

Leishmaniasis tegumentaria y visceral en el departamento de La Paz, Bolivia.

Principales características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas

La leishmaniasis, considerada por la Organización Mundial de la Salud como una de las siete enfermedades prioritarias, representa en las zonas tropicales de los países andinos un grave problema de salud pública. Lastimosamente, las medidas tomadas para controlar esta afección son hasta ahora muy insuficientes por el hecho de que la prevalencia real es generalmente desconocida y subestimada.

Los países andinos representan una zona altamente prioritaria por la existencia de la leishmaniasis cutáneo-mucosa, mutilante y difícil de curar.

I. LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA

1. Datos generales

El problema de la leishmaniasis tegumentaria se ha agudizado recientemente en los países andinos con la apertura de nuevas carreteras hacia la cuenca amazónica, la intensificación de la búsqueda de petróleo y de minerales, y más que todo la creación de zonas de colonización en tierras bajas, hechos que en Bolivia han intensificado la migración de importantes poblaciones altiplánicas hacia las zonas de endemia de leishmaniasis. La política gubernamental que busca favorecer tales implantaciones humanas en tierras bajas se justifica por el hecho de que los 2/3 de la población boliviana viven en menos de 1/3 de territorio nacional, es decir a una altura superior a los 2.500 metros, con una problemática de sobrepoblación,

fuera del hecho de que las grandes minas estatales de estaño se han vuelto económicamente no rentables.

Por todos estos factores, la prevalencia de la leishmaniasis en las áreas tropicales ha crecido últimamente, representando ahora uno de los mayores obstáculos a la política boliviana de desarrollo en esas zonas.

La leishmaniasis tegumentaria en el Nuevo Mundo es sin duda una afección autóctona. Huacos peruanos y ecuatorianos de los años 900-400 antes de Jesucristo muestran mutilaciones características de la cara. De la misma manera, historiadores españoles describen en el tiempo de la colonización lesiones con graves deformaciones de la cara, en poblaciones indias autóctonas del Perú. La repartición geográfica de esta afección en el continente americano es muy extensa, pues ha sido descrita desde el Sur de los Estados Unidos hasta el Norte de Argentina, con excepción de dos países: Chile y Uruguay.

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias debidas a protozoarios de la familia de los **Trypanosomatidae** y del género **Leishmania**, manifestándose en el hombre con lesiones cutáneas, cutáneo-mucosas o viscerales, según el tropismo del parásito y según la especie o subespecie de **Leishmania**. Esas se presentan en el hombre y en los homeotermos bajo el aspecto de parásitos intracelulares (amastigotes), multiplicándose en el sistema retículo-endotelial y especialmente en los macrófagos. Absorbidos por un insecto vector, el flebotomo, díptero hematófago de la familia de los **Psychodidae**, los amastigotes, se modifican en flagelados extracelulares (promastigotes) que pueden ser inoculados posteriormente a un huésped receptivo. Los parásitos que se encuentran en el hombre provienen a menudo de animales domésticos o selváticos que constituyen los reservorios de la enfermedad: se trata de una zoo-antropozoonosis.

La fauna flebotomina es especialmente abundante en la cuenca amazónica: más de 140 especies, de las cuales sólo en Brasil, 20 se encuentran infectadas por **Leishmania**. Hay también una gran variedad de especies y subespecies de **Leishmania**: a veces en el mismo biotopo pueden coexistir cinco **Leishmania** diferentes.

2. Zonas estudiadas en Bolivia

En Bolivia, solamente desde 1973 han sido realizados estudios, tanto clínicos como serológicos o epidemiológicos de la leishmaniasis tegumentaria, en el Departamento de Santa Cruz (zona Yacapani) (De Mynck et al., 1978; Reacochea, 1980) y en el Departamento de La Paz (Los Yungas) (Walton et al., 1973; Desjeux, 1974; Desjeux et al., 1974; Desjeux, 1976; Walton & Chinel, 1979). Los Yungas son valles profundos y calientes en el lado amazónico de la cuenca amazónica de la Cordillera Oriental de los An-

des (2.500 a 1.000 metros), orientados al Noreste. La región subandina baja "Alto Béni" es una extensión de los Yungas, formada por una sucesión de cordilleras orientadas Noroeste/Sudeste, sobre 200 kms. de extensión. Al clima de los Yungas, subtropical templado por la altura, sucede el clima subtropical caliente y húmedo del Alto Béni, con lluvias abundantes (2.000 mm) procedentes de la cuenca amazónica, y una temperatura promedio de 25 grados centígrados.

Los Yungas son una región de colonización antigua, bastante poblada, con una selva secundaria, plantaciones de café, coca y cítricos, y residuos de selva primaria. Al contrario, el Alto Béni presenta un asentamiento humano muy disperso en contacto estrecho con la selva primaria virgen, incluyendo una gran variedad de biotopos en un terreno accidentado.

3. Epidemiología y clínica comparativa de los dos focos

El estudio epidemiológico, realizado por el Laboratorio de Inmunología Parasitaria del Instituto Boliviano de Biología de Altura, de más de mil casos en cuatro años (1982-1986) procedentes de esas dos áreas, nos permitió destacar el importante porcentaje de casos de leishmaniasis cutáneo-mucosa en los Yungas, con mutilaciones que predominan en la nariz, pero también en los labios, laringe, paladar y faringe; eso traduce la antigüedad de la colonización. Al contrario, en las tierras bajas, se observan lesiones mayormente cutáneas, por el hecho de un asentamiento más reciente.

En los Yungas, las localizaciones de las lesiones son las siguientes: miembros inferiores (34 por ciento), miembros superiores (33 por ciento) y cabeza (29 por ciento), es decir una repartición casi uniforme de las lesiones, en favor de una transmisión tanto nocturna (cabeza), intradomiciliar durante el sueño (picadura por un flebotomo doméstico), como diurna en las huertas en límite de la selva (picadura por un flebotomo selvático en los miembros inferiores y superiores). Las lesiones son en general múltiples, en todas las categorías de edad, y se observan contaminaciones de tipo epidémico que atacan a veces a todos los miembros de una familia). Por lo tanto, en esta zona la situación epidemiológica parece ser la siguiente: existencia de un ciclo selvático natural de la leishmaniasis con una adaptación de vez en cuando al ambiente peridoméstico cuando las condiciones lo favorecen.

Al contrario, en las zonas del Alto Béni, de colonización reciente, la situación aparece muy diferente. Hemos podido precisarla, al asegurar durante un año la cobertura sanitaria del personal de una compañía de prospección sísmica de petróleo, en el último corredor subandino (200-300 metros de altura, con serranías de 800 a 1.500 metros). Los obreros abrían sendas rectas en la selva prima-

ria sin tomar en cuenta el relieve, cruzando así todas las variedades de biotopos: ríos, quebradas, cumbres, bosques de bambú, pantanos, zonas inundables ... De los 350 obreros, hemos observado 200 casos con lesiones sospechosas de leishmaniasis cutánea, de los cuales 185 fueron confirmados parasitológicamente o serológicamente, dando una tasa de infección de 52,8 por ciento en un año.

En la mayoría de los casos (168 90,8 por ciento), la lesión cutánea era única (71,9 por ciento) o más raramente doble (18,9 por ciento). La localización principal de las lesiones predominaba en los miembros inferiores (141 lesiones 52,4 por ciento), menos veces en los miembros superiores (64 lesiones 23,8 por ciento) o en el tronco (57 lesiones 21,2 por ciento) o en la cabeza (siete lesiones 2,6 por ciento).

Las lesiones eran en general ulceraciones características, con borde infiltrado, levantado y eritematoso (181 casos 87,8 por ciento), muy pocas veces eran de tipo nodular infiltrativo (dos casos) o de tipo verrugoso con hiperkeratosis (dos casos).

La elevada tasa de infección (52,8 por ciento) traduce una situación de alto riesgo de transmisión, en relación con diversos factores:

- trabajadores que actúan en la selva (fenómeno de intrusión);
- vestimenta precaria (shorts, camisas de mangas cortas) debido al calor y humedad;
- campamentos nocturnos rudimentarios, alumbrados, con la protección relativa de mosquiteros individuales.

Un estudio entomológico nos permitió hacer un inventario de la fauna flebotomina antropofílica, identificando dos nuevos vectores: *P. llanosmartinsi* y *P. yucumensis*. Se comprobó por isoenzimas que los parásitos aislados de esas dos especies eran similares a los de pacientes de la misma zona.

En esas áreas de selva primaria virgen, existe un ciclo selvático de transmisión (zoonosis) que con la penetración del hombre se vuelve zoo-antropozoonosis con una transmisión esporádica. Durante sus continuos desplazamientos, los equipos de prospección penetraban en diferentes biotopos, cruzando por momentos zonas de intensa transmisión (aparición de numerosos casos humanos), pero es difícil identificar con seguridad qué parte del ecosistema representaba el mayor riesgo. Tampoco hemos podido establecer una correlación clara entre la intensidad de transmisión y el clima (se han reportado nuevos casos todo el año, tanto durante la estación seca como en la época de lluvias).

El predominio de las lesiones en los miembros inferiores (52,4 por ciento) está en relación directa con el modo de transmisión, el mismo que es consecuencia de la actividad profesional (picaduras en el día por los flebotomos perturbados por las actividades de desmonte, el corte de los árboles ...).

En resumen, cabe destacar que esos dos focos del pie de monte andino (Yungas y Alto Béni) presentan situaciones epidemiológicas radicalmente diferentes que se traducen en unos cuadros clínicos opuestos (aspecto y localización de las lesiones).

4. Aislamiento e identificación del parásito

Se realizaron por biopsias a nivel de las lesiones y trituración del fragmento, seguidos por la inoculación directa al hamster o cultivo en medio bifásico. La técnica de inoculación directa dio mejores resultados (68,4 por ciento de positividad) que el cultivo (41,5 por ciento), con la ventaja de eliminar las contaminaciones micóticas y bacterianas.

La identificación de las cepas aisladas, en total 46, se realizó con la electroforesis de isoenzimas en acetato de celulosa (13 enzimas), que mostró por 11 enzimas un perfil isoenzimático similar al de la cepa de referencia de *Leishmania braziliensis braziliensis*; se observaron variaciones solamente en dos enzimas (MDH, ICD) (Desjeux et al., en prensa).

En oposición a la diversidad epidemiológica de los dos focos estudiados, es notable la similitud del agente etiológico (las 46 cepas aisladas se identificaron con *L.b.b.*), demostrando la gran extensión de este parásito que cubre biotopos muy diferentes a alturas que van desde 250 metros hasta los 1.800 metros en el lado amazónico de la Cordillera Andina.

5. Terapia

La mayoría de los pacientes fueron tratados con el meglúmine antimonio (Glucantime), antimonio pentavalente, a la dosis de 80 mg/kg/día, practicando series de 10 días. La eficacia del tratamiento fue apreciada por controles serológicos y clínicos. Se alcanzó un 87,9 por ciento de éxito, con curación completa de las lesiones. En unos pocos casos, se comprobó el fracaso de la terapia antimonial (repetición de la biopsia y reaislamiento del parásito, después de 80 ampollas de Glucantime en un caso, 110 ampollas en el otro caso). En caso de fracaso, se utilizó una terapia sustitutiva con el Nizoral (ketoconazole) con 400 mg/día durante tres meses, lo que permitió la curación de las lesiones, controlando estrictamente las funciones hepática y renal.

Finalmente, nuestro estudio demostró la importancia de los nuevos focos de leishmaniasis tegumentaria en las zonas de colonización de Bolivia, problema común a los otros países andinos, aclarando su epidemiología y especialmente el modo de transmisión y el alto riesgo al cual se exponen los colonizadores, sobre todo durante el primer año. Se pudo destacar el impacto socio-económico de tal

enfermedad, que, asociada a las otras endemias, obstaculiza el desarrollo futuro de estas áreas.

II. LEISHMANIASIS VISCERAL

En los Yungas del Departamento de La Paz, hemos demostrado la existencia de un foco de leishmaniasis visceral, hasta ahora desconocido. En un primer tiempo, hemos notado manifestaciones clínicas características de la leishmaniasis visceral en los perros: enflaquecimiento, caída del pelo, onicogriposis, descamación furfurácea y úlceras importantes en el hocico. Después, se comprobó la presencia de *Leishmania* en esas úlceras, y, con autopsia, en el hígado, el bazo y la médula ósea. Con el método del cultivo, se pudo aislar cepas de *Leishmania* en los perros infectados.

A las pocas semanas, hemos diagnosticado en el Hospital del Niño de La Paz, un caso de leishmaniasis visceral, con un cuadro clínico típico: hepatosplenomegalia, palidez, fiebre oscilante, adenopatías generalizadas. Biológicamente, el niño presentaba una pancitopenia con eritrosedimentación elevada. Con la punción de médula ósea, se observó en el frotis formas amastigotes de *Leishmania*. El cultivo nos permitió aislar la cepa. Este caso fue el primer caso autóctono descrito en los Yungas del Departamento de La Paz (Desjeux et al., 1983). Desde la fecha, hemos diagnosticado dos nuevos casos en adolescentes.

Luego se procedió al estudio entomológico, y se pudo observar que, en este biotopo, un flebotomo peridoméstico antropofílico predominaba: *Lutzomyia longipalpis* (95 por ciento de las capturas). La disección de numerosos especímenes de este flebotomo mostró una tasa de infección natural de dos hasta cuatro por ciento al principio de la época de lluvias (octubre, noviembre); se realizó el aislamiento de cepas de los flebotomos infectados en medio de cultivo.

La caracterización isoenzimática, por electroforesis, de las cepas aisladas de los casos humanos (3), de los perros (3) y de los flebotomos *L. longipalpis* (5), comparativamente con una cepa de referencia del Brasil, nos permitió demostrar la similitud de todas esas cepas entre ellas e identificarlas como *L. donoyani chagase* (Desjeux et al., en prensa). Se pudo demostrar así la función vectorial de *L. longipalpis* (Le Pont & Desjeux, 1985) y el papel de reservorio doméstico del perro. Hasta ahora, no ha sido identificado ningún reservorio selvático.

La especificidad de este foco boliviano de leishmaniasis visceral (100-1.800 m) es su localización en altura (100-1.800 m) y la superposición que existe entre las áreas de leishmaniasis tegumentaria y visceral.

El interés de la comprobación de *L. longipalpis* como vector de leishmaniasis visceral se basa en el hecho de que este flebotomo siendo estrictamente peridoméstico, se puede esperar romper el ciclo de transmisión por pulverizaciones periódicas de insecticidas con efecto remanente y así obtener con medidas sencillas y de bajo costo una acción profiláctica eficaz.

BIBLIOGRAFIA

- ANGLES, R.; Le PONT, F. & DESJEUX, P.: "Visceral canine leishmaniasis in Bolivia", *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 76 (5): 704, 1982.
- DE MUYNCK, A.; ORELLANA, H.; RIBERA, B.; MELGAR, B.; SILVA DE LAGRAVA, M.: "Estudio epidemiológico y clínico de la leishmaniasis mucocutánea en Yapacani (Oriente boliviano)", *Bol. Inf. CENETROP*, 4: 155-167, 1978.
- DESJEUX, P.: "Leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse américaine. 113 cas observés en Bolivie", Thèse Doct. Méd., 132 pp., Paris, 1974.
- DESJEUX, P.: "Relations leishmaniose et altitude en Bolivie: formes cliniques, données épidémiologiques", Colloque INSERM Anthropologie et Biologie des populations andines, Toulouse, Ed. INSERM: 247-256, 1976.
- DESJEUX, P.; ARANDA, E.; ALIAGA, O. & MOLLINEDO, S.: "Human visceral leishmaniasis in Bolivia: first proven autochthonous case from Los Yungas", *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 77 (6): 851-852, 1983.
- DESJEUX, P.; Le PONT, F.; MOLLINEDO, S. & TIBAYRENC, M.: "Les Leishmania de Bolivie. I. *Leishmania braziliensis braziliensis* dans les départements de La Paz et du Bèni. Premiers isolements de souches humaines et caractérisation isoenzymatique", *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, (in press).
- DESJEUX, P.; Le PONT, F., MOLLINEDO, S. & TIBAYRENC, M.: "Les Leishmania de Bolivie. II. *Leishmania chagasi* s.l., premiers isolements dans les "Yungas" du Département de La Paz, comparaison isoenzymatique des souches isolées d'un cas humain autochtone, de chiens et du phlébotome *Lutzomyia longipalpis*", *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, (in press).
- DESJEUX, P.; QUILICI, M. & LAPIERRE, J.: "A propos de 113 cas de leishmaniose observés en Bolivie. Etude séroimmunologique de 71 cas", *Bull. Soc. Path. Exot.*, 67 (4): 387-395, 1974.
- Le PONT, F. & DESJEUX, P.: "Leishmaniasis in Bolivia. I. *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) as vector of visceral leishmaniasis in Los Yungas", *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79 (2): 227-231, 1985.

RECACOCHEA, M.: "Úlceras cutáneas en nuestro medio, especial énfasis en leishmaniasis cutáneo-mucosa", Bol. Inf. CENETROP, 6: 24-30, 1980.

WALTON, B.C. & CHINEL, L.V.: "Racial differences in espundia", Ann. Trop. Med. Parasit., 73: 23-29, 1979.

WALTON, B.C., CHINEL, L.V. & EGUIA, O.E.: "Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*", Ann. J. Trop. Med. Hyg., 22: 696-698, 1973.