan matando la presa por constricción. Las principales especies son la boa o jibóia, mataballo, (*Boa constrictor*), sucuri, anaconda, (*Eunectes*

murinus) y la culebra papagayo (*Corallus caninus*). Estas serpientes poseen dentición tipo aglifa (dientes iguales y ausencia de colmillos inoculadores de veneno) y la mordida deja múltiples marcas en forma de arco.

La familia Colubridae, entre ellas las especies *Philodryas olfersii* (cobra-verde), *Philodryas patagoniensis* (parelheira) y *Clelia clelia* (cobra negra o muçurana, lisa o sayama) poseen dientes inoculadores de tipo opistoglifa (dos o más dientes posteriores con surco en la parte anterior o lateral) y han sido relatados accidentes con manifestaciones clínicas. De lo que se conoce, el veneno de estas serpientes posee actividad hemorrágica, proteolítica y fibrinogenolítica, pudiendo ocasionar edema local importante, equimosis y dolor. En el Ecuador se ha reportado casos por *Xenodon severus* (saramachacui) en el oriente y *X. rabdocephalus* en la costa. Otra especie *Leptodeira septentrionalis* produce fuerte edema sin equimosis.

La conducta en estos casos consiste en hacer una evaluación clínica cuidadosa buscando signos y síntomas que aclaren el diagnóstico, tales como medir el tiempo de coagulación (TC), presencia de facies neurotóxica y mioglobinuria. La ausencia de estas alteraciones sugiere el diagnóstico de accidente por serpiente considerada “no-venenosa”.

El tratamiento es sintomático, aunque ha sido reportado en la literatura el uso de suero antiofídico. Esta conducta aún es discutida.



ANIMALES VENENOSOS DEL ECUADOR

Antonio Freire Lascano, Eduardo Cornejo Carmigniani ■

La biodiversidad existente en nuestro país es una de las más altas en el mundo y permite la existencia de abundantes especies venenosas que pueden llegar a ser letales para el ser humano.

RANAS (Anfibios)

Los anfibios segregan toxinas por la piel que pueden ser en ciertos casos uno de los venenos más letales para el hombre, tres géneros son los más conocidos en el Ecuador: *Dendrobates*, *Phylllobates*, *Epipedobates*.

Dendrobates: es un género abundante en el noroccidente y oriente de los Andes ecuatorianos, siendo el más conocido el *D. histrionicus* de color rojo y negro, coloraciones típicas de los animales altamente tóxicos. Generalmente son arborícolas pero es muy frecuente encontrarlos cercanos a charcas y lagunas. Su tamaño es de 4 centímetros aproximadamente, pone máximo unos 4 huevos, los mismos que cargan sobre su dorso hasta que los renacuajos puedan sobrevivir solos, se encuentran en abundancia en las provincias de: Santo Domingo de los Tsáchilas, Pichincha y Esmeraldas.

Phylllobates.- De igual distribución que la anterior, con varias especies, de las cuales sobresale *P. terribilis*, de color anaranjado brillante, con tamaño de 4 centímetros, pone veinte huevos, que los carga en su lomo, que los remoja en las aguas contenidas en los vegetales parásitos arborícolas (Bromelias) en donde moran. El veneno de estos géneros contiene neurotoxinas que pueden producir la muerte en escasos minutos al entrar en contacto con el sistema sanguíneo humano. Los indígenas, conocedores de la alta toxicidad de estas especies, han utilizado estos venenos para colocarlo en la punta de las lancetas de sus cerbatanas, las que son utilizadas solamente en caso de guerra para dar muerte rápida a sus enemigos. Para cacería en cambio usan el veneno curare, que es extraído de las plantas.

Epipedobates.- Existen dos especies endémicas que habitan en el suroccidente del país, en las provincias de El Oro y Loja, que es de mucho interés para la farmacología debido a que sus venenos es de 200 a 400 veces más potentes que la morfina

y no produce adicción, razón por la cual se está haciendo una serie de investigaciones en Francia y actualmente en Estados Unidos sobre su reproducción y obtención del veneno.

E. anthonyi y *E. tricolor* son los que producen en su piel la epibatidina. En Francia se logró la reproducción de esta especie en cautiverio, no así de su veneno, por lo que al realizar estudios del contenido estomacal de especímenes capturados en su ambiente se demostró un alto consumo de hormigas, caracoles y coleópteros, completando su dieta con larvas de la mosca de la fruta (*Drosophyla*). Posteriormente al dosificar estos alimentos se encontró que la dieta con hormigas permitiría que se produzca el veneno en las células de su piel.

Su tamaño es de 2 a 2.5 centímetros, pueden procrear hasta 30 renacuajos y habitan en las charcas ubicadas a los costados de los ríos corrientosos o entre las oquedades de las piedras y maderos de los ríos, es muy abundante en todo el sistema fluvial de estas provincias e inclusive se la encuentra en las bananeras, aunque en estas áreas son afectados por los insecticidas que pueden producirle la muerte o afectar sus sistema reproductivo. Recientemente hemos encontrado ejemplares de esta especie en el cantón Milagro, así como en bananeras del cantón Machala.

Lista de ranas venenosas

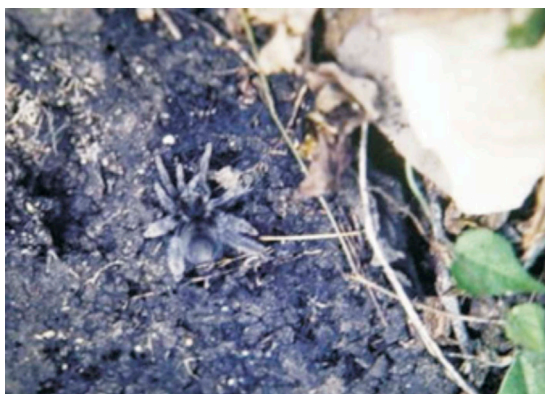
- *Dendrobates histrionicus*, Berthold 1846, vive unos 3 años, produce 9 huevos a los 10 meses, habita entre Quevedo y Santo Domingo.
- *D. reticulatus*, Boulenger 1884, alcanza unos 3 años, produce 2 huevos a los 7 meses, habita en el piso tropical oriental.
- *D. ventrimaculatus*, Shreve 1935, habita en el piso tropical oriental.
- *D. abditus*, Myers y Daly, 1976. habita en el piso tropical oriental, volcán Reventador, en su secreción cutánea hay solamente alcaloides de la clase pumiliotoxina-a.
- *Epipedobates anthonyi*, Noble 1921, produce unos 25 huevos a los 11 meses y vive unos 4 años, es de mucho interés por la producción de antibióticos y habita en la estribaciones occidentales de la provincia de El Oro.

- *E. bilinguis*, Jungfer 1989, habita en el piso tropical oriental.
- *E. boulengeri*, Barbour 1909, vive unos 4 años produce unos 20 huevos a los 12 meses, habita en el piso tropical oriental.
- *E. erythros*, Vigle y Miyata 1980, se colectó en el centro científico río Palenque.
- *E. espinosai*, Funkhouser 1956, habita en el noroccidente.
- *E. parvulus*, Boulenger 1882, produce unos 16 huevos a los 12 meses, habita en el piso tropical oriental.
- *E. pictus*, Tschudi 1838, habita en el piso tropical oriental.
- *E. tricolor*, Boulenger 1899, vive unos 13 años pone unos 30 huevos a los 9 meses, habita en el piso sub tropical occidental.
- *E. Trivittus*, Spix 1834, vive en el piso tropical oriental
- *E. zaparas*, Silverstone 1976, vive en el piso tropical oriental
- *Phyllobates terribilis*, vive unos 8 años, pone 20 huevos desde los 10 meses, habita en el piso tropical noroccidental.

Arañas

Existen muy pocos estudios taxonómicos de las arañas y peor aún de sus venenos, sin embargo conocemos especies venenosas de interés médico.

Lactrodectus mactan conocida como viuda negra, araña sociable (viven en grandes comunidades), se encuentra distribuida en toda la región amazónica. Los ejemplares encontrados a orillas del río Curaray son negras con puntuaciones rojas, a diferencia de las de Brasil que tienen bandas negras y rojas en su abdomen, las dos tienen la cruz roja en la cara ventral del abdomen negro. Su nombre proviene por que una vez finalizado el acto sexual la hembra mata al macho y se lo come.



■ Araña en su habitat natural.

El veneno es neurotóxico y para contrarrestar se requiere de un suero anti-lactrodectus producido con el veneno de esta especie. Brasil y Perú producen estos antivenenos.

Loxosceles.- Se distribuye en las zonas occidentales de los Andes de Chile y Perú aunque algunos autores lo distribuyen hasta el Ecuador (Manabí). Son individuales, encontrándose bajo piedras, leños y a veces entre las hojas de plátano de un tamaño hasta de 2 centímetros, muy patudas y, con un veneno necrosante, producen destrucción del tejido en el área afectada por su picadura.

Solamente se ha encontrado ejemplares entre Arenillas y Huaquillas, se debería comprobar su existencia especialmente en las áreas de Manta, Montecristi y Bahía de Caráquez, ya que esta especie gusta de áreas semiáridas. Perú produce un antiveneno llamado suero antiloxosceles.

Tarántulas.- Son arañas de gran tamaño que pueden vivir hasta unos 40 años y que se distribuyen en todo nuestro territorio. Hemos encontrado ejemplares hasta los 4000 msnm en el sur de los Andes.

Se reproducen abundantemente protegiendo sus huevos en ootecas que pueden transportarla en su zona ventral. Para defenderse usan sus patas traseras que agitan en el dorso del abdomen para soltar unas pelusas que producen urticaria en el área afectada, razón por la cual se puede encontrar ejemplares "calvos", recuperando en su nueva muda estos pelos urticantes.

Migalias.- De color negro o plumizo, pueden alcanzar gran tamaño, especialmente las que viven en la zona húmeda tropical, donde son conocidas como araña pollito por los nativos debido al sabor pues ellos lo consumen cociéndola en hojas de plátano. Los niños indígenas gustan de jugar a las carreras con estas arañas que la usan como mascota, atrapándolas del céfalo tórax usando los dedos índice y pulgar, para evitar el contacto con los pelos urticantes. El veneno en caso de ser inoculado produce un leve edema, adormecimiento de la lengua y dolor local.

En el laboratorio, al atrapar una *Migalia*, ésta se deshizo, con sus patas traseras, de los pelos dorsales de su abdomen, que contactaron con la piel de 2 de los ayudantes, los que presentaron urticaria en el área afectada más de 24 horas.

Phoeneutria.- Conocida como araña platanera cuya fama permitió inclusive la producción de una

película llamada aracnofobia y en cuya trama los ejemplares invaden a Estados Unidos provenientes de un área infestada de Ecuador, entre racimos de plátano importados por USA. Son de igual tamaño que las *Migalias*, un poco más plumizas y se distinguen porque en el dorso de su abdomen existen 4 rayas blancas en cada costado. Esta especie tiene un veneno con efectos neurotóxicos que pueden causar un daño irreparable en el cerebro.

Los accidentes pueden ocurrir al transportar racimas de bananos donde esperan a otros insectos que son su alimento. En el Hospital de Santo Domingo se han presentado varios casos de accidentados por estos animales. Conocemos a una persona accidentada procedente de Flavio Alfaro que después del accidente arácnido quedó con movimientos involuntarios de su cabeza, aún después de cinco años del ataque de esta especie. Se debe tratar de estudiar más la fauna arácnida de nuestro país y de ser posible los casos de accidente y sus venenos.

Alacranes

En el Ecuador existen unas 60 especies de alacranes. Los alacranes tienen sustancias poco tóxicas no así los escorpiones que en cambio tienen toxinas que pueden producir la muerte del ser humano. En el Ecuador no existen escorpiones de importancia médica.



■ Tytus sp

El género *Tytius* es el más peligroso y se encuentra especialmente en el noreste del Brasil en donde es necesario la producción del suero anti escorpiónico que lo hacen con las especies *T. bahiensis* y *T. serrulatus*. En Ecuador también existe este género representado por especies endémicas como *T. lojanus*, sin embargo sus toxinas no son de mayor importancia.

Los alacranes son comunes en áreas donde hay restos de basura que atraen a las cucarachas y otros insectos que son su alimento, pero son más frecuentes en áreas no urbanizadas. El alacrán puede poner hasta 100 huevos que los cuida por espacio de 10 a 12 días hasta que el exoesqueleto esté fuerte y los pequeños alacrancillos puedan defenderse. Si no hay alimentos es posible que la madre se alimente de ellos o que los hermanos mayores consuman a los más débiles. Su veneno se produce en una glándula situada en la cola al final del abdomen, con un aguijón lo introduce en sus víctimas para matarlas. En el humano causa un leve edema, dolor local y adormecimiento de la lengua.

Abejas, avispas, hormigas y bichos de fuego

El orden Hymenoptera (abejas, avispas y hormigas) comprende más de 100.000 especies.

Abejas: pertenecen a la familia Apidae. En Sudamérica existen aproximadamente unas 100 especies entre abejas y avispas sin embargo las abejas que producen miel (abeja real), no es originaria de América sino que fue introducida por los colonos, posterior al descubrimiento de América. Manejar esta especie (*Apis mellifica* = *Apis mellifera*) no es problema por que no es agresiva.

Existe una variedad llamada abeja africana o abeja asesina procedente del África que produce 10 veces más miel que la abeja real, razón por lo

Características diferenciales de los dos tipos de abejas

Abeja real	Abeja asesina
Son pacíficas. Produce miel.	Muy agresivas. Produce 10 veces más miel.
Para producir la muerte se requiere de 400 picaduras.	Para producir la muerte se requiere 200 picaduras.
Existe un personal especializado para la defensa.	Todo el que puede volar sale en defensa del panal.
Las bandas amarillas del abdomen son más anchas.	Las bandas amarillas del abdomen son más angostas.
Color más claro. Tamaño normal.	Color oscuro. Tamaño pequeño.

que se la introdujo en Sao Paulo, Brasil en 1956, pero es muy agresiva y se ensayó obtener un híbrido que sea menos agresivo pero que produzca más miel que la abeja real. Lamentablemente se escaparon algunas reinas de la variedad africana, las cuales invaden los panales de la abeja real, matan su reina y se apropian de ellas, del alimento y aún del servicio de las obreras que tienen que mantener los huevos de la nueva descendencia asesina. Así comenzaron a invadir Sudamérica, llegando actualmente al sur de Estados Unidos.

En Ecuador se conoce de pacientes accidentados por picaduras de estos insectos desde 1982 en la región oriental (Lago Agrio y el Coca) y en 1983 en la provincia de El Oro, extendiéndose hasta el norte en los años siguientes, presentando casos fatales tanto de humanos como animales grandes. Existen personas sensibles a las cuales con una sola picadura puede producir cuadros alérgicos graves.

La apicultura es una ciencia poco conocida en el país que permite la producción de miel, polen, cera, propolio, venenos usados para la artritis (apiterapia) e incentiva la producción de frutos, pues su trabajo en la polinización es muy efectivo. Con sus productos se pueden crear otros centros de producción como el de cosméticos, medicinas, etc. Actualmente se ha iniciado la apicultura en la represa Daule Peripa, es necesario que haya instructores para mejorar la producción de sus derivados en el país.

Avispas: La familia Vespidae, en el género *Vespa*, comprende muchas especies, algunas endémicas. Reconocidas por su aguijón, que no se desprende al momento de inocular su veneno y lo mueve en todas las direcciones al sentirse atrapada. Los “cubos” son muy conocidos en la Costa, y se cree que son de mayor peligrosidad, su picadura es dolorosa y causa un edema local muy pronunciado, 50 picaduras en el humano produce la muerte. Los cubos negros son más agresivos que los rojizos.

Las “mosquiñañas” construyen sus panales con el estiércol de ganado, son redondos inicialmente y luego se alargan, con un diámetro de hasta unos 20 cm. Producen una miel blanca, en pequeñas cantidades, apetecidas por los escolares campesinos que con piedras o palos los hacen caer de los árboles o arbustos para molestar a sus compañeros que salen corriendo para evitar su picadura y para masticar sus panales y aprovechar el néctar; se introducen por cualquier orificio de la

ropa y clavan su aguijón que causa dolor e hinchazón en el área afectada. Las “hinchahuevos” son de mayor tamaño con panales de 4 á 5 veces más grandes que las mosquiñañas, muy agresivas y producen mayores cantidades de miel; usada por los campesinos para obtener mayor energía.

En la región Oriental existen otras especies desconocidas cuyos panales son recogidos para extraer las larvas y consumirlos directamente, con lo que los indígenas obtienen proteínas y vitaminas que les ayuda en su trayecto de cacería, algunas especies saben a coco y no son desagradables.

Hormigas: pertenecen a la familia FORMICIDAE. Comprende a las hormigas de una longitud de 2 a 18 mm., sociables (reina, machos, obreras y castas). La mayoría se alimenta de desechos, pocas son predadoras; comen semillas y algunas crían pulgones para aprovechar su néctar por lo que son perjudiciales para la agricultura.

Hormigas comunes: Patillas, son pequeñas, muy frecuentes en la ciudad, especialmente donde se acumulan desperdicios. Causan prurito y ardor en el área afectada. Quinquina: hormigas negras de hasta 10 mm., sus colonias son pequeñas, muy frecuente en los bananales, su picadura produce un fuerte dolor en el área afectada con edema y enrojecimiento local. Conga o saca calzón: de hasta 18 mm, con un exoesqueleto muy duro que no se destruye al aplastarlo entre la ropa usando el pulgar e índice, por lo que hay que sacarse la ropa para retirarlos, de allí su nombre; su veneno causa fuerte dolor local, edema, dolor de cabeza, sudoración y fiebre; puede producir la muerte con 40 picaduras. Un caso observado personalmente de un compañero biólogo que sufrió 23 picaduras en las extremidades inferiores, al haberse sentado sin precaución en un tronco seco, a los 30 minutos presentó temperatura de 39.5°C por lo que fue llevado de Santo Domingo a Quito, urgentemente para su tratamiento. La aplicación de anestésicos locales, antipiréticos y antihistamínicos es usada frecuentemente en los accidentes causados por los Himenópteros.

Paederus sp., bicho de fuego y fuetazo, la palabra fuetazo o foetazo no está registrada en el diccionario de la Real Academia de la Lengua, es un galicismo que se lo usa en lugar de látigo y se origina en la palabra francesa fouet. En 1972, Ollague describió las diversas formas clínicas observadas y los tratamientos, destacando la terapéutica sistémica para la forma grave de la enfermedad.

Lo que causa el “fuetazo” no es la picadura del insecto, sino que la víctima, al sentir el aguijonazo, lo aplasta sobre la piel, reventando al bicho, quien libera sustancias irritantes vesicantes. La persona, al frotar el animal y retirar la mano, riega esa sustancia, que después de 24 horas produce los síntomas: erupción cutánea con ardor de quemado y prurito, luego aparece el eritema, seguido de vesículas y posteriormente pústulas, todo lo cual se intensifican en 48 horas. Si el paciente lava inmediatamente con agua y jabón las manos y el área afectada, no ocurre nada, por lo tanto, el *Paederus sp.* debe ser retirado manualmente sin destruirlo, y en caso de suceder el accidente, limpiar la zona afecta.

Picaduras por rayas.

Rayas en el Litoral Ecuatoriano

Son peces de hábitos bentónicos, de cuerpo plano con forma de disco, las aletas pectorales parecen unidas a la cabeza. Siendo estas adaptaciones para vivir asentadas en el fondo marino. Presentan una cola larga, fina y provista de un aguijón visible por el lado dorsal.



■ Rayas de la familia Urolophidae.



■ Rayas de la familia Urotrygon sp.

Las rayas de la familia Urolophidae son pequeñas (20 cm. De ancho) prefieren generalmente las aguas poco profundas, camufladas bajo la arena, de manera que cuando son pisadas (con pie descalzo) por bañistas o pescadores, estas se defienden lanzando un coletazo tipo escorpión, clavando el aguijón casi siempre en el dorso del pie; liberando las toxinas en los tejidos próximos a la piel, conocidas como raya con púa, obatoma, pastelillo en las playas del Perú, también se encuentran en las costas de la provincia de El Oro y en épocas frías avanza hasta la provincia del Guayas y Santa Elena.

Las rayas se encuentran semi enterradas en la arena por lo que al pisarlas agitan su cola y con un golpe súbito clavan su aguijón produciendo una punción o laceración sangrante, por lo que entidades del turismo del norte del Perú recomiendan al turista que antes de ingresar al mar, lanzar piedras para espantar las rayas o ingresar al mar arrastrando los pies para que por la vibración escapen las rayas que se encuentran sumergidas en la arena, o usar sandalias o zapatos de caucho. El aguijón o arpón tiene forma de sierra y las glándulas venenosas están en un área cuneiforme del tegumento. Esta púa puede penetrar la piel y estructuras más profundas haciendo que el veneno entre en contacto con la zona muscular.

El veneno de *Urotrygon sp.*, está compuesto por proteínas que se descomponen fácilmente por la temperatura, causa un gran dolor que va en aumento durante 30 a 60 minutos, pudiendo persistir durante dos días de acuerdo al tamaño del animal y a la edad y contextura de la víctima. La herida se edematiza y tiende a infectarse, además se presenta sudoración, dolor a la axila o a la ingle, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión, dificultades al respirar, calambres generalizados y alteraciones del ritmo cardiaco. El cuadro clínico se empeora cuando la persona es alérgica.

Las rayas de la familia Dasyatidae son mas grandes (130 cm de ancho) al ser capturadas con redes o anzuelos estas, suelen defenderse usando su cola como látigo, pudiendo clavar el aguijón en cualquier parte del cuerpo. Fue así como falleció el conocido documentalista de la Vida Natural Steve Irwin cuando al levantar la raya por sus aletas, esta le enterró el aguijón en el pecho, tocando el corazón y matándolo instantáneamente.

Tratamiento

Este va dirigido en primer lugar a calmar el dolor vía analgésicos parenterales o locales como la lido-

caína al 2%. Hacer asepsia de la herida diaria con abundante agua y jabón, y usar antibióticos locales o sistémicos para evitar las infecciones bacterianas. También se recomienda aplicar calor local como enterrar el área afectada en arena caliente.

En la zona oriental, en aguas poco profundas y en calma, se encuentran las rayas *Potamotrygon hystrix* que tienen una enorme espina ósea, aserrada, en la base de la cola, que produce una herida penetrante y al sacar el aguijón produce una verdadera destrucción de tejidos que fácilmente se infecta. Es muy frecuente la hospitalización de nativos y colonos por estos accidentes, por lo que se debe limpiar la herida y aplicarse analgésicos potentes y antibioterapia de choque. Cuando el paciente ha llegado después de muchas horas del accidente se presenta la necrosis debido a la infección de la herida.

Pez sapo (Batrachoididae)



■ Pez sapo (Batrachoididae).

Hábitat.- es común en las aguas salobres en donde se alimenta de detritus y plancton, así como de pequeños peces, cangrejos y conchas. Generalmente se esconden dentro del lodo o en las oquedades de las paredes de los ríos. Los accidentes suceden cuando pisan al animal o cuando vienen enredados en las redes de pesca y por casualidad el pescador las manipula sufriendo la penetración de las espinas aserradas que contienen toxinas que entran en contacto con el músculo produciendo un fuerte dolor local y posteriormente la infección y destrucción del tejido, si no hay una pronta atención médica ocurrirá la amputación del área afectada. Estas espinas aserradas se encuentran sobre la cabeza y parte del dorso, pero las espinas con mayor cantidad de células productoras de veneno, se localizan una a cada lado de los opérculos.

En medicina se conoce como **ictioacantotoxicosis** y en la Revista Científica de la Sociedad Ecuatoriana de Dermatología Núcleo del Guayas, Pichincha y Azuay, vol. 2 (1) 2004, se relata un caso con fotografías tanto del paciente como del pez, sin embargo los nombres del género y familia no corresponden al ejemplar publicado. Otra caso es el de un accidente en Manta, al pisar el chalaco venenoso, a los ocho días drenó pus maloliente del

área afectada. (Diario Opinión 15 de septiembre 2011. Pág. 27)

Su distribución se encuentra desde las desembocaduras de los ríos las provincias costeras de Esmeraldas hasta El Oro y se conoce de casos en el norte del Perú. Es necesario ubicar taxonómicamente a esta especie. Pescadores de la cuenca del Guayas y del río Tumbes, cuando detectan a este animal en sus redes lo separan con mucho cuidado para evitar accidentes, sin embargo estos ocurren, por lo tanto, se debe publicar los casos que se presentan en los diferentes centros de atención de salud.

Bagres y barbudos (Siluriformes). Pez erizo (Tetraodontiformes)

Son animales ponzoñosos pasivos, porque nunca atacan, solo se defienden al estar provistos por espinas en las aletas dorsales y pectorales unos o cubiertos totalmente por espinas otros, envueltos por un manto celular mucoso, que contiene las glándulas ponzoñosas. Son peces sin escamas, de piel cubierta por mucina con propiedades tóxicas. Algunos como los bagres y barbudos presentan barbas periorales.



■ Bagre (Siluriformes)

El accidente ocurre al manipular con poco cuidado los peces que son atrapados con redes o anzuelo. Si la espina penetra la piel, produce un fuerte dolor local con sangrado, edema y eritema que puede llegar a la necrosis. La lesión por lo general cura en pocos días, a menos que haya necrosis volviéndose crónica.

Tratamiento

Consiste en hacer asepsia de la herida, y uso de analgésicos juntos con antibióticos locales para evitar las infecciones añadidas.

El uso de inmersión en agua tibio a 45°C alivia los síntomas en algunos casos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Textos recomendados:

1. Amunarriz, M., *Estudios sobre Patologías Tropicales en la Amazonía Ecuatoriana*. Ed. Cicame, Napo, Ecuador, 1991.
2. Apt W., *Parasitología*. Mc Graw Hill Interamérica Editores S.A. México, 2013.
3. Atias A., Neghme A., *Parasitología Clínica*, 3ª. Ed. Editorial Publicaciones Técnicas Mediterráneo, Santiago de Chile, 1996. ATÍAS A. 618 pp.
4. Botero, D., y Restrepo M., *Parasitosis Humana*, 3º Ed. CIB, Colombia, 2003.
5. Koneman EW., Allen SD., Janda WM., PC Scheckenberger, Winn WC., *Diagnóstico Microbiológico*. Reimp. de la Quinta Edición. Editorial Médica Panamericana, 2001; 1104 pp.
6. Restrepo A., Robledo R., *Enfermedades Infecciosas*. 6ta. Ed. (Fundamentos de Medicina, Vélez H., et al). CIB, Medellín, Colombia. Et. Al. 2003.
7. Delves P., Martin S., Roitt I., *Roitt's essential Immunology*. 12º edition. Wiley – Blackwell, 2011.
8. Rojas W., *Inmunología*. 16º edición. Fondo Educativo Interamericano, Colombia, 2012.
9. Romero-Cabello R., *Microbiología y Parasitología Médicas*. Ed. Médica Panamericana; México, 1999.
10. Lacaz Carlos Da Silva. *Tratado de Micología Médica*. Ed. Sarvier, Sao Paulo, 2002.

Entamoebosis (Amebiasis) y otras protozoosis:

11. Acuña-Soto R., Maguire JH., Wirth DF., *Gender distribution in asymptomatic and invasive amebiasis*. Am J Gastroenterol, 2000. 95: pp. 1277-1283.
12. Ali IKM, Clark CG., Petri Jr. WA., *Molecular epidemiology of amebiasis*. Infect Genet Evol (2008), doi:10.1016/j.meegid. 2008.05.004.
13. Ali K. I., Hossain M. B., Roy S., Ayeh-Kumi, Petri Jr. W. A., Haque R., and Clark G., *Entamoeba moskovskii infections. In children, Bangladesh. Emerg. Infect. Dis.* 2003. 9: pp. 580-584.
14. Alvarez J., *Historia de la Medicina Tropical Ecuatoriana: Amebiasis*, Ed. Arquidiocesana, Guayaquil-Ecuador, 1980.
15. Andrews B.J., L. Mentzoni and M. Bjorvatn, *Zymodeme conversion of isolates of Entamoeba histolytica*. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg, 1990. 84: pp. 63-65.
16. Blessman J., Van Linh P., NU P.A., Thi H.D., Muller-Mysok B., Buss H., Tannich E., *Epidemiology of amebiasis in a region of high incidence of amebic liver abscess in Central Vietnam*. Am J Trop Med Hyg, 2002. 66: pp. 578-583.
17. Blessmann J., Buss H., Nu P. A., Dinh B. T., Ngo Q. T., Van A. L., Alla M. D., Jackson T. F., Ravdin J. I., and Tannich E., *Real-time PCR for detection and differentiation of Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar in fecal samples*. J. Clin. Microbiol, 2002. 40: pp. 4413-4417.
18. Boettner D.R., Petri W.A., *Entamoeba histolytica activates host cell caspases during contact-dependent cell killing*. Curr Top Microbiol Immunol, (2004). 289: pp. 175-184.
19. Bracha R., Nuchamowitz Y., Leippe M., Mirelman D., *Antisense inhibition of amoebapore expresión in Entamoeba histolytica causes a decrease in amoebic virulence*. Mol. Microbiol. (1999). 34, pp. 463-472.
20. Bracha R., Nuchamowitz Y., Mirelman D., *Amoebapore is an important virulence factor of Entamoeba histolytica*. J. Biosci (India). (2002). 27: pp. 579-587.
21. Espinosa-Cantellano M., Shibayama M., Castañón G., Tsutsumi V., Martínez-Palomo A., *Patogenicidad de la Entamoeba dispar en un modelo experimental*. Proc. XIII Congreso Latinoamericano de Parasitología. FLAP (La Habana, Cuba). 1997; pp. 7-8.
22. Fotedar R., Stark D., Beebe N., Marriott D., Ellis J., Harkness J., *Laboratory diagnostic techniques for Entamoeba species*. Clin. Microbiol. 2007. Rev. 20: 511-532.
23. Fotedar R., Stark D., Beebe N., Marriott D., Ellis J., and Harkness J., *Laboratory diagnostic Techniques for Entamoeba species*. Clin. Microbiol. 2007. Rev. 20: pp. 511-532.
24. Frederick J.R., Petri W.A. Jr., *Roles for the galactose-/N-acetylgalactosamine-binding lectin of Entamoeba in parasite virulence and differentiation*. Glycobiology. 2005. 15: pp. 53R-59R.

25. Haque R., Roy S., Siddique A., Mondal U., Rahman S. M., Mondal D., Houpt E., and Petri Jr. W.A., *Multiplex real-time PCR assay for detection of Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, and Cryptosporidium spp.* Am. J. Trop. Hyg, 2007. 76: pp.713-719.
26. Hung C.C., Ji D.D., Sun H.Y., Lee Y.T., Hsu S.Y., Chang S.Y., Wu C.H., Chan Y.H., Hsiao C.F., Liu W.C., Colebunders R., *Increased risk for Entamoeba histolytica infection and invasive amebiasis in HIV seropositive men who have sex with men in Taiwan.* PLoS Negl Trop Dis, 2008. 2: pp.175.
27. Khairnar K., Parija S.C., Palianappan R., *Diagnosis of intestinal amoebiasis by using rested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay.* J Gastroenterol, 2007. 42: pp. 631-640.
28. Loftus B., Anderson, I., Davies R., *The genome of the protist parasite Entamoeba histolytica.* Nature, et al. (2005). 433: pp. 865-868.
29. Morán P., Ramos F., Ramiro M., Curiel O., et al, *Infection by Immunodeficiency virus-1 is not a risk factor for amebiasis.* Am J Trop med Hyg, 2005; 73: pp.296-300.
30. Morán P., Ramos F., Ramiro M., Curiel O., et al, *Entamoeba histolytica and/or Entamoeba dispar: Infection frequency in HIV/AIDS patients in México city.* Experimental Parasitology. 2005; 110: pp. 331.
31. Okada M., Huston D.C., Mann B.J., Petri W.A., Kita K., Nozaki T. *Proteomic analysis of phagocytosis in the enteric protozoan parasite Entamoeba histolytica.* Eukaryot, 2005. Cell. 4, 827-831.
32. Pacheco J., Shibayama M., Campos R., Beck D.L., Houpt E., Petri W.A. Jr., Tsutsumi V., *In vitro and in vivo interaction of Entamoeba histolytica Gal/GalNAc lectin with various target cells: an immunocytochemical analysis.* Parasitol Int. 2004, 53: pp. 35-47.
33. Park W.B., Choe P.G., Jo J.H., Kim S.H., Bang J.H., Kim H.B., Kim N.J., Oh M.D., Choe K.W., *Amebic liver abscess in HIV-infected patients, Republic of Korea.* Emerg. Infect. Dis, 2007; 13: pp. 516-517.
34. Pérez-Tamayo R., Montfort I., Olivos A., Ramos E., Barba C., *Pathogenesis of acute experimental liver amebiasis.* Archives of Medical Research 2006; 37: pp. 203.
35. Pinilla AE., López MC., Castillo B., Murcia MI., Nicholls RS., Duque S. et. al. *Enfoque clínico y diagnóstico del absceso hepático.* Rev. Méd. Chile, 2003; 131: pp. 1411-20.
36. Qureshi H. y Col. *Efficacy of a combined diloxanide furate-metronidazole preparation in the treatment of amoebiasis and giardiasis.* J. Int. Med. Res., 1997.25(3): pp. 167-70.
37. Ramos F., García G., Valadez A., Morán P., González E., Melendro E.I., Valenzuela O., Ximénez C. E., *Dispar strain: analysis of polymorphism as a tool for studying geographic distribution.* Mol Biochem Parasitology 2005; 141: pp.175-177.
38. Ramos F., Morán P., González E., García G., Ramiro M., Gómez A., García de León MC, Melendro E.I., Valadez A., Ximénez C., *High prevalence rate of E. histolytica asymptomatic infection in a rural mexican community.* Am J Trop Med Hyg, 2005. 73(1): pp. 87-91.
39. Rodríguez M.A., Hernández F., Santos L., Valdes J., Orozco E., *Entamoeba histolytica: molecules involved in the target cell-parasite relationship.* Mol Biochem Parasitol 1989. 37, pp. 87-100.
40. Rosenthal P.J., Goldsmith RS., *Antiprotozoal Drugs.* In: Katzung B; *Basic & Clinic Pharmacology*, 2001. pp 882-902. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
41. Roy S., Kabir M., Mondal D., Ali I. K., Petri Jr. W. A., and Haque R., *Real-time PCR. Assay for diagnosis of Entamoeba histolytica infection.* Clin. Microbiol, 2005.43: pp. 2168-2172.
42. Sánchez-Ramírez B., Talamás-Rohana P., *Importancia de las prostaglandinas en la amibiasis hepática.* Salud Pública de México 2002; 44: pp. 247.
43. Sanuki J., Asai T., Okuzawa E., Kobayashi S., Takeuchi T., *Identification of Entamoeba histolytica and E dispar cysts in stool by polymerase chain reaction.* Parasitol Res 1997; 83: 96-8.
44. Sargeant P.G., *Zymodemes of Entamoeba histolytica*, pp. 370-378. In. J.I. Ravdin (ed.), *Amebiasis: human infection by Entamoeba histolytica.* John Wiley & Sons, Inc., New York, 1988.
45. Segunda Reunión de Expertos: *Amebiasis 1994*, Serle de México, México. 1994.
46. Sengupta M., y Col., 1993. *Correlation of phospholipid loss in goat whole blood with solvchromic properties of antiamebics like emetine, metronidazole and diloxanide furate.* Indian J Exp Biol 31(1): pp. 21-5.
47. Sharma M., Vohra H., Bhasin D., *Enhanced pro-inflammatory chemokine/cytokine response triggered by pathogenic Entamoeba histolytica: basis of invasive disease.* Parasitology, 2005. 131: pp. 783.
48. Shibayama M., Dolabella SS., Silva EF., Tsutsumi V. A., *Brazilian species of Entamoeba dispar (ADO) produces amoebic liver abscess in hamsters.* Ann Hepatol, 2007; 6: pp. 117-118.

49. Shibayama M., Dolabella S., Silva E., Tsutsumi V., *A Brazilian species of Entamoeba dispar (ADO) produces amoebic liver abscess in hamsters*. Annals of Hepatology, 2007. 6, pp. 117-118.
50. Shibayama-Hernandez H., Pedroza-Gomez J., et al, *A simple stool concentration method for the detection and preservation of the vegetative forms of Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar*. Arch. Med. Res., 2000. 31: S30-S31.
51. Singh D., Naik S.R., Naik S., *Role of cysteine proteinase of Entamoeba histolytica in target cell death*. Parasitology, 2004. 129, pp. 127-135.
52. Stanley Jr. S.L., *Amoebiasis*. Lancet 2003; 361: pp. 1025-1034.
53. Stanley S.L., T.F.H.G. Jackson, S.L. Reed, J. Calderon, C. Kunz-jenkins, V. Gathiram and E. Li. *Sero-diagnosis of invasive amebiasis using a recombinant Entamoeba histolytica protein*. J. Am. Med. Assoc., 1991. 266: pp. 1984-1986.
54. Stauffer W., Ravdin J.I., *Entamoeba histolytica: an update*. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: pp. 479-85.
55. Stuart L.M., Ezekowitz R.A., *Phagocytosis: elegant complexity*. Immunity, 2005. 22: pp. 539-550.
56. Tannich E. and Burchard G. D., *Differentiation of pathogenic from nonpathogenic Entamoeba histolytica by restriction fragment analysis of a single gene amplified in vitro*. J. Clin. Microbiol. 29: pp. 250-255.
57. Teixeira J.E., Mann B.J., *Entamoeba histolytica-induced dephosphorilation in host cells*. Infect Immun, 2002. 70: pp. 1816-1823.
58. Tillack M., Biller L., Irmer H., Freitas M., Gomes M.A., Tannich E., Bruchhaus I., *The Entamoeba histolytica genome: primary structure and expression of proteolytic enzymes*. BMC Genomics, 2007. 8, pp. 170-184.
59. Tracy J.W., Webster L.T., *Chemotherapy of Parasitic Infections. Introduction*. In: Hardman J.G & Limbird L.E; Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, p. 1059-68. 10th Edition. Editorial McGraw-Hill. New York, 2001.
60. Tsutsumi V., Shibayama M., *Experimental amebiasis: a selected review of some in vivo models*. Arch Med Res, 2006. 37: pp. 210-220.
61. Valenzuela O., Morán P., Gómez A., Cordova K., Corrales et al, *Epidemiology of amoebic liver abscess in Mexico: The case of Sonora*. Ann Trop Med Parasitol, 2007; 101(6): pp. 1-6.
62. Velázquez C., Shibayama-Salas M., Aguirre-García J., Tsutsumi V., Calderón J., *Role of the neutrophils in the innate resistance to Entamoeba histolytica liver infection in mice*. Parasite Immunol. 1998. 20: pp. 225-262.
63. Ventura-Juárez J., Campos-Rodríguez R., Tsutsumi V., *Early interactions of Entamoeba histolytica trophozoites with parenchymal and inflammatory cells in the hamster liver: an immunocytochemical study*. Can J Microbiol, 2002. 48: pp. 123-131.
64. Wang C.C., *Basic Principles of Antiparasitic Chemotherapy*. In: Katzung B; *Basic & Clinic Pharmacology*, pp. 869 - 881. 8th edition. Appleton & Lange, USA. 2001.
65. *World Health Organization. Amoebiasis*. Weekly Epidemiological Record, 1997. 72: pp. 97-99.
66. Ximénez C., *Parasitosis intestinal en México*. Cuadernos FunSalud (34). Fundación Mexicana para la Salud Ed. México DF. México, 2000.

Tripanosomosis americana (Enfermedad de chagas):

67. Abad-Franch F., Palomeque F.S., Aguilar V.H.M., *Control de la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas en el Ecuador*. FASBASE–Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Quito, Ecuador, (2001). 63 pp.
68. Abad-Franch F., Paucar C.A., Carpio C., Cuba C.A., Aguilar V.M., Miles M.A., *Biogeography of Triatominae (Hemiptera: Reduviidae) in Ecuador: implications for the design of control strategies*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2001. 96: pp.611-620.
69. Abad-Franch F. & Aguilar M., *Control de la Enfermedad de Chagas en el Ecuador*, OPS/OMS (Publicación auspiciada por Ayuda Popular Noruega, Catholic Relief Services, COOPI, Médicos Sin Fronteras y Oxfam) Quito, Ecuador, 2003. Online <http://www.opsecu.org/publicaciones/OPS.doc>
70. Abad-Franch F., Ferraz G., Campos C., Palomeque F.S., Grijalva M.J., Aguilar H.M., Miles M.A., *Modeling disease vector occurrence when detection is imperfect: infestation of Amazonian palm trees by triatomine bugs at three spatial scales*. PloS Negl. Trop. Dis. 2010, mar., 2. 4 (3): e 620.
71. Aguilar V.H.M., Abad-Franch F., Racines V.J., Paucar C.A., *Epidemiology of Chagas disease in Ecuador. A brief review*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1999. 94 (Suppl. 1), pp. 387-393.

72. Aguilar V.H.M., Abad-Franch F., Pinto Diaz J.C., Veríssimo A.C., Coura J.C., Chagas Disease in Amazon Region. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 2007. Vol. 103, supl. 1, Pub. Ag. 31.
73. Aguilar V.H.M. & Chiriboga M., *La enfermedad de Chagas en el Ecuador*. Curso Pre-Congreso Actualización de la enfermedad de Chagas. FLAP Congreso Latinoamericano de Parasitología "Dr. Pedro Moreira Villalobos" Cincuentenario de la Fundación. Guayaquil 6 de octubre, 2013.
74. Aguilar M., *Cambio climático local y emergencia de enfermedades vectoriales en la Amazonia*. I Seminario Internacional de Cambio Climático y Salud. Una visión de la Mitad del Mundo, 2013, pp 124-132. Memorias de Quito.
75. Alvarez J., *Historia de la Medicina Tropical Ecuatoriana. Enfermedad de Chagas en el Ecuador*. Ed. Arquidiocesana—Guayaquil, 1984.
76. Amunárriz M.U., Chico M.E., Guderian R.H., *Chagas disease in Ecuador: a sylvatic focus in the Amazon region*. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991. 94: pp. 145-149.
77. Apt W., Arribada A., Rodríguez J., Saavedra M., Zulantay I., Muñoz A., *Treatment of Chagas' disease with itraconazole: electrocardiographic and parasitological conditions after 20 years of follow-up*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2003. 68(9):2164-9.
78. Apt W; Arnello M; González S; et al.: *Congenital infection by Trypanosoma cruzi in an endemic area of Chile: a multidisciplinary study*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*; 2013, 107(2):98-104.
79. Avilés H., Cevallos P., Champaloux C., et al., *Rhodnius ecuadoriensis en áreas endémicas de tripanosomiasis americana en Ecuador*: Parasitología al día 19, 23. 1995.
80. Chico H.M., Sandoval C, Guevara E.A., Calvopiña H.M., Cooper P.J., Reed S.G., Guderian R.H., *Chagas disease in Ecuador: evidence for disease transmission in an indigenous population in the Amazon region*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1997. 92: pp.317-320.
81. Coura J.R., Albajar V.P., *Chagas Disease: a new worldwide challenge*. *Nature Outlook*, 2010. 24 June, pp. S6-S7.
82. Cuba C., Abad-Franch F., Roldán J., Vargas F., Pollack L. and Miles M., *The triatomines of Northern Perú, with emphasis on the ecology and infection by Trypanosomes of Rhodnius ecuadoriensis (Triatominae)*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz- Rio de Janeiro*, 2002. 97 (2) 175–183.
83. Defranc I., *Prevalencia de la enfermedad de Chagas en el Ecuador*. Informe 1983–1986 *Rev. Ecuat. Hig. Med. Tropical*, 1987.37 (2): 13 – 58.
84. Dorn Pl., Engelke D., Rodas A., Rosales A., Melgar S., Brahney B., Flores J. and Monroy C., - *Utility of the polymerase chain reaction in the detection of Trypanosoma cruzi in Guatemalan chagas's diseases vectors*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999. 60 (5): pp. 740-745.
85. Fernández J.C., Zambrano J. & Fernández T., *Reporte de triatomíneos (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae), vectores de la enfermedad de Chagas, en la zona de nuevo zapotal, cantón Ventanas, Provincia de Los Ríos, Ecuador: Revista de Patología Tropical*. Vol. 37 (4): 355-362. Out.- dez. 2008. (Goías, Brasil).
86. Fernández R. T., Fernández C. T., Intriago C., *Transmisión intradomiciliar de Trypanosoma cruzi por Rhodnius ecuadoriensis*, *Medicina*, 2003. 8 (3): pp. 202 – 206.
87. Fernández T., *La Enfermedad de Chagas: su control por el mejoramiento de la vivienda*. *Archivos de la Academia Ecuatoriana de Medicina*, 2004. Vol. 5: pp. 347 – 361.
88. Fernández T., Ordóñez O. y Basantes S., *Factores de riesgo para la transmisión intradomiciliar de Enfermedad de Chagas, dengue, parásitos de transmisión hídrica, en usuarios de la Fundación Hogar de Cristo. Contribución para una vivienda saludable*. *Revista de Investigación, Tecnología e Innovación, UPID-DIPA Universidad de Guayaquil*. 2011. Vol. 3 (3): pp. 52 – 80.
89. Guevara A., Moreira J., Criollo H., Vivero S., Racines M., Ceballos V., Prandi R., Caicedo C., Robinson F. & Anselmi M., *First description of Trypanosoma cruzi human infection in Esmeraldas province, Ecuador*. *Parasites & Vectors*, 2014. 7: pp. 358. <http://www.parasitesandvectors.com/content/7/1/358>.
90. Grijalva M.J., Rowland E.C., Powell M.R, McCormick T.S., Escalante L., *Blood donors in a vector-free zone of Ecuador potentially infected with Trypanosoma cruzi*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995. 52: pp. 360-363.
91. Guevara AG., Eras J.W., Recalde M., Vinuela L., Cooper P.J., Ouaisi A., Guderian R.H., *Severe digestive pathology associated with chronic Chagas disease in Ecuador: report of two cases*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1997. 30: pp. 389-392.
92. Guhl F., Vallejo G.A., *Interruption of Chagas disease transmission in the Andean countries: Colombia*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1999. 94 (Suppl.1), pp.413-415.

93. Hernández P; Heimann M., Riera C., et al., *Highly effective serodiagnosis for Chagas' disease*. Clinical and vaccine immunology, (2010). CVI; 17(10): pp. 1598-604.
94. Saliba de Souza D., Fonseca C., Luquetti A., et al, *Current epidemiological profile of Chagasic megasophagus in Central Brazil*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2013. 46(3): pp. 316-21.
95. OPS/OMS: *V reunión subregional andina sobre la interrupción de la transmisión vectorial y transfusional del Tripanosoma cruzi*. Guayaquil, Ecuador, junio 7- 8. Informe 2003.
96. *Reunión Internacional sobre vigilancia y Prevención de la Enfermedad de Chagas en la Amazonia-Estado de Manaus, Brasil, 19 al 22 de septiembre de 2004*.
http://www.paho.org/hg/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=4137&Itemid=1639&lang=es
97. Schofield C.J., *Triatominae: biología y control*. Eurocommunica Publications, West Sussex, 1994. UK, 80 pp.
98. UNDP/World Bank/WHO TDR: *Andean countries initiative launched in Colombia*, TDR News, 1997.53, 3.
99. Virreina M., Torrico F., Truyens C., Alonso-Vega C., Solano M., Carlier Y., and Svoboda M., *Comparison of Polymerase Chain Reaction methods for reliable and easy detection of congenital Trypanosoma cruzi infection*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 68(5), 2003, pp. 574 – 582 (sequence de primers)
100. WHO. *Control of Chagas diseases. Second report of the WHO expert committee*. WHO Technical Report Series, 905, 109, 2002.
101. Zeledon, R., *El Triatoma dimidiata*. Univ. Est. a Distancia, San José, Costa Rica. 1981.

Leishmaniosis tegumentaria americana:

102. Amato V.S., Tuon F.F., Imamura R., Abegão de Camargo R., Duarte M.I., Neto V.A., *Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2009. 23 (9), pp. 1026–1034.
103. Armijos R.X., Weigel M.M., Izurieta R., Racines J., Zurita C., Herrera W., Vega M., *The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in subtropical Ecuador*. Trop Med Int Health, 1997. 2: pp. 140-152.
104. Bañuls AL., Hide M., Prugnalle F., *Leishmania and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans*. Adv Parasitol, 2007. 64: pp. 1-109.
105. Barrera C., Herrera M., Martínez F., León R., Richard A., Guderian RH., Mouchet J., Echeverría R., Le Pont F., *Leishmaniasis in Ecuador. 1. Incidence of cutaneous leishmaniasis on the Pacific coast*. Ann Soc Belg Med Trop, 1994. 74: pp. 1-12.
106. Calvopiña M., Armijos R. y Hashiguchi Y., *Epidemiology of Leishmaniasis in Ecuador: Current Status of Knowledge-A Review*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2004. 99 (7).
107. Calvopiña M., Guevara A., Armijos R., Gómez E., Mimori T., Cooper P. and Hashiguchi Y., *Clinical features of mucocutaneous leishmaniasis in the Amazonian region of Ecuador*. In: Studies on New World Leishmaniasis and its Transmission with Particular Reference to Ecuador. Kochi, Japan, 2001. Res Rep Series 6, 82–89.
108. Camera P., Junger J., Pires F., Mattos M., Oliveira-Neto M., Fernandes O., Pirmez C., Casero R., Laconte L., Fraenza L., Iglesias N., Quinteros Greco C., Villablanca M.L., *Haematogenous dissemination of Leishmania (Viannia) braziliensis in Human American Tegumentary Leishmaniasis*, 2006. Trans. R. Soc. Trop Med. Hyg: 100 (12), pp. 1112-1117.
109. Casero R., Laconte L., Fraenza I., Iglesias N., Quintero Greco C., Villablanca M.L., *Leishmaniosis laríngea recidivante: un caso inusual en un paciente inmunocompetente tratado con corticoides*. Rev. Argent. Microbiol, 2010. 42 (2). On-line versión ISSN 1851–7617.
110. Chico M, Guderian RH. *Características fotográficas de las leishmaniasis en el Ecuador*, 1989. Rev. Med. Vozandes 3: pp. 56-66.
111. Fernández T., Almeida F., *Lesiones mucosas en leishmaniosis tegumentaria americana, en el litoral ecuatoriano*. Revista de Patología Tropical, 2012. Vol. 41 (3): 356-366.
112. Figueroa R., Lozano L., Romero I., Cardona M., Prager M., Pacheco R., Díaz Y., Tellez J. and Saravia N., *Detection of Leishmania in Unaffected Mucosal Tissues of Patients with Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania (Viannia) Species*. J Infect Dis., 2009. 200 (4): pp. 638-646.

113. Gómez E., Coronel V., Hashiguchi Y., *Leishmaniasis Andina en el Ecuador. En: Estudios sobre la leishmaniasis en el Nuevo Mundo y su transmisión con especial referencia al Ecuador*. Kochi, Japan, 1987. Serie de Reportes de Investigación 1: pp. 60–67.
114. Grimaldi G., And Tesh R., *Leishmaniasis of the new world: current concept and implications for future research*. Clin. Microbiol. 1993. Rev. 6: pp. 230-250.
115. Hashiguchi Y., Gomez E., De Coronel V., et al. *Leishmaniasis in different Altitudes on Andean Slope of Ecuador*. Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1987. 15 (1), pp. 7- 15.
116. Hashiguchi Y., Gomez E., De Coronel V., et al. *Andean Leishmaniasis in Ecuador Caused by Infection with Leishmania mexicana and L. major-like Parasites*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1991. 44(2), pp. 205-217.
117. Hashiguchi Y., Gómez, E., Kato H., Mimori T., Uezato H., *Why are there so many differences in "Uta" between Peruvian and Ecuadorian regions of the Andes? – A brief bibliographic review and comments- In: Studies on New World Leishmaniasis and its Transmission with Particular Reference to Ecuador*. Kochi, Japan, 2007. Res. Rep. Series 8: pp. 112-132.
118. Hashiguchi Y., y Gómez E., *Las investigaciones sobre la leishmaniasis en el Ecuador, 1920–1989*. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, 1989. 1088: pp. 296–307.
119. Hashiguchi Y., (Ed.) *Studies on New World Leishmaniasis and its Transmission with Particular Reference to Ecuador*. Kochi, Japan, 1990. Research Report Series N° 1–2–3–4–5–6–7 (1987–2006).
120. Hashiguchi Y., *Studies on New World Leishmaniasis and its Transmission with Particular Reference to Ecuador, Argentina and Pakistan*. Kochi, Japan, 2007. Res Rep Series 8.
121. Hermida C., Salazar F., Arguello S., Aguilar M., Hermida E., Vásconez N., Salazar R., Salas B., Tejada S., Freire J., Garzón C., *Enfermedades Tropicales-Leishmaniasis cutánea*. Enfoque Médico Social. Serie de Investigaciones Originales N°2, Instituto "Juan César García", 1988.
122. Ives A., Ronet C., Prevel F., Ruzzante G., Fuertes-Marraco S., Schutz F., Zangger H., et al., *Leishmania RNA virus controls the severity of Mucocutaneous Leishmaniasis: Science*, 2011. 11, 331 (6018), pp. 775–778.
123. Kato H., Gomez E., Yamamoto Y., et al. *Natural Infection of Lutzomyia tortura with Leishmania (Viannia) naiffi in an Amazonian Area of Ecuador*, 2008. Am. J. Trop. Med. Hyg; 79 (3), pp. 438-440.
124. Kato H., Uezato H., Katakura K., *Detection and Identification of Leishmania species within Natural and infected Sand flies in the Andean Areas of Ecuador by polymerase chain reaction*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2005. 72(1), pp. 87–93.
125. Machado-Coelho G., T. Caiaffa W., Genaro O., Magalhães P., Mayrink P., *Risk factors for mucosal manifestation of American Cutaneous leishmaniasis*. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 99, (1), 55-61, 2005.
126. Marsden P.D., *Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911)*. Trans R Soc Trop Med Hyg.; 80(6):859-76, 1986.
127. World Health Organization. *Control of Leishmaniasis*. Report of a Who expert committee. Wld. Hlth. org. Tech. Rep. Ser. 793 Geneve. 1990.
128. Zerega F., *Sobre un caso de Leishmaniasis tegumentaria difusa*. Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop. 1961. 18 : pp. 17-20.

Malaria o Paludismo:

129. Abba K, Deeks J.J., Olliaro P.L., et al. *Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated P. falciparum malaria in endemic countries (Review)*. The Cochrane Library 2011, Issue 8, Cochrane review, <http://www.thecochranelibrary.com>.
130. Bruce-Chwatt, L.J., *Essential Malariology*. W. Heinemann Books Ltda. 2da. Ed. London, UK. 1986.
131. Cruz M., Chacón M. de L., *Nuevas estrategias contra la Malaria*. Ed. Rotary Int. Quito. 1991.
132. Fidock D., *Priming the antimalarial pipeline*. Nature 2010. Vol. 465: pp. 297–298.
133. Gamo F., Sanz M., Vidal J., Cozar C., et al. *Thousands of chemical starting points for antimalarial lead identification*. Nature 2010. Vol. 465: pp. 305–312.
134. Gething P., Smith D., Patil A., et al. *Climate change and the global malaria recession*. Nature 2010. Vol. 465: pp. 342–346 | doi:10.1038/nature09098
135. Kroeger A., y Alarcón J., *Malaria en Ecuador y Perú*—Museo Nac. Hist. Medic. y Univ. Nac. Lima, Quito-Lima, 1993.

136. Mantilla G., Oliveros H. and Barnston A., *The role of ENSO in understanding changes in Colombia's annual malaria burden by region, 1960–2006*. Malaria Journal 2009, 8:6. <http://www.malaria-journal.com/content/8/1/6>.
137. OPS. *Situación de la Malaria en las Américas*—Boletín Epidemiológico 17(4) OPS/OMS, Washington. 1996.
138. Program for Appropriate Technology in Health (PATH). *Accelerating Progress Toward Malaria Vaccines*. The PATH Malaria Vaccine Initiative. www.malariavaccine.org.
139. Rowe J., Handel I., Thera M., *Blood group O protects against severe Plasmodium falciparum malaria through the mechanism of reduced resetting*, et. al. 2007. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0705390104. PNAS. 104 (44): 17471–17476.
140. Simonetti A., *The Biology of Malaria Parasite in the Mosquito-A Review*. Mem Inst. Oswaldo Cruz 1996. 91 (5): pp. 519-541.
141. WHO. *Malaria Rapid Diagnostic Test Performance Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 2 (2009)*.
142. WHO. *Susceptibility of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs: report on global monitoring: 1996-2004*.
143. WHO. *World malaria report 2012*.

Toxoplasmosis:

144. Ajzenberg D., Cogne N., Paris L., Bessières M.H., Thulliez P., Filisetti D., Pelloux H., Marty P., Dardé M.L., *Genotype of 86 Toxoplasma gondii isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings*. J Infect Dis. 2002, sep., 186 (5): 684-9. 2002.
145. Boothroyd J., Grigg M., *Population biology of Toxoplasma gondii and its relevance to human infection: do different strains cause different disease?* Current opinion in microbiology, 2002. 5(4): pp. 438-42.
146. Botero D., Restrepo M., *Parasitosis Humanas*. CIB 4° edición. Medellín-Col. 2005.
147. Carrada B., *T Toxoplasmosis. Parasitosis reemergente del nuevo milenio*. Rev. Mex Patol Clin, 2005. 52(3): pp. 151-62.
148. Chiriboga M., Zambrano G., Chiriboga M.C., Champutiz E., Guevara N., Caicedo P., *Toxoplasmosis en mujeres embarazadas*. Rev. Ecuat Hig Med Trop, 2006. 43(1): pp. 1–12.
149. Dubey J.P., Zarnke R., Thomasc N.J., Wong S.K., Van Bonn W., Briggs M., Davis J.W., Ewing R., Mense M., Kwok O.C., Romand S., Thulliez P., *Toxoplasma gondii, Neospora caninum, Sarcocystis neurona, and Sarcocystis canis-like infections in marine mammals*. Vet parasitol, 2003. 116(4) 275–96.
150. Dunn D., Wallon M., Peyron F., Petersen E., Peckham C., Gilbert R., *Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counseling*. Lancet, 1999. 353:1829-33.
151. Fernández R.T., Acosta M.Y., *Manejo de la Toxoplasmosis en Embarazadas*. Rev. de la Fac. Cienc. Méd. de la Univ. de Guayaquil, 2010; 13(1): pp. 9–16.
152. Fernández R.T., Acosta M.Y., *Manejo de la Toxoplasmosis en Embarazadas*. Rev. de la Fac. Cienc. Méd. de la Univ. de Guayaquil. 2010; 13(1): pp. 9–16.
153. Fernández R.T., Cadena ZS. *Prevalencia de la infección por Toxoplasma gondii en mujeres embarazadas en la ciudad de Guayaquil*. Rev. de la Fac. Cienc. Med. de la Univ. de Guayaquil, 1989. 1: pp.30–41.
154. Fernández T., Acosta Y., Montañó M., *Toxoplasmosis congénita: reporte de casos*. Rev. Med. FCM-UCSG, 2011. Vol. 17, Nº3, pp. 192-197.
155. Frenkel J.K., Lazo R., Lazo J., *Encuesta sobre: Infección toxoplásmica en un grupo de alumnos del tercer año de medicina y en un número igual de gatos, de la ciudad de Guayaquil*. Rev. Med. trop. Parasit, 1984. 1: pp. 17-22.
156. Gómez J.E., Castaño J.C., Montoya M.T., *Toxoplasmosis congénita en Colombia: Un problema subestimado de salud pública*. Colombia Médica. 1995. 26: pp. 66-70.
157. Gómez MJ, Montoya M. *A maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindío-Colombia and application of mathematical models to estimate incidences using age-stratified data*. Am Trop Med Hyg. 1997. 5: pp. 180-86.
158. Gómez-M., Ann J.E., De-la-Torre A., Muller-Anger E., Rubio J., Arenas J., Osorio E., Núñez L., Pinzon L. de la Torre A., Lora F., Torres E., Zuluaga O.E., Estrada M., Moscote L., Najera S., Sanabria A., Ramírez M.L., Alarcón C., Restrepo N., Falla A., Rodríguez T., Castaño G., *First Colombian Multicentric Newborn Screening for Congenital Toxoplasmosis*. PLoS Negl. Trop Dis 5(5): e1195. doi: 10.1371/journal.pntd.0001195A. 2011.

159. Guerina N.G., Hsu H.W., Meissner H.C., Maguire J.H., Lynfield R., Stechenberg B., Abrams I., Pasternack M.S., Hoff R., Eaton R.B., *Neonatal screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection*. N. Engl. J. Med., 1994. 330: 1858-63.
160. Hohlfeld P., Daffos F., Costa J.M., Thulliez P., Forestier F., Vidaud M., *Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase chain reaction test on amniotic fluid*. N. Engl. J Med., 1994. 331: 695-99.
161. ICFES 1984, *Simposio Interamericano de Toxoplasmosis*. Memorias de eventos científicos colombianos. ICFES, Ed. Guadalupe 16, Colombia, 1984.
162. Mayorga Brito, Brian., *Serodiagnóstico mediante IgG, IgM e IgA ELISA de toxoplasmosis en mujeres en el primer trimestre de embarazo del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito en octubre de 2008* (cita a González y Escobar) Tesis USFQ, Quito, 2008.
163. Montoya J., Remington J., *Management of Toxoplasma gondii Infection during Pregnancy*. Clinical Infectious Diseases. 2008. 47: pp. 554-66.
164. Pardo J., Valldeperas X., *Revisión de la prevención y tratamiento de la toxoplasmosis ocular*. Annals d'Oftalmología, 2004. 12(1): pp. 11-20.
165. Peyron F., *Treatments for toxoplasmosis in pregnancy*. Cochrane Review. The Cochrane Library, issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
166. Ponce N., Gómez J.E., *Estandarización y validación clínica de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para diagnóstico de toxoplasmosis cerebral en pacientes infectados por el VIH*. Infectio. 2003. 7: pp. 8-14.
167. Remington J.S., McLeod R., Thulliez P., Desmonts G., *Toxoplasmosis*. In: Remington JS, Klein Jo, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant Philadelphia: Saunders; 2001. pp.226.
168. Rosso F., Agudelo A., Isaza A., Montoya J.G., *Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo*. Colom. Med., 2007. 38(3): 316-37.
169. Vela-Amieva M., Cañedo Solares I., Gutiérrez-Castellon P., Perez-Andrade M., González-Contreras C., Ortiz-Cortés J., Ortega-Velásquez V., Galván Ramírez M. de L., Ruíz-García M., Salhgeral-Simentel P., Ordaz-Favila J.C., Sánchez C., Correa D., *Short report: Neonatal screening pilot study of Toxoplasma gondii congenital infection in Mexico*. Am J Trop Med Hyg, 2005. 72(2): pp. 142-44.

Helminthiasis Intestinales:

170. Andrade R. y Alcívar O., *Prevalencias de parásitos intestinales en población de Quevedo, Los Ríos*. Rev. Ecuat. Hig. Medic. Trop., 1987. 37 (1): pp. 61 -73.
171. APCO. *Collected Papers on the Control of Soil - Transmitted Helminthiasis*. APCO Research Group Ud, Japan, 1993.
172. Cruz M., Cruz Y., Karolys J., *Parasitosis Cerebral e Intestinal: Problemas de Salud Pública*. Acad. Ecuat. Neurociencias, Quito, 1993.
173. Kappagoda S., Singh U., Blackburn B., *Antiparasitic Therapy*. Mayo Clin Proc., 2011. 86(6): pp. 561-583.
174. Mehta R.S., Rodriguez A., Chico M., Guadalupe I., Broncano N., *Maternal Geohelminth Infections Are Associated with an Increased Susceptibility to Geohelminth Infection in Children: A Case-Control Study*. PLoS. Negl. Trop. Dis. 6(7): e1753. doi:10.1371/journal.pntd.0001753 et al. 2012.
175. Moncayo A.L., Vaca M., Oviedo G., et al. *Effects of geohelminth infection and age on the associations between allergen-specific IgE, skin test reactivity and wheeze: a case-control study* Clinical & Experimental Allergy, 2013. 43: pp. 60-72.
176. OMS. *Prevention and Control of Intestinal Parasitic Infections*. Technical Report Series 749. Who Geneve, 1987.
177. Quizhpe E., San Sebastián M., Karin Hurtig y Llamas A., *Prevalencia de anemia en escolares de la zona amazónica de Ecuador*. Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health 13(6). 2003.
178. Rumbela J., Jurado H. Y Col., *Programa de Erradicación de las Helminthiasis en las Islas Galápagos*. Rev. Facultad de Ciencias Médicas, 1990. Vol. 2: pp. 38-53.
179. San Sebastián M., Santi S., *Control of intestinal helminths in schoolchildren in Low-Napo, Ecuador: impact of a two-year chemotherapy program*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2000. 33 (1): pp. 69-73.
180. Thienpont D., Rochete F., Vanparijis O., *Diagnosing Helminthiasis by coprological examination*. Jansen. Beerse, Belgium, 1986.

Oncocercosis:

181. Carvajal I., Y Zerega F., *La Oncocercosis en Ecuador. Primer caso demostrado*. Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop., 1980. 33 (1) : pp. 1-12.
182. Dir. Nac. Epidemiología. *Oncocercosis en el Ecuador*. –Serie: Informes Epidemiológico No. 1 OPS/OMS. MSP. Quito, 1995.
183. Guderian R., Anselmi M., Espinel M., et. al. *Oncocercosis in Ecuador–Colombia Border in the Province of Esmeraldas*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1997. 92 (2): pp. 157-162.
184. Hagan M., *Onchocercal dermatitis: clinical impact*. Ann Trop. Med Parasitol 1998; 92: S85-96.
185. Ministerio de Salud Pública. *Estudios confirman que está eliminada la oncocercosis en Ecuador*. Quito, 09 de Julio de 2013. www.msp.gob.ec.
186. OEPA (*Programa para la Eliminación de la Oncocercosis en las Américas*). *Guía para la detección de una potencial Recrudescencia durante el periodo de Vigilancia epidemiológica postratamiento (VEPT)*. Noviembre de 2011. www.oepa.net/ecuador.
187. Pearlman E., Lass J., *Keratitis due to onchocerciasis*. Ophthalmol. Clin. North. Am., 1994. 7: pp. 641-648.
188. Rodríguez G.C., Lizarazo C., *Revisión epidemiológica de la Oncocercosis en América Latina*. Rev. Fac. Nac. Salud Pública, 2010. 28(1): pp. 73-80.
189. Vieira J.C., Cooper P.J., Lovato R., Mancero T., Rivera J., Proaño R., et al. *Impact of long-term treatment of onchocerciasis with ivermectin in Ecuador: potential for elimination of infection*. BMC Med., 2007. 23: pp. 5-9.

Paragonimiasis:

190. Acosta R., Santa D., Rada R., *Paragonimiasis pleuro pulmonar*. Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(4): pp. 186-191.
191. Calvopiña M., Guderian R.H., Paredes W., Chico M., Cooper P.J., *Treatment of human pulmonary paragonimiasis with triclabendazole: clinical tolerance and drug efficacy*. Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1998; 92(5): pp. 566-9.
192. Fernández T., *Paragonimiasis pulmonar. Aspectos Clínicos y Tratamiento con Praziquantel*. Rev. Facultad de Ciencias Médicas, 1990. Vol. 2: pp. 17-23.
193. Gómez-Seco, Rodríguez-Guzmán M., Rodríguez-Nieto M.J., Fernández P., et al. *Paragonimiasis pulmonary*. Arch. Bronconeumol, 2011. 47(12): pp. 610–612.
194. Pearson R.D., Guerrant R.L., *Praziquantel: a major advance in antihelminthic therapy*. Ann Intern Med., 1983. 99: 195-8.
195. Vélez I.D., Ortega J., Hurtado M.I., Salazar A.L., Robledo S.M., Jiménez J.N., et al. *Epidemiology of paragonimiasis in Colombia*. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2000. 94(6): 661-3.
196. Voelker J., Arzube M., *A new lung fluke from the coastal range of Ecuador: Paragonimus ecuadoriensis n.sp. (paragonimidae, trematoda)*. Tropenmedizin und Parasitologie 1979. 30(2): pp. 249-263.
197. Yasumasa T., *The species of Paragonimus*. In Latin America Bull Fac. Health Sci., Okayama Univ. Med. Sch., 2001. 12: pp. 1-5.

Teniasis y cisticercosis:

198. Abba K., Ramaratnam S., Ranganathan L.N., *Anthelmintics for people with neurocysticercosis*. Cochrane Database Syst, 2010. Rev 3: CD000215.
199. Baird R.A., Wiebe S., Zunt J.R., et al. *Subcommittee of the American Academy of Neurology neurocysticercosis: Report of the Guideline Development Evidence-based guideline: Treatment of parenchymal Neurology*, 2013. 80: 1424.
200. Carabin H., Ndimubanzi P.C., Budke C.M., et al. *Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review*. PLoS Negl Trop., 2011. Dis5: e1152.
201. Cárdenas G., Carrillo-Meza R., Jung H., et al. *Subarachnoidal Neurocysticercosis non-responsive to cysticidal drugs: a case series*. BMC Neurology, 2010. 10:16.
202. Carpio A., Fleury A., Hauser W.A., *Neurocysticercosis: Five New Things*. Neurol Clin. Pract., 2013. 3: pp. 118-125.
203. Carpio A., Hauser W.A., *Epilepsy in the developing world*, 2009. Curr. Neurol Neurosci. Rep. 9: pp. 319-326.
204. Carpio A., Hauser W.A., *Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis*. Neurology, 2002. 59: pp. 1730-1734.

205. Carpio A., Hauser W.A., *Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis*. *Neurology*, 2002. 59: pp. 1730-1734.
206. Carpio A., Kelvin E., Bagiella E., et al. *Ecuadorian Neurocysticercosis Group. Effects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomized controlled trial*. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79: pp. 1050-1055.
207. Carpio A., Placencia M., Santillán F., Escobar A., *Proposal for a new classification of neurocysticercosis*. *Can J. Neurol Sci.*, 1994. 21: 43-7.
208. Carpio A., *Neurocysticercosis: an update*. *Lancet Infect Dis.*, 2002. 2: 751-76.
209. Correa D., Medina-Escutia E., *Taeniosis and cysticercosis. Host-parasite immune relationship in Taenia solium cysticercosis*. In García, H.H., Martínez, S.M. eds. *Taenia solium Taeniasis/Cisticercosis*. Second edition. Lima: Editorial Universo, 1999, pp. 15-24.
210. Del Brutto O.H., Rajshekhar V., White A.C. Jr., et al. *Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis*. *Neurology*, 2001. 57: pp. 177-183.
211. Faust E.C., Russell P.F., Jung R.C., *Cysticercosis*. 1979. In, Faust EC, ed. *Clinical Parasitology*. Philadelphia: Lea & Febiger. 529-35.
212. Fleury A., Escobar A., Fragoso G., Sciutto E., Larralde C., *Clinical heterogeneity of human neurocysticercosis results from complex interactions among parasite, host and environmental factors*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2010. 104: pp. 243-250.
213. Fleury A., Garcia E., Hernández M., Carrillo R., et al. *Neurocysticercosis: HP10 antigen detection is useful for the follow-up of the severe patients*. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2096, 2013.
214. Flisser A., Correa D., Evans C.A.W., *Taenia solium cysticercosis: New revisited immunological aspects*. In, Singh G, Prabhakar S, eds. *Taenia Solium Cysticercosis* Oxon, UK: CABI Publishing, 2002, pp.24-44.
215. García H.H., Gilman R.H., Tsang V.C., Gonzalez A.E., *Clinical significance of neurocysticercosis in endemic villages*. The Cysticercosis Working Group in Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 91:176-8. 1997.
216. Goodman K., Ballagh S.A., Carpio A., *Case control study of seropositivity for cysticercosis in Cuenca, Ecuador*. *Am J Trop Med Hyg* 60: 70-4. 1999.
217. Kelvin E. A., Carpio A., Bagiella E., et al. *Seizure in people with newly diagnosed active or transitional neurocysticercosis*. *Seizure* 20: 119-125. 2011.
218. Lightowlers M.W., Flisser A., Gauci C.G., et al. *Vaccination against cysticercosis and hydatid disease*. *Parasitology Today* 16: 191-6. 2000.
219. Michelet L., Fleury A., Sciutto E., Kendjo E., Fragoso G., Paris L., Bouteille B., *Human neurocysticercosis: Comparison of different diagnostic tests in cerebrospinal fluid*. *J Clin Microbiol*, 2011. 49: pp. 195-200.
220. Mont'Alverne Filho F.E., Machado L. R., Lucato L.T., Leite C.C., *The role of 3D volumetric MR sequences in diagnosing intraventricular neurocysticercosis: preliminar results*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011. 69: pp. 74-78.
221. Morales J., Martínez J.J., Manoutcharian K., et al. *Inexpensive anti-cysticercosis vaccine: S3Pvac expressed in heat inactivated M13 filamentous phage proves effective against naturally acquired Taenia solium porcine cysticercosis*. *Vaccine*, 2008. 26: pp. 2899-2905.
222. Ndimubanzi P.C., Carabin H., Budke C.M., et al. *A systematic review of the frequency of neurocysticercosis with a focus on people with epilepsy*. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e870. 2010.
223. Pawlowski Z.S., *Taeniasis and cysticercosis*. In, Hui Y.H., Gorham J.R., Murrel K.D., et al, eds. *Foodborne Disease Handbook. Diseases Caused by Viruses, Parasites and Fungi*. New York: Marcel Dekker, 1994, pp.199-254.
224. Proaño J., Proaño J.V., Molina H., et. al. *Normas técnicas, métodos y procedimientos para el Programa de control y vigilancia del complejo Teniasis-cisticercosis*. OPS/OMS. MSP-Ecuador, 1993.
225. Ramos-Kuri M., Montoya R.M., Padilla A., et al., *Immunodiagnosis of neurocysticercosis. Disappointing performance of serology (enzyme-linked immunosorbent assay) in an unbiased sample of neurological patients*. *Arch Neurol* 1992. 49: 633-6.
226. Rodrigues C.L., de Andrade D.C., Livramento J.A., Machado L.R., Abraham R., et al. *Spectrum of cognitive impairment in neurocysticercosis: differences according to disease phase*. *Neurology*, 2012. 78: pp. 861-866.
227. Schantz P.M., Wilkins P.P., Tsang V.C.W., *Immigrants, imaging, and immunoblots: The emergence of neurocysticercosis as a significant public health problem*. In, Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, eds. *Emerging Infections*. Washington DC.,1998. ASM Press, 213-242.

228. Singhi P., Ray M., Singhi S., et al. *Clinical spectrum of 500 children with neurocysticercosis and response to albendazole therapy*. J Child Neurol, 2000. 15: 207-13.
229. Tsang V.C., Brand J.A., Boyer A.E., *An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoproteins antigens for diagnosing human cysticercosis, (Taenia solium)* J. Infect. Dis 174:1007-9. 1989.
230. Wilkins P.P., Wilson M., Allan J.C., Tsang V.C., *Taenia solium Cysticercosis: Immunodiagnosis of Neurocysticercosis and Taeniasis*. In, Singh G, Prabhakar S, eds. Taenia Solium Cysticercosis Oxon, UK: CABI Publishing, 2002. 619-46.

Angiostrongyliasis abdominal:

231. Dorta-Contreras A.J., Núñez-Fernández F.A., et al. *Peculiaridades de la meningoencefalitis por Angiostrongylus cantonensis en América*. Rev Neurol, 2007. 45 (12): pp.755-763.
232. Lazo, R., *Angiostrongyliasis abdominal en el Ecuador*. Ed. Univ. de Guayaquil. Ecuador, 1990.
233. Molina-Durán A., *Angiostrongyliasis: Reporte de un caso*. Rev. costarric. cienc. Méd., 2006. 27 (3-4) pp.135-139.
234. Morera P., *Angiostrongylus costaricensis: Introducción, etiología, ciclo de vida, epidemiología, patogénesis, aspecto clínico y patológico, diagnóstico y tratamiento*. 1985.
235. Morera P. and Céspedes R., *Angiostrongylus costaricensis*, 1971.
236. Ruíz P.J. and Morera P., *Spermatic artery obstruction caused by Angiostrongylus costaricensis*, 1983.

Angiostrongilosis cantonesis:

237. Alicata J.E., *The discovery of Angiostrongylus cantonensis as a cause of human eosinophilic meningitis*. Parasitology Today, 1991. 7: pp. 151-153.
238. Diaz J.H., *Recently reemerging helminthic infections causing eosinophilic meningoencephalitis: neuroangiostrongyliasis, baylisascariasis, and gnathostomiasis*. Journal of Neuroparasitology, 2010. 1: pp. 1-14.
239. Dorta-Contreras A., Padilla-Docal B., Moreira J., Martini L., et al. *Neuroimmunological findings of Angiostrongylus cantonensis meningitis in Ecuadorian patients*. Arq Neuropsiquiatr., 2011. 69(3): pp. 466-469.
240. Farinas González M., et al. *Meningoencefalitis Eosinofílica*. Rev. Med. Electrón [online], 2009. 31, (4), pp. 0-0. ISSN 1684-1824.
241. Herwaldt B.L., *Angiostrongyliasis (Angiostrongylus cantonensis infection, neurologic angiostrongyliasis)*. Centers for Disease Control and Prevention, Yellowbook, chapter 3, 2012.
242. Maldonado Jr. A, Simões R., Thiengo S., *Angiostrongyliasis in the Americas*, chapter 17, In Zoonosis, Lornezo-Morales J., (ed.). InTech, Rijeka, Croatia. DOI 10.5772/38632, 2012.
243. Maretic T., Perovic M., Vince A., et al. *Meningitis and Radiculomyelitis Caused by Angiostrongylus cantonensis*. Emerging Infectious Diseases, 2009. -www.cdc.gov/eid- 15 (6).
244. Slom T.J., Cortese M.M., Gerber S.I., Jones R.C., Holtz T.H., Lopez A.S, et al. *An outbreak of eosinophilic meningitis caused by Angiostrongylus cantonensis in travelers returning from the Caribbean*. N Engl J Med., 2002. 346: pp. 668-675.
245. Wang Q.P., Lai D.H., Zhu X.Q., Chen Z.G., Lunn Z.R., *Human angiostrongyliasis*. Lancet Infectious Diseases, 2008. 8: pp. 621-630.

Larvas de Helmintos:

246. Álvarez P., Morales A., Bravo F., *Gnatostomiasis, experiencia en una práctica privada en Lima-Perú*, 2011. Folia dermatol. Perú; 22 (2): pp. 67-74.
247. Carrada T., *Larva migrans cutánea: revisión del tema y descripción de cuatro casos* Med Int Mex., 2006. 22: pp. 143-148.
248. Fernández T., *Reporte del Diphyllobothrium (spirometra) en el Ecuador*. Rev. Ecuat. Hig. Medic. Trop., 1978. 31 (1), 93-97.
249. Fernández T., *Síndrome de larva migrans cutánea en el Ecuador*. Rev. Univ. Guayaquil, 1985. 60 (2): pp. 101-108.
250. Guderian R., Roldan J., Guevara A. y Chico M., *Esparganosis humana en el Ecuador; informe de un caso en la provincia de Esmeraldas*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1990. 23(2): pp. 115-116.

251. Hou X., McManus D., Lou Z., et al., *Differentiation and diagnosis of migrating cerebral sparganosis: 2 case reports from China*. Clinical Medicine, 2012. 1, (2): pp.13-18. <http://dx.doi.org/10.4236/crcm.2012.12005>.
252. Jiménez P., Alava J., *Infección por Gnathostoma (Spirurida: Gnathostomatidae) en Hoplias microlepis: prevalencia, correlación con la talla del pez, huéspedes e implicaciones para salud pública en Ecuador*. Biomédica, 2009. Vol. 29, núm. 4.
253. Kron M.A., Guderian R. Guevara A., Hidalgo A., *Abdominal sparganosis in Ecuador: a case report*. Am J Trop Med Hyg. 1991. 44(2): pp. 146-50.
254. León L.A., Almeida R., Mueller J.F., *A case of ocular sparganosis in Ecuador*. J Parasitol, 1972. 58: pp.184-185.
255. Muller J., Froes O., Fernández T., *On the Occurrence of Spirometra Mansonoides in South America*. J. Parasitology, 1975. 61 (4): pp. 774-775.
256. Ollague W., et. al. *Gnathostomiasis 1985*. Inst. Ecuat. Segur. Social. Unidad Dermatología. Guayaquil-Ecuador, 1985.
257. Sithinamsuwan P., Chairangsaris P., *Gnathostomiasis—Neuroimaging of Larval Migration*. The New England Journal of Medicine, 2008. 353: 2. Downloaded from www.nejm.org on March 26.
258. Vásquez O., Campos T., Rondán A., *Gnathostomiasis humana Abordaje diagnóstico y tratamiento*. Revista del Centro de Investigación de la Universidad La Salle, 2006. Vol 7 (25), 65-76.
259. Wongkulab P., Sukontason K., Chaiwarith R., *Sparganosis: A Brief Review*. J. Infect Dis Antimicrob Agents, 2011. 28 (1): 77-890.

Textos de Micología:

260. Arenas R., *Micología Médica Ilustrada*. Mc Graw Hill. México, 2003.
261. Emmons Ch., Binford Ch., Utz J. Know, Chung K.J., *Medical Mycology*. Ed. Lea and Febiger, USA, 1977.
262. Fernández T., Almeida R., Vega W., Cadena C., *Manual de normas y procedimientos para el diagnóstico de las micosis humana*. IIM, Fac. Ciencias Médicas, Univ. de Guayaquil, 1997.
263. Grigoriu D., De la Cretaz J., and Borelli D., *Mycología Medica*. Ed. Payot. Laussane. Suiza, 1994.
264. Koneman R., *Micología*, 3o. Ed. Panamericana, USA, 1996.
265. Kwon-Chung K.J., Bennett J.E., *Medical Mycology*. Philadelphia. London. Lea & Febiger, 1992.
266. Mandell Douglas, *Bennett's principles and practice of infectious diseases* (4th. Ed). New York, Churchill Livingstone. 1995, pp. 2340-2353.
267. Sarosi G., Davies A., *Fungal diseases of the Lung*. 3rd. Edition. Philadelphia. Baltimore. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
268. Rippon J., *Tratado de Micología* 3^o. Ed. Interamericano, USA, 1990.
269. Torres Rodríguez J.M., del Palacio-Hernanz A., Guarro-Artigas J. Negroni Briz R., Pereiro Miguez M., *Micología Médica*. Editorial Masson. Barcelona, 1993.
270. De Hoog G.S., Guarro J., Gené J., Figueras M.J., *Atlas of clinical fungi*. 2^o Edición. Centraalbureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili, 2000.

Paracoccidioomicosis:

271. Almeida R. y Fernández T., *Lesiones incipientes en Paracoccidioomicosis*. Rev. Ecuat. De Hig. Y Med. Trop., 1985. 35 (1), 55-59.
272. Almeida S.M., Queiroz-Telles F., Teive H.A., et al. *Central Nervous System Paracoccidioomicosis: Clinical Features and Laboratorial Findings*. J. Infect., 2004. 48 pp. 193-198.
273. Barrozo L., Benard G., Silva M., Bagagli E., Marques S., Mendes R., *First Description of a Cluster of Acute/Subacute Paracoccidioomicosis Cases and Its Association with a Climatic Anomaly*. PLOS (Neglected Tropical Diseases) www.plosntds.org 14 (3), e643, 2010.
274. Conti Díaz I., *A propósito del centenario del descubrimiento de la paracoccidioomicosis. Principales hitos de la evolución de su conocimiento con especial énfasis en las contribuciones científicas nacionales*. Rev. Med. Urug. 2010. 26: pp. 45-50.
275. Fernández, T., *Contribución al estudio de la Paracoccidioomicosis en la República del Ecuador*. Tesis Masterado, Goiania Brasil, 1983. Publicada en Rev. Univ. de Guayaquil 1985. Vol. 1, 59-90.
276. Fernández, T., Almeida R. and Alcívar O., *Paracoccidioomicosis: Pruebas cutáneas en menores de 15 años de 5 áreas geográficas*. Identificación de un microfoco. Acta Científica Ecuatoriana, 1989. 1 (2): pp. 73-84.

277. Ferreira M.S., 2009. *Paracoccidioidomycosis*. Paediatr. Respir. Rev. 10(4): pp.161-5.
278. Franco M., et al. *Paracoccidioidomycosis*. CRC PRESS, Boca de Ratón, Brasil, 1995.
279. Gomes G., Cisalpino P., Taborda C., P. de Camargo Z., *PCR for diagnosis of Paracoccidioidomycosis*. 10 sept. 2000. Journal of Clinical Microbiology, 0095-1137/00/\$04.00, p. 3478–3480 vol. 38, (9).
280. Lazo R., Fernández T., Mera R., *Prevalencia de la Paracoccidioidomycosis e histoplasmosis en la Cuenca del Río Guayas*. Rev. Ecuat. Hig. Medic. Trop., 1987. 37 (1): pp. 15-35.
281. Marques da Silva S., Lopes Colombo A., Lima Blotta A., et al. *Diagnosis of neuroparacoccidioidomycosis by Detection of Circulating Antigen and Antibody in Cerebrospinal Fluid*. Journal of Clinical Microbiology, 2005. Vol. 43, (9). 4680–4683.
282. Menezes V.M., Soares B.G.O., Fontes C.J.F., *Fármacos para el tratamiento de la paracoccidioidomycosis*. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008. Número 2.
283. Mota J., Pavillard A., Pérez R., Pérez-Ybarra L. & Luis-León J., *Prevalence of Paracoccidioides brasiliensis and Histoplasma capsulatum infection in agricultural workers from the "Caserío La Entrada". State of Aragua. Venezuela*. Salud trab. (Maracay), 2009. 17(1): pp. 33-47.
284. OPS. 1971 *Proceeding of the First Pan American Simposium on Paracoccidioidomycosis PAHO 1972*, Scientific Publication 254.
285. Queiroz-Telles F., Escuissato D., *Pulmonary Paracoccidioidomycosis*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2011. 32 (6): pp. 764–774.
286. Restrepo A., Benard G., de Castro C.C., Agudelo C.A., Tobón A.M., *Pulmonary paracoccidioidomycosis, 2008*. Semin Respir Crit Care Med. Apr; 29(2): 182-97. doi: 10.1055/s-2008-1063857.

Histoplasmosis:

287. Arechavala A., Robles A.M., Negroni R., Bianchi M., *Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al SIDA*. Rev. Inst. Trop. Sao Paulo. 1993. 35: 163-169.
288. Bianchi M., Robles A.M., Vitale R., Helou S., Arechavala A., Negroni R., *The usefulness of blood cultures in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method*. Medical Mycology, 2000. 38: pp. 77-80.
289. Calanni L. M., Pérez R.A., Brasili S., Schmidt N.G., Iovannitti C.A., Zuiani M.F., Negroni R., et al, *Outbreak of histoplasmosis in province of Neuquén, Patagonia Argentina*. Rev Iberoam Micol, 2013. 30, 193.
290. Cuchi P., Mazin R., Rodriguez R., Schmuñiz G., Weissenbacher M., *Pautas para la Prevención de Infecciones Oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe. Actualización 2000*. Washington. D.C. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2000.
291. Hecht F.M., Wheat J., Korzun A.H., Hafner R., et al., *Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective multicenter trial*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndroms. Human Retrovirology. 1997. 16: 100-7.
292. Kauffman C. A., *Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update*. Jan. 2007. Clinical Microbiology Reviews, 20 (1). 115–132; 0893-8512/07/\$08.00_0 doi:10.1128/CMR.00027-06.
293. Nandí-Lozano E., Newton-Sánchez O., Ávila-Figueroa C., *Reporte de cinco casos pediátricos de histoplasmosis diseminada*. Bol Med Hosp Infant Mex., 2006. Vol. 63.
294. Negroni R., *Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis*. Rev. Iberoam. Micol., 2000. 17: 159-167.
295. Negroni R., *La histoplasmosis asociada al SIDA en los años del tratamiento antirretroviral*. (T.A.R.). El Muñiz Hoy, 2000. 3 (4): 102-7.
296. Negroni R., *Micosis asociadas al SIDA*. En: Benetucci, J. y colaboradores. *SIDA y enfermedades asociadas*. Buenos Aires. Fundación Ayuda al Inmunodeficiente. (FUNDAI), 2001. 301-24.
297. Negroni R., *Micosis sistémicas tropicales asociadas al SIDA*. Enfermedades Emergentes, 2003. 5 (1): pp. 27-40.
298. Negroni R., Duré R., Nareto A.O., Arechavala A.I., et al. *Histoplasmosis outbreak in Morón, Buenos Aires Province, Argentina*. Rev. Argent. Microbiol, 2010. 42, 254.
299. Negroni R., Arechavala A.I., Maiolo E.I., *Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos*. Med Cutan Iber Lat Am, 2010. 38(2): pp. 59-69.

300. Scheel C., Samayoa B., Herrera A., Lindsley M., et al. *Development and Evaluation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay To Detect Histoplasma capsulatum Antigenuria in Immunocompromised Patients*. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2009. 16 (6). 852–858. 1556-6811/09/\$08.00_0 doi:10.1128/CVI.00066-09.
301. Wheat J., Mc Whinney S., Hafner R., Mc Kinsey D., et al: *Treatment of Histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome*. *Amer J. Med.*, 1997. 103:223-32.
302. Wheat J., *Histoplasma capsulatum antigen detection comparison of the performance characteristics of a new inhibition immunoassay to those of an established antibody sandwich immunoassay*. *J. Clin. Microbiol*, 1999. 37: pp. 2387-2389.
303. Zurita J., Pita R., Guzmán O., et. al., *Histoplasmosis en la Infancia: Espectro de la Infección de Acuerdo con el Grado de Parasitismo de los Macrófagos*. *Rev. Inst. Invest. Cien. Salud*, 1991. 6(1): pp. 94-103

Micetomas:

304. Barrueta S., *Micetomas. Memorias del Primer Simposio Internacional*. Barquisimeto. Venezuela, 1978.
305. Destombes P., Camain R., Nazinoff O., *Anatomic pathologique des mycetomes et du pied de Madura en particulaire*. *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1958. 51: pp. 864-876.
306. Fernández C., Fernández T., Lazo R.F., Zerega F., *Micetoma por granos negros por posible Pyrenochaeta romeroi*. *Revista Ecuatoriana de Higiene y Medicina Tropical*, Ecuador, 1979. 32: (1) pp. 7-11.
307. Hay R.J., Mahboub E.S., Leon G., *Mycetoma*. *Med. Vet. Mycology*, 1992. (Suppl. 1): pp. 41-43.
308. Kwon-Chung K. J., Bennet J.E., Chapter 21. *Mycetoma (Madura foot, maduromycosis)* In: Kwon-Chung K.J., Bennett. J.E., *Medical Mycology*. Lea & Febiger. Philadelphia. London, 1992, pp. 560- 593.
309. Lazo R., *Micetomas en el Ecuador*. *Rev. Ecuat. Hig. Medic. Trop.*, 1979. 32: (1), pp. 39-44.
310. Mahgoub E.S., *Agents of mycetomas*. In: Mandell, Douglas, Bennett's. *Principles and practice of infectious diseases*. Fourth Edition. Churchill Livingstone. New York, 1995. pp. 2327-2330.
311. Mahgoub E.S., *Mycetoma*. In: Mahgoub, E.S., 1991. *Tropical Mycoses*. Janssen Research Foundation. Belgium. Beerse, pp. 57-74.
312. Negroni Briz R., Capítulo 24. *Micetomas*. En: Torres Rodriguez, J.M., del Palacio-Hernanz, A., Guarro-Artigas, J., Negroni Briz, R., Pereiro Miguez, M., *Micología Médica*. Editorial Masson. Barcelona, 1993, pp. 231-246.
313. Negroni R, López G, Daneri G, Arechavala A., et al. *Clinical and microbiological study of mycetomas at the Muñiz hospital of Buenos Aires between 1989 and 2004*, *Rev. Argent. Microbiol.*, 2006. 38: pp. 13.
314. Negroni R., *Significado y alcances de la palabra micetoma. Métodos de estudio de este síndrome*. *Rev. Argent. Micol.*, 1993. 16: pp. 3-10.
315. Negroni R., *Tratamiento actual de las micosis subcutáneas*. *Dermatología Argentina*, 1999. 5: pp. 253-256.
316. Rios-Fabra, A., Restrepo A., Isturiz R.E., *Fungal infection in Latin American countries*. *Infect. Dis. Clin. North. Am*, 1994. 8: pp.129.
317. Welsh O., *Mycetoma*. *Intern. J. Dermatol*, 1991. 30: pp. 387-398.

Micosis Superficiales:

318. Arango M., *Dermatofitois (Parte A)*. En: Restrepo M., Robledo J., Leiderman E., Restrepo M., Boteiro D., Bedoya V., *Enfermedades Infecciosas*. Capítulo 35, Corporación para Investigaciones Biológicas, 6ª Edición, Medellín, Colombia, 2003.
319. Arechavala A., Robles A.M., *Micosis superficiales*. En: Basualdo J., Coto C., Torres R., *Microbiología Biomédica*, Capítulo 42, Editorial Atlante, 1996.
320. Cohen J.L., Gupta A.K., Scher R.K., Pappert A.S., *The nail and fungus infections*. En: Elewski, B., *Cutaneous fungal infections*. Capítulo 5. 2ª Edición, Blackwell Science, USA, 1998.
321. Cuétara M.S., *Procesamiento de las muestras superficiales*. En: Guía Práctica de Identificación y Diagnóstico en Micología Clínica. Ed., Pemán J., Martín-Mazuelos, E., Rubio Calvo, MC., *Revista Iberoamericana de Micología*, 2001. pp. 4-1 a 4-10.

322. Del Palacio Hernanz, A., García Bravo, M., *Onicomycosis*. En: Torres Rodríguez, J., del Palacio Hernanz, A., Guarro Artigas, J., Negroni Briz, R., Pereiro Miguens, M., *Micología Médica*. Capítulo 8. Ed. Masson, 1993.
323. Elewski, B., *The superficial mycoses, the dermatophytoses and select dermatomycoses*. En: Elewski, B., *Cutaneous fungal infections*. Capítulo II. 2nd. Edition, Blackwell Science, USA, 1998.
324. Fernández T. y Cadena de F.C., *Variación de la frecuencia de los agentes etiológicos de la tinea capitis en Guayaquil-Ecuador*, Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop., 1984. 34(1), pp. 51-55.
325. Kushwaha RKS, Guarro J., *Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi*. Rev. Iberoam. Micol. Bilbao, España, 2000.
326. Martínez Roig, A., Torres Rodríguez, J., *Dermatofitos o tiñas*. En: Torres Rodríguez, J.: *Micosis que afectan piel y mucosas*. Ed. Doyma, España, 1987.
327. Negroni R., Arechavala A., Bonvehi P., *Tratamiento de las onicomycosis debidas a hongos miceliales con una asociación de itraconazol y terbinafina*. Act. Terap. Dermatol, 2002. 25: pp.310-316,
328. Negroni R., *Micosis superficiales de la piel y faneras*. En: *Lecciones de clínica micológica*. Capítulo 1, Editorial La Agenda, 1997.
329. Negroni R., *Historical aspects of dermatomycoses*. Clin. Dermatol, 2010. 28: pp. 125.
330. Padhye A.A., Weitzman I., *The dermatophytes*. En: Topley & Wilson: *Microbiology and Microbial Infections*, Ninth Edition, Ed. Collier L., Balows A., Sussman M., Vol. 4: Mycology. Capítulo 13, 2000.
331. Pereiro Miguens, M., Pereiro Jr. M., *Dermatofitosis y sus agentes etiológicos*. En: Torres Rodríguez, J., del Palacio Hernanz, A., Guarro Artigas, J., Negroni Briz, R., Pereiro Miguens, M., *Micología Médica*. Capítulo 11. Ed. Masson, 1993.
332. Richardson M.D., Warnock D., *Fungal infection. Diagnosis and management*. Capítulo 4: *Dermatophytosis*. Ed. Blackwell Science. 2nd. Ed. 1997.
333. Sonal S Tuli, *Fungal keratitis*. Clinical Ophthalmology, 2011. 5: pp. 275–279.

Esporotricosis y Cromomicosis:

334. Alberici F., Paties C.T., et al. *Sporothrix schenckii* var *luriei* as the cause of sporotrichosis in Italy. *European Journal of Epidemiology*. 1995. 5: 173-7.
335. Bittencourt L., Londero A.T., Andrade J., *Cromoblastomicose auricular. Relato de um caso*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 1994. 36: pp. 381-383.
336. Bolzinger T., Pradinaud R., Sainte-Marie D., Dupont B. & Chwetzoff E., *Traitement de quatre cas de chromomycose à *Fonsecaea pedrosoi* par l'association 5-fluorocytosine-itraconazole*. *Les Nouvelles Dermatologiques*, 1991. 10: pp. 462-466.
337. Carvalho J., et al. *Feline-transmitted sporotrichosis in the Southwestern United States*. *Western Journal of Medicine*, 1991. 154: 462-5.
338. Castro R.M. & Castro L.G.M., *On the priority of description chromomycosis*. *Mykosen*, 1987. 30: 397-40.
339. Esterre P., Andriantsimahavandy A., Ramarcel E.R. & Pecarrere J.L., *Forty years of chromoblastomycosis in Madagascar: A review*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996. 55: pp. 45-47.
340. Esterre P., Queiroz-Telles F., *Management of chromoblastomycosis: novel perspectives*. *Current Opin Inf Dis*, 2006. 19: pp. 148-152.
341. Hull P.R. & Vismer H.F., *Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine*. *British Journal of Dermatology*, 1992. 126 suppl. 39: 51-5.
342. Kullavanijaya P. & Rojanavanich V., *Successful treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi* by combination of itraconazole and cryotherapy*. *International Journal of Dermatology*, 1995. 34: 804-7.
343. Kwon-Chung K.J. & Bennett J.E., *Sporotrichosis in Medical Mycology*. Philadelphia, 1992. Lea & Febiger, 707-29.
344. Marco F., Pfaller M.A., Messer A.S., Jones R.N., *Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109,496), compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi*. *Medical Mycology*, 1998. 36: pp. 433-461.
345. McGinnis M. & Pasarel L., *In vitro evaluation of terbinafine and itraconazole against dematiaceous fungi*. *Medical Mycology*, 1998. 36: pp. 243-246.
346. Muñoz V.F., Valenzuela G., Rochín M., *Cromomicosis: Reporte de un caso con topografía atípica*. *Rev. Iberoam. Micol.*, 2011. 28(1): pp. 50–52.

347. Purim K.S.M., *Cromoblastomicose: Aspectos histológicos e micológicos durante tratamento com itraconazol*. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, (Dissertação de Mestrado), 1991.
348. Queiroz-Telles F., Purim K.S., Boguszewski C.L., et al., *Adrenal response to corticotrophin and testosterone during long-term therapy with itraconazole in patients with chromoblastomycosis*. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997. 40: pp. 899-902.
349. Queiroz-Telles F., Esterres P., Pérea-Blanco M., et al., *Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestation*. *Med Myc*. 2009. 47: pp. 3-15.
350. Queiroz-Telles F., *Contribuição aos aspectos micológicos, eco-epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da cromoblastomicose*. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1999.
351. Restrepo A., Gonzales A., Gomez I., et al. *Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole*. *Annals New York Academy of Sciences*, 1988. 544: pp. 504-516.
352. Rippon J.W., *Sporotrichosis*. In *Medical Mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic actinomycetes*. Third ed. Philadelphia. Ed. W.B. Saunders Co., 1988. 325-52.
353. Rippon J.W., *Chromoblastomycosis*. In *Medical Mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic actinomycetes*. 276-296, Third ed. Philadelphia. Ed. W. B. Saunders Co., 1988.
354. Silva J.P., de Souza W. & Rozental S., *Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonic Region (Brazil)*. *Mycopathologia*, 1999. 143:171-5.

Lepra:

355. Albornoz G., Galvis V., Ana Orozco L., *Fisiopatología y rehabilitación en el paciente de Lepra*. Ayu. (Bogotá) MSP, 1988.
356. Blanco C.A., Cangas T., *Lepra. Impacto psicosocial*. Enfermería Global, 2012. 25: pp. 287-298.
357. Eichelmann K., González S.E., Salas-Alanis J.C., et al. *Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento*. *Actas Dermosifiliogr.*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.003>.
358. Hosokawa A., et al., *Case reports of Leprosy From an area endemic for cutaneous leishmaniasis in Ecuador*. In. Hashiguchi Y., 1994, pp.136 – 143.
359. Hosokawa A., et al., 1994, *Seroepidemiological surveys for leprosy in endemic areas of cutaneous leishmaniasis in Ecuador*. In: Hashiguchi Y., 2004. *Studies on new world Leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador, Kochi, Japan: Kyowa Printing. Research Report Series No. 4* 124-135.
360. ILEP. (International Federation of Anti-Leprosy Associations), *Cómo diagnosticar y tratar la lepra*. Guía de Aprendizaje Uno, 2002.
361. ILEP. (International Federation of Anti-Leprosy Associations), *Cómo reconocer y tratar las reacciones leprosas*. Guía de Aprendizaje Uno. 2003.
362. Leiker D.L. and Mc. Dougall A.C., *Guía técnica para el examen de Baciloscopia en Lepra*. Infolep-ayu (MSP), 1983.
363. MSP-AYU, *La Lepra una enfermedad curable con su ayuda* (Programa Dermatología Sanitaria), 1986.
364. OMS-1994., *Quimioterapia de la lepra*. Serie de reportes técnicos 847, OPS/OMS-Ginebra.
365. OPS/HDM/CD/420/06. *La lepra en el Ecuador*, 2006.
366. Pearson J., *Aspectos básicos sobre la lepra*. 4ta. Ed. Ayu., MSP, 1987.
367. Pérez López, Gómez J., Torres P., *Más dermatol*. 2009. 9: pp. 20-23.

Cólera :

368. Berche P. et Weil O., *L'épidémie de choléra en Amérique latine*. *Med. Mol Infect.*, 1993. 23: pp. 85-98.
369. Butler D., *Cholera Tightens Grip on Haiti*. *Nature* 2010. 468: pp. 483-484.
370. Chin C., Sorenson J., Harris J., Robins W., et al., *The Origin of the Haitian Cholera Outbreak Strain*. *Engl. J. Med*. Downloaded from nejm.org on December 23, 2010.
371. Fernández T., *La Epidemia del Cólera*. *Memorias del Hosp. de Infectología*. Universidad de Guayaquil, Ecuador, 1991.
372. Gabastou, J.M., Pesantes C., Escalante S., et al. *Características de la epidemia de cólera de 1998 en Ecuador, durante el fenómeno de "El Niño"*. *Rev. Panam. Salud Pública/Pan Am J Public Health*, 2002. 12(3).

- 373.MSP. *Manual de Procedimientos Técnicos y Bioseguridad para el Laboratorio de Vibrio cholerae*, Quito–Ecuador, 1994.
- 374.OMS. *Rapport on Programme de Lutte Contre les Maladies Diarreheiques (Periodicas.)* WHO/CDR/92.38 Geneve.
- 375.Pesantes C. *Diagnóstico de Laboratorio del Vibrio cholerae*. Rev. Facultad de Ciencias Médicas 1991. 3: pp.70–78.
- 376.Weil O. et Berche P., *The cholera epidemic in Ecuador: towards an endemic in Latin America*. Rev. Epidém. Et Santé Publ., 1992. 40: pp. 145-155.

Dengue:

- 377.MSP. *Boletín Epidemiológico OPS*, Vol. 21 No. 2, Junio 2000.
- 378.Corrales-Aguilar E. y Hun-Opfer L., *Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue*. Acta méd. costarric., 2012. Vol 54 (2), 75–85.
379. Lazo M., Abad C., *Programa de Lucha contra el Dengue*. Rev. Facultad de Ciencias Médicas, 1991. 3: pp. 79-98.
- 380.MSP. *Boletín epidemiológico No. 19 de la situación de Dengue en el Ecuador*, 2013.
- 381.Organización Panamericana de la Salud. *Dengue guías de atención para enfermos en la región de las Américas*. La Paz, Bolivia, 2010.
- 382.Organización Panamericana de la Salud. *Prevención y control del dengue*. Programa de enfermedades transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, OPS/HCP/ HCT/136/99.
- 383.San Martín J.L., Brathwaite O., Zambrano O., Solórzano J., *The Epidemiology of Dengue in the Americas Over The Last Three Decades*. A Worrisome Reality, Am. J. Trop. Med. Hyg., 2010. 82(1): pp. 128–135.
- 384.Wanwisa Ejnirattisai W., et al. *Cross-Reacting Antibodies Enhance Dengue Virus Infection in Humans*, 2010. 10.1126/science.1185181 Science 328, 745. Downloaded from www.sciencemag.org on May 25, 2010.
- 385.Wolfe N.D., Kilbourn A.M., Karesh W.B., et al. Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. Am J. Trop. Med. Hyg, 2001. May-Jun; 64(5-6):310-6.
- 386.Wong J., Stoddard S., Astete H., Morrison A., Scott T., *Oviposition Site Selection by the Dengue Vector "Aedes aegypti" and Its Implications for Dengue Control*. PLOS (Neglected Tropical Diseases), 2011. Vol 5 (4), e1015. 1–12 www.plosntds.org.

Escabiosis:

- 387.Carvajal L., Lazo R.F., Paulson G., Fernández T., *Scabies in the tropical zone of Ecuador*. Rev. Ecuat. Hig Med. Trop., 1977. Jul-Dec., 30(3): pp. 277-283.
- 388.Conti Diaz A., Amaro J., *Treatment of human scabies with oral ivermectin*. Rev Inst Med Trop Sao, 1999. 41:259 (6)1.
- 389.Del Giudice P., Caries M., Couppie P., et al., *Successful treatment of crusted (Norwegian) scabies with ivermectin in two patients with human immunodeficiency virus infection*. Br. J. Dermatol, 1996. 135: pp. 494-495.
- 390.Fernández T., *Escabiosis*. Rev. Ecuat. Hig. Medic. Trop., 1977. 30(1).
- 391.León L., *La Escabiosis en Latinoamérica*. Univ. Central del Ecuador–Quito, 1973.
- 392.Secretaría de Salud 2012. *Diagnóstico y tratamiento de Escabiosis*. México: www.cenetec.salud.gob.mx.
- 393.Victoria J., Trujillo R., *Topical ivermectin: A new successful treatment for scabies*. Pediatr. Dermatol, 2001. 18: pp. 63-65.

Mordeduras de serpientes:

- 394.Amaral A., 1978: *Serpientes Do Brasil Iconográfica colorida*. Univ. Sao Paulo, Brasil.
- 395.Freire A., 1992. *Dos nuevas especies de Bothrops en el Ecuador*. Rev. Facultad de Ciencias Médicas No. 4, 73 – 80.
- 396.Barraviera B., *Venenos–aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos*. EPUB, Rio de Janeiro, 1999. 411p.
- 397.Barraviera B., *Ofidios–estudo clínico dos acidentes*. EPUB, Rio de Janeiro, 1999. 46p. (inclui CD-ROM).
- 398.BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. Brasília: Fundação Nacional da Saúde, 1998. 131p.

399. Centro Virtual de Toxicología – <http://www.cevap.org.br>.
400. Ferreira junior, R.S., Barraviera B., *Artrópodos de interesse médico*. EPUB, Rio de Janeiro, 2002. 46p. (inclui CD-ROM).
401. Múnera G., *Manejo del accidente ofídico*. Rev. Col. Or. Tra., 2011. 25 (3): pp. 274-275.
402. Torres O., Salazar D. and Merinoi A., *ReptiliaWebEcuador*. 2013.
403. Veronesi, R. & Focaccia R., *Tratado de infectología*. 4° edición. Atheneu, 2010. 3426pp.
404. Videoteca sobre Toxicología do CEVAP. Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos–CEVAP–UNESP.

Bartonelosis:

405. Calero G., *Verruga Peruana en la costa Ecuatoriana*. Análisis de su comportamiento clínico. Rev. Facultad de Ciencias Médicas, 1989. Vol. 1: pp. 42–48.
406. Carvajal L., Loaiza M., Palacios M., Paulson G., Zerega F., *Bartonelosis en el Ecuador verruga peruana*. Su estudio histórico, epidemiológico, inmunológico, clínico e histopatológico. Revista Ecuatoriana de Higiene y Medicina Tropical, Ecuador, 1978. 31(1): pp. 37-47.
407. Leonard J., Daniel Carrión and Carrion's Diseases. Bull. Pan. Am. Hith. 1991. Org. 25, 258 – 266.
408. Lydy S., Eremeeva M., Dasch G., *Isolation and Characterization of Bartonella bacilliformis from an Expatriate Ecuadorian*. J. Clin Microbiol. February, 2008. 46(2): pp. 627–637.
409. Manan B. A., Fernández T., Et. al. Carrion's Disease; *Histopathological Findings of the cutaneous verruga nodules of an Ecuadorian patient*. In: Hashiguchi 1994, studies on New World Leishmaniasis and its transmissions, with particular reference to Ecuador, research report series No. 4, pp. 106 – 117.
410. Sanchez C., Ugarte-Gil C.A., Solórzano N., Maguiña C., Pachas P., et al. *Bartonella bacilliformis: A Systematic Review of the Literature to Guide the Research Agenda for Elimination*. PLoS Negl Trop Dis 6(10): e1819. doi:10.1371/journal.pntd.0001819. 2012.