

Revista de Enfermedades Infecciosas y Tropicales

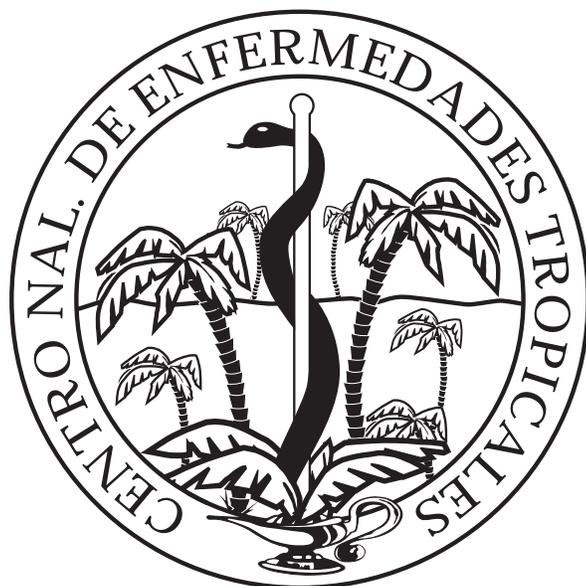


CENETROP

Centro Nacional de
Enfermedades Tropicales

Revista oficial del CENETROP





REVISTA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

Dr. Jorge Vargas Flores
DIRECTOR

Dr. Alberto Gianella Peredo
EDITOR

CONSEJO EDITORIAL
(Comité científico)

Lorena M. Soletto Ortiz
Yelin Roca Sánchez
Lenny E. Claire de Montaña

DIRECCIÓN

Av. 26 de Febrero Esq. Av. Centenario
Teléfonos: 354-2006 / 354-2007
Casilla: Nº 2974
Fax: (591) 3541801
E-mail: cenetrop2@cotas.com.bo
Página Web: www.cenetrop.org.bo
SANTA CRUZ DE LA SIERRA - BOLIVIA

SUMARIO

EDITORES	1
SUMARIO	2
EDITORIAL	3
Dr. Jorge Vargas Flores	
EDITORIAL CIENTÍFICO	4
Dr. Alberto Gianella	
ARTICULOS ORIGINALES	6
● Características de las epidemias de dengue en la ciudad de Santa Cruz (2003-2007) Yelin Roca, Cinthia Ávila, Elthy Galarza, Javier Pachuri, Jorge Vargas, Annie Walter, Jean Pierre Herve	6
● Comportamiento exofilico del <i>Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi</i> ROOT 1926 en localidades de Piso Firme y Porvenir de la provincia Velasco, zona endémica de malaria Santa Cruz - Bolivia Moisés Atue, Edgar Quispe, Sergio Arteaga, Zaira Barja-Simon	12
● Evaluación del desempeño de laboratorios de referencia nacionales de la región de las Américas para el diagnóstico de enfermedades infecciosas emergentes 2002-2006 Alberto Gianella, Yelin Roca, Roxana Loayza, Naomi Iihoshi	17
● Hantavirus en el Chapare Boliviano Roxana Loayza; Jimmy Revollo; Yelin Roca; Jorge Vargas	21
● Distribución y actividad de picadura de especies de <i>Anopheles</i> en el departamento de Pando, zona amazónica de Bolivia 2006 Edgar Quispe	24
● Infestación de los cementerios de Santa Cruz de la Sierra por los mosquitos vectores del dengue Zaira Barja-Simon, Gilbert Le Goff, Roman Callata, Annie Walter, Philippe Bremond	29
● Caracterización fenotípica de las especies del género <i>Malassezia</i> aisladas de pacientes con pitiriasis versicolor en Santa Cruz - Bolivia Estela Tango, Jorge Vargas	33
● Tentativa de cultivo <i>in vitro</i> del agente que produce la Lobomiosis Rommel Gutiérrez	37
● Seroprevalencia de Toxoplasmosis y factores asociados a su transmisión en gestantes. Centro de investigación educación y servicios de salud, Santa Cruz de la Sierra Angélica Guzmán, Luis E. Núñez, José L. Vargas, Melanía Mendoza, Elthy Galarza, Yelin Roca, Jorge Vargas	44

ACTUALIZACIONES	49
● Paracoccidiodomicosis Jorge Vargas, Raquel Vargas	49
● Fiebre Amarilla Alberto Gianella	57
REVISIONES	61
● Enfermedad de Chagas Alberto Gianella	61
COMUNICACIONES BREVES	64
● Trombocitopenia asociada a la infección por el virus del Dengue Alberto Gianella, Cynthia Ávila, Karina Chávez, Roxana Loayza	64
● Meningitis neonatal por <i>Salmonella</i> Edinburg Lorena Soletto, René Albino, Erwin Román	66
● Sífilis en embarazadas, hospital municipal de la mujer "Dr. Percy Boland R." en Santa Cruz, Bolivia Yelin Roca, Angélica Guzmán, Marilyn Cruz, Remberto Roman, Ana M. Rocabado, Jorge Vargas	68
RESÚMENES DE PUBLICACIONES DEL CENETROP EN REVISTAS INTERNACIONALES	70
● Brote epidémico de dengue virus 2, genotipo Jamaica, en Bolivia Alberto Gianella, M.D., Marianne Pirard, M.D., M.P.H., Anai Holzman, Lic. en Fam., Marleen Boelaert, M.D., Frank Fernández-Ortiz, M.D., M.P.H., Carlos Peredo, Lic. en Biol., José Luis Pelegrino, Lic. en Biol., Patrick Van der Stuyft, M.D., M.P.H., Ph.D.	70
● Urbanización de la fiebre amarilla en Santa Cruz, Bolivia P Van der Stuyft, A Gianella, M Pirard, J Céspedes, J Lora, C Peredo, J L Pelegrino, V Vorndam, M Boelaert	71
● Infectividad de los <i>Aedes aegypti</i> Bolivianos por el virus de la fiebre amarilla John-Paul Mutebi, Alberto Gianella, Amelia Travassos da Rosa, Robert B. Tesh, Alan D. T. Barrett, and Stephen Higgs	71
● Incidencia de infecciones en sitio quirúrgico y validez del índice de riesgo del sistema nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales, en una sala de cirugía general en Santa Cruz, Bolivia Lorena Soletto, BS; Marianne Pirard, MD; Marleen Boelaert, MD; Remberto Peredo, MD; Reinerio Vargas. MD; Alberto Gianella, MD; Patrick Van der Stuyft, MD, PhD	72
● Síndrome pulmonar por Hantavirus en centro de Bolivia: relación entre reservorios, hábitat, y genotipos virales Darín S. Carroll, James N. Mills, Joel M. Montgomery, Daniel G. Bausch, Patrick J. Blair, James P. Burans, Vidal Felices, Alberto Gianella, Naomi Iihoshi, Stuart T. Nichol, James G. Olson, Duke S. Rogers, Milagros Salazar, And Thomas G. Ksiazek	72
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN	73

EDITORIAL

El Centro Nacional de Enfermedades Tropicales, más conocido nacional e internacionalmente como CENETROP, es el instituto rector de la medicina tropical en Bolivia, con base en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, creada mediante convenio firmado el 30 de mayo de 1974 entre los gobiernos de Bélgica y Bolivia con el objetivo de *"Promover el diagnóstico y el estudio epidemiológico de las enfermedades tropicales en Bolivia"*. El desconocimiento hasta esa fecha de la prevalencia real de las enfermedades tropicales en la vasta zona tropical boliviana y una deficiente infraestructura sanitaria principalmente en el área rural, justificaron su creación. Ha cumplido 34 años de labor fructífera en beneficio de la salud de la población boliviana.

Es dependiente del Ministerio de Salud y Deportes y ha contribuido desde su fundación a mejorar permanentemente el conocimiento de las enfermedades tropicales e infecciosas desde el punto de vista clínico, terapéutico y epidemiológico.

En la actualidad es el pilar fundamental en los programas nacionales de control y vigilancia de las enfermedades emergentes y re-emergentes que causan síndromes febriles. Ha sido designado por el Ministerio de Salud: centro-laboratorio de referencia nacional de la mayoría de las patologías virales, parasitarias y micológicas.

Muy orgullosos resaltamos que la OPS/OMS nos designa centro evaluador de control de calidad en el diagnóstico laboratorial de enfermedades emergentes y re-emergentes para Sur y Centro América, hasta la fecha hemos enviado siete paneles a 12 países latinoamericanos y se encuentra en preparación el octavo.

Gracias a nuestro personal profesional especializado y los laboratorios con equipamiento moderno donde se realizan análisis específicos, aportamos con soluciones de salud en el campo de la infectología y las patologías tropicales a la comunidad cruceña y nacional, especialmente a los sectores de bajos ingresos económicos.

El CENETROP mantiene un alto nivel de investigación científica mediante convenios con instituciones afines nacionales y extranjeras que se convierten en socios estratégicos. Nuestro futuro es alentador y el objetivo principal es contribuir con nuestro trabajo cotidiano a la solución de los problemas nacionales de salud en la vasta región tropical y subtropical del país.

Para divulgar las actividades asistenciales y científicas del

CENETROP, se creó el *"Boletín Informativo"* denominación desde el año 1975 al 1983, a partir de 1984 se lo designó como "Boletín Científico" por diversos factores la publicación de dicho Boletín fue suspendida el año 1999, hoy, muy optimistas, relanzamos las ediciones mostrando a la comunidad científica nacional el fruto de nuestros estudios de investigación en las diversas ramas de la patología tropical, a partir del presente número el boletín se convertirá en la *"Revista de Enfermedades Infecciosas y Tropicales"*; nos hemos propuesto editar dos números por año, es un gran desafío, pero existe la voluntad y el compromiso de todo el personal del Centro para cumplir con la importante misión de mantener la calidad y la continuidad de nuestro querido boletín.

Si bien la revista es el órgano oficial del Cenetrop, donde mostramos los diferentes trabajos realizados en nuestra institución, queremos que en los años siguientes se convierta en la revista de la medicina tropical boliviana, por lo que invitamos a instituciones afines a la nuestra hacemos llegar sus trabajos plasmados en artículos para engrosar la producción científica nacional en este campo.

Deseamos resaltar que este emprendimiento institucional, al que vamos a darle una marcada difusión, sea bien recibido, no dudamos que vamos a tener críticas y elogios que nos servirán para mejorar permanentemente.

Finalmente, quiero agradecer el valioso apoyo económico del IRD de Francia para la edición del presente número y estamos seguros que al ver el resultado de la inversión se convertirá en el futuro en nuestro permanente colaborador.

Dr. Jorge Vargas Flores
DIRECTOR

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes una reflexión

Alberto Gianella

Si bien, las enfermedades infecciosas han sido la principal causa de morbilidad y mortalidad, especialmente antes del descubrimiento de los antibióticos y el desarrollo de técnicas modernas de inmunización, hubo un periodo en la humanidad, que la Organización Mundial de la Salud, ha denominado de "autocomplacencia funesta", en el que se pensó que los avances técnicos y científicos modernos eliminarían de la faz de la tierra las enfermedades infecciosas y que los esfuerzos de los científicos deberían estar orientados a encontrar soluciones a las enfermedades cancerosas y degenerativas¹. Esta autocomplacencia contribuyó a una disminución de las actividades de control de muchas enfermedades lo que con el transcurso del tiempo llevó a un resurgimiento de enfermedades que se creían extinguidas o de poca importancia epidemiológica, hasta que, en la década de los años 80, hizo su aparición el virus de la inmunodeficiencia adquirida²⁻⁵ y la posterior pandemia de SIDA y con esto, las enfermedades infecciosas que parecían estar a punto de ser dominadas por los avances de la ciencia, han retomado como un fantasma del pasado al que los "grandes avances tecnológicos" del presente son insuficientes para combatirlo. Es en este contexto que la comunidad médica mundial ha empezado hablar y a expresar sus preocupaciones sobre lo que se ha denominado "enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes".

Las enfermedades infecciosas emergentes son aquellas condiciones cuya incidencia en los humanos ha aumentado, esta emergencia puede ser debido a la introducción de un agente nuevo, al reconocimiento de una enfermedad existente que no era reconocida, o a cambios ambientales que permiten su aparición. El término emergencia o más específicamente "reemergencia", puede también ser usado para describir la reaparición de una enfermedad conocida después que su incidencia había declinado⁶. Para entender adecuadamente los conceptos anteriores es necesario recordar que existe una interrelación estrecha entre el hombre y su ecología. Muchos factores, o una combinación de ellos, pueden contribuir a la emergencia de una determinada enfermedad. El surgimiento de enfermedades emergentes o conocidas previamente, pueden ser consecuencia de cambios en el patrón evolutivo de los microorganismos ya sea espontánea o inducido por factores externos de selección como sucede con algunas bacterias^{7,8}, o a la aparición de una enfermedad

previamente no reconocida que incrementa su incidencia⁹ por cambios ecológicos producidos por fenómenos naturales o por actividades humanas con efectos negativos sobre el medio ambiente.

Los agentes patógenos emergentes en general no son de evolución reciente, ya que existen en la naturaleza desde tiempos inmemoriales y solo son percibidos como causa de enfermedad, cuando por diversos motivos entran en contacto con el ser humano. Por ejemplo, en mayo del año 1993 en la región sudoeste de los Estados Unidos^{10,11}, se produjo un brote de una "enfermedad nueva", a la que posteriormente se denominaría "síndrome pulmonar por hantavirus", en el momento del brote no se conocía el agente etiológico pero gracias a las técnicas de biología molecular a los seis meses de identificados los casos ya se tenía la identificación genética del virus¹². Esta patología no había sido reconocida hasta esa fecha, aunque evidencias posteriores sugieren que la enfermedad estaba presente pero había pasado desapercibida para la ciencia médica; sin embargo, los Navajos de esa zona conocían desde épocas ancestrales que después de un periodo de lluvias abundantes se observaba la muerte de personas con trastornos respiratorios de causa desconocida¹³. En la actualidad, existen bastantes evidencias que sugieren que ese brote se produjo por un incremento de la población de roedores como consecuencia del cambio climático generado por el fenómeno "El niño"¹⁴. Posteriormente, estudios en diversas regiones de las Américas han encontrado evidencias que esta enfermedad estaba presente desde hace mucho tiempo^{15,16}.

Una enfermedad viral a la que debemos denominar "reemergente" que es motivo de preocupación en la actualidad en las Américas¹⁷⁻²⁰, y particularmente en Bolivia, por su magnitud y morbilidad, es el dengue^{21,22}. Sin embargo, debemos recordar que el dengue ya estaba presente en Santa Cruz desde el año 1932 época en que se reportan epidemias de esta enfermedad²³. Con el paso del tiempo, el aumento de la población en la ciudad y la presencia de innumerables focos aptos para la reproducción del *Aedes aegypti*, el dengue ha ido incrementando su magnitud y ha convertido a la ciudad de Santa Cruz en un área hiperendémica, por la alta infestación de *Aedes aegypti* y la

circulación simultánea de al menos tres serotipos, como se reporta en el artículo de Roca y col. en esta revista. Vinculada a la presencia del *Aedes aegyptii* en la ciudad, está también el peligro de brotes urbanos de la fiebre amarilla tal como ocurrió el año 1932²⁴ y su posterior aparición, como ha sido documentada el año 1999²⁵.

No debemos olvidar lo que hace cerca de 50 años decía Rene Dubos en su libro "Mirage of Health". "Las enfermedades infecciosas deben ser vistas desde una perspectiva ecológica y no simplemente como el resultado de la colisión de potentes agentes y huéspedes susceptibles. Tampoco debemos esforzarnos, a través de la antibiosis y la antisepsia, alcanzar una existencia libre de gérmenes". "El desarrollo de balas mágicas cada vez más potentes no es ya la única ni más efectiva estrategia, a largo plazo, para enfrentar los microorganismos patógenos. Las llaves reales derivan de la ecología, el comportamiento humano y la convicción de que las poblaciones humanas y microbianas son parte de la misma biosfera evolutiva"²⁶.

REFERENCIAS

1. Stewart W. A mandate for State Action. Washington, DC: Association of State and Territorial Health Officers, December 4, 1967.
2. Durack DT. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305(24):1465-7.
3. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305(24):1425-31.
4. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305(24):1431-8.
5. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305(24):1439-44.
6. Lederberg J, Shope R, Oaks S. Emerging Infections. Microbial Threats to Health in The United States. Washington, DC: National Academy Press, 1992.
7. Baquero F, Negri MC, Morosini MI, Blazquez J. Antibiotic-selective environments. *Clin Infect Dis* 1998; 27 Suppl 1:S5-11.
8. Amyes SG. Genes and spectrum: the theoretical limits. *Clin Infect Dis* 1998; 27 Suppl 1:S21-8.
9. Addressing Emerging Infectious Disease Threats. A Prevention Strategy for the United States. Atlanta, Georgia: CDC, 1994.
10. Outbreak of acute illness--southwestern United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42(22):421-4.
11. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: A Clinical Description of 17 Patients with a Newly Recognized Disease. *N Engl J Med* 1994; 330(14):949-955.
12. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 262(5135):914-917.
13. Garrett L. All in Good Haste. Hantaviruses in America. In Garrett L, ed. The Coming Plague: Penguin Books, 1995.
14. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/elhino.htm>.
15. Murua R, Padula P. Ecology and evolution of hantavirus in the Southern Cone of America. *Archivos de medicina veterinaria* 2004; 36:1-20.
16. Puerta H, Cantillo C, Mills J, et al. Hantavirus del nuevo mundo. Ecología y epidemiología de un virus emergente en Latinoamérica. *Medicina (B. Aires)* 2006; 66(4):343-356.
17. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002; 324(7353):1563-6.
18. Gubler DJ. Dengue/Dengue hemorrhagic fever in the Americas: Prospects for the year 2000. In Halstead SB, Gomez-Dantes H, eds. Dengue. A Worldwide problem, a common strategy. Mexico DF: Ministry of Health, Mexico. Rockefeller Foundation, 1992. pp. 19-27.
19. Gubler DJ, Trent DW. Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agents Dis* 1993; 2(6):383-93.
20. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003; 27(1):1-13.
21. Gianella A, Holzman A, Peredo C, et al. Dengue en Santa Cruz de la Sierra-Bolivia. *Bol Cientif de CENETROP* 1997; XVI:6-10.
22. Gianella A, Pirard M, Holzman A, et al. Epidemic outbreak of dengue virus 2/Jamaica genotype in Bolivia. *Salud Publica Mex* 1998; 40(6):469-73.
23. Garret J. Historia de la medicina en Santa Cruz: Ed. Sirena, 1993.
24. Balcazar J. Epidemiología Boliviana. La realidad sanitaria en Bolivia. La Paz, Bolivia: Fundación Universitaria Simón I Patiño, 1946.
25. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, et al. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet* 1999; 353(9164):1558-62.
26. Dubos R. Mirage of health. Utopias, Progress and Biological Change. New Brunswick and London: Rutgers University Press, 1987.

Características de las epidemias de dengue en la ciudad de Santa Cruz (2003-2007)

Yelin Roca, Cinthia Ávila¹, Elthy Galarza¹, Javier Pachuri¹, Jorge Vargas¹, Annie Walter², Jean Pierre Herve²

¹Cenetro, laboratorio de Inmunología y Biología Molecular, ²IRD, UR016

RESUMEN

Se realizó un análisis retrospectivo de las fichas clínico epidemiológico y de los resultados serológicos de los casos de dengue de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, durante el período de enero 2003 a octubre 2007. El objetivo es de analizar la evolución temporal espacial de los casos de dengue entre 2003-2007 y determinar los factores de riesgos de tipo demográficos.

Se observó que desde el año 2003 el dengue es instalado en la ciudad de Santa Cruz y circuló cada año durante todo el año, incluso en temporada seca. Del 2003 al 2007 la infección viral sube y la precisión del diagnóstico se mejora, el porcentaje de muestras positivas pasan de un 25,5% a un 49,4%. El número de casos notificados y casos confirmados, son significativamente más importantes para las mujeres que para los hombres ($p < 0,0001$) y menos importantes en el grupo etáreo inferior a 10 años. El dengue fue más frecuente en el centro de la ciudad dentro del cuarto anillo, y en seis zonas que cada año tienen un número de casos superior al medio de la ciudad. La diferencia de distribución de los casos positivos puede ser consecuencia de una información más baja de los casos, más marcada en la zona periférica.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral aguda causada por cualquiera de los cuatro serotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 o DEN-4. El agente transmisor es el *Aedes aegypti* un mosquito urbano domiciliario. La enfermedad se caracteriza por fiebre de inicio brusco seguida de mialgias, cefalea, dolores articulares y "rash" maculo-papular^{1,2}.

En los últimos 30 años el dengue en las Américas se ha convertido en un problema serio de salud pública por el incremento de la magnitud y frecuencia de los brotes y la observación más frecuente de casos de dengue hemorrágico³ y por las importantes repercusiones sociales y económicas generadas por la enfermedad⁴. El comportamiento de los brotes de dengue,

caracterizados al inicio por casos esporádicos de dengue y posteriormente la observación de casos de dengue hemorrágico (DH) parece mostrar una tendencia similar con la secuencia de los eventos en el Sudeste de Asia. Un aumento en la distribución y densidad del vector es seguido por un incremento de la transmisión y de la frecuencia en la secuencia de brotes de dengue. Luego aparece la circulación de múltiples serotipos, casos esporádicos de dengue hemorrágico (DH) y posteriormente, epidemias de dengue hemorrágico⁵. Esta tendencia se reprodujo en Brasil, donde se notificaron casos de dengue durante la década de 1980 y durante 1990 se observaron casos de dengue hemorrágico² (Anónimo, 1995).

En Bolivia, en Santa Cruz de la Sierra, en el año 1931 se describió una epidemia que fue catalogada como dengue⁶. Posteriormente, durante los años 1987 y 1988 se presentó un brote de dengue por serotipo 1. En esa oportunidad se reportaron 6.843 casos³ pero, de acuerdo con Gubler es probable que en realidad haya habido por lo menos 20.000 casos⁷. Luego siguieron observándose brotes anuales en relación con las épocas lluviosas y en 1997 se identificó por primera vez el serotipo 2 genotipo Jamaica como el agente causante de los brotes de dengue^{8,9,10}.

En la actualidad los serotipos identificados son DEN-2, DEN-3 y reaparece DEN-1. En los últimos años, como sucedió en Brasil, se han incrementado los casos de dengue y dengue hemorrágico.

Ante el progresivo incremento en la frecuencia y severidad de los brotes de dengue en las Américas¹¹, los programas de control tratan de identificar los factores involucrados en la transmisión para orientar las estrategias de control de manera más efectiva, tratando de identificar las zonas de mayor riesgo¹². En la mayoría de los países se han constituido bases de datos a partir de las notificaciones de caso de dengue confirmados por laboratorio, ya que se ha observado una baja concordancia entre las manifestaciones clínicas tempranas de sospecha y la confirmación serológica¹³.

El presente estudio analiza los datos epidemiológicos

obtenidos del sistema de vigilancia de dengue implementado en el CENETROP¹⁴, para la identificación de los factores de riesgo de tipo demográficos y para verificar si el dengue se concentra en ciertas aéreas urbanas o no.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó mediante un análisis retrospectivo de las fichas epidemiológicas y los resultados serológicos de los casos reportados de dengue durante el periodo comprendido entre enero del 2003 y octubre del 2007.

Cada muestra serológica se acompaña de una ficha epidemiológica donde se registran la información personal del paciente (edad, sexo, dirección, sintomatología, fecha de inicio de los síntomas, desplazamiento en el plazo de 15 días anteriores a la aparición de los síntomas) así como el nombre del centro notificador, la fecha de la toma de muestra sanguínea y la unidad vecinal (UV) correspondiente.

Todas la muestras serológicas acompañadas de sus respectivas fichas epidemiológicas que llegaron al laboratorio de Inmunología y Biología Molecular del CENETROP fueron analizadas utilizando la técnica Mac Elisa. Las muestras con resultados positivos se consideraron como indicativas de infección reciente por el virus del dengue.

Dado que la ciudad de Santa Cruz está dividida en unidades vecinales fácilmente identificables se trató de estimar el nivel de riesgo de cada unidad vecinal utilizando la metodología adaptada por Mattos Almeida¹⁵. La media anual de casos en la ciudad se calculó sumando el número de casos del año por UV dividida por el total UV por cada año y esta media es utilizada como el límite máximo por encima del cual la UV tiene un puntaje de riesgo de 1. En Santa Cruz utilizamos dos medias anuales, una por dentro del 4to. anillo y otra afuera del 4to. anillo (las cuales corresponden a UV de los dos espacios respectivos). Luego se calcula el número de años que la UV mantiene ese puntaje y el

resultado obtenido se usa como un estimador de la permanencia de la epidemia en la UV.

Los análisis se efectúan de acuerdo a los años epidemiológicos es decir de la semana 40 a la 39 del año siguiente.

RESULTADOS

Entre enero de 2003 (1 semana) y octubre de 2007 (39 semana) el CENETROP registró 8.883 casos de dengue en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra. Entre ellos 1.352 (38,6%) casos fueron confirmados por un resultado IgM positivo a la prueba Mac-Elisa (cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución anual de los casos de dengue notificados y confirmados (IgM+) en Santa Cruz de la Sierra, 2003-2007

Año	N° casos notificados	Serología IgM positiva		Prevalencia	
		Num.	%	Hora de captura	Peridomicilio
EP2003	2874	733	25,5	25,81	6,58
EP2004	1428	598	41,9	12,83	5,37
EP2005	858	366	42,7	6,27	2,67
EP2006	987	381	38,6	7,21	2,78
EP2007	2735	1352	49,4	19,99	9,88
TOTAL	8882,00	3430,00	38,6		

p- <0,0001
Prevalencia por 10. 000 hab. (acuerdo al censo 2001, Estimación 2005)

Variación Temporal

La variación interanual de los casos notificados y confirmados muestra la existencia de dos epidemias en 2003 y en 2007, y en la zona interpandémica una de actividad viral más reducida. (gráfico 1). El porcentaje de casos confirmados con relación a los casos notificados aumenta significativamente de 25,5% en 2003 al 49,4% en 2007 (P>0,05) aunque los números de casos notificados son casi iguales.

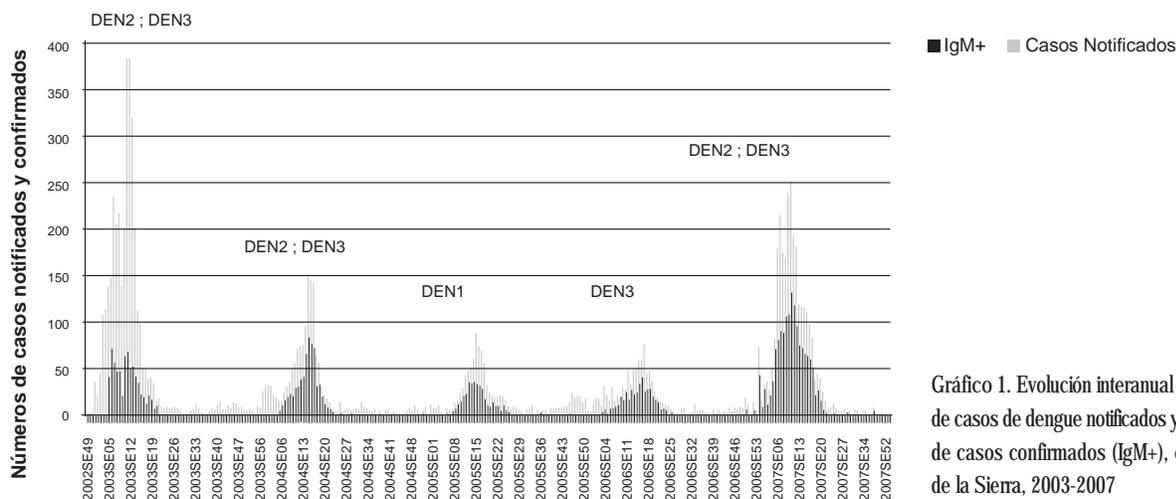
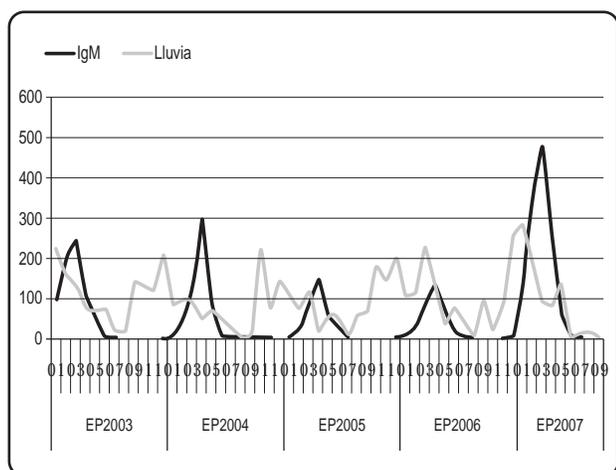


Gráfico 1. Evolución interanual de los números de casos de dengue notificados y de los números de casos confirmados (IgM+), en Santa Cruz de la Sierra, 2003-2007

La variación mensual de los casos confirmados presenta cada año un pico en abril para luego caer rápidamente al mes siguiente. Generalmente el número máximo de casos de dengue confirmados ocurre al final del período de lluvias y puede desplazarse de algunas semanas de un año a otro (gráfico 2).

Gráfico 2 . Variaciones mensuales de los casos de dengue confirmados de acuerdo a las precipitaciones, Santa Cruz de la Sierra, 2003-2007



Variación de Acuerdo al Sexo y al Grupo Etáreo

El número de casos notificados y casos confirmados, así como la proporción de casos confirmados con relación a los casos notificados son significativamente más importantes para las mujeres que para los hombres ($p < 0,0001$), para los cinco años acumulados (cuadro 2). Los resultados son los mismos para cada uno de los años epidemiológicos. La prevalencia estimada es también más elevada en las mujeres. La duración media existente entre el inicio de los síntomas y la fecha de la muestra sanguínea no revela ninguna diferencia significativa entre hombres y mujeres (7 y 7,2 días respectivamente) así mismo que los porcentajes de muestras sanguíneas tardías (efectuados al mínimo quince días después del principio de los síntomas) y de muestras precoces (<4 días) (5,3% y un 5,8% respectivamente para las muestras sanguíneas tardías; 29% y un 28% respectivamente para las muestras sanguíneas precoces).

Las variaciones del número de casos de dengue, notificados y confirmados, por grupo etáreo, en los cinco años acumulados, se dan en el cuadro 2. Los resultados son equivalentes para cada uno de los cinco años estudiados. El porcentaje de casos confirmados es más escaso en los niños menores de 10 años y las personas de 60 años y más. La prevalencia es más baja para los niños menores de 10 años, entre los cuales 28% nacieron después de la epidemia de 2003. Por encima de diez años de edad, la prevalencia sube regularmente en cada grupo etáreo para las mujeres mientras se mantiene alrededor de 35/10.000 para los hombres.

Cuadro 2. Distribución del dengue de acuerdo al grupo etáreo y al sexo, Santa Cruz, 2003-2007

	Grupo etáreo	Notificados	IgM+	%	Prevalencia
MASCULINO	<10 años	687	172	25,04	12,04
	10 a 19	1037	431	41,56	34,6
	20 a 29	942	371	39,38	34,5
	30 a 39	545	205	37,61	28,8
	40 a 49	430	166	38,60	34,2
	50 a 59	267	102	38,20	37,9
	> 60 años	227	77	33,92	35,8
TOTAL		4135	1524	36,86	28,1
FEMENINO	<10 años	618	179	28,96	13,2
	10 a 19	886	388	43,79	29,1
	20 a 29	1005	417	41,49	34,7
	30 a 39	679	303	44,62	38,7
	40 a 49	574	261	45,47	51,7
	50 a 59	380	171	45,00	62,7
	> 60 años	269	106	39,41	41,6
TOTAL		4411	1825	41,37	31,9

Prevalencia por 10.000 hab. estimada a partir de los datos del censo INE 2001.

Variaciones Espaciales

De las 8.883 solicitudes de serología, la residencia de 6.777 personas (76,3%) pudo localizarse al nivel de la Unidad Vecinal. Los casos positivos que pudieron ubicar son 10% superior a los casos negativos ubicados.

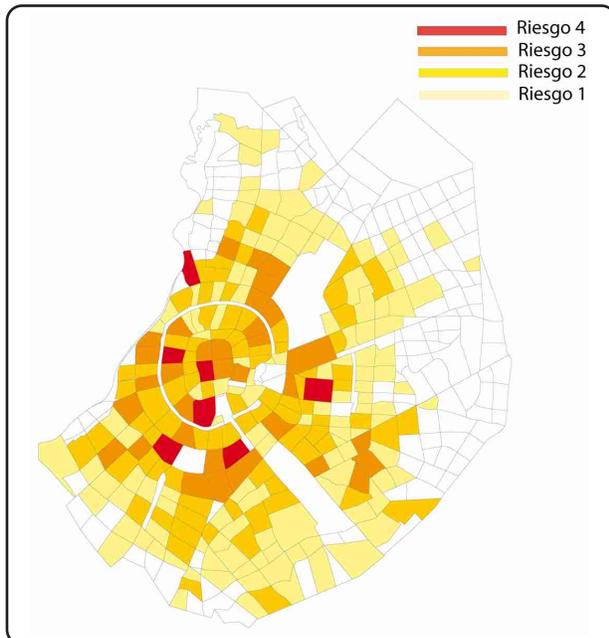
La distribución espacial interanual revela un neto predominio de los casos de dengue notificados y de casos confirmados cada año en el centro de la ciudad, es decir, la que se extiende hasta el 4to. anillo ($p < 0,0001$) (cuadro 3). De acuerdo al censo 2001 hemos estimado que 1,15% de las personas que están viviendo dentro del 4to. anillo han tenido una muestra sanguínea entre 2003 y 2007 mientras que solamente 0,45% de las personas que están viviendo en la periferia han tenido una. Por otra parte, la proporción de casos confirmados por casos notificados es significativamente inferior para las muestras de la zona periférica, más allá del 4to. anillo (uno cada dos en el centro; uno cada tres en la periferia, $p < 0,0001$).

Cuadro 3. Porcentaje de casos confirmados entre los casos notificados de acuerdo al año epidemiológico y a la ubicación residencial

AÑOS	DENTRO DEL CUARTO ANILLO			FUERA DEL CUARTO ANILLO		
	TOTAL	C. Positivos	C. Sospechosos	TOTAL	C. Positivos	C. Sospechosos
		n	%		n	%
EP2003	1300	405(31,1)	70,68	897	168(18,7)	29,32
EP2004	514	253(49,2)	55,73	493	201(40,8)	44,27
EP2005	373	189(50,7)	62,58	287	113(39,8)	37,42
EP2006	410	204(49,8)	62,01	378	125(33,1)	37,99
EP2007	1105	617(55,8)	58,04	1020	446(43,7)	41,96
TOTAL	3702	1668(49,6)	61,30	3075	1053(34,2)	38,70

La amplitud y la permanencia del dengue varían de una unidad vecinal a la otra. El estudio de la amplitud para cada UV (amplitud 1 cuando los números de casos son superiores al promedio del año para la zona³, o cuando son inferiores) y de la permanencia (número de años cuando la actividad del virus es superior al promedio del año para la zona) nos permitieron calcular cuatro niveles de riesgo. El nivel 1 corresponde a las UV que nunca tuvieron la amplitud uno (134 UV), el nivel 2 corresponde a las UV que han tenido la amplitud uno una o dos veces (63 UV), el nivel 3 a las UV que han tenido la amplitud uno 3 o 4 veces (33 UV), el nivel 4 a las UV que han tenido cada año una amplitud uno (23 UV). Existen siete UV de nivel de riesgo alto (nivel 4): zona sur-oeste del casco viejo, Villa San Luis, Branif, Villa 1° de Mayo, la Colorada, la Cuchilla y el PSU5 (gráfico 3).

Gráfico 3. Nivel de riesgo de las UV de Santa Cruz calculado en relación con la permanencia y amplitud del dengue de cada zona (centro/periferia) (2003-2007)



Fuentes de datos : CENETROP
Mapa Y. Roca. A. Walter
Fait avec Philcarto <http://philgeo.club.fr>

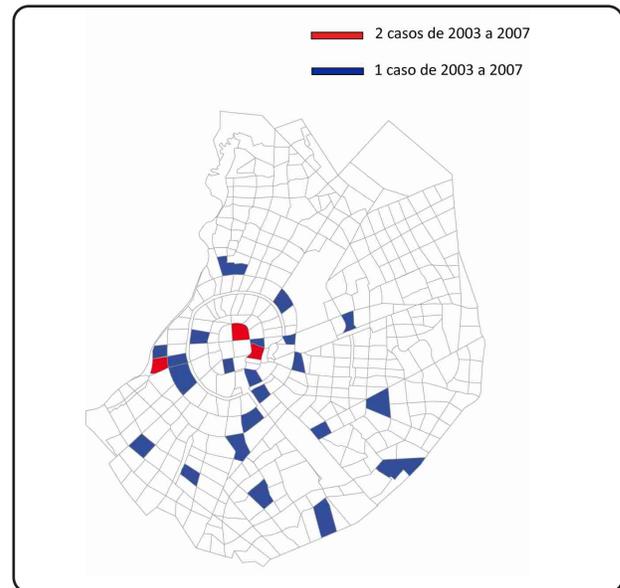
Nivel de riesgo de dengue en las unidades vecinales de Santa-Cruz, 2003-2007

El estudio de la dinámica de la epidemia 2007 en la ciudad, de semana a semana en el transcurso de un año, pone de manifiesto que ella comienza en varias zonas de la ciudad para subir globalmente en potencia en el curso de las semanas siguientes antes de desaparecer progresivamente. El mismo perfil se observa en 2003. Finalmente, la localización de los casos

³El promedio de caso por cada año se calcula separadamente en el centro de la ciudad y en la periferia para corregir una desviación debida a una bajo declaración de los casos más grande en zona periférica

confirmados durante el período seco (julio, agosto y septiembre) confirma que la actividad del virus se mantiene a lo largo del año, en particular en las zonas periféricas (gráfico 4).

Gráfico 4. Ubicación de los casos de dengue confirmados en la temporada seca, Santa Cruz, 2003-2007



Fuentes de datos : CENETROP
Mapa Y. Roca. A. Walter
Fait avec Philcarto <http://philgeo.club.fr>

Repartición espacial de los casos de dengue confirmados durante la temporada seca. Santa Cruz de la Sierra, 2003-2007.

DISCUSIÓN

Los resultados ponen de manifiesto que en 2003 el dengue estaba instalado en la ciudad de Santa Cruz y ha circulado los años posteriores durante todo el año, incluso en temporada seca. El resultado confirma para Bolivia, los resultados de varios autores que determinan que el dengue es endémico en los países de América del Sur desde el final de la década del noventa¹⁶.

Sin embargo la fuerza de la actividad del virus varía en el tiempo y en el espacio. Entre las dos epidemias importantes de 2003 y 2007, se observa una transmisión viral de baja intensidad durante los tres años intermedios, la infección viral sube y la precisión del diagnóstico se mejora, el porcentaje de muestras positivas pasan de un 25,5% a un 49,4%. Cada brote epidémico se intensifica al fin de la época lluviosa, entre marzo y abril, luego la circulación del virus es más baja pero se mantiene aún en temporada seca. El mismo perfil se observa cada año. Las relaciones entre el dengue y las condiciones climáticas deben ser analizadas ya que otros factores además de las lluvias, pueden tener influencia en la dinámica del dengue (humedad, temperatura y viento).

Se observó una proporción significativamente más elevada de casos dentro del 4to. anillo. Además existen siete zonas que presentan cada año un número de casos confirmados superiores a la media del año. El dengue está también presente en las zonas periféricas donde algunos barrios presentan una transmisión permanente año tras año, pero con una amplitud detectada más baja.

La diferencia de distribución de los casos positivos entre el interior y la periferia de la ciudad puede ser consecuencia de una información más baja de los casos, más marcada en la zona periférica. El dengue no es bien conocido por la población de Santa Cruz que confunde la enfermedad con el mayaro lo que disminuye la demanda de atención médica. Por otra parte, este tipo de estudio retrospectivo presenta varias limitaciones. En primer lugar es difícil localizar precisamente las personas que residen fuera del 5to. anillo lo que implica una menor representación de la zona. Los comportamientos del cuidado de la salud varían en función del origen y del nivel socioeconómico de la población, y en función de la oferta de atención médica. La población que vive en la periferia es globalmente de un nivel socioeconómico más bajo que la del centro y es probable que consulte menos. Además, la oferta de atención médica es mayor en el centro.

Finalmente, el cuerpo médico genera una última limitación puesto que es el que decide si se toma una muestra sanguínea para confirmar su diagnóstico. La solicitud de muestras es menos importante en la periferia y el diagnóstico menos preciso que en el centro (un 45% de casos confirmados entre los casos notificados en el centro y un 34% en la periferia). Este porcentaje bajo debe ser evaluado puesto que las muestras negativas no ubicadas son más numerosas que las positivas no ubicadas y proceden mayormente de las zonas periféricas.

En general, las series retrospectivas informan sobre varios aspectos del comportamiento del cuidado de la salud de los pacientes y del personal médico. Desde este punto de vista se observa una mejor atención de la enfermedad en el centro histórico y una debilidad en las zonas periféricas. Notamos también que los médicos tienen más solicitudes de muestras sanguíneas (es decir un diagnóstico menos preciso) al principio y al final de la epidemia, en los dos grupos vulnerables: los niños menores de diez años y de los adultos mayores de 60 años, así como en la población masculina. En cada uno de estos grupos observamos un porcentaje más bajo de casos confirmados entre los casos notificados. De la misma manera no podemos concluir sobre la prevalencia a primera vista más elevada del dengue para las mujeres que para el hombre ya que este resultado puede estar sesgado por los factores que determinan el diagnóstico y la solicitud de confirmación laboratorial por parte del médico. Por otra parte notamos que la distribución de la razón por sexo varía de una zona urbana a otra. En Santa Cruz la razón por sexo es a favor de las mujeres en el centro y puede influir sobre el resultado precedente.

Los resultados de los análisis retrospectivos publicados en varios países demuestran que la ocurrencia del dengue en una ciudad es focal^{17,18,19}. Como algunas otras ciudades observadas en Venezuela^{20,17}, la ciudad de Santa Cruz también está caracterizada por barrios repetidores que pueden mantener la transmisión del dengue en zonas con mayor riesgo. Sin embargo, como observa de Mattos Almeida¹⁵, la limitación principal de estos estudios resulta de una baja representación de los barrios donde la localización de los casos es difícil y donde las consultas médicas son poco numerosas. Para interpretar mejor los datos contenidos en las bases de datos nacionales es pues necesario conocer mejor la oferta de cuidados, la proporción de casos asintomáticos en la población, la proporción de las consultas médicas por fiebre, la proporción de las solicitudes de muestras sanguíneas por las estructuras de cuidados, en cada zona urbana. No debemos olvidar también que la proporción de personas inmunes para un serotipo aumenta regularmente (dato que no se tiene en cuenta en los cálculos de prevalencia de IgM) y que varios serotipos circulan en Santa Cruz desde 2003.

Se recomienda mejorar los esfuerzos de vigilancia en los seis barrios de alto riesgo donde la permanencia del dengue es evidente, se debe analizar las razones de la menor denuncia de casos en las zonas periféricas (investigaciones sobre la oferta y el comportamiento del cuidado de la salud de la población y de los médicos) y determinar los parámetros necesarios para una mejor interpretación de los datos retrospectivos de vigilancia.

Agradecimiento: Agradecemos al Dr. A. Gianella por sus observaciones pertinentes que contribuyeron en gran parte a mejorar este artículo.

REFERENCIAS

1. Gianella A, Holzman A, Peredo C, y col. Dengue en Santa Cruz de la Sierra-Bolivia. *Bol Científ de CENETROP*. 1997;XVI:6-10.
2. Arboleda M, Campuzano M, Restrepo BN, Cartagena G. The clinical behavior of dengue in patients hospitalized in the Antonio Roldan Betancur Hospital of Apartado, Antioquia, 2000. *Biomedica*. 2006;26(2):286-94.
3. Anónimo. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: Guía para su prevención y control. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica número 548. 1995.
4. Añez G, Balza R, Valero N, Larreal Y. Impacto económico del dengue y del dengue hemorrágico en el estado de Zulia, Venezuela, 1997-2003. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(5):314-320.
5. Gubler DJ, Trent DW. Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agents Dis*. 1993;2(6):383-93.

6. Garret J. Historia de la medicina en Santa Cruz Ed. Sirena; 1993. Garret J, ed.
7. Gubler DJ. Dengue/Dengue hemorrhagic fever in the Americas: Prospects for the year 2000. In: Halstead SB, Gomez-Dantes H, eds. Dengue. A Worldwide problem, a common strategy. Mexico DF: Ministry of Health, Mexico. Rockefeller Foundation; 1992:19-27.
8. Gianella A, Pirard M, Holzman A, y col. Epidemic outbreak of dengue virus 2/Jamaica genotype in Bolivia. *Salud Publica Mex*. 1998;40(6):469-73.
9. Peredo C, Garron T, Pelegrino JL, Hamis E, Gianella A. Detection and identification of dengue-2 virus from santa cruz-bolivia by a single tube RT-PCR method. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999;41(3):207-8.
10. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, y col. Short communication: dengue serotype 2 subtype III ('Jamaica') epidemic in Santa Cruz, Bolivia. *Trop Med Int Health*. 1998;3(11):857-8.
11. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ*. 2002;324(7353):1563-6.
12. Barcellos C, Pustai AK, Weber MA, Brito MR. Identification of places with potential transmission of dengue fever in Porto Alegre using Geographical Information Systems. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(3):246-50.
13. Martinez-Vega RA, Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA. Low concordance between early clinical suspicion of dengue and its serological confirmation. *Rev Med Chil*. 2006;134(9):1153-60.
14. Pirard M, Lora J, Boelaert M, Gianella A, Van der Stuyft P. Desarrollo de un sistema de vigilancia para dengue en Santa Cruz, Bolivia. *Bol Cientif de CENETROP*. 1997;XVI:16-24.
15. de Mattos Almeida MC, Caiaffa WT, Assuncao RM, Proietti FA. Spatial vulnerability to dengue in a Brazilian urban area during a 7-year surveillance. *J Urban Health*. 2007;84(3):334-45.
16. Siqueira J. B., Jr., Martelli C. M., Coelho G. E., Simplicio A. C., Hatch D. L., 2005 - Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerging infectious disease*, 11(1): 48-53
17. Barrera R, Delgado N, Jimenez M, Villalobos I, Romero I. Stratification of a hyperendemic city in hemorrhagic dengue. *Rev Panam Salud Publica*. 2000;8(4):225-33.
18. Ocazonez R. E., Cortes F. M., Villar L. A., 2006 - Temporal distribution of dengue virus serotypes in Colombian endemic area and dengue incidence. Re-introduction of dengue-3 associated to mild febrile illness and primary infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 101(7) : 725-731
19. Mondini A, Chiaravalloti Neto F. Socioeconomic variables and dengue transmission. *Rev Saude Publica*. 2007;41(6):923-30.
20. Escobar-Mesa J, Gomez-Dantes H. Determinants of dengue transmission in Veracruz: an ecological approach to its control. *Salud Publica Mex*. 2003;45(1):43-53.

Comportamiento exofílico del *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi* ROOT 1926 en localidades de Piso Firme y Porvenir de la provincia Velasco, zona endémica de malaria, Santa Cruz - Bolivia

Moisés Atue¹, Edgar Quispe², Sergio Arteaga², Zaira Barja-Simon²

¹Ministerio de Salud y Deportes – Programa Nacional de Malaria, ²Centro Nacional de Enfermedades Tropical (CENETROP) Santa Cruz.

RESUMEN

Objetivo. Determinar el comportamiento exofílico del *Anopheles darlingi* en las localidades de Piso Firme y Porvenir (Provincia Velasco).

Materiales y métodos. En la localidad de Piso Firme entre julio a diciembre y en Porvenir entre agosto a noviembre del 2006, se realizó mensualmente la colecta de mosquitos adultos por el método cebo humano (peridomicilio) y la inspección de criaderos, colectas de larvas por el método del cucharón. Se calcularon los indicadores: índice de picadura hombre hora (IPHH), índice de picadura hombre noche (IPHN).

Resultados. El IPHN es elevado en julio y septiembre en Piso Firme, y en Porvenir fue entre los meses de agosto y octubre. El comportamiento de la picadura del *Anopheles darlingi* es unimodal, pero juntando los seis meses de la primera localidad presenta cuatro picos del IPHH; entre las 19:00 - 20:00; 21:00 - 22:00; 01:00 - 02:00, y entre las 04:00 a 05:00 am horas. En cambio en Porvenir presenta 2 picos de IPHH entre las 18:00 a 20:00 horas y entre las 22:00 a 23:00 horas.

Conclusión. En Piso Firme el *Anopheles darlingi* presenta mayor densidad en los meses de julio, agosto y septiembre y en Porvenir en los dos últimos meses mencionados. Los criaderos evaluados son de importancia para esta especie, pero no se realizó densidades larvianas.

INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad infecciosa en Bolivia y en el mundo que ha aumentado su incidencia en estos últimos años¹. Esta enfermedad causada por parásitos del género *Plasmodium* (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*) y transmitida por vectores es un problema de salud pública en Bolivia debido al aumento de su incidencia y extensión geográfica, así como su alto costo social y económico².

Piso Firme es considerado como área de alto riesgo para la transmisión de la malaria en general y por *Plasmodium falciparum* según el índice parasitario anual (IPA) es mayor de 10 x 1000 habitantes por departamento.

Los casos de malaria por *Plasmodium falciparum* comenzaron a reportarse desde 1991, años en que se detectaron brotes en el bajo Paraguá (Céspedes J. L. comunicación personal). También se han detectados casos en la localidad de Remanso y Cachuela (provincia Vaca Diez, departamento del Beni.).

La transmisión de la malaria de una persona enferma a una persona sana, se da mediante la picadura de un mosquito vector del género *Anopheles*. En Bolivia se han encontrado 32 especies del género *Anopheles* y una especie de Chagasia, pero esta información es ambigua ya que datan de 1963³.

De acuerdo al trabajo de Moscoso (1963)⁵ citado por Gironde (2002)⁶ se menciona por primera vez como vectores transmisores de la malaria para el territorio boliviano "An. (*Anopheles*) *pseudopunctipennis* y An. (*Nyssorhynchus*) *darlingi*" y como posibles vectores "An. *albicansis* y An. *parvus*". *Anopheles pseudopunctipennis* esta presente por encima de los 600 a 2800 m.s.n.m. y *Anopheles darlingi* se encuentra en la amazonia y noreste de Santa Cruz.

Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi Root 1926 es considerada la especie vector de mayor importancia en la transmisión de malaria en Bolivia y en Sudamérica por su alta domesticidad, abundancia, antropofilia y susceptibilidad a la infección plasmodial⁴. Esta especie la reportó por primera vez Cerqueira en 1943⁷.

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar el comportamiento exofílico del *Anopheles darlingi* en las localidades de Piso Firme y Porvenir. Este conocimiento sobre los hábitos de comportamiento del *Anopheles darlingi* servirá de base para la realización de actividades de prevención y control de la malaria en estas localidades, orientadas tanto a la educación de la población como la implementación de estrategias que permitan la reducción de la población vectorial.

MATERIALES Y MÉTODOS

El área de estudio está ubicada en la provincia Velasco al noreste del departamento de Santa Cruz. Se realizaron capturas mensualmente desde julio a diciembre del 2006, colectas de estadios inmaduros y adultos de mosquitos *Anopheles* en dos localidades (Figura 1) zona de frontera con Brasil.

Colectas de especímenes acuáticos de *Anopheles darlingi*

Previa a la recolección de los estadios inmaduros se levantó un mapa de ambas localidades señalando la ubicación de los criaderos y clasificando estos en naturales o artificiales: temporales o permanentes. De aquellos criaderos mapeados en las localidades se tomaron muestras por el método del cucharón (figura 2).

Colecta de mosquitos adultos de *Anopheles darlingi*

Las colectas de mosquitos se realizaron con aspiradores bucales, frascos de colección y linterna de mano. Se capturó con cebo humano en el intradomicilio así como en el peridomicilio. Se seleccionaron 2 viviendas por localidad, situadas a una distancia no mayor de 10 metros de un criadero permanente las que se realizaron 3 noches al mes. La colecta de mosquitos se realizó de 18:00 hasta las 06:00 en parejas de colectores (dos personas por casa).

Figura 1. Ubicación de las localidades de estudio

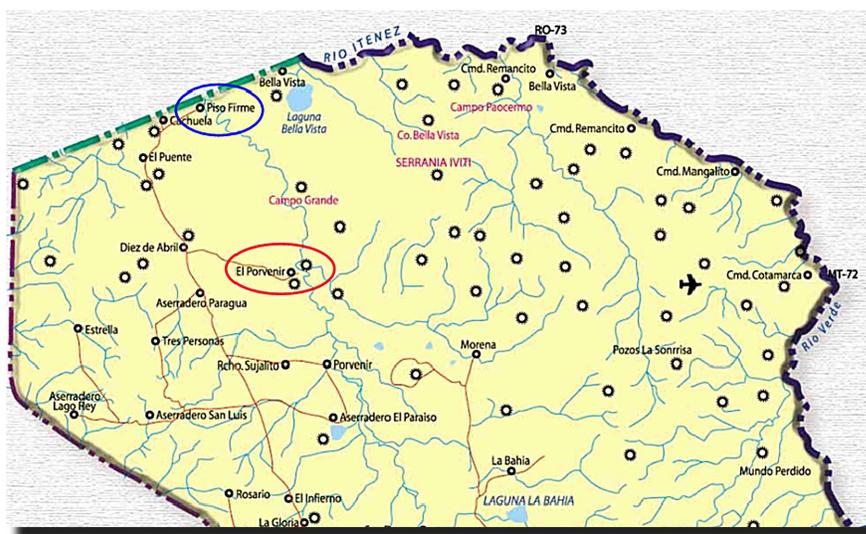
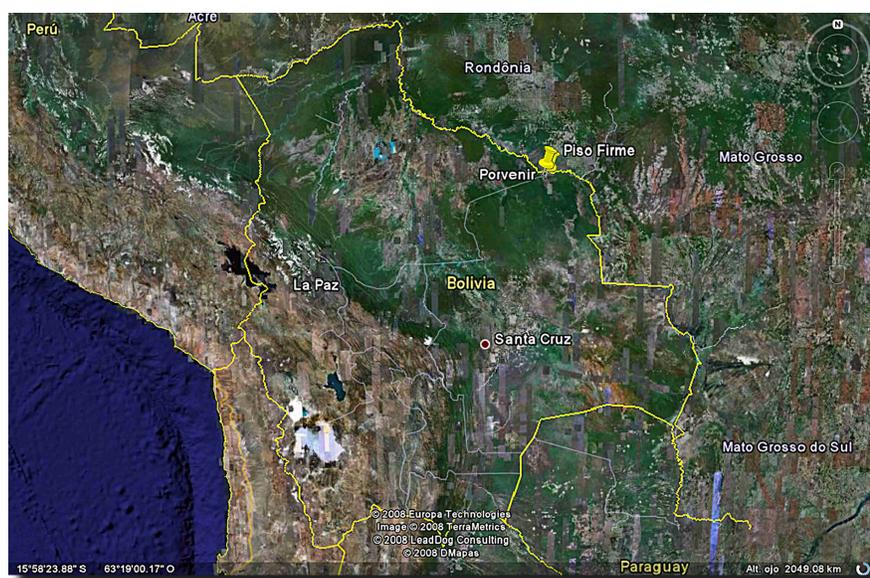


Figura 2. Localización de las dos zonas de estudio. Encerradas en círculos comunidad Piso Firme y el Porvenir.

RESULTADOS

Debido a las colectas mensuales de estadios inmaduros y adultos de mosquitos *Anopheles* realizados desde julio a diciembre se confirmó la presencia del *Anopheles darlingi* en las dos localidades estudiadas: Piso Firme y Porvenir.

Las muestras obtenidas de ambas localidades tanto de la colecta de especímenes acuáticos como de mosquitos adultos de *Anopheles* fueron transportadas al laboratorio de entomología del CENETROP (Centro Nacional de Enfermedades Tropicales) para su identificación taxonómica mediante el manejo de claves binomiales con la ayuda de un estereoscopio.

Se calcularon indicadores entomológicos para cada una de las localidades, en el caso de adultos de *Anopheles darlingi* fueron: índice de picadura hombre noche (IPHN), índice de picadura hombre hora (IPHH). En el caso de larvas solamente se realizó pesquiza larvaria.

Se encontró un solo criadero en Piso firme realizando pesquiza larvaria durante los meses de julio y agosto, identificando a *Anopheles albittarsis*, *Anopheles argyritarsis*, *Anopheles darlingi*, *Anopheles mattogrossensis*, *Anopheles rangeli*, *Anopheles rondoni*, *Anopheles oswaldoi* y *Anopheles triannulatus*.

En Porvenir también se encontró un solo criadero a una distancia de 50 m. de la localidad, identificando a *Anopheles darlingi*, *Anopheles albittarsis*, *Anopheles oswaldoi*, *Anopheles rondoni* y *Anopheles triannulatus*.

Se recolectaron 15.287 mosquitos en Piso Firme, empleando 83 horas de captura en el peridomicilio durante los 6 meses, en Porvenir se recolectaron 756 mosquitos en 24 horas durante cuatro meses (agosto, septiembre, octubre, noviembre).

La especie mas abundante en Piso Firme fue (*Nyssorhynchus*) *darlingi* seguida de *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *albittarsis*, *Anopheles triannulatus*, *Anopheles oswaldoi* y *Anopheles nuñeztovari*. En Porvenir la especie mas abundante también fue *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *darlingi* seguida de *Anopheles albittarsis*, *Anopheles triannulatus* y *Anopheles oswaldoi*.

La abundancia relativa de cada una de las especies y la actividad de picadura para cada especie se observan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Abundancia relativa de cada una de las especies y actividad de picadura para mosquitos *Anopheles* en las localidades de Piso Firme y Porvenir de la provincia Velasco del Departamento de Santa Cruz, 2006.

Localidad	Especie	Abundancia relativa de picadura	Número de mosquitos capturados por el método de cebo humano	
			Hora de captura	Peridomicilio
PISO FIRME	<i>Anopheles darlingi</i>	88,58	18:00 - 06:00	13.541
	<i>Anopheles albittarsis</i>	3,23	18:00 - 06:00	494
	<i>Anopheles triannulatus</i>	2,63	18:00 - 06:00	402
	<i>Anopheles oswaldoi</i>	0,96	18:00 - 06:00	146
	<i>Anopheles nuñeztovari</i>	0,01	18:00 - 06:00	2
	<i>Anopheles sp</i>	4,59	18:00 - 06:00	702
TOTAL		100%		15.287
PORVENIR	<i>Anopheles darlingi</i>	91,53	18:00 - 06:00	692
	<i>Anopheles albittarsis</i>	3,04	18:00 - 06:00	23
	<i>Anopheles triannulatus</i>	2,78	18:00 - 06:00	21
	<i>Anopheles oswaldoi</i>	0,79	18:00 - 06:00	6
	<i>Anopheles sp</i>	1,85	18:00 - 06:00	14
TOTAL		100%		756

El comportamiento de la picadura del *Anopheles darlingi* en la localidad de Piso Firme demuestra que en el mes de julio se obtuvo la mayor actividad índice de picadura, observándose también que disminuye hasta el mes de octubre, elevándose en los dos siguientes meses de noviembre a diciembre. En cambio en Porvenir se observa en agosto y septiembre la mayor actividad de picadura (cuadro 2).

Cuadro 2. Promedio del IPHH del *Anopheles darlingi* por mes en las localidades de Piso Firme, Porvenir de la provincia Velasco del Departamento de Santa Cruz, 2006.

Localidad	Especie	Promedio del IPHH por el método de cebo humano											
		18:00-19:00	19:00-20:00	20:00-21:00	21:00-22:00	22:00-23:00	23:00-24:00	24:00-01:00	01:00-02:00	02:00-03:00	03:00-04:00	04:00-05:00	05:00-06:00
PISO FIRME	Julio	27	46	23	35	19	21	11	38	18	9	15	11
	Agosto	16	10	11	15	21	11	10	8	4	4	10	5
	Septiembre	5	8	3	6	11	7	6	9	7	5	9	3
	Octubre	0	17	6	6	10	10	4	8	11	18	0	0
	Noviembre	3	9	11	6	5	4	1	2	1	4	5	1
	Diciembre	1	9	16	15	11	9	15	7	6	3	25	6
PORVENIR	Agosto	12	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Septiembre	2	1	1	1	7	5	4	3	0	0	0	0
	Octubre	0	1	2	3	1	0	0	0	0	2	0	0
	Noviembre	1	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

En la figura N° 3 presenta la variación mensual del IPHN del *An. darlingi* En Piso Firme, este indicador de densidad anofelina muestra su máximo valor en el mes de julio, en cambio en Porvenir es en agosto descendiendo en noviembre.

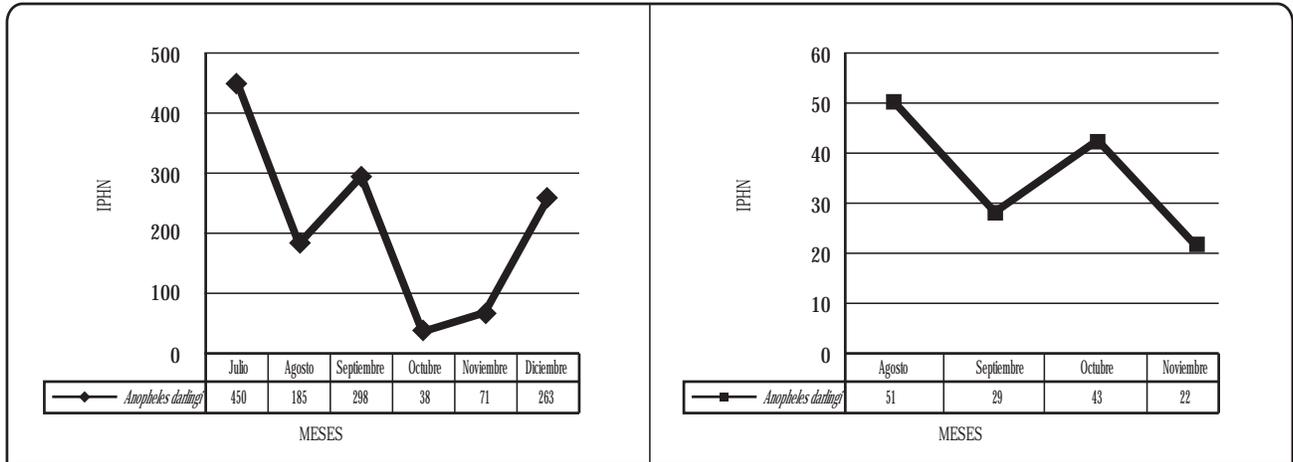


Figura 3. Índice de picadura hombre noche (IPHN) mensual del *Anopheles darlingi* en las localidades de Piso Firme (julio - diciembre) y Porvenir (agosto - noviembre) 2006.

Debido a que el comportamiento de la picadura no es unimodal en todos los meses se realizó la sumatoria de todos los meses (promedio) dando lugar a la observación de cuatro picos elevados en Piso Firme (Figura 4) y dos en Porvenir (Figura 5).

Figura 4. Promedio de la actividad hematofágica - índice de picadura hombre - hora (IPHH) del *Anopheles darlingi* en la localidad de Piso Firme, agosto - diciembre 2006.

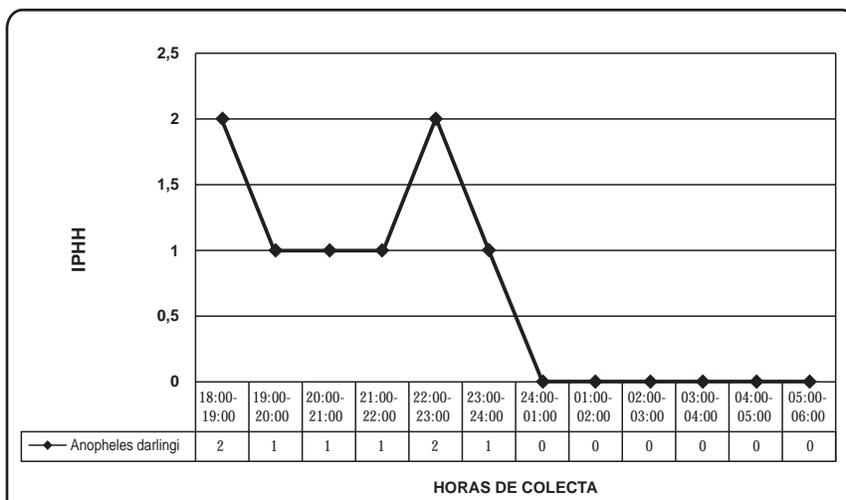
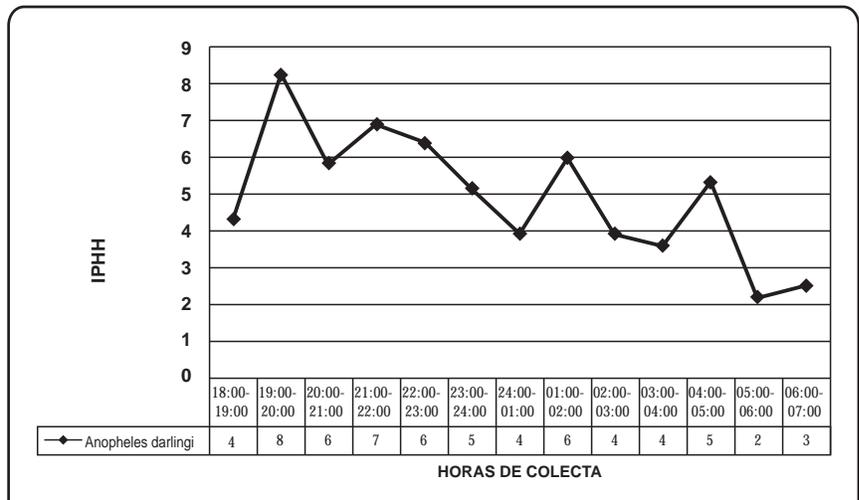


Figura 5. Promedio de la actividad hematofágica - índice de picadura hombre - hora (IPHH) del *Anopheles darlingi* en la localidad de Porvenir, agosto - diciembre 2006.

DISCUSIÓN

En esta investigación se demostró durante el periodo de julio a diciembre del 2006, la presencia del vector *An. darlingi* en las dos localidades. El género *Anopheles* comprende un grupo complejo de especies de interés médico y epidemiológico. En el departamento de Santa Cruz, la existencia de esta especie anofelina ya había sido descrita por Cerqueira en 1943 encontrándose en la provincia Sarah y Chiquitos, después Prosen³ en 1964 lo captura en la localidad de Parapetí (Cordillera), años después Peyton⁸ realiza un trabajo de investigación en la localidad de Rincón del tigre (provincia Ángel Sandoval) identificando 9 especies de mosquitos *Anopheles*.

El criadero de Piso Firme (permanente) se debe a rebalse de río, y en Porvenir a lugares de inundación (temporales). Las larvas de *Anopheles darlingi* encontradas en ambas localidades representa un 10% del total de las larvas de *Anopheles*.

Con relación al comportamiento de la picadura se observo en tempranas horas de la noche cuando la gente es activa tanto fuera o dentro de la casa, pero en otras áreas, el pico de actividad de picadura de *An. darlingi* varía desde temprano en la noche. Se observó el pico de actividad de 18:00 a 19:00 horas que indica Charwood¹¹, pero Gironda⁶ encuentra variaciones en los picos de comportamiento de picadura por horas en la estación de lluvias en comparación con la estaciones de transición y seca.

Esperamos con nuestra investigación contribuir a un mejor conocimiento del contacto entre el hombre y el vector. Conocer el comportamiento y la actividad hematofágica del *Anopheles darlingi* se constituye en un elemento fundamental para la realización de actividades de prevención y control de la malaria en la región del bajo Paraguá, tales como: educación a la población (a fin de evitar la exposición en horas de mayor densidad anofelina y mejorar las condiciones de la vivienda). Finalmente, sugerimos continuar con estudios longitudinales rigurosos del comportamiento de esta especie anofelina por un periodo más prolongado, a fin de determinar las variaciones estacionales en su patrón de actividad, así como también conocer mejor sus criaderos reales y potenciales.

AGRADECIMIENTO

Al personal de Entomología del programa de malaria del municipio de San Ignacio señor Francisco Linares, al biólogo Cesar Patzi. M. por su apoyo en las actividades de campo y de laboratorio durante el desarrollo de la investigación y al jefe del programa de malaria SEDES - SANTA CRUZ.

Un agradecimiento especial a la Dra. Zaira Barja del departamento de Entomología del CENETROP, por la revisión y sugerencias del presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. OPS-OMS. Principios de epidemiología para el control de la malaria. Modulo 1. Programa de Enfermedades Transmisibles Unidad de Epidemiología Washington, D.C. 1991
2. Barrientos, A. Impacto socioeconómica a nivel de la malaria en Bolivia. Ministerio de Salud y Previsión Social. Editorial Lavadenz. La Paz- Bolivia. 2002
3. Prosen A. Culicidae de Bolivia, Instituto Medicina Regional. Buenos Aires-Argentina. 1963
4. OPS. OMS. Informe de la situación de los programas de malaria en las América. 44º. Consejo Directivo. 55ª. Sesión del Comité Regional. Washington, D.C., EUA. 2003
5. Moscoso C. Bolivia elimina su malaria, Ministerio de Salud Pública, Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria, Bolivia: pp. 113. 1963
6. Gironda W. Dinámica poblacional de *Anopheles* (Diptera: Culicidae) durante seis meses en Guayaramerín (Beni, Bolivia). Tesis USAID. La Paz - Bolivia. 2002
7. Cerqueira, N. Lista do mosquito da Bolivia. Memórias del Inst. Oswaldo Cruz. 1943.
8. Peyton E. L, Donald R, Francisco P, Vargas, R., Fanor Balderrama. Mosquito collections from a remote unstudied área of southeastern Bolivia. Mosquito Systematics, 15 (2). 1983
9. Deane L., O. Causey, M. Deane, Notas sobre a distribuição e a biologia dos anophelinos das regiões Nordeste e Amazônica do Brasil, Rev. Serv. Espec. Saúde Publica (Rio de J.) 1: 827-965. 1948
10. Elliott R., The influence of vector behaviour on malaria transmission, Am. J. Trop. Med. Hyg. 21: 755-763. 1972
11. Charwood J. y J. Hayes, Variações geográficas no ciclo de picada do *Anopheles darlingi* Root no Brasil, Acta Amazônica 8: 601-603. 1978
12. Roberts D., W. Alecrim, A. Tavares, M. Radke. The house-frequenting, host-seeking and resting behavior of *Anopheles darlingi* in Southeastern Amazonas, Brazil, J. Amer. Mosq. Control Assoc. 3: 433-441. 1987
13. Rozendaal J., Observations on the biology and behavior of anophelines in the Suriname rain forest with special reference to *Anopheles darlingi* Root, Cah. ORSTOM, Ser. Entomol. Med. Parasitol. 25: 33-43. 1987
14. Charwood J., Studies on the age-composition of samples of *An. darlingi* in Brazil, Bull. Ent. Res. 69: 337-342. 1979

Evaluación del desempeño de laboratorios de referencia nacionales de la región de las Américas para el diagnóstico de enfermedades infecciosas emergentes 2002-2006

Alberto Gianella, Yelin Roca, Roxana Loayza, Naomi Iihoshi

RESUMEN

Con el fin de evaluar la capacidad de los laboratorios nacionales de referencia para enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes (EIE) de la Región de las Américas, a solicitud de la OPS se organizó un programa de evaluación del desempeño del diagnóstico de esas enfermedades. El Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) de Bolivia funcionó como centro organizador del programa y estuvo a cargo de enviar un panel de muestras codificadas de sueros obtenidos de pacientes con diversos diagnósticos. Los laboratorios participantes tenían que analizar las muestras y comunicar los resultados de las pruebas realizadas y el diagnóstico clínico de cada caso al centro organizador.

Entre 2002 y 2006 se realizaron seis evaluaciones. Los resultados obtenidos por los laboratorios participantes mostraron concordancia con el centro organizador en 100% de los casos de rubéola; 96,5% en los de sarampión; 93% en malaria; 87,5% para leptospirosis y hepatitis A, y 82,3% en los casos de dengue. La concordancia fue menor para los casos de sífilis (77,8%), hantavirus (70%), hepatitis C (64,7%), hepatitis B (62,5%) y fiebre amarilla (56,5%). Para otras enfermedades como fiebre tifoidea, fiebre Mayaro, influenza y fiebre Q la concordancia fue aún menor, alrededor de 35%. En varios casos los laboratorios informaron que no contaban con los reactivos necesarios para el diagnóstico de algunas de las enfermedades incluidas en el panel de sueros. El tiempo que demoraron los laboratorios en enviar sus resultados fue prolongando a partir de la segunda evaluación.

El programa de evaluación del desempeño ha puesto en evidencia las fortalezas del diagnóstico de varias EIE y ha detectado como una importante debilidad de los laboratorios de la Región la carencia de reactivos para el diagnóstico de otras enfermedades infecciosas emergentes.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, las enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes han sido causa de preocupación creciente debido al riesgo para la salud de millones de personas. En décadas recientes han surgido en América del Sur nuevos agentes patógenos, como el hantavirus¹⁻¹¹, y han reaparecido enfermedades que se pensaba que estaban controladas, tales como el dengue y la fiebre amarilla¹²⁻¹⁵, entre otras.

La clave para reconocer y controlar las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes en el mundo globalizado es la organización de programas de vigilancia bien diseñados¹⁶ y apoyados por técnicas de laboratorio que permitan la detección de casos tempranamente, que informen a los sistemas de alerta nacionales e internacionales para que inicien programas de control adecuados. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos de América ha destacado, entre otras medidas, la necesidad de contar con una red de laboratorios continental, cuyos miembros puedan funcionar como puestos de alerta, realizando el diagnóstico oportuno y preciso de las amenazas microbianas para la salud¹⁷. Con esa finalidad, en junio de 1995 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) convocó una reunión de expertos para analizar posibles estrategias de prevención y el control de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. El producto final fue un Plan Regional de Acción¹⁸ que tenía como propósito elaborar una estrategia continental para hacer frente al riesgo de brotes epidémicos de EIE que pudieran afectar la salud de millones de personas. El Plan estableció cuatro metas: 1) fortalecimiento de las redes regionales de vigilancia de las enfermedades infecciosas en las Américas; 2) la creación de la infraestructura nacional y regional necesarias para poner en práctica sistemas de alerta temprana y de respuesta rápida a las amenazas planteadas por las enfermedades infecciosas, mediante el mejoramiento de los laboratorios y programas de capacitación multidisciplinarios; 3) el impulso a la investigación aplicada en los campos de diagnóstico rápido, epidemiología y prevención; y 4) el fortalecimiento de la capacidad regional para aplicar eficazmente estrategias de prevención y control. En una reunión realizada en Buenos Aires en 1998, en la que participaron representantes de la OPS, los

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos y responsables de los laboratorios de referencia de los países de las subregiones Amazónica y del Cono, se dio inicio al Plan con el establecimiento de las bases para la organización y desarrollo de una red de laboratorios de vigilancia de las EIE¹⁹. Pocos meses después, con la participación de las mismas autoridades en una reunión realizada en Manaus, Brasil, se elaboró una estrategia para fortalecer los laboratorios nacionales de la Región, con el fin de que adquirieran la capacidad técnica para realizar el diagnóstico oportuno y confiable de las enfermedades emergentes. También se establecieron las bases de una red de vigilancia en la región Amazónica con capacidad de realizar pruebas diagnósticas confiables y de alta calidad para mejorar la posibilidad de poner en práctica medidas rápidas de control²⁰.

Dado que en la Región actualmente existen laboratorios de referencia nacionales que cumplen funciones de vigilancia de las EIE, la OPS consideró oportuno evaluar la capacidad de diagnóstico y tiempo de respuesta de estos laboratorios en casos de un brote potencial de enfermedad infecciosa, para lo cual en 2001 solicitó la colaboración del CENETROP para organizar y poner en marcha un sistema de evaluación externa del desempeño en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas emergentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para ejecutar el programa de evaluación del desempeño, CENETROP preparó un panel de sueros constituido por muestras obtenidas de pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad infecciosa emergente en CENETROP y confirmadas por los CDC de los Estados Unidos.

Para iniciar la evaluación del desempeño, se invitó a participar a los laboratorios de referencia, explicándoseles el objetivo y la metodología del programa propuesto. Una vez recibida la aceptación de los laboratorios participantes, se procedió al envío del panel de evaluación y una historia clínica acompañando cada muestra. Los sueros seleccionados se enviaron en caja de cartón refrigerada y embalada siguiendo la normas internacionales para el envío de muestras serológicas de enfermedades infecciosas. Cada una de las muestras serológicas de 0,5 mL fue inactivada y conservada con Bronidox-L al 0,05%²¹, colocada en viales de seguridad con el código de identificación correspondiente y enviada por correo.

Cada muestra serológica iba acompañada de un resumen de la historia clínica del paciente respectivo e identificada con un código para que el laboratorio participante lo utilizara como referencia al enviar al centro organizador el resultado de su impresión clínica y de las pruebas de laboratorio realizadas. A su vez, los laboratorios participantes tenían que enviar a CENETROP por vía fax o correo electrónico en un plazo de siete días después

de haber recibido el panel. El informe debería incluir, para cada muestra del panel, la presunción clínica y el diagnóstico de laboratorio; sin embargo, no todos los laboratorios enviaron los resultados de las evaluaciones. Al recibir los resultados, el centro organizador envió a cada institución la clave de resultados del multipanel para su autoevaluación y, al final de cada una de las evaluaciones, el centro analizó los resultados de todas las instituciones en un informe compartido con todos los laboratorios participantes. Los resultados de las evaluaciones de desempeño se mantuvieron en el más estricto grado de confidencialidad, de modo que cada institución solo recibió información sobre sus propios resultados.

RESULTADOS

Durante las evaluaciones, los laboratorios informaron en varios casos que no contaban con reactivos para realizar las pruebas serológicas correspondientes. Así, por ejemplo, en la primera evaluación, el laboratorio 1 no tenía reactivos para fiebre amarilla, dengue y hepatitis A y en la segunda, el laboratorio 12 no tuvo reactivos para fiebre amarilla y los laboratorios 3 y 12 carecían de reactivos para hantavirus.

DISCUSIÓN

La evaluación del desempeño del diagnóstico de las enfermedades emergentes y reemergentes de los diferentes laboratorios participantes tenía dos objetivos principales: conocer el tiempo de respuesta para diagnosticar esas enfermedades y determinar la exactitud de las pruebas serológicas correspondientes.

En cuanto al tiempo que tomaron los laboratorios participantes para enviar sus resultados serológicos, la respuesta fue rápida y en el plazo fijado solo en la primera evaluación. El tiempo de respuesta más prolongado se observó en la sexta evaluación, en la cual los laboratorios demoraron más de 30 días en enviar sus resultados.

En lo referente a la capacidad de los laboratorios para detectar las EIE, se destacó la exactitud para diagnosticar los casos de dengue. Si se excluyen los resultados de la cuarta evaluación, que contenía sueros con títulos bajos, los resultados de las pruebas de detección del dengue fueron correctos en más de 93% de los casos. Este desempeño era de esperar, debido a que en la Región los brotes de dengue han sido frecuentes en los últimos años, habiendo obligado a perfeccionar el diagnóstico; también se hicieron varios talleres de capacitación sobre el tema en la Región. No obstante, la poca sensibilidad observada para identificar casos de dengue con títulos bajos de anticuerpos sugiere que se deben realizar ajustes en las técnicas diagnósticas.

Se observó una buena capacidad de diagnóstico en los casos de sarampión, rubéola, hepatitis A y leptospirosis. En los dos primeros, esto podría estar relacionado con las actividades de capacitación y evaluación que se han llevado a cabo en el ámbito del Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y con la buena infraestructura de laboratorio que lo apoya.

En los casos de hantavirus, fiebre amarilla, sífilis y hepatitis B y C las pruebas de laboratorio tuvieron una exactitud intermedia. Estos resultados son preocupantes en los casos de hantavirus y fiebre amarilla, ya que se han observado brotes frecuentes de ambas enfermedades en los últimos años y por ello se han realizado esfuerzos importantes para mejorar la capacidad diagnóstica de ambas infecciones. En especial, debemos destacar que varios laboratorios informaron que no contaban con reactivos para la identificación de estos dos microorganismos. Asimismo, en los casos de hepatitis B y C se esperaban mejores resultados, ya que existe un buen sistema de diagnóstico de estos agentes infecciosos en los bancos de sangre.

En el resto de las EIE incluidas en los diferentes paneles de evaluación, la identificación tuvo una exactitud de menos de 35%. Los resultados obtenidos en los casos de influenza son preocupantes, ya que los brotes son frecuentes cada año y existe una red de vigilancia en operación. Las otras enfermedades son poco frecuentes y los resultados observados eran de esperarse.

En el caso de la sífilis, se observó que el diagnóstico clínico era excelente (100%), aunque la concordancia fue de 77,8% en las pruebas de laboratorio. No obstante, hay que destacar que tres laboratorios informaron carencia de reactivos para el diagnóstico de esa infección. Por el contrario, para los casos de sarampión y rubéola el diagnóstico de laboratorio fue mejor que el diagnóstico clínico.

Se puede concluir que este programa de evaluación ha puesto en evidencia las fortalezas del diagnóstico de varias enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, entre las que se destacan el dengue y las enfermedades eruptivas, como sarampión y rubéola. Por otra parte, se detectó como debilidad importante la carencia de reactivos para el diagnóstico de algunas enfermedades, como es el caso de hantavirus y fiebre amarilla. Este dato subraya la necesidad de establecer un mecanismo eficiente de intercambio entre los diferentes centros de la Región, para asegurar que al menos un laboratorio de referencia en cada país cuente con los reactivos necesarios para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes de mayor importancia epidemiológica.

AGRADECIMIENTO

Se agradece a todo el personal de la Unidad Funcional de Inmunología y Biología Molecular de CENETROP por su apoyo y colaboración en este trabajo.

REFERENCIAS

1. Rosa ES, Mills JN, Padula PJ, Elkhoury MR, Ksiazek TG, Mendes WS, et al. newly recognized Hantaviruses associated with Hantavirus pulmonary syndrome in northern Brazil: partial genetic characterization of viruses and serologic implication of likely reservoirs. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2005; 5(1):11-9.
2. Martínez VP, Colavecchia S, García Alay M, Suzuki B, Trincheri A, Busto S, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Buenos Aires Province. *Medicina (B Aires)* 2001; 61(2):147-56.
3. Lázaro ME, Resa AJ, Barclay CM, Calanni L, Samengo L, Martínez L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in southern Argentina. *Medicina (B Aires)* 2000; 60(3):289-301.
4. Toro J, Vega JD, Khan AS, Mills JN, Padula P, Terry W, et al. An outbreak of Hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(4):687-94.
5. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 1998; 241(2):323-30.
6. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, et al. An unusual Hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerg Infect Dis* 1997;3(2):171-4.
7. López N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernández MT. Genetic identification of a new Hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996; 220(1): 223-6.
8. Enria D, Padula P, Segura EL, Pini N, Edelstein A, Posse CR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (B Aires)* 1996; 56(6):709-11.
9. Carroll DS, Mills JN, Montgomery JM, Bausch DG, Blair PJ, Burans JP, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Central Bolivia: relationships between reservoir hosts, habitats, and viral genotypes. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72(1):42-6.
10. Padula P, Della Valle MG, Alai MG, Cortada P, Villagra M, Gianella A. Andes virus and first case report of Bermejo virus causing fatal pulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(4):437-9.

11. Gianella A, Pirard M, Holzman A, Boelaert M, Fernandez-Ortiz F, Peredo C, et al. Epidemic outbreak of dengue virus 2/Jamaica genotype in Bolivia. *Salud Publica Mex* 1998; 40(6):469-73.
12. Peredo C, Garron T, Pelegrino JL, Harris E, Gianella A. Detection and identification of dengue-2 virus from Santa Cruz-Bolivia by a single tube RT-PCR method. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41(3):207-8.
13. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, Cespedes J, Lora J, Peredo C, et al. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet* 1999; 353(9164):1558-62.
14. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, Holzman A, Peredo C, Boelaert M, et al. Short communication: dengue serotype 2 subtype III ('Jamaica') epidemic in Santa Cruz, Bolivia. *Trop Med Int Health* 1998;3(11):857-8.
15. Gellert GA. Preparing for emerging infections. *Nature* 1994; 370(6489):409-10.
16. Lederberg S, Shope RE, Oak S. *Emerging Infectious Diseases: Microbial Threats to Health in the United States of America*. Washington, D.C: Institute of Medicine, National Academy Press; 1992.
17. New, Emerging and Re-Emerging Infectious Disease. *Epidemiological Bulletin* 1995; 16(3):1-7.
18. Meeting to Establish a Network of Laboratories for the Surveillance of Emerging Infectious Disease (EID) in the Southern Cone Region. Buenos Aires, Argentina. PAHO/HCT/122/98 1998.
19. Meeting to Establish a Network of Laboratories for the Surveillance of Emerging Infections Diseases (EID) in The Amazon Region. Manaus, Brazil; 1998.
20. Informe anual de procedimientos de control de calidad para los laboratorios de serología de los bancos de sangre. Organización Panamericana de la Salud. 1994, pag.39.

Hantavirus en el Chapare Boliviano

Roxana Loayza; Jimmy Revollo; Yelin Roca; Jorge Vargas

RESUMEN

A inicios del año 2005 se demostró por primera vez la circulación de hantavirus en la región tropical del Chapare, aplicando el flujograma de diagnóstico diferencial del laboratorio y empleando pruebas serológicas en una muestra de suero derivada al CENETROP de un paciente febril con sospecha clínica de dengue (fallecido) proveniente de Eterazama en el departamento de Cochabamba. Luego de éste hallazgo se procesaron las muestras que ingresaron desde enero del 2005 y del 2006. De las 487 muestras procesadas el 4% mostró reactividad de anticuerpo contra el virus Andes a través de la prueba de ELISA de captura para detección de IgM, por lo que sugerimos que este virus es el responsable de casos de síndromes febriles con síntomas respiratorios en esta área.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hantavirus fue descrita en las América por primera vez en un brote en el sur este de los Estados Unidos¹. El Síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) es una enfermedad infecciosa que ha sido notificada en casi todo el continente americano con una tasa promedio de fatalidad del 52%², en Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay en los primeros casos detectados la tasa de mortalidad fue del 70% sin embargo en los brotes recientes la tasa es del 30%³.

En Bolivia el primer hantavirus notificado fue el Virus Río Mamoré (VRM), aislado de un *Oligoryzomys microtis* atrapado en 1996^{4,5}, este virus no fue asociado con enfermedad humana. En 1997 el Virus Laguna Negra (VLN), cuyo hospedero es *Calomys laucha* fue identificado en un paciente en Santiago de Chile, que estuvo realizando un extenso viaje en Bolivia, previo a la presentación de la enfermedad^{6,7}. En el año 2000 se presentaron seis casos de SPH en el sur de Bolivia los que fueron vinculados con el Virus Bermejo siendo éstos los primeros casos asociados a SPH, más tarde en el mismo lugar se identificó el Virus Andes⁸. En el año 2002, se notificaron dos casos provenientes de las localidades de Mineros y Concepción, en el departamento de

Santa Cruz. Se aisló el virus del roedor *Oligoryzomys microtis* y fue 90% similar a la secuencia del VRM, mientras que la secuencia nucleotídica de virus aislados de 2 muestras de *Calomys callosus* fue del 87-88% similar a la secuencia del VLN. La secuencia del virus aislado de *C. callosus* fue 99% idéntico a la secuencia obtenida del paciente con SPH en ésta área, esto implica al *C. callosus* como el hospedero y el VLN como el agente responsable de los casos de SPH cerca de Concepción⁹.

Aunque los casos de infección por hantavirus en roedores y humanos han sido identificados en la ciudad de Tarija y Santa Cruz, no había ninguna notificación de enfermedad en humanos asociado a éste agente en Cochabamba. En Marzo del 2005 un paciente proveniente de Eterazama, una localidad de la región del Chapare en el departamento de Cochabamba desarrolló una enfermedad compatible con SPH el cual falleció. Las pruebas serológicas mostraron que el paciente estaba infectado con hantavirus, el 4 % de las muestras analizadas de la misma zona también mostraron reactividad demostrándose por primera vez la circulación del hantavirus en el chapare boliviano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes y muestras

En marzo del 2005 es derivada al CENETROP una muestra de paciente febril proveniente de Eterazama Cochabamba, la sospecha clínica era Dengue. Se revisó la ficha epidemiológica y procesada la muestra se determinó que este caso no era Dengue. Sin embargo según algoritmo del laboratorio se realiza la serología para Hantavirus ya que el paciente presentó disnea, además de otros síntomas (fiebre, dolor de cabeza, mialgia, decaimiento). Se demostró una infección aguda por hantavirus. A partir del primer caso detectado, se hizo un análisis retrospectivo de todas las muestras conservadas a -70°C procedentes de esta región y alrededores según ficha clínica con o sin sintomatología compatible con hantavirus.

Serología

Para la detección de la inmunoglobulina M específica contra el virus Andes se realizó el ensayo inmunoenzimático (ELISA) en muestras de suero previamente inactivas a 56°C durante 30 minutos. Los controles y sueros fueron diluidos desde 1:100 hasta 1:6400 utilizándose como antígeno específico recombinante la nucleoproteína N del virus Andes y suero hiperinmune de conejo como segundo anticuerpo. La reacción fue detectada usando el ácido benzotiazolidina (ATBS) como sustrato para la peroxidasa. Los sueros con una densidad óptica >0,3 fue considerado positivo¹⁰.

RESULTADOS

De las 487 muestras de suero que fueron analizadas por ELISA para la detección de inmunoglobulina M el 4% de las muestras fueron positivas (Cuadro 1), el mayor porcentaje de los casos positivos corresponden al grupo etáreo de 21 a 30 años con 47,8 % siendo la edad promedio de 27 años (Cuadro 2), y al sexo masculino con 86,9% ($p<0,05$) (Cuadro 3).

Cuadro 1. Número y porcentaje de resultado de ELISA IgM

ELISA IgM	AÑO		TOTAL
	2005	2006	
Positivos (%)	15 (5,2)	8 (4,1)	23 (4,1)
Negativos (%)	276 (94,8)	188 (95,5)	464 (95,9)
TOTAL	291	196	487

Cuadro 2. Número y porcentaje de resultado de ELISA IgM positivos según grupo etáreo

GRUPO ETÁREO	FRECUENCIA (%)
11-20	6 (26)
21-30	11 (48)
31-40	3 (13)
41-100	3 (13)
TOTAL	23 (100)

Edad promedio: 27 años

Cuadro 3. Número y porcentaje de resultado de ELISA IgM positivos según sexo

SEXO	FRECUENCIA (%)
Femenino	3 (13)
Masculino	20 (87)
TOTAL	23 (100)

$p < 0,05$

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Aunque hay casos de infección por hantavirus en roedores y humanos identificados en la ciudad de Tarija y Santa Cruz^{8,9}, ésta enfermedad en humanos no había sido notificada anteriormente en la región del Chapare, el presente estudio demostró por primera vez la circulación de hantavirus en ésta región, donde un poco más del 4% de las muestras de sueros evaluadas fueron positivos. Como se ha descrito anteriormente en otros trabajos el mayor porcentaje de casos positivos en el sexo masculino (86,9%) ha sido estadísticamente significativo ($p<0,05$) y en edad laboral, probablemente en trabajos de campo como corresponde a ésta área rural^{4,11}. A consecuencia de la identificación serológica se han realizado estudios en roedores y humanos en dicha zona, actualmente se están realizando estudios filogenéticos para poder identificar la especie circulante de hantavirus, y la especie del roedor que transmite dicha enfermedad, este estudio contribuirá a una mejor comprensión de la infección por Hantavirus humano en Bolivia.

REFERENCIAS

- Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*. 1993 Nov 5;262(5135):914-7.
- Moreli ML, Sousa RL, Figueiredo LT. Detection of Brazilian hantavirus by reverse transcription polymerase chain reaction amplification of N gene in patients with hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004 Oct;99(6):633-8.
- Padula PJ, Colavecchia SB, Martinez VP, Gonzalez Della Valle MO, Edelstein A, Miguel SD, et al. Genetic diversity, distribution, and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol*. 2000 Aug;38(8):3029-35.
- Armien B, Pascale JM, Bayard V, Muñoz C, Mosca I, Guerrero G, et al. High seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero península of Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 2004 Jun;70(6):682-7.
- Bharadwaj M, Botten J, Torrez-Martinez N, Hjelle B. Río Mamore virus: genetic characterization of a newly recognized hantavirus of the pygmy rice rat, *Oligoryzomys microtis*, from Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*. 1997 Sep;57(3):368-74.
- Espinoza R, Vial P, Noriega LM, Johnson A, Nichol ST, Rollin PE, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in a Chilean patient with recent travel in Bolivia. *Emerg Infect Dis*. 1998 Jan-Mar;4(1):93-5.

7. Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, et al. Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology*. 1997 Nov 10;238(1):115-27.
8. Padula P, Della Valle MG, Alai MG, Cortada P, Villagra M, Gianella A. Andes virus and first case report of Bermejo virus causing fatal pulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2002 Apr;8(4):437-9.
9. Carroll DS, Mills JN, Montgomery JM, Bausch DG, Blair PJ, Burans JP, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Central Bolivia: relationships between reservoir hosts, habitats, and viral genotypes. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 Jan;72(1):42-6.
10. Padula PJ, Rossi CM, Della Valle MO, Martínez PV, Colavecchia SB, Edelstein A, et al. Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microbiol*. 2000 Feb;49(2):149-55.
11. Limongi JE, da Costa FC, de Paula MB, Pinto Rde M, Oliveira Mde L, Pajuaba. Neto Ade A, et al. [Hantavirus cardiopulmonary syndrome in the Triangulo Mineiro and Alto Paranaíba regions, State of Minas Gerais, 1998-2005: clinical-epidemiological aspects of 23 cases]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007 May-Jun;40(3):295-9.

Distribución y actividad de picadura de especies de *Anopheles* en el departamento de Pando, zona amazónica de Bolivia 2006

Edgar Quispe

Programa Nacional de Malaria,
Instituto Nacional de Laboratorio de Salud - INLASA,
Iniciativa Amazónica de Malaria - IAM,
Instituto de Investigación para el Desarrollo - IRD

RESUMEN

Objetivo. Determinar la distribución y actividad de picadura de especies del género *Anopheles* en el departamento de Pando, zona amazónica de Bolivia durante el año 2005 y 2006 con el fin de orientar estrategias de intervención para el control vector.

Materiales y métodos. El estudio fue realizado con el objeto de determinar la presencia de especies de *Anopheles*, su distribución y actividad de picadura en la amazonía boliviana en los distintos municipios del departamento de Pando, durante los meses de julio y noviembre del 2005, mayo y noviembre del 2006. Las capturas fueron en el intradomicilio y peridomicilio utilizando cebo humano, trampa de luz tipo CDC y en algunas ocasiones cebo animal.

Resultados. Se estableció la entomofauna anofelina capturando quince especies de anofelinos repartidas en dos géneros y cuatro subgéneros, de los cuales una especie es nueva para el departamento de Pando y una es nuevo registro para el país. Se determinó que *Anopheles darlingi* es la especie más abundante en las 31 localidades. Se observó también que esta especie tiene una actividad de picadura en las primeras horas de la puesta del sol y una actividad de alimentación antropofílica y exofágica. Las especies inmaduras de *Anopheles darlingi* representaron menos del 15% de las larvas encontradas en los diferentes criaderos.

Conclusiones. *Anopheles darlingi* fue directamente relacionado con los casos de enfermos de malaria, siendo la más importante desde el punto de vista epidemiológico y se postula a otras cuatro especies como posibles candidatos a vectores secundarios. Los criaderos evaluados no serían criaderos tan importantes de esta especie.

INTRODUCCIÓN

El departamento de Pando, ubicado en la amazonia de Bolivia, se caracteriza por presentar selvas amazónicas de altura poco estacional a muy estacional, bosques de arroyos de aguas

claras, palmares amazónicos de arroyos y sabanas higrófilas estacionalmente anegadas de altura¹. Estos aspectos permiten condiciones ecológicas y epidemiológicas aptas para la transmisión de malaria, registrando municipios con transmisión permanente como El Sena, Puerto Rico, Nueva Esperanza y Santa Rosa del Abuná. Tiene una altitud entre 100 a 350 msnm² y una temperatura anual de 25,4 °C, una precipitación media anual de 1834 mm. De acuerdo con la oficina de Epidemiología del Departamento de Salud SEDES-Pando, el 70% de los casos de malaria que se reportaron desde 1999 al 2005 se concentran en los municipios de Nueva Esperanza (Promedio IPA=207,37), El Sena (Promedio IPA=140,71) y Puerto Rico (Promedio IPA=98,86).

Existen pocos trabajos sobre los mosquitos en nuestro país^{3,4,5,6} y estudios puntuales dedicados en la búsqueda de los mosquitos en sí mismo muy pocos en la amazonia boliviana^{7,8,9,10}.

De acuerdo al trabajo de Moscoso¹¹ citado por Gironda¹⁰ se menciona por primera vez como vectores transmisores de la malaria para el territorio boliviano "*An. (Anopheles) pseudopunctipennis* y *An. (Nyssorhynchus) darlingi*" y como posibles vectores "*An. (Nyssorhynchus) albitalarsis* y *An. (Nyssorhynchus) parvus*". *An. pseudopunctipennis* está presente por encima de los 600 a 2.800 m.s.n.m. y dispersos en la mayoría del territorio endémico excepto la amazonia; *An. darlingi* se encuentra en la amazonia y norte de Santa Cruz.

Con el propósito de ampliar el conocimiento sobre la biología de las especies de *Anopheles* presentes en el departamento de Pando, se llevó a cabo un estudio de inventario de especies basados en la identificación taxonómica y su asociación con aspectos de su biología como la abundancia relativa, la actividad de picadura y las características de los sitios de capturas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en por lo menos una vivienda de cada una de las siguientes localidades del departamento de Pando: Teduzara, Ingavi, Humaita, Candelaria, Santa Fe, Remanso,

Nueva Empresa, Gran Chaco, San Francisco, Puerto Pando, Nueva Esperanza, La Gran Cruz, Arca de Israel, Santa Elena, Puerto Rico, Villa Cotoca, El Sena, Naranjal, Conquista, Santa Rosa del Abuná, Cobija, El Sujal, Alto Alegre, 1ro de Mayo, Villa Bella, Empresiña, Bioceánica, Canahan, Nueva Vida, Nueva Esperanza del municipio de Mukden.

Se coordinó con los técnicos del Servicio Departamental de Salud de Pando (SEDES-Pando) del programa de Malaria para la recolección de mosquitos, se rotaron cada hora en los diferentes sitios de las viviendas seleccionadas con el propósito de evitar sesgo en las capturas. Las hembras se colocaron en potes por hora con sus respectivos datos.

Se recolectaron anofelinos atraídos a picar al hombre en el intra y peridomicilio. Se eligió las casas de acuerdo a los casos positivos o donde se han presentado enfermos de malaria en los últimos días, semanas o meses. Se eligió el dormitorio como el lugar de captura intradomicilar, mientras que en el peridomicilio se eligió donde la gente permanece en las primeras horas de la noche antes de dormir. También se recolectaron mosquitos en los corrales del ganado vacuno en dos localidades (Santa Elena y Villa Bella) como cebo animal y por último se utilizó trampa de luz tipo CDC. Las capturas con cebo humano se realizaron durante cuatro horas (de 18:00 a 22:00 horas) y con trampa de luz tipo CDC de 18:00 a 06:00 horas durante los meses de julio y noviembre del 2005 y mayo, noviembre del 2006.

Se inspeccionaron los sitios de cría más cercanos a las viviendas de cada localidad, registrando las características de tamaño aproximado, distancia a la vivienda, exposición a la luz del sol, turbidez, movimiento del agua y tipo de vegetación. Las larvas fueron preservadas en alcohol al 70%, luego en el laboratorio fueron fijadas en Euparal para su posterior identificación. Los adultos fueron montados en alfileres entomológicos con sus respectivos datos de capturas, se identificaron usando claves taxonómicas dicotómicas de Gorhan^{12,13}, Cova García¹⁴, Faran¹⁵ y Rubio-Palis¹⁶. Se analizó el índice de picadura por hombre por hora (IPHH) y proporción de especies.

RESULTADO

Se recolectaron un total de 7.311 mosquitos adultos de *Anopheles*, empleando: 51 horas en intradomicilio, 68 horas en

peridomicilio, 204 horas con trampas de luz tipo CDC y 3 horas con cebo animal. A partir de las hembras recolectadas, *An. (Nyssorhynchus) darlingi* Rootes la más abundante, seguida de *An. (Nyssorhynchus) albitarsis*, *An. (Nyssorhynchus) oswaldoi*, *An. (Anopheles) mediopunctatus*, *An. (Nyssorhynchus) triannulatus*, *An. (Nyssorhynchus) braziliensis*, *An. (Anopheles) shannoni*, *An. (Anopheles) mattogrossensis*, *An. (Anopheles) peryassui*, *An. (Lophopodomys) squamifemur*, *An. (Nyssorhynchus) rangeli*, *An. (Nyssorhynchus) nuñeztovari*, *An. (Nyssorhynchus) strode*. La abundancia relativa de cada una de las especies con los diferentes métodos de captura y la actividad de picadura para cada especie se observa en el cuadro 1.

Cuando se analizaron estas variables para todas las especies en los diferentes horarios y sitios de captura, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, por lo que se consideró para cada especie el valor promedio mayor de actividad de picadura y abundancia relativa. En cuanto a la captura de mosquitos adultos, el 70% corresponde a la tercera salida de campo (mayo del 2006), el 11% a la cuarta salida (noviembre del 2006), el 10% a la segunda salida (noviembre del 2005) y por último tenemos el 9% que corresponde a la primera salida (julio del 2005).

Se inspeccionaron 49 criaderos, correspondiendo el 51% a arroyo, 20% a laguna, 6% a pantano, 6% a rebalse de arroyo, 4% a zanja de préstamo y 2% a terraza aluvial, vertiente naciente, llanura de inundación, cachuela, pozo, huella de movilidad. En larvas se logró capturar 828 especímenes de *Anopheles*, siendo el 60% para *An. albitarsis*, el 11% para *An. darlingi*, 10% a *An. mediopunctatus*, 8% a *An. triannulatus*, 6% a *An. strodeyi*, 2% a *An. shannoni*, *An. nuñeztovari*, *An. peryassui*, *An. rangeli* y *Chagasia sp.*

DISCUSIÓN

El género *Anopheles* comprende un grupo complejo de especies de interés médico y epidemiológico. Los primeros registros de la composición anofelínica en la amazonia boliviana se remontan a los trabajos de Cerqueira³, en la que identifica 10 especies de anofelinos a lo largo del río Tahuamanu y del Abuná, mencionando a las especies *An. albitarsis*, *An. darlingi*, *An. goeldii*, *An. mattogrossensis*, *An. mediopunctatus*, *An. nimbus*, *An. oswaldoi*, *An. peryassui*, *An. shannoni* y *An. triannulatus*. No menciona específicamente las poblaciones de estudio.

Cuadro 1. Abundancia relativa de cada una de las especies según los diferentes métodos, sitios de captura y actividad de picadura para mosquitos *Anopheles* en las 31 localidades del departamento de Pando

ESPECIE	ABUNDANCIA RELATIVA DE PICADURA	NÚMERO DE MOSQUITOS CAPTURADOS POR MÉTODO DE CAPTURA				
		Hora de captura	Intra-domicilio	Peri-domicilio	Trampa de luz CDC	CEBO ANIMAL
<i>Anopheles darlingi</i>	71,67% (5,246)	18:00 - 19:00	633	1297	257	14
		19:00 - 20:00	466	1143		
		20:00 - 21:00	396	446		
		21:00 - 22:00	242	352		
<i>Anopheles albitarsis</i>	24,29% (1,776)	18:00 - 19:00	358	397	6	84
		19:00 - 20:00	182	357		
		20:00 - 21:00	88	162		
		21:00 - 22:00	32	110		
<i>Anopheles oswaldoi</i>	1,20% (88)	18:00 - 19:00	4	4	31	7
		19:00 - 20:00	3	35		
		20:00 - 21:00	4	0		
<i>Anopheles mediopunctatus</i>	0,97% (71)	18:00 - 19:00	1	29	0	0
		19:00 - 20:00	2	37		
		20:00 - 21:00	0	1		
		21:00 - 22:00	1	0		
<i>Anopheles triannulatus</i>	0,47% (34)	18:00 - 19:00	0	3	20	0
		19:00 - 20:00	3	5		
		20:00 - 21:00	0	2		
		21:00 - 22:00	0	1		
<i>Anopheles braziliensis</i>	0,45% (33)	18:00 - 19:00	5	3	2	5
		19:00 - 20:00	5	6		
		20:00 - 21:00	1	3		
		21:00 - 22:00	1	2		
<i>Anopheles shamoni</i>	0,44% (32)	18:00 - 19:00	9	5	4	8
		19:00 - 20:00	1	5		
<i>Anopheles mattogrossensis</i>	0,19% (14)	18:00 - 22:00	0	0	14	0
<i>Anopheles peryassui</i>	0,03% (3)	18:00 - 22:00	0	0	3	0
<i>Anopheles squamifemur</i>	0,04% (3)	18:00 - 22:00	0	0	3	0
<i>Anopheles rangeli</i>	0,03% (2)	19:00 - 20:00	0	1	0	0
		20:00 - 21:00	0	1		
<i>Anopheles nuñeztovari</i>	0,01% (1)	18:00 - 22:00	0	0	1	0
<i>Anopheles strodei</i>	0,01% (1)	18:00 - 19:00	0	1	0	0
<i>Anopheles sp**</i>	0,11% (8)	18:00 - 19:00	0	4	4	0
TOTAL	100%		7311			

** No pudieron ser identificados por encontrarse en mal estado.

En informes de la misión china de entomólogos a cargo de Lien⁷ en Bolivia, identificaron 6 especies de mosquitos en la localidad de Guayaramerin, (zona amazónica de Bolivia), las especies descritas, *An. allopha*, *An. benarrochi*, *An. mattogrossensis*, *An. triannulatus* y *An. darlingi* fueron capturados tanto con cebo humano y cebo animal, siendo *An. darlingi* la más importante entre todas debido a su predominancia antropofílica y hábito exófago-endófago.

Ordóñez y Aviña⁸, después de 17 años, realizó estudios de la entomofauna anofelina en la misma localidad (Guayaramerin) y Riberalta, en la que identifica 9 especies de anofelinos, mencionando a las especies *An. albitarsis*, *An. braziliensis*, *An. benarrochi*, *An. darlingi*, *An. mediopunctatus*, *An. nuñeztovari*, *An. oswaldoi*, *An. rangeli* y *An. triannulatus*. Después Gironda¹⁰ identifica 12 especies de anofelinos en la localidad de Guayaramerin, las especies descritas fueron capturadas por el método cebo humano tanto en el intra como en el peridomicilio y son: *An. albitarsis*, *An. deaneorum*, *An. braziliensis*, *An. triannulatus*, *An. benarrochi*, *An. nuñeztovari*, *An. rangeli*, *An. argyritarsis*, *An. oswaldoi*, *An. lutzii*, *An. peryassui* y *An. darlingi* siendo ésta última especie también la más abundante y teniendo una actividad exofágica.

Moore⁹ en su trabajo de investigación realizado en la localidad de Wames situado a 30 Km. de Riberalta, encuentra 3 especies de *Anopheles*, realizando capturas con cebo humano. Las especies son: *An. allopha*, *An. agyritarsis* y *An. darlingi* siendo también ésta última especie la más abundante. Otro trabajo realizado en las localidades de Riberalta, Guayaramerin (Beni) y Puerto Rico (Pando) por Chávez¹⁷ identifica 12 especies de mosquitos *Anopheles* en total capturados con cebo humano, las especies encontradas en las dos primeras localidades son: *An. darlingi*, *An. nuñeztovari*, *An. albitarsis*, *An. triannulatus*, *An. strodei*, *An. mediopunctatus*, *An. mattogrossensis*, *An. trinkae*, *An. peryassui*, *An. rangeli* y *An. oswaldoi* y en la última localidad identifica a *An. darlingi*, *An. nuñeztovari*, *An. triannulatus*, *An. strodei* y *An. boliviensis*.

La especie más importante durante las cuatro salidas de campo es *Anopheles darlingi* con 71,67% de abundancia relativa, seguida de *An. albitarsis* (24,29%) y *An. oswaldoi* (1,20%) como las más representativas. La proporción de *An. darlingi* relativamente baja comparada a otras regiones amazónicas donde representa desde el 76 a 99% de las colectas del total de mosquitos capturados¹⁸. La especie predominante en otra localidad de la amazonia como Costa Marques, estado de Rondonia - Brasil muestra a *An. darlingi* como la especie preponderante¹⁹; en este trabajo se colectaron 13 especies de anofelinos con cebo humano correspondiendo a *An. darlingi* el 92% de la abundancia relativa. En el trabajo de Tadei y Dutary²⁰ en 15 localidades cubriendo el norte, sur, sudeste, centro y este de la región amazónica del Brasil, afines resultados de abundancia relativa se presentaron con el presente trabajo; algunas localidades eran residenciales, otras alteradas ecológicamente y otras en estado natural, generalizando la especie con mayor abundancia predominante en las capturas fue *An. darlingi* con un 48,6%, seguida de *An. nuñeztovari* (27,8%), *An. albitarsis* (16%), *An. triannulatus* (4,3%), *An. mattogrossensis* (1,2%), *An. braziliensis* (1,1%), *An. mediopunctatus* (0,6%) y *An. peryassui* (0,05%).

El comportamiento de picadura de *Anopheles darlingi* muestra mayor actividad en las horas después del atardecer tanto en el intra y peridomicilio, pero se observó mayor actividad del anofelino en el peridomicilio durante las cuatro horas de capturas en la mayoría de las localidades trabajadas. El pico de actividad ocurre en horas temprano por la noche cuando la gente es activa tanto fuera o dentro de las casas. Las casas casi nunca tienen en las ventanas malla milimétrica y las puertas como ventanas están frecuentemente abiertas para proporcionar una mejor ventilación durante estas horas. En otras áreas, el pico de actividad de picadura de *An. darlingi* varía desde temprano en la noche^{21,22,23,24,25}. Se observó el pico de actividad de 18:00 a 19:00 horas que indica Charlwood²⁶, no se observó un segundo pico de actividad, pero Gironda¹² encuentra variaciones en los picos de comportamiento de picadura por horas en la estación de lluvias en comparación con la estaciones de transición y seca.

El comportamiento de picadura por micro hábitat (endofagia vs. exofagia) varía en la especie *Anopheles darlingi* en las diferentes localidades. El anofelino fue más frecuentemente colectado en el peri domicilio, clasificándolo como exofágico. *Anopheles albitarsis* tiene un comportamiento exofágico, aunque fue colectado en el intradomicilio, se sabe que puede alimentarse en el peri e intra domicilio en proporciones casi iguales²⁷ como se observó en la localidad de Santa Elena. La posibilidad de encontrar más especies basadas en las capturas de cebo humano, trampa de luz tipo CDC y cebo animal es mayor en la amazonia boliviana que en otras regiones del país. Esto permitirá ampliar la lista de las 21 especies mencionadas en el cuadro 1, ya que la especie *An. squamifemur* nuevo registro para el departamento de Pando y un nuevo registro para el país.

Las especies *An. goeldii*, *An. lutzii* identificado por Cerqueira³; *An. deaneorum*, identificado por Gironda¹⁰; y *An. trinkae*, *An. boliviensis*, identificado por Chávez¹⁷, fueron encontrados solamente una vez en la amazonia boliviana. Estas especies deben ser verificadas para no dejar duda alguna en la entomofauna anofelina, un ejemplo es la especie *An. nimbus* que fue encontrado por primera vez por Cerqueira en el Manuripi y Abuná (no menciona la localidad específica) en el año 1943, sin que se hubiese colectado nunca antes esta especie hasta ahora en la localidad de Santa Fe, provincia Madre de Dios.

Se encontró 15 especies diferentes de anofelinos en las 31 localidades del departamento de Pando, de las cuales 9 especies fueron capturadas con cebo humano, 10 especies con trampa de luz tipo CDC, y con cebo animal 5 especies. También fueron identificadas 12 especies de larvas anofelinas.

Anopheles darlingi es la especie más abundante, y *Anopheles albitarsis* es la segunda especie importante. La mayor abundancia y biodiversidad de anofelinos se encontró en la comunidad de Nueva Esperanza y el Arca de Israel.

Anopheles darlingi y *Anopheles albitarsis* se encuentra distribuido en todo el departamento de Pando, mientras que *Anopheles squamifemur*, *Anopheles nimbus*, *Anopheles numeztovarij* y *Chagasia* sp, se restringen en su mayoría mas a la zona donde todavía el bosque no es intervenido por el hombre. (esto se da más en relación a las características y tipo de criadero donde fueron capturados, también al entorno que lo rodea).

La mayor actividad de picadura se dio en las comunidades de Naranjal y Villa Cotoca de *Anopheles darlingi* y *Anopheles mediopunctatus*, se da claramente en el peridomicilio, por lo que se los toma como exofágica. La actividad de *Anopheles albitarsis* es más equilibrada pero con tendencia a endofágica. *Anopheles darlingi* tiene su principal actividad de picadura entre las 18:00 a 19:00 que luego va en descenso.

AGRADECIMIENTO

A todo el personal del SEDES - PANDO por su invaluable apoyo en las actividades de campo. Al Programa Nacional de Malaria del Ministerio de Salud y Deportes, Instituto Nacional de Laboratorio de Salud (INLASA), Iniciativa Amazónica de la Malaria de Pando (IAM-PANDO), Dres. Arletta Añez, Denis Navarro, Abraham Matías Arnés, Malena Laura Gutiérrez. Lic. René Mollinedo Llave, Moisés Atue y al Centro Nacional de enfermedades Tropicales (CENETROP) Dra. Zaira Barja Simon.

REFERENCIAS

1. Navarro G. Maldonado M. Geografía ecológica de Bolivia. Editorial Centro de ecología Simón I. Patiño. Cochabamba - Bolivia 2002. Pág. 52-65.
2. ZONIZIG, MDSMA, Prefectura Pando, Zonificación Agroecológica y Socioeconómica y perfil ambiental del departamento de Pando, Proyecto ZONIZIG, La Paz-Bolivia 1997.
3. Cerqueira, N. Lista dos mosquito da Bolivia. Memorias del Inst. Oswaldo Cruz. 1943.
4. Prosen A. Culicidae de Bolivia, Instituto Medicina Regional. Buenos Aires- Argentina. 1963
5. Lien J. Investigaciones Entomológicas Realizadas durante el periodo de diciembre 1981 a julio 1983, Ministerio de Salud. Bolivia; 1984,14(41): 29-32 p.
6. Peyton E. L, Donald R, Francisco P, Vargas, R., Fanor Balderrama. Mosquito collections from a remote unstudied area of southeastern Bolivia. Mosquito Systematics, 1983, 15 (2).

7. Lien J., La situación actual de los vectores de malaria en Bolivia, Ministerio de Salud. Bolivia; 1985, 27(43): 4-103 p.
8. Ordóñez-González J. Aviña A. Estudio entomológico en Guayaramerín y Riberalta provincia Vaca Diez, departamento del Beni. Consultoría para el proyecto del PSE: "Social marketing of insecticide treated materials in Bolivia" 2001. pp. 77
9. Moore, S. J, Lenglet, A. and Hill, N. Field evaluation of three plan-based insect repellents against malaria vectors in Vaca Diez province, the Bolivian Amazon. *Journal of the American Mosq. Control Assoc.* 2002, 18(2); 107-1
10. Gironde W. Dinámica poblacional de Anopheles (Diptera: Culicidae) durante seis meses en Guayaramerín (Beni, Bolivia). 2002. Tesis USAID. La Paz - Bolivia.
11. Moscoso C., Bolivia elimina su malaria, Ministerio de Salud Pública, Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria, Bolivia: 1963, pp. 113.
12. Gorham J.R., C.J. Stojanovich and H.G. Scout, Clave ilustrada para los mosquitos anofelinos de Sudamérica Oriental. CDC, Atlanta, Georgia. 1967.
13. Gorham J.R., C.J. Stojanovich and H.G. Scout, Clave ilustrada para los mosquitos anofelinos de Sudamérica Occidental. *Mosquito Systematics* 1973. Vol. 5 (2).
14. Cova, G. Claves graficas para la clasificación de anofelinos de Venezuela. Dirección de malariología y saneamiento ambiental. Ministerio de sanidad y asistencia social. Maracay, Aragua, Venezuela. 1977.
15. Faran M. E., Linthicum K. J. A. handbook of the amazonian species of Anopheles (Nyssorhynchus) (Diptera: Culicidae). *Mosquito Systematics* 1981. 13 (1): 1-81
16. Rubio-Palis Y. Situación actual de la taxonomía de la Subfamilia Anophelinae (Diptera: Culicidae) en Venezuela. *Boletín de Malariología y salud Ambiental.* 2005. Vol. XLV. 10 pp.
17. Chávez, T. Informe final de Consultoría. Consultoría en entomología medica para "Socios para el desarrollo"- USAID. Bolivia. 2006. pag. 45
18. Lourenço-de-Oliveira R., R. Guimarães, M. Arle, T. da Silva, M. Castro, M. Motta, L. Deane, Anopheline species, some of their habits and relation to malaria endemic areas of Rondônia State, Amazon region of Brazil, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1989., 84 (4): 501-514.
19. Klein T. y J. Lima, Seasonal distribution and biting patterns of Anopheles mosquitoes in Costa Marques, Rondônia, Brazil, *Journal of the American Mosquito Control Association* 1990. 6 (4): 700-707.
20. Tadei W. y B. Dutary, Malaria vectors in the Brazilian Amazon: Anopheles of the subgenus Nyssorhynchus (1), *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 2000. 42 (2): 97-94.
21. Deane L., O. Causey, M. Deane, Notas sobre a distribuição e a biologia dos anofelinos das regiões Nordeste e Amazônica do Brasil, *Rev. Serv. Espec. Saúde Publica (Rio de J.)* 1948,1: 827-965.
22. Elliott R., The influence of vector behavior on malaria transmission, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1972. 21: 755-763.
23. Charlwood J. y J. Hayes, Variações geográficas no ciclo de picada do Anopheles darlingi Root no Brasil, *Acta Amazônica* 1978. 8: 601-603.
24. Roberts D., W. Alecrim, A. Tavares, M. Radke. The house-frequenting, host-seeking and resting behavior of Anopheles darlingi in Southeastern Amazonas, Brasil, *J. Amer. Mosq. Control Assoc.* 1987. 3: 433-441 pp.
25. Rozendaal J., Observations on the biology and behavior of anophelines in the Suriname rain forest with special reference to Anopheles darlingi Root, *Cah. ORSTOM, Ser. Entomol. Med. Parasitol.* 1987, 25: 33-43.
26. Charlwood J., Studies on the age-composition of samples of An. darlingi in Brazil, *Bull. Ent. Res.* 1979, 69: 337-342.
27. Chadee D., Indoor and outdoor host-seeking rhythms of Anopheles albiparvus (Diptera: Culicidae) in Trinidad, West Indies, *J. Med. Entomol.* 1992, 29 (3): 567-569.

Infestación de los cementerios de Santa Cruz de la Sierra por los mosquitos vectores del dengue

Zaira Barja-Simon¹, Gilbert Le Goff², Roman Callata¹, Annie Walter², Philippe Bremond²

¹Laboratorio de Entomología, Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP, Bolivia), ²Institut de Recherche pour le Développement (IRD)

RESUMEN

Los espacios extra-domiciliarios pueden ser importantes en la transmisión del dengue por su vector, un mosquito del género *Aedes*. En la ciudad de Santa Cruz de la Sierra se realizó durante el mes de noviembre del 2006 una encuesta entomológica en los principales cementerios, según su tipo (privado, público, mixto, clandestino). Los resultados mostraron varios niveles de infestación por *Ae. aegypti* en los criaderos cercanos a las tumbas, especialmente floreros y botellas. La educación de la población para un buen mantenimiento de las tumbas podría complementar a la lucha anti-vectorial ya conducida por los servicios de salud.

INTRODUCCIÓN

El dengue, enfermedad vírica actualmente en extensión en el mundo, es transmitida en Bolivia por el mosquito *Aedes aegypti*. Las hembras de estos vectores ponen sus huevos mayoritariamente en recipientes artificiales de varios tamaños y tipos (turriles, botellas, llantas, envases, maceteros, floreros), producidos en cantidad cada vez más abundante por las actividades humanas. Estos criaderos se encuentran en los peri-domicilios privados, así mismo en los sitios no residenciales tal como las escuelas, las zonas comerciales, las estaciones de autobús, los hoteles y los cementerios¹. Entre estos sitios, los cementerios son una zona ecológica particular de la ciudad². Los cementerios antiguos están localizados en zonas residenciales, gracias al desarrollo de la ciudad, y albergan floreros y otras decoraciones de las tumbas en las cuales las larvas de mosquitos pueden desarrollarse. Pero el nivel de infestación de los cementerios³ es muy variable respecto a su localización, su estructura, la densidad de su vegetación y otras características como el tipo de manejo (público o privado).

En la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, donde el dengue se desarrolla desde los años 1980, los cementerios municipales son regularmente visitados por los grupos a cargo de la lucha

anti-vectorial, del SEDES (Servicio Departamental de Salud) y de la Alcaldía. En particular, el SEDES efectúa cada año, antes del Día de Todos los Santos, una eliminación de los criaderos. Este estudio tiene por objetivo observar los niveles de infestación en algunos cementerios, después de estas operaciones de control y al principio de la temporada de lluvia, que comienza en noviembre.

MÉTODOS

En la ciudad de Santa Cruz se encuentran 12 cementerios municipales, 4 cementerios privados o mixtos (con recursos privados y públicos) y varios cementerios clandestinos en los cuales 4 fueron localizados. Del 22 de noviembre al 12 de diciembre del 2006, 8 cementerios fueron visitados, privados: "Las Misiones" (ubicado en la Unidad Vecinal (UV) 210); mixtos: "Jardín de los Recuerdos" (UV69); "Barrio del Oriente" (UV139); municipales: "Pampa de la Cruz" (UV86); "La Cuchilla" (UV108); clandestinos: "Berea" (UV137); "Urkupiña" (UV161); "Liborio" (UV250).

Para cada cementerio se registró el tipo de ubicación (en zona residencial, comercial, poca poblada), el tipo de arquitectura (abierto o cerrado), la extensión, los números de tumbas, grifos, turriles, llantas, floreros afuera, la presencia de basura, el tipo de administración, números de visitas y entierros diarios, el mantenimiento y la presencia de mosquitos registrados por el administrador.

En cada cementerio se visitó al azar una veintena de tumbas (entre 16 y 28), situadas en sectores diferentes. Se describió cada tumba según un formulario estandarizado: tipo, forma, mantenimiento, exposición a la luz, distancia a las otras tumbas. Se observó el número de recipientes con agua y se anotó el tipo de cada uno. Se describieron los recipientes infestados (tipo, uso, localización, volumen de agua). Larvas y pupas de *Aedes* y *Culex* se recolectaron y se contaron.

RESULTADOS

Los cementerios privados y mixtos, en antigüedad de 10-12 años, tienen una extensión grande, reciben 20 visitantes cada día, y el mantenimiento es diario o semanal con una lucha anti-vectorial regular. "Barrio del Oriente" es la excepción, con un mantenimiento semanal y aparentemente sin lucha contra los vectores. Estos cementerios son cerrados y algunas partes de "Jardín de los Recuerdos" tienen árboles y vegetación. En "Las Misiones" y en "Barrio del Oriente", la cobertura vegetal es más abierta y las tumbas son más expuestas a las variaciones del clima.

Los cementerios públicos, con más de 10 años de existencia, tienen una extensión alta, reciben 20 visitantes o más cada día y son establecidos en zonas comerciales. El mantenimiento es casi diario y la lucha contra los vectores es regular. "Pampa de la Cruz" es abierto pero "La Cuchilla" es cerrado con muros altos.

Ambos tienen árboles entre las tumbas y una cobertura vegetal más o menos abierta.

Los cementerios clandestinos tienen una extensión baja y reciben pocos visitantes diarios. Ellos están establecidos en zonas con pocas personas. El mantenimiento es raro. "Liborio" es bien cerrado con muros altos y los otros son abiertos. La vegetación es densa en "Berea".

Las tumbas son de varios tipos descritos por Venazzi². Las tumbas subterráneas para varios ataúdes son el único tipo que se observa en "Las Misiones", ellas se presentan con pasto. Las tumbas individuales en tierra o con una cobertura de cemento se observan en todos los otros cementerios. Los nichos al aire libre, sin o con lápida, se presentan como un muro de tumbas. El mausoleo, sin o con jardín, es la estructura más grande. Se presenta como un cuarto cerrado en el cual hay varios ataúdes de la misma familia. Son bien decorados con plantas y flores. Se observan principalmente en "La Cuchilla" y "Jardín de Recuerdos".

Cuadro 1. Caracterización de los cementerios visitados

NOMBRE	TIPO DE ADMINISTRACIÓN	Extensión m ²	Antigüedad (años)	Ubicación	Estado	Habitantes		Mantenimiento		Entierros / día	Lucha vector
						Trabajadores	Visitas	Frecuencia	Recursos		
Las Misiones	Privado	133.504	10	Poca/Viv.	Cerrado	11	20	Diaria	Empresa	20	Mantenimiento
Jardín de Recuerdos	Mixto	91.000	10	Residenc.	Cerrado	13	20	Diaria	Empresa	8	Fumigación Destrucción
Barrio del oriente	Mixto	35.000	12	Comercial	Cerrado	12	20	Semanal	Junta, vecinal, Alcaldía	15	Nada
Pampa de la Cruz	Público	6.000	30	Comercial	Abierto	8	10	Diaria	Alcaldía	8	Fumigación Destrucción
La Cuchilla	Público	135.923	Sin datos	Comercial	Cerrado	24	100	Diaria	Alcaldía	4	Destrucción
Berea	Clandestino	5.000	20	Comercial	Abierto	0	1	No	No	4	Nada
Liborio	Clandestino	2.000	Sin datos	Poca/Viv.	Cerrado	0	2	ocasión	Dueño	1	Nada
Urkupíña	Clandestino	10.000	12	Poca/Viv.	Abierto	0	2	ocasión	Junta vecinal	20	Nada

Caracterización de los criaderos

Se observó un total de 294 recipientes con agua durante la encuesta. La mayoría de ellos son floreros (55%), generalmente en vidrio (31%), a veces (24%) en plástico, cerámica o aluminio. Vienen a continuación las botellas de plástico cortadas (27%), las latas (9%), las botellas en vidrio (5%) y los otros recipientes (4%).

Cuadro 2. Porcentaje de recipientes con agua en los cementerios visitados

Tipo de cementerio	Botella cortada*	Botella Vidrio	Florero vidrio	Otro Florero	Lata*
Municipal	33,3	46,7	39,6	35,7	3,6
Mixto	19,2	0,0	40,7	47,1	25,0
Clandestino	47,4	53,3	19,8	17,1	71,4
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

*(P<0,0001)

Infestación de los cementerios por los mosquitos

Los mosquitos del género *Culex* se observaron, en todos los cementerios, salvo "Las Misiones", "La Cuchilla" y "Urkupiña". El nivel de infestación por *Ae. aegypti* está dado en el cuadro 3.

El mantenimiento de las tumbas por las familias se evalúa de acuerdo a su aspecto exterior. Nuestra muestra incluye 35% de tumbas abandonadas, 45% bien mantenidas y 20% poco mantenidas. No hay diferencia significativa entre el tipo de tumba y su mantenimiento aparente ($P > 0,05$) y el nivel de infestación por *Ae. aegypti* ($P > 0,05$). La infestación es mayor en las tumbas que no tienen mantenimiento. ($P < 0,05$).

Cuadro 3. Cementerios visitados en Santa Cruz; tumbas con recipientes con agua infestados por *Aedes aegypti*

NOMBRE DEL CEMENTERIO	TUMBAS						RECIPIENTES CON AGUA					
	Total	N° visita	Recipiente con agua		Infestados		Observados		Infestados		Con pupas	
			N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Las Misiones	2400	16	16	100,0	0	0,0	29	1,81	0	0,0	0	0,0
Jardin de Recuerd.	2000	22	18	81,8	8	36,4	30	1,36	11	36,7	9	81,8
Barrio del oriente	1000	24	16	66,7	10	41,7	35	1,46	13	37,1	8	61,5
Pampa de la Cruz	400	28	8	28,6	5	17,9	34	1,21	8	23,5	5	71,4
La Cuchilla	1600	22	16	72,7	1	4,5	63	2,86	1	1,6	1	100,0
Berea	200	24	18	75,0	10	41,7	44	1,83	12	27,3	6	46,2
Liborio	100	21	18	85,7	8	38,1	47	2,24	8	17,0	5	62,5
Urkupiña	400	20	9	45,0	1	5,0	12	0,60	1	8,3	0	0,0
TOTAL	8100	177	119	67,2	43	24,3	294	1,66	54	18,4	34	63,0

Tipos de criaderos positivos y fases de *Ae. aegypti*

Entre los 294 recipientes observados, 18,4% estaban infestados por *Ae. aegypti*. Los porcentajes de infestación para cada tipo se dan en el cuadro 4.

Cuadro 5. Número de larvas y pupas por recipiente infestado de acuerdo al tipo de criadero

Tipo de criadero	No.	L1	L2	L3	L4	Pupa
Balde	1	0,0	0,0	13,0	0,0	0,0
Botella cortada	16	0,0	6,3	4,7	11,1	9,6
Botella vidrio	1	0,0	0,0	5,0	24,0	0,0
Florero aluminio	3	2,3	0,0	2,7	31,7	10,3
Florero cerámica	2	0,0	0,0	24,5	116,5	0,0
Florero plástico	10	0,0	0,1	0,9	9,8	1,4
Florero vidrio	17	2,9	11,4	6,7	20,9	6,8
Lata	3	0,0	0,0	0,0	3,3	1,3
Otro	1	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0
Total	54	1,1	5,5	5,1	18,7	5,9

Cuadro 4. Infestación por *Ae. aegypti* de acuerdo al tipo de criadero

Tipo de criadero	Número	% / <i>Ae. aegypti</i>
Balde	4	0
Botella cortada	78	20,51
Botella vidrio	15	0,00
Florero aluminio	22	4,55
Florero cerámica	16	12,50
Florero plástico	32	31,25
Florero vidrio	91	18,68
Lata	28	10,71
Otro	8	12,50
Total	294	18,40

El porcentaje de infestación por *Ae. aegypti* es más elevado (no significativamente, $P > 0,05$) para los floreros de plástico y las botellas cortadas.

Recolectamos 57 larvas de fase L1, 295 L2, 279 L3, 1.044 L4 y 322 pupas de *Aedes aegypti*

Después del florero de aluminio, los criaderos más infestados con pupas son la botella cortada y el florero de vidrio.

CONCLUSIONES

Este primer estudio en los criaderos potenciales de los cementerios de Santa Cruz confirma la presencia de *Ae. aegypti* (Índice recipientes = 18,4%). Los tipos de infestación medios son menos elevados que aquéllos que se observaron en Trujillo en Venezuela (Índice recipiente = 46,9%)⁴ y más elevados que aquéllos de Buenos Aires (5,5%)³.

Este trabajo muestra que la infestación entre los cementerios es variable (0% a 37,1% de los criaderos) informan también de variaciones del nivel de infestación que va del 0% al 25% de los criaderos en Buenos Aires³. En Santa Cruz, la investigación, específica, se hizo al principio de la temporada de lluvia y después de la limpieza de los cementerios para el "Día de Todos Santos". A pesar de las medidas de control (mantenimiento periódico y operaciones de las instituciones departamental o municipal), se observan niveles de infestación relativamente altos. La gestión multi-institucional de algunos cementerios, por otra parte mal conocida, parece frenar la eficacia de la vigilancia entomológica. Esto sugiere que la lucha anti vectorial no pueda ser eficaz sin una buena organización institucional, cuales fueran los protocolos y productos empleados.

El nivel de infestación de las tumbas por *Ae. aegyptino* parece depender de su tipo sino más bien de su mantenimiento. Las tumbas más infestadas son las tumbas activas insuficientemente visitadas, sobre las cuales no se cambia regularmente el agua de los recipientes. En este caso la utilización de arena y la educación de la población pueden ser eficaces.

El tipo principal de criadero en los cementerios municipales y mixtos es el florero. En los cementerios clandestinos se infestan más las botellas de plásticos cortadas, que son las más numerosas también. Se encuentra, en estos dos tipos de criaderos (floreros en vidrio y botellas de plástico cortadas) un gran número de pupas. Fuera de los cementerios, la botella cortada aparece como una morada temporal cuya agua se evapora rápidamente. Es posible que, en los cementerios, el método de relleno de las botellas cortadas mantenga el criadero. En efecto, es probable que el agua se aporte a partir de un grifo público y que la botella se llena de nuevo sin que el agua residual esté vaciada. Una vez más, la educación de la población es necesaria.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue realizado por el equipo del programa EPI dengue (coordinador J.P. Hervé) con un financiamiento de la Agencia Nacional de la Investigación, Francia y del IRD. Los datos se han colectado por los técnicos del CENETROP. Agradecemos a los administradores de los cementerios y al SEDES por su ayuda.

REFERENCIAS

1. Morrison Ac, Sihuíncha M, Stancil Jd, Zamora E, Astete H, Olson Jg, Vidal-ore C, Scott T W, - *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) production from non-residential sites in the Amazonian city of Iquitos, Peru. *Ann Trop Med Parasitol* 100 2006; (Suppl 1): S73-S86
2. Vezzani D, - Review: artificial container-breeding mosquitoes and cemeteries: a perfect match. *Trop Med Int Health*; 2007 12(2) : 299-313
3. Vezzani D, Velazquez Sm, Soto S, Schweigmann N, - Environmental characteristics of the cemeteries of Buenos Aires city (Argentina) and infestation levels of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 2001 96: 467-471
4. Abe M, Mccall P, Lenhart A, Villegas E, Kroeger A, The Buen Pastor cemetery in Trujillo, Venezuela: measuring dengue vector output from a public area. *Trop Med Int Health*; 2005 10(6): 597-603

Caracterización fenotípica de las especies del género *Malassezia* aisladas de pacientes con pitiriasis versicolor en Santa Cruz - Bolivia

Estela Tango¹, Jorge Vargas²

¹Laboratorio Renacer, ²Cenetrop Santa Cruz - Bolivia

Resumen

La pitiriasis versicolor es una micosis superficial causada por diferentes especies del género *Malassezia*, su distribución geográfica es cosmopolita, en Bolivia es mas frecuente en las zonas tropicales. En la actualidad el género *Malassezia* comprende 11 especies, el papel de las nuevas especies en la etiología de la pitiriasis versicolor es desconocido. En Bolivia no existen estudios ni datos que puedan orientar sobre la epidemiología de las micosis y no se identifican las especies de *Malassezia*. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia y caracterización fenotípica por métodos bioquímicos de las especies de *Malassezia* en pacientes con pitiriasis versicolor en el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales, desde octubre 2005 a marzo 2006. Se analizaron muestras de 216 pacientes. Se identificó *Malassezia sympodialis* en 40,22% (72); *M. globosa* 29,05% (52); *M. furfur* y *M. obtusa* 5,59%; *M. restricta* 3,35% y *M. slooffiae* 2,23%, seis de las 11 especies del género *Malassezia*, en 154 cultivos se aisló una sola especie y en 25 cultivos dos especies. Es importante señalar que para aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de laboratorio se debe realizar rutinariamente examen directo y cultivo.

INTRODUCCIÓN

La pitiriasis versicolor (PV) llamada también tiña versicolor es una micosis superficial causada por diferentes especies del género *Malassezia*, clínicamente presenta máculas de diferente tamaño hiperocrómicas y/o hipocrómicas cubiertas de finas escamas con localización preferencial en tórax, brazos, cuello y cara, provocan prurito variable, su distribución geográfica es cosmopolita, representa el 5 % de las micosis en general y 20 % de las superficiales, la prevalencia en climas cálidos llega hasta el 50 %. Es mas frecuente en verano, afecta ambos sexos con ligero predominio en mujeres, puede afectar cualquier edad con mayor frecuencia en el grupo etáreo de 20 a 30 años, se la observa en todas las razas y niveles socioeconómicos, no se ha demostrado contagio interhumano¹.

Bolivia tiene una vasta región tropical y subtropical (aproximadamente 65% del territorio), reportes clínicos aislados no publicados señalan que la frecuencia de PV es elevada, especialmente en verano y épocas húmedas, sin embargo, no existen estadísticas oficiales debido a que las micosis no son de denuncia obligatoria.

Las especies del género *Malassezia* son organismos levaduriformes que han ido adquiriendo una importancia considerable por su asociación a procesos patológicos como agentes de micosis superficiales (pitiriasis versicolor, blefaritis) de otras patologías cutáneas (dermatitis seborreica, foliculitis) y de infecciones sistémicas principalmente en personas inmunodeprimidas y neonatos prematuros; hoy están consideradas entre los patógenos oportunistas emergentes, forman parte de la microbiota normal de la piel tanto en el ser humano como en animales, pero se comportan como oportunistas si encuentran alteraciones de la piel así como un microclima adecuado para su desarrollo, son varios los factores exógenos y endógenos que influyen en su desarrollo, los mas importantes son: temperatura y humedad altas, piel grasa, tratamiento con corticoides e inmunodeficiencias^{2,3}.

Con nuevos estudios y avances de Biología Molecular, día a día se descubren nuevas especies de *Malassezia*, hasta el presente se han descrito once especies que tienen diferente prevalencia en la pitiriasis versicolor².

En Bolivia en general y en la región oriental en particular no existen estudios ni datos que puedan orientar sobre la epidemiología de las micosis, no se realizan rutinariamente pruebas de identificación de las especies de género *Malassezia* ni mediante técnicas bioquímicas ni a través de la biología molecular, por lo tanto, no se sabe que especies son las causantes de la pitiriasis versicolor.

Por esto se plantea la necesidad de encontrar técnicas por métodos bioquímicos viables y accesibles en nuestro país que determinen las diferentes especies de *Malassezia* y al mismo

tiempo la prevalencia en Santa Cruz y por ende en el oriente boliviano.

El presente estudio fue realizado con el objetivo de determinar la prevalencia y caracterización fenotípica por métodos bioquímicos de las especies de *Malassezia* en pacientes con pitiriasis versicolor que acuden a la Unidad de Atención Médica del Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP), en Santa Cruz de la Sierra durante el periodo octubre 2005 a marzo 2006.

MATERIAL Y MÉTODOS

El universo de trabajo fueron 216 pacientes con diagnóstico clínico de pitiriasis versicolor seleccionados de la consulta médica externa del CENETROP, los datos generales y clínicos fueron recolectados en fichas individuales donde se registraba la edad, sexo, procedencia y el aspecto, color y localización de las lesiones.

De la superficie de las lesiones se tomaron con la ayuda de hojas de bisturí estériles, muestras clínicas (escamas) con las que se realizó un examen directo microscópico empleando una solución acuosa de hidróxido de potasio al 30%, posteriormente fueron sembradas en la superficie del medio de Dixon modificado, cuya fórmula es: extracto de malta 3,6 g, peptona 0,6 g, bilis de buey 2 g, tween 40 1 g, glicerol 0,2 g, ácido oleico 0,2 g, cicloheximide 0,05 g, cloranfenicol 0,05 g, agar 1,2 g, agua destilada c.s.p. 100 ml. Los cultivos fueron incubados a 32 °C y se efectuaron lecturas a los 7, 14 y 21 días.

Los cultivos positivos fueron identificados en base a los siguientes criterios bioquímicos y fisiológicos: capacidad de crecer en ausencia de lípidos, producción de la enzima catalasa, capacidad de asimilar diferentes tipos de tween (20, 40, 60, 80), hidrólisis de la esculina y crecimiento a diferentes temperaturas (37 °C, 40 °C). El esquema de identificación de las especies fue realizado siguiendo las recomendaciones de los trabajos de Guillot y Mayer^{4,5}.

La producción de la enzima catalasa se determinó aplicando una gota de agua oxigenada de 10 volúmenes en una preparación extemporánea del cultivo en un portaobjetos, el resultado es positivo (+) si se forman burbujas de gas.

La determinación de la asimilación de los diferentes tween se realizó de la siguiente manera; a 16 mL de Sabouraud dextrosa agar licuado, cuya fórmula es: digestivo pancreático de caseína

5 g, peptona de tejido digestivo 5 g, dextrosa 40 g, agar 15 g, se añade 1 mL de una suspensión de la levadura en estudio, la mezcla se vacía en una caja de Petri de 9 cm de diámetro, una vez solidificado el medio se realizaron 4 orificios de 2 mm de diámetro y se inocularon 5 µL de los cuatro tween estudiados, la incubación fue a 32 °C por una semana, la lectura se realizó con lupa para ver las zonas de desarrollo o inhibición.

El desdoblamiento de la esculina (hidrólisis) se determinó sembrando las levaduras en estudio sobre el medio bilis esculina, cuya fórmula es: extracto de carne 3 g, peptona 5 g, sales biliares 40 g, citrato férrico 0,5 g, esculina 1 g, agar 15 g, agua destilada 1.000 mL. La reacción positiva corresponde al viraje del medio a color negro por el desdoblamiento de la esculina en esculetina y glucosa.

RESULTADOS

De los pacientes estudiados 115 son femeninos (53,2%) y 101 masculinos (46,6%).

La ubicación de las lesiones fue mayoritaria en brazos y antebrazos en 36,11% (78) pacientes, 25% (54) pacientes con lesiones en la cara, con menor frecuencia se ubican en cara ventral de tórax 10,65% (23), piernas 9,72% (21), 9,26% (20) en dorso de tórax y cuello (20).

El examen directo con KOH al 30% fue positivo en 178 muestras (82,4%) y negativo en 38 (17,6%).

El cultivo en el medio de Dixon modificado fue positivo en 179 muestras (82,8%) y negativo en 37 (17,2%). En 154 cultivos creció una sola especie de *Malassezia* y en 25 cultivos crecieron 2 especies, dando un total de 204 cepas aisladas.

Mediante las pruebas bioquímicas y fisiológicas se identificaron las siguientes especies: *Malassezia sympodialis* sola en 72 cultivos y asociada con *M. globosa* en 19, *M. furfury* en 3 y con *M. slooffiae* en una, en segundo lugar se ubica *Malassezia globosa* con 52 aislamientos solos y asociada con *M. sympodialis* en 19 veces, con *M. furfury* *M. slooffiae* una vez con cada especie, luego se ubican *Malassezia furfury* *M. obtusa* con 10 aislamientos cada una, finalmente *Malassezia restricta* con 6 y *M. slooffiae* con 4 (cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de especies de *Malassezia* aisladas de pacientes con pitiriasis versicolor.

Especie	Frecuencia	Porcentaje
<i>M. sympodialis</i>	72	40,22%
<i>M. globosa</i>	52	29,05%
<i>M. furfur</i>	10	5,59%
<i>M. obtusa</i>	10	5,59%
<i>M. restricta</i>	6	3,35%
<i>M. slooffiae</i>	4	2,23%
<i>M. symp-glob.</i>	19	10,61%
<i>M. symp-furfur</i>	3	1,68%
<i>M. symp-sloof</i>	1	0,56%
<i>M. glob-furfur</i>	1	0,56%
<i>M. glob-sloof</i>	1	0,56%
TOTAL	179	100,0%

Cuadro 2. Distribución de pacientes con pitiriasis versicolor, por grupo etéreo

Grupos etéreos	Frecuencia	Porcentaje
<1	2	0,93 %
>1 - 10	18	8,33 %
>11 - 20	61	28,24 %
>21 - 40	92	42,59 %
>41 - 60	39	18,05 %
>61	4	1,86 %
TOTAL	216	100,0 %

DISCUSIÓN

El examen directo confirmó la sospecha clínica de pitiriasis versicolor en el 82,4% de los pacientes, porcentaje comparable con otro estudio similar realizado en el servicio de dermatología del hospital Carlos Haya de Málaga España donde Crespo y colaboradores encuentran el 64% de positividad⁶.

En el cultivo de las muestras sobre el medio de Dixon modificado, se obtuvo crecimiento en el 82,8%, este resultado es casi similar con el obtenido por Tarazooie y colaboradores en el estudio realizado en la Universidad de Teherán el año 2004⁷, con una positividad de 79,8%.

Más de una especie puede aislarse de una muestra, es así que en nuestro estudio, en el 86% de las muestras cultivadas creció una sola especie y en el 14% crecieron dos especies asociadas, este último valor es considerado alto porque se está constatando que dos especies distintas de *Malassezia* pueden provocar la pitiriasis versicolor independientemente de las características clínicas de las lesiones.

Es importante señalar que algunas muestras negativas al examen directo presentaron cultivo positivo y viceversa, muestras positivas al examen directo fueron negativas en el cultivo, cuando

solo se realiza el examen directo con KOH al 30% existe un porcentaje de muestras falso positivas, por el contrario cuando solo se utiliza el cultivo como prueba diagnóstica existe un porcentaje similar de muestras falso negativas, este hecho orienta a realizar las 2 pruebas diagnósticas a todas las muestras para conseguir un mejor rendimiento de la positividad.

Seis especies de *Malassezia* fueron identificadas satisfactoriamente mediante las pruebas fisiológicas y bioquímicas empleadas en el estudio, encontramos a *Malassezia sympodialis* como el principal agente etiológico de la PV en Santa Cruz con un porcentaje de 40,22% aislamientos solos y asociada a *M. globosa* en un 10% y a *M. furfur* en un 1,68%. *Malassezia globosa* ocupa el segundo lugar en frecuencia, se la aisló sola en el 29% y asociada a *M. sympodialis* en un 10% y con porcentajes muy bajos a *M. furfur*, *M. slooffiae*, el tercer lugar lo comparten *Malassezia furfur*, *M. obtusa* con 10 aislamientos cada una. No se determinaron en nuestro estudio cepas de *Malassezia dermatitis*, *M. japonica*, *M. nanay*, *M. yematoensis*, porque estas especies fueron descritas en los últimos años gracias a los avances de la biología molecular y aun no se conoce con detalle su respuesta a las pruebas fisiológicas y bioquímicas empleadas, las mismas se encuentran todavía en desarrollo.

Nuestros resultados coinciden con algunos estudios epidemiológicos sobre la afección realizados en la India, Argentina y Canadá^{8,9,10} donde revelan un predominio de *Malassezia sympodialis* con valores superiores al 50%, con valores menores se encuentran *M. globosa* y *M. furfur*. Por el contrario otros estudios en España, Japón, Chile y Venezuela indican a *M. globosa* como el principal agente etiológico de esta patología, con porcentajes bajos de las otras especies, la variación de la prevalencia podría estar relacionada con la distribución geográfica donde juegan un rol importante variaciones en el clima, altitud, costumbres de la población, etc.^{11,12,13,14}.

El análisis de la variable edad nos muestra un predominio de casos de pitiriasis versicolor en el grupo etéreo de 21 a 40 años con un 42,6% esto coincide con la etapa de mayor actividad de las glándulas sebáceas y con el grupo de mayor actividad laboral, lo que condiciona en consideración del clima subtropical de Santa Cruz, más sudoración, baños frecuentes, mayor humedad de la piel, factores que favorecen el desarrollo de las especies de *Malassezia*. Comparativamente nuestros resultados coinciden con dos estudios realizados en Sudamérica, donde encuentran el grupo etéreo de 21 a 40 años como el más frecuente, aunque con diferentes porcentajes, así el estudio en el Chaco Argentino realizado el 2004 cita un porcentaje de 56,5% y el efectuado en Coro Estado de Falcón, Venezuela, el año 2002 donde el grupo etéreo alcanza el 32,14%.^{14,15}.

Respecto al sexo no encontramos un predominio significativo en nuestros resultados, el pequeño mayor porcentaje del sexo femenino (53,24%) en relación al masculino (46,76%) no representa un factor predisponente para la micosis

No hallamos una marcada preferencia del tropismo de las distintas especies aisladas por algunas zonas corporales, aunque los miembros superiores (brazos y antebrazos) ocupan el primer lugar con una prevalencia de 36%, en segundo lugar se encuentra la cara con 25%, si sumamos los casos con localización en las caras ventral y dorsal de tórax, llegan a un porcentaje de 20%. Estudios comparados con el nuestro indican al tórax como la principal localización de las lesiones, aseveración apoyada en el requerimiento de ácidos grasos exógenos para desarrollarse que tienen las *Malassezia*, presentes en las zonas seboreicas de la piel, como explicación de la mayor frecuencia en miembros superiores podríamos señalar que al sufrir la población una constante exposición solar en estas zonas descubiertas, el bronceado acentúa las manchas hipocrómicas y son mejor detectadas por los pacientes y por lo tanto acuden a las consultas médicas^{14,15}.

CONCLUSIONES

La pruebas fisiológicas y bioquímicas empleadas en el estudio, permitieron identificar 7 de las 11 especies de *Malassezia* descritas hasta la fecha, son de fácil aplicación y no requieren de infraestructura sofisticada, por lo que deberían realizarse rutinariamente en las laboratorios de Micología. *Malassezia sympodialis* es la especie más común asociada a la pitiriasis versicolor, *M. globosa* ocupa el segundo lugar.

El empleo simultáneo del examen directo con KOH y el cultivo en el medio de Dixon en el procesamiento de la muestra aumenta el porcentaje de positividad en diagnóstico de laboratorio.

La edad prevalente para la presencia de la enfermedad es la comprendida entre los 21 y 40 años, el sexo y la ubicación de las lesiones no son factores determinantes para adquirir la micosis.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Roberto Vargas, asesor de la presente investigación por sus consejos y permanente motivación, al Cenetrop en general y al personal del laboratorio de Micología en particular por permitir realizar la parte práctica del trabajo.

REFERENCIAS

1. Arenas R. Micología Médica Ilustrada segunda edición, Edit. Mac Graw Hill, 2003, Págs. 81-89.
2. Batra R. Boekhout T. Guého E. Cabañas T. Dawson T. Gupta A. *Malassezia* Baillon emerging clinical yeast, FEMS yeast 2005, Res 5: 1103-1113.
3. Guého E. Boekhout T. Guillot J. Ashbee H. Van Belkum A. Faegemann J. The role of *Malassezia* species in the ecology of human skin and as pathogens, Med. Mycol, 1998, 36: 220-229.
4. Guillot J. Guého E. Lesorrurd M. Midgley G. Chévrier G. Dupont B. "Identification of *Malassezia* species" a practical approach J. Mycol. Med 1996. 6: 103-101.
5. Mayser O. P. Haze C. Papavassilis M. Pickel K. Gruender E. Guého E. Differentiation of *Malassezia* species: selectivity of Cremophor EL, castor oil and ricinoleic acid for *M. furfur*, Br. J. Dermatol, 1997, 137: 208-213.
6. Crespo-Erchiga V. Ojeda-Martos A. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor, Br. J. Dermatol. 2000, 143: 799-803.
7. Tarazooie B. Kordbacher P. Zaini F. Zomorodian K. Saadat F. Zeraati H. Hallaji Z Rezaie S. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Terehan Iran BMC Dermatol, 2004, 4: 5.
8. Kindo A. Sophia S. Kalyani J. Anandam S. Identification of *Malassezia* species Indian Journal of Medical Microbiol 2004, 22: 179-181.
9. Canteros C. Soria M. Rivas C. Lee W. Lopez Joffre M. Rodero L. Perrota D. Körte C. Davel G. Especies de *Malassezia* aisladas de patologías de piel en un centro asistencial de Buenos Aires Argentina, Rev. Arg. Microbiol 2003, 35: 156-61
10. Gupta A. Kohli J. Faegemann J. Summerbell R. Epidemiology of the *Malassezia* yeast associated with pityriasis versicolor in Ontario Canada Med. Mycol 2001, 39: 199-206.
11. Crespo-Erchiga V. Ojeda-Martos A. Vera Casaño A. Crespo-Erchiga A. Sanchez Fajardo F. Aislamiento e Identificación de *Malassezia* spp en pitiriasis versicolor, dermatitis seboreica y piel sana Rev. Iberoam. Micol. 1999, 16: 16-21.
12. Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J, Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. Med Mycol, 2000, 38: 337-341.
13. Rendic E. Diaz C. Fich F. Caracterización de especies del género *Malassezia* en pacientes con dermatitis seboreica y en controles. Rev. Méd. Chile 2003, 131:1295-1300.
14. Acosta M.E. Cazorla D.J. Aspectos clínicos-epidemiológicos de la pitiriasis versicolor (PV) en una comunidad pesquera de la región semiárida del Estado Falcón Venezuela, Rev. Iberoam. Micol 2004, 21:191-194.
15. Sosa M.A, Giusiano G, - Mangiaterra M, Bustillo S. Agentes etiológicos de Pitiriasis Versicolor. Universidad Nacional del Nordeste, Argentina. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, 2005, M-015.

Tentativa de cultivo *in vitro* del agente que produce la Lobomycosis

Rommel Gutiérrez

Servicio de Laboratorio Clínico. Clínica Médica Gonzales. Villa 1ro de Mayo, avenida Principal esquina calle 7. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

RESUMEN

Se prepararon una serie de medios para cultivar a *Lacazia loboi*. Los complejos $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ y CuY^{2-} se adicionaron a ciertos medios para conferirles un potencial electroquímico. En otros medios se agregó L-DOPA y en otros medios se agregaron los complejos de cobre y la L-DOPA. Células de *L. loboi* provenientes de un boliviano con lobomycosis fueron inoculadas en todos los medios de cultivo. El potencial de los medios se cuantificó mediante un potenciómetro conectado a electrodos de Pt y de Ag/AgCl. Se aislaron cinco hongos contaminantes (un *Aspergillus versicolor*, dos *Mucor* sp. y otros dos no identificados). *L. loboi* no se cultivó en ninguno de los medios analizados, se considera que este es un parásito obligatorio que no se desarrolla en medios de cultivo inertes. El potencial de los medios cuya única variable fue las concentraciones de los complejos de cobre, experimentó mínimas variaciones. Pero en los medios con dos variables –las concentraciones de los complejos y la concentración de L-DOPA–, sus potenciales inicialmente disminuyeron y posteriormente se incrementaron. Además en estos medios se observó la presencia de un pigmento negrozco, que era soluble en KOH e insoluble en HCl. La prueba de Thomählen fue positiva en dichos medios. Por estas evidencias se concluye que el $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ y el CuY^{2-} catalizan la oxidación de L-DOPA a dopaquinona, la cual sufre modificaciones que culminan en la formación de eumelanina.

INTRODUCCIÓN

La lobomycosis es una enfermedad fúngica subcutánea, producida por el microbio levaduriforme cuya nomenclatura es una controversia, que tiende a la aceptación del binomio *Lacazia loboi*¹. Lobo describió por primera vez en 1930, la enfermedad en Brasil⁸. Recacochea & Vargas fueron los primeros en documentar en 1982, un caso de lobomycosis en Bolivia¹⁶.

Varios medios de cultivo se emplearon infructuosamente para cultivar a *L. loboi*. El mismo Lobo inoculó agar Sabouraud con tejido proveniente del primer enfermo descrito por él²¹. Cameiro *et al*, citados por Lacaz *et al*¹, utilizaron agar Sabouraud al que incorporaron aceite de maní. El agar con infusión de cerebro y

corazón fue empleado por Vanbreuseghem *et al*³. Herr *et al* introdujeron tejido con lobomycosis en agar Sabouraud y agar sangre⁸. Sampaio informó que cultivó al hongo en el medio 199, el cual también contenía fitohemaglutinina (una lecitina vegetal), suero fetal bovino, penicilina y anfotericina B. Pero este autor utilizó en su experimento tejido que muy probablemente no contenía hongos viables; además no reprodujo la enfermedad inoculando en animales las células de *L. loboi* supuestamente cultivadas y así no cumplió uno de los postulados de Koch. Su afirmación, de que ninguna razón especial lo llevó a usar el medio indicado, es sorprendente¹⁷.

Se conoce que el cultivo de los hongos dimórficos es influenciado por factores como la concentración de CO_2 , la temperatura, el potencial electroquímico y los nutrientes. Particularmente el desarrollo de *Histoplasma capsulatum* como levadura, es favorecido por la cisteína un agente reductor que modifica el potencial redox. Su grupo sulfhidrido durante la transición de micelio a levadura de *H. capsulatum*, estimula la actividad de la cadena de transporte de electrones que se halla casi paralizada y así favorece que la transformación a levadura prosiga. Por el contrario cuando se aplica al hongo ácido *p*-cloromercurifenilsulfónico, que se une al sulfhidrido e inhibe sus propiedades redox, el cambio de micelio a levadura no ocurre¹³. Koneman *et al*²⁰ afirman que el potencial redox del tejido humano normal es 150 mV, pero Brooks *et al*² indican que es 120 mV.

Las paredes celulares de ciertos hongos poseen melanina. Estos sintetizan el pigmento a través de por lo menos dos rutas metabólicas. En una de ellas participa el precursor 1,8-dihidroxinaftaleno y se denomina vía de los pentacétidos. En la segunda vía la sustancia de partida es un *orto* o *para* hidroxifenol, por ejemplo la 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina o L-DOPA (9, 15; véase la fig. 5). El medio CN screen contiene 0,02% de L-DOPA y se emplea para cultivar e identificar a *Cryptococcus neoformans*³. Las melaninas de los hongos aumentan su capacidad de sobrevivencia, favorecen su virulencia y los protegen de los oxidantes producidos por las células del sistema inmunológico. La tinción histoquímica de Fontana-Masson reveló que la pared celular de *L. loboi* contiene melanina²⁰.

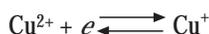
Para obtener el cultivo de *L. loboi* se prepararon medios con una o dos variables: una de ellas confiere un potencial electroquímico mediante los complejos $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ y $[\text{Cu}(\text{EDTA})]^{2-}$ (CuY^{2-}) que originan el par redox $\text{Cu}^+ - \text{Cu}^{2+}$ y la otra utiliza L-DOPA como precursor de la melanina.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se ejecutó en las Unidades Funcionales de Micología y Serología del Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) y en el Laboratorio de Fitoquímica de la Universidad Autónoma "Gabriel René Moreno".

Caso clínico y muestra. Se extirparon dos lesiones nodulares del brazo y antebrazo izquierdos, de un varón de 80 años, que padecía una lobomycosis polimórfica y diseminada y procedía de Riberalta, Beni. La muestra se introdujo en solución fisiológica estéril, fue refrigerada con hielo seco y aerotransportada a Santa Cruz el mismo día de su recolección. Se trituró la muestra en un homogeneizador de tejidos esterilizado y fue mezclándose con solución fisiológica estéril. Se examinó directamente esta suspensión en un microscopio de luz blanca. Una porción de la muestra se estudió histopatológicamente y se usó la tinción del ácido peryódico de Schiff.

Medios de cultivo. Los ingredientes básicos de todos los medios fueron los del agar Sabouraud dextrosado (ver cuadro 2). El potencial redox de los medios o tratamientos (T) 1, 2, 3, 5, 6 y 7, fue modificado por el par $\text{Cu}^+ - \text{Cu}^{2+}$ cuyo potencial de electrodo es $E^{\circ} = 150 \text{ mV}$ (5), dichos cationes procedían del CuCl y CuSO_4 . Se realizaron pruebas previas para solubilizar al CuCl , con HCl , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, NH_3 , NH_4OH , sin embargo fue complejo con KCN y el CuSO_4 se complejó con EDTANa_2 . Los equilibrios originados por los complejos formados son:



Después de ensayar varias concentraciones, se decidió emplear las concentraciones iniciales de CuCl $1,5 \times 10^{-3} \text{ F}$, KCN $6 \times 10^{-3} \text{ F}$ y CuSO_4 y EDTANa_2 $6,82 \times 10^{-5} \text{ F}$ para producir el potencial 150 mV. Las concentraciones iniciales de CuCl $1,5 \times 10^{-3} \text{ F}$, KCN $6 \times 10^{-3} \text{ F}$ y CuSO_4 y EDTANa_2 $1,41 \times 10^{-4} \text{ F}$ se usaron para alcanzar 170 mV. Se emplearon soluciones de KCN , CuSO_4 y EDTANa_2 0,1 F, que se diluyeron para la preparación de los medios correspondientes. Cada uno de los medios T-1, T-2, T-3, T-5, T-6 y T-7, se prepararon formando los complejos $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ y CuY^{2-} en recipientes separados, luego se reunieron, se adicionaron los componentes del agar Sabouraud, se completó el volumen

con agua destilada y se esterilizó en autoclave a 121°C durante 15 minutos. Sin embargo después del autoclavado, a T-2, T-3, T-6 y T-7, fue necesario agregarles otras sustancias.

T-2, T-3, T-4, T-6, T-7 y T-8 poseían L-DOPA en concentraciones de 0,02 y 0,05% m/v. Para alcanzar estas concentraciones se usó una solución de L-DOPA al 5% m/v, disuelta en HCl 0,4 N. A fin de evitar la alteración del pH de los medios se añadió KOH 0,4 N. Las soluciones de L-DOPA y KOH se esterilizaron por medio de filtros de acetato de celulosa, de 0,2 μm . Luego de su esterilización T-2, T-3, T-4, T-6, T-7 y T-8 se mantuvieron fundidos a 50°C y se adicionaron la L-DOPA y el KOH . Además de los medios que contenían las variables, se prepararon otros que solo poseían los ingredientes del agar Sabouraud, estos constituyen el tratamiento testigo (T-t). Se vertieron 20 mL de cada tipo de medio en cajas Petri de 10 cm de diámetro.

Se introdujo 0,5 a 1 mL del tejido homogeneizado en los medios correspondientes. Se suspendieron células de *C. neoformans* en solución fisiológica estéril y se inocularon en medios de control. Un conjunto de medios se incubó a 29°C y otro conjunto a 37°C . Se prepararon placas adicionales de T-1, T-2, T-3, T-5, T-6, T-7 y T-t, se colocaron 14 mL de estos medios en cajas Petri de 5,5 cm de diámetro y se incubaron a 29 y 37°C , en ellos se estudió el comportamiento del potencial redox en función del tiempo.

Viabilidad y concentración fúngicas. La tinción fluorescente con diacetato de fluoresceína y bromuro de etidio, descrita por Vilani-Moreno & Opromolla²⁴, fue empleada para determinar la viabilidad de *L. loboi*. Esta tinción requiere una solución preparada con NaCl 0,1454 F (0,85% m/v), Na_2HPO_4 0,04 F, NaH_2PO_4 0,017 F y agua destilada, su pH es 7,2. La concentración de levaduras se midió en una cámara de Neubauer, en la misma área donde se cuentan hematíes. El número hallado se multiplicó por 50.

Medida del potencial redox. Se realizó aplicando los procedimientos publicados por Seip & Evans¹⁹ y la American Society for Testing and Materials¹. Se usó un electrodo de Pt y un electrodo de Ag/AgCl , ambos constituyen el instrumento SCHOTT-GERÄTE Pt 42 A, el electrodo de Ag/AgCl contiene KCl 3 M y su potencial redox es 207 mV²². Los electrodos se conectaron a un medidor SCHOTT-GERÄTE pH-Meter CG841. Para constatar el funcionamiento correcto de los electrodos se sumergieron en 3 soluciones de prueba SCHOTT-GERÄTE L 4648 cuyos potenciales eran 220, 470 y 640 mV. Los valores medidos de estas soluciones se hallaban dentro de un rango de $\pm 10 \text{ mV}$ alrededor del valor dado por el fabricante.

Cada una de las placas cuyo voltaje correspondía medir se dividió en dos fracciones (II y III), cada fracción se colocó en un tubo de ensayo, luego se desmenuzó concienzudamente con bajalenguas. Se prepararon dos baños María de 29 y 37°C. Los tubos con medios incubados a 29°C se llevaron a un baño y aquellos incubados a 37°C se introdujeron en el otro baño. Se internaron los electrodos en todos los tubos. Se midieron sucesivamente las fracciones II y III del mismo tipo de medio, el voltaje de ambas no varió en más de 10 mV y se obtuvo un promedio.

Al voltaje medido por el potenciómetro (E_{obs}), se sumó 207, para obtener el potencial redox del medio de cultivo relativo al electrodo de hidrógeno (E_h), la unidad de los potenciales es mV: $E_h = E_{obs} + 207$.

Cultivo sobre portaobjetos. Se efectuó para identificar a los hongos que crecieron en algunos medios. Se utilizaron fragmentos de agar Sabouraud dextrosado. Se cubrió el fondo de las cajas Petri en las que estos se hallaban, con agua destilada estéril. Los subcultivos se mantuvieron a la temperatura del laboratorio. Su montaje se realizó al cabo de 14 días de incubación.

Criterios químicos para reconocer melaninas. Debido a resultados inesperados se realizaron pruebas para reconocer melaninas. Las eumelaninas característicamente son insolubles en ácidos fuertes y solubles en bases fuertes⁹. La prueba cualitativa de Thormählen permite identificarlas (dicho análisis contribuye al diagnóstico de la melanuria), su fundamento es que los precursores de las melaninas reducen el nitroferrocianuro de sodio hasta ferrocianuro férrico. Se ha señalado que el 5,6-dihidroxiindol, ácido-5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico, 5-hidroxi-6-metoxiindol y otras sustancias causan una reacción de Thormählen positiva¹⁸.

Para las pruebas de solubilidad se prepararon los medios T-6 y T-7, la solución T-7 (a diferencia del medio T-7 no poseía los ingredientes del agar Sabouraud) y la solución T-7i (que no poseía agar Sabouraud, ni CuY^{2-}). Los solventes empleados fueron KOH 3 N y HCl 3 N, 5 mL de solvente se mezcló con 1 g del medio sólido o 0,5 mL de solución. La solubilidad se estudió cuando los medios y las soluciones presentaban un color marrón negruzco (esto ocurrió varios días después de su preparación).

La prueba de Thormählen se practicó en los medios T-2 y T-3, las soluciones T-2 y T-3 (estas no contenían agar Sabouraud) y las soluciones T-3i y T-3ii (ambas no contenían agar Sabouraud, T-3i y T-3ii carecían de CuY^{2-} y $[Cu(CN)_4]^{3-}$ respectivamente). A 5 mL de medio (o solución) se adicionaron 6 gotas de $Na_2[Fe(CN)_5NO]$ 5% m/v, luego 0,5 mL de NaOH 40% m/v, se mezcló, se introdujo en un baño de agua fría y se añadió CH_3COOH 33% v/v hasta llevar el pH a la acidez (esto se constató con papel tomasol). La reacción es positiva si se observa un color verdoso o azulado. Esta prueba se ejecutó 2 horas después de la preparación de los medios y las soluciones.

RESULTADOS

Viabilidad y recuento de *Lacazia loboi*. La viabilidad de los hongos fue 18%. La concentración fue $5,5 \times 10^2$ levaduras/mL de suspensión. La suspensión observada directamente en el microscopio, se ve en la figura 1.

Inspección de los voltajes redox. Los potenciales de los medios T-1 y T-5, que contenían los complejos $[Cu(CN)_4]^{3-}$ y CuY^{2-} experimentaron mínimas variaciones. Por ejemplo los potenciales del medio T-5 a 29 °C fueron 394 y 388 mV, cuando se midieron a las 24 y 120 horas respectivamente (ver cuadro 3 y fig. 3). Los voltajes de los medios T-2, T-3, T-6 y T-7, que poseían $[Cu(CN)_4]^{3-}$ y CuY^{2-} y también DOPA, sufrieron una reducción inicial de sus voltajes en confrontación con los medios T-1 y T-5. Después de esta reducción inicial ocurrió una oxidación. Por ejemplo el voltaje del medio T-6 a 29°C y a las 24 horas fue 334 mV, luego se elevó a 371 mV (a las 72 horas) y a 392 mV (a las 120 horas; ver cuadro 3 y fig. 3).

Examen macroscópico. En cinco placas inoculadas con *L. loboise* observó el crecimiento de hongos filamentosos, las siguientes descripciones de sus colonias corresponden a los 48 días de incubación. En las demás placas no hubo desarrollo o, se produjo un crecimiento bacteriano.

T-1²⁹ (medio T-1 a 29°C). Colonia algodonosa, de bordes irregulares, blanca, ciertas áreas presentaban diminutos hundimientos. El reverso era café claro con varios plegamientos.

T-3²⁹. Colonia filamentososa, de bordes irregulares, poseía una región excéntrica donde confluían varios dobleces, esta era blanca y el resto de la colonia crema. El reverso era oscuro, con cinco plegamientos convergentes, semejantes a una estrella.

T-4²⁹. Colonia que cubría toda la superficie del medio, café oscuro, algodonosa, la altura de su micelio aéreo era homogénea como el césped bien recortado, ciertas regiones eran granuladas. El reverso era marrón.

T-6³⁷. Colonia glabra, granulosa, café negruzca, cubría toda la superficie del medio, poseía varios plegamientos convergentes. El reverso era café.

T-7²⁹. Colonia algodonosa, blanquecina, el desarrollo del micelio aéreo era limitado en algunas regiones y mayor en otras, sobre las últimas existían estructuras amarillentas como gotas de rocío. El color negro del medio dificultaba la observación del reverso.

En las placas donde se inoculó *C. neoformans*, se desarrolló esta levadura.

Examen microscópico. Del subcultivo sobre portaobjetos y del cultivo primario en placa.

T-1²⁹. Hifas gruesas y delgadas, hialinas y tabicadas, las hifas delgadas poseían clamidoconidios esféricos intercalares y terminales, en ciertas regiones las hifas gruesas y delgadas se enrollaban adoptando una disposición en espiral.

T-3²⁹. Largos conidióforos, tabicados y no tabicados, hialinos, sus extremos libres poseían vesículas esféricas, sobre toda la superficie de estas aparecían métulas, que sostenían a fiálides rectangulares, de las fiálides surgían fialoconidios no pigmentados formando cadenas.

T-4²⁹. Hifas aseptadas, hialinas, de donde nacían esporangióforos únicos o en pares, aseptados, hialinos, largos y cortos, su extremo distal poseía esporangios esféricos, que contenían esporangiosporas circulares, hialinas. No habían rizoides.

T-6³⁷. Filamentos gruesos, aseptados, hialinos, de ellos surgían esporangióforos, cuyos extremos libres llevaban esporangios, con esporangiosporas café oscuro, sus paredes eran lisas o equinuladas. No habían rizoides.

T-7²⁹. Hifas tabicadas, entrelazadas y ramificadas, en ciertas regiones su superficie presentaba diminutas estructuras claviformes. No se hallaron órganos asexuales.

Detección de melaninas. En los medios T-2, T-3, T-6 y T-7, donde se combinaron los complejos $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ y CuY^{2-} con la L-DOPA, se observó algo inesperado. La superficie y la porción subyacente a esta de dichos medios se colorearon de negro, posteriormente las porciones restantes de las placas también se tiñeron de negro. El pigmento de los medios T-6 y T-7 y las soluciones T-7 y T-7i, era soluble en KOH e insoluble en HCl (ver cuadro 4). La prueba de Thormählen fue positiva en los medios T-2 y T-3 y las soluciones T-2, T-3, T-3i y T-3ii (ver cuadro 5).

Cuadro 1. Diseño de tratamientos para *Lacazia loboi*

Tratamiento (T) ^a	Nivel de potencial redox (mV)	Nivel de L-DOPA (% m/v)
T-1	150	-
T-2	150	0,02
T-3	150	0,05
T-4	-	0,02
T-5	170	-
T-6	170	0,02
T-7	170	0,05
T-8	-	0,05
T-t	-	-

^aCada tratamiento de prueba se repitió dos veces; el tratamiento testigo se realizó una vez.

Cuadro 2. Composición de los medios de cultivo

Ingrediente ^a	TRATAMIENTO									
	T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6	T-7	T-8	T-t	
Peptona de caseína (g)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Peptona de carne (g)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Dextrosa (g)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
Agar (g)	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
CuCl (g)	0,1485	0,1485	0,1485	-	0,1485	0,1485	0,1485	-	-	
KCN 0,1 F (ml)	60	60	60	-	60	60	60	-	-	
CuSO ₄ 0,1 F (ml)	0,68	0,68	0,68	-	1,41	1,41	1,41	-	-	
EDTANa ₂ 0,1 F (ml)	0,68	0,68	0,68	-	1,41	1,41	1,41	-	-	
L-DOPA 5% m/v (ml)	-	4	10	4	-	4	10	10	-	
KOH 0,4 N (ml)	-	4	10	4	-	4	10	10	-	

^a Los ingredientes de cada tratamiento corresponden a un litro de medio de cultivo. El disolvente es agua destilada.

Cuadro 3. Mediciones del potencial electroquímico

Tratamiento	Potencial redox (mV) a las					
	24 horas		72 horas		120 horas	
	29 °C	37 °C ^a	29 °C	37 °C	29 °C	37 °C
T-1	391	364	381	397	392	390
T-2	330	323	362	366	391	387
T-3	304	301	362	354	388	386
T-5	394	383	384	380	388	384
T-6	334	330	371	369	392	391
T-7	319	313	365	360	388	388
T-t	390	321	356	352	380	384

Estos valores no son un promedio de dos mediciones, porque solo se pudo cuantificar el potencial de fI de los tratamientos.

Cuadro 4. Solubilidad de los pigmentos

SISTEMA	SOLVENTE	
	KOH	HCl
Medio T-6	Sobrenadante y sedimento marrón amarillento.	Sobrenadante casi incoloro y sedimento marrón oscuro.
Medio T-7	Sobrenadante y sedimento marrón oscuro.	Sobrenadante incoloro y sedimento marrón negruzco.
Solución T-7	Sobrenadante marrón y sedimento café negruzco.	Sobrenadante incoloro y sedimento café negruzco.
Solución T-7i	Sobrenadante marrón y sedimento negruzco.	Sobrenadante incoloro y sedimento café negruzco.

Cuadro 5. Desenlace de la reacción de Thormählen.

SISTEMA	COLOR FINAL DE LA REACCIÓN
Medio T-2	Verde amarillento.
Solución T-2	Verde petróleo con matiz azul.
Medio T-3	Azul verdoso opaco.
Solución T-3	Azul opaco.
Solución T-3i	Azul verdoso opaco.
Solución T-3ii	Verde ligeramente azulado.

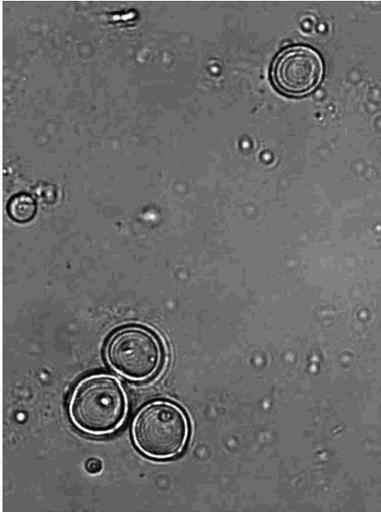


Figura 1. Examen directo del tejido homogeneizado (400x).

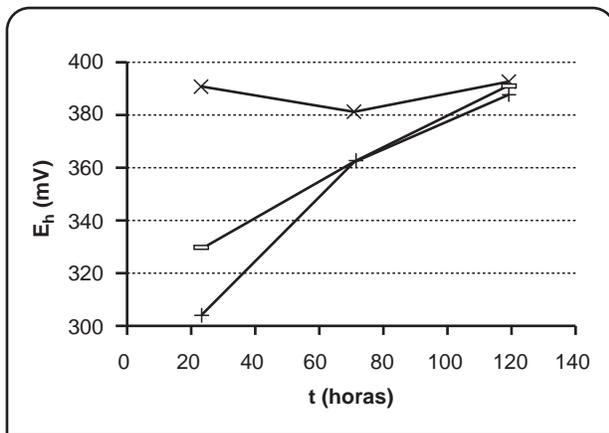


Figura 2. Potencial redox de los tratamientos 1 (X), 2 (-) y 3 (+), en función del tiempo y a 29 °C.

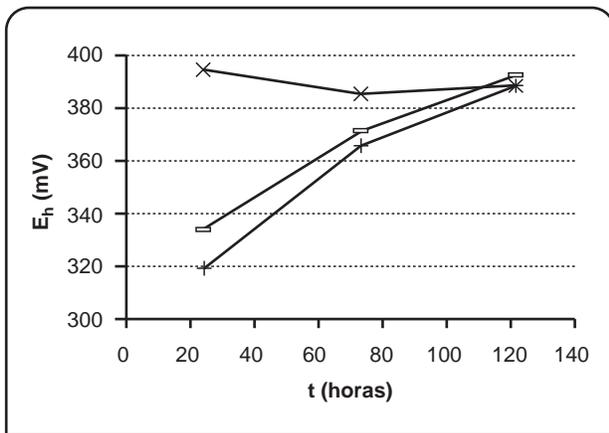


Figura 3. Potencial redox de los tratamientos 5 (X), 6 (-) y 7 (+), en función del tiempo y a 29 °C.

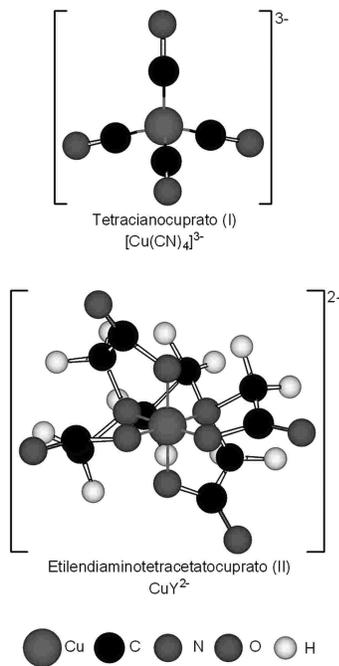


Figura 4. Estereoquímica de los complejos $[Cu(CN)_4]^{3-}$ y CuY^{2-} .

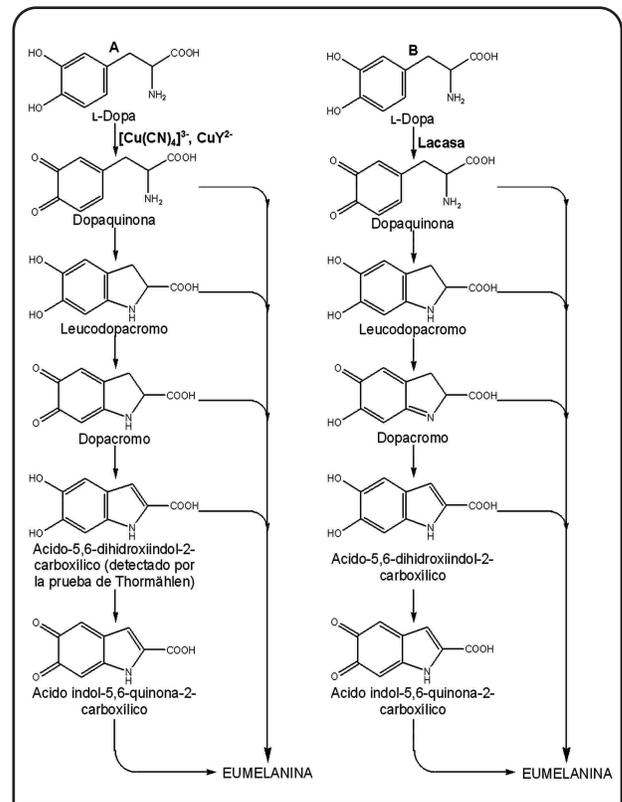


Figura 5. Propuesta sobre la participación inédita de los complejos $[Cu(CN)_4]^{3-}$ y CuY^{2-} en la formación de eumelanina (A). Se compara con la biosíntesis de eumelanina en *C. neoformans* (B; modificado de Williamson *et al* [26]).

DISCUSIÓN

El tejido utilizado en este estudio, se recolectó del mismo enfermo que fue atendido por Recacoechea & Vargas en 1982¹⁶. La baja viabilidad de los hongos presentes en él (de 18%), puede relacionarse con la lobomiosis crónica del enfermo, o sea en las lesiones antiguas se encontraría un pequeño número de hongos viables²⁴. Debido a la necesidad de contar con un volumen de tejido homogeneizado suficiente para inocular 34 placas, se prepararon 30 mL de una suspensión cuya concentración de hongos era disminuida. *L. lobo* no se desarrolló en ninguno de los medios estudiados, aún cuando en todos ellos se inoculó la suspensión con una cantidad de hongos disminuida y en varios de ellos se implantaron fragmentos de tejido que poseían una cantidad extraordinaria de levaduras.

Los medios T-1 y T-5 experimentaron una pequeña variación de su potencial (ver cuadro 3 y figuras 2 y 3), en contraste con los demás tratamientos y con otros medios de cultivo. Cuando se estudiaron en anaerobiosis los agares Schaedler, con digesto trípico de soja y Columbia, sus potenciales en un lapso de 1,67 horas se alteraron muy grandemente¹⁹. No se procuró modificar el voltaje de estos medios incorporando alguna substancia en sus estados oxidado y reducido. Pero a los medios T-1 y T-5 sí se añadió el par $\text{Cu}^+ - \text{Cu}^{2+}$ y sus potenciales experimentaron mínimas variaciones durante un período de 120 horas. Sin embargo estos sobrepasaron los valores proyectados de 150 mV (para T-1) y 170 mV (para T-5). Posiblemente las discrepancias entre los potenciales experimentales y los potenciales proyectados, se debieron a las bajas concentraciones de los agentes redox empleados. T-1 y T-5 poseían cantidades bajas de CuCl , CuSO_4 , KCN y EDTANa_2 , porque una cantidad elevada de KCN podría ser tóxica para *L. lobo*.

Se observaron dos alteraciones en el voltaje de los medios T-2, T-3, T-6 y T-7 (que poseían $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ y CuY^{2-} y también L-DOPA), inicialmente su voltaje se redujo en confrontación con T-1 y T-5 (que no contenían L-DOPA). Después ocurrió una oxidación (ver cuadro 3 y figuras 2 y 3). Estas alteraciones podrían entenderse así: la L-DOPA es capaz de disminuir el voltaje de un sistema y en presencia de $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ y CuY^{2-} sufre una oxidación, que se manifiesta en la elevación del potencial del medio de cultivo. Se ha indicado que los amortiguadores ácido-base más eficaces poseen concentraciones elevadas de un ácido y su base conjugada⁵, considerando las similitudes entre estos y los amortiguadores redox, es posible que las bajas concentraciones de Cu^+ y Cu^{2+} fuesen insuficientes para imposibilitar que la L-DOPA disminuya el potencial. El aumento de voltaje a las 72 y 120 horas sugiere que la L-DOPA se oxidó por acción de $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ y CuY^{2-} y posiblemente oxidaciones espontáneas posteriores también contribuyeron a este aumento.

En las placas T-1²⁹ rI y T-7²⁹ rI se cultivaron hongos contaminantes no identificados, en la placa T-3²⁹ rI creció *Aspergillus versicolor* en las placas T-4²⁹ rI y T-6³⁷ rI se desarrolló *Mucor* sp. La morfología de estos microorganismos, la ausencia de cultivos primarios repetidos de ellos y su crecimiento en agar Sabouraud cuando fueron subcultivados, indican que no son *L. lobo*. En el pasado también se intentó cultivar la levadura pero se cultivaron contaminantes como *A. penicillioides*, *Sterigmatomyces halophilus* entre otros⁶. Sobre la base de los resultados del presente estudio y de estudios previos, se considera que *L. lobo* es un parásito obligatorio que no se desarrolla en medios de cultivo inertes.

El pigmento negruzco que se desarrolló inesperadamente en los medios T-2, T-3, T-6 y T-7, era soluble en KOH e insoluble en HCl. La prueba de Thormählen empleada en dos de estos medios fue positiva. Tales evidencia sugieren que el pigmento era eumelanina. En los seres vivos la formación de eumelanina requiere que la L-DOPA –por acción de un catalizador– se oxide a dopaquinona¹². A medida que la concentración de L-DOPA disminuye la concentración de dopaquinona se eleva, lo que ocasiona un incremento del potencial electroquímico. Además es posible que otras oxidaciones espontáneas, de leucodopacromo a dopacromo y de ácido-5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico a ácido indol-5,6-quinona-2-carboxílico, también contribuyeron a la elevación del potencial.

Los catalizadores implicados en la modificación de monofenoles y/o difenoles hasta compuestos pigmentados, son metaloenzimas que contienen cobre. Tal es el caso de la tirosinasa de mamíferos que hidroxila tirosina y oxida L-DOPA, su sitio activo posee dos iones cobre que se reducen a Cu^+ y oxidan a Cu^{2+} ^{12,14}. La difenoloxidasas (o lacasa) de los hongos *Polyporus versicolor*, *C. neoformans*, oxida difenoles pero no monofenoles, además posee Cu^+ y Cu^{2+} ^{4,25}. Las metaloenzimas con cobre son moléculas complejas, sin embargo compuestos de cobre más sencillos también catalizan la oxidación de fenoles, como ser CuCl disuelto en piridina o en 2-ona-*N*-metilpirrolidina⁴, se puede preparar melanina con estos catalizadores y el precursor adecuado. En otra síntesis se oxida una solución de 5,6-dihidroxiindol, donde esta sumergido un electrodo en cuya superficie se deposita melanina^{7,9}.

Por los datos de la prueba de Thormählen, solubilidad y potencial electroquímico, es posible que los complejos $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$ y CuY^{2-} catalicen la oxidación de la L-DOPA y posibiliten la formación de eumelanina. De acuerdo a nuestra revisión de la literatura, esta actividad catalítica es conocimiento nuevo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo que recibí en el CENETROP, de parte del Dr. Jorge Vargas, la Dra. Yelin Roca, la Dra. Lorena Soletto y de sus grupos de trabajo.

Este estudio no podría haberse realizado sin la cooperación del Dr. Angel Clavel, quien recolectó los tejidos con lobomicosis y me los envió. Mi gratitud por su ayuda es grande.

REFERENCIAS

- American Society for Testing and Materials. Standard Practice for Oxidation-Reduction Potential of Water. Standard D 1498-00. Pensilvania, 2000.
- Brooks GF, Butel JS, Omston LN. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 15 ed. México: El Manual Moderno, 1996.
- Cooper BH. Clinical laboratory evaluation of a screening medium (CN screen) for *Cryptococcus neoformans*. J Clin Microbiol, 1980; 11: 672-674.
- Cotton FA, Wilkinson G. Química Inorgánica Avanzada. 4 ed. México: Limusa Noriega, 1993.
- Day RA, Underwood AL. Química Analítica Cuantitativa. 5 ed. México: Prentice-Hall Hispanoamericana, 1989.
- Fonseca OJM, Lacaz CS. Estudo de culturas isoladas de blastomicose queloidiforme (doença de Jorge Lôbo). Denominação ao seu agente etiológico. Rev Inst Med trop S Paulo, 1971; 13: 225-251.
- Gidanian S, Farmer PJ. Redox behavior of melanins: direct electrochemistry of dihydroxyindole-melanin and its Cu and Zn adducts [resumen]. J Inorg Biochem, 2002; 89: 54-60.
- Herr RA, Tarcha EJ, Taborda PR, Taylor JW, Ajello L, Mendoza L. Phylogenetic analysis of *Lacazia loboi* places this previously uncharacterized pathogen within the dimorphic Onygenales. J Clin Microbiol, 2001; 39: 309-314.
- Jacobson ES. Pathogenic roles for fungal melanins. Clin Microbiol Rev, 2000; 13: 708-717.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Diagnóstico Microbiológico. Texto y Atlas color. 5 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC. Micología médica: hongos, actinomicetos e algas de interesse médico. 7 ed. San Pablo: Sarvier, 1984.
- Lozano JA, Iborra JL. Bioquímica de la melanización. En: Ochoa S, Leloir LF, Oro J, Sols A. Bioquímica y Biología Molecular. Temas de actualidad para graduados. Barcelona: Salvat, 1991; p 249-253.
- Maresca B, Kobayashi GS. Dimorphism in *Histoplasma capsulatum*. a model for the study of cell differentiation in pathogenic fungi. Microbiol Rev, 1989; 53: 186-209.
- Matoba Y, Kumagai T, Yamamoto A, Yoshitsu H, Sugiyama M. Crystallographic evidence that the dinuclear copper center of tyrosinase is flexible during catalysis. J Biol Chem, 2005; 281: 8981-8990.
- Plonka PM, Grabacka M. Melanin synthesis in microorganisms –biotechnological and medical aspects. Acta Biochim Polon, 2006; 53: 429-443.
- Recacoechea M, Vargas J. Experiencia con el ketoconazole en el primer caso de lobomicosis en Bolivia. Bol Inf CENETROP, 1982; 8: 23-26.
- Sampaio MM. A note on the cultivation of the aetiological agent of Jorge Lobo's disease in 199 T. C. medium containing phytohaemagglutinin. Preliminary report. Rev Inst Med trop S Paulo, 1974; 16: 121, 122.
- Schultz AL. Melaninas. En: Pesce AJ, Kaplan LA. Química Clínica. Métodos. 1 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990; p 759-763.
- Seip WF, Evans GL. Atmospheric analysis and redox potentials of culture media in the GasPak System. J Clin Microbiol, 1980; 11: 226-233.
- Taborda VBA, Taborda PRO, McGinnis MR. Constitutive melanin in the cell wall of the etiologic agent of Lobo's disease. Rev Inst Med trop S Paulo, 1999; 41: 9-12.
- Taborda PR, Taborda VA, McGinnis MR. *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis. J Clin Microbiol, 1999; 37: 2031-2033.
- Tauber G. Useful facts and information concerning electrodes from SCHOTT-GERÄTE. Electrodes for the Laboratory and the Field. Catalogue 3105. Hofheim: SCHOTT-GERÄTE GmbH, 1989.
- Vanbreuseghem R, De Vroey Ch, Takashio M. Guide pratique de Mycologie Médicale et Vétérinaire. 2 ed. Paris: Masson, 1978.
- Vilani-Moreno FR, Opromolla DVA. Determinação da viabilidade do *Paracoccidoides loboi* em biópsias de pacientes portadores de doença de Jorge Lobo. An bras Dermatol, 1997; 72: 433-437.
- Williamson PR. Biochemical and molecular characterization of the diphenol oxidase of *Cryptococcus neoformans*: identification as a laccase. J Bacteriol, 1994; 176: 656-664.
- Williamson PR, Wakamatsu K, Ito S. Melanin biosynthesis in *Cryptococcus neoformans*. J Bacteriol, 1998; 180: 1570-1572.

Seroprevalencia de Toxoplasmosis y factores asociados a su transmisión en gestantes. Centro de investigación educación y servicios de salud, Santa Cruz de la Sierra

Angélica Guzmán¹, Luis E. Núñez², José L. Vargas², Melania Mendoza², Elthy Galarza¹, Yelin Roca¹, Jorge Vargas¹

¹Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP), ²Centro Investigación Educación y Servicios en Salud (CIES)

RESUMEN

Se realizó un tamizaje serológico y se identificaron factores de riesgo para la transmisión de *Toxoplasma gondii* en gestantes que acuden al control prenatal al Centro de Investigación, Educación y Servicios de Salud (CIES) de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, durante el periodo de octubre del 2005 a marzo del 2006. Anticuerpos anti - *Toxoplasma gondii* fueron detectados en el 70,4% (213) de las gestantes evaluadas.

La prevalencia observada fue elevada, sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significativa entre esta y los factores de riesgo estudiados.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad causada por el *Toxoplasma gondii* un protozoo que parasita al hombre y otras especies de animales^{1,2,3}. Las personas se contagian: ingiriendo ooquistes que son eliminados en heces de gatos infectados; o ingiriendo carnes poco cocidas que contienen quistes^{1,2,4}. Clínicamente la toxoplasmosis humana se clasifica en toxoplasmosis adquirida y toxoplasmosis congénita. La infección por *T. gondii* puede ser asintomática en la mayoría de individuos inmunocompetentes; o presentarse con una diversidad de manifestaciones clínicas, dependiendo de la afinidad del parásito hacia ciertos órganos y sistemas.

La toxoplasmosis congénita se presenta cuando una mujer que contrae la infección durante el embarazo, transmite la enfermedad al feto, de forma que puede presentar una enfermedad latente benigna o grave^{2,5}. Las principales manifestaciones clínicas de toxoplasmosis congénita son: problemas oculares como la coriorretinitis y uveítis, calcificaciones cerebrales e hidrocefalia².

Para prevenir la toxoplasmosis congénita, deben realizarse controles serológicos a las embarazadas, basado en el hecho de que la mayoría de las infecciones toxoplásmicas son asintomáticas; la única forma de saber si la embarazada se ha infectado, es

detectando anticuerpos específicos anti - *T. gondii*^{5,6,7,8,9}. Una prueba serológica reactiva para IgG anti - *T. gondii* antes o al inicio de la gestación, es indicativo de que el individuo posee defensas inmunológicas naturales que protegerán a la gestante y al feto contra futuras reinfecciones. La mujer que no presente anticuerpos anti - *T. gondii* de tipo IgG, constituye un grupo de riesgo y debe ser sometida a seguimiento serológico periódico hasta el término de la gestación, el objeto de este monitoreo es detectar una primo infección durante el embarazo en cuyo caso se detectará en suero anticuerpos anti - *T. gondii* de tipo IgM e IgG^{7,8,9,10,11}. El seguimiento serológico permite al equipo de salud detectar primoinfecciones y prevenir una infección congénita, ya que se puede aplicar tratamiento a la madre, para evitar o disminuir los daños que causa el *Toxoplasma gondii* sobre el feto.^{5,11,12,13} En los últimos años, la prevención de la infección en mujeres gestantes seronegativas, el desarrollo de tratamientos más eficaces en pacientes inmunocomprometidos y la evaluación de métodos diagnósticos son las principales acciones que se realizan actualmente en contra de *Toxoplasma gondii*^{5, 14, 15}.

Los estudios de distribución de *T. gondii* y factores de riesgo asociados a la infección se han realizado a través de encuestas seroepidemiológicas estos han demostrado que la infección es de amplia diseminación y en algunos lugares alcanza prevalencias mayores al 50%^{9, 16, 17, 18, 19, 20}. Los estudios realizados en grupos de riesgo, como las embarazadas, asocian la transmisión a la presencia de gato en domicilio u otros animales domésticos, nivel socioeconómico bajo, abortos previos y servicios básicos entre otros^{5, 22, 23, 24}.

En Bolivia, en el departamento de Santa Cruz, las prevalencias reportadas se encuentran entre 57,6% y el 71,6% de las poblaciones urbanas y rurales respectivamente^{20, 21}. Sin embargo aún no se han reportados datos sobre la situación de toxoplasmosis en embarazadas, si bien el Seguro Universal Materno Infantil, implementado hace pocos años, gratuito para la madre y el niño, contempla pruebas de tamizaje para la toxoplasmosis aún no se cuenta con un programa formalmente establecido para prevención de toxoplasmosis congénita. Tampoco se realiza regularmente, en los centros de atención, el tamizaje

serológico para anticuerpos anti - *T. gondii* a embarazadas, por lo que se desconoce la magnitud del problema. El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio preliminar para determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados a la transmisión de toxoplasmosis en gestantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio fueron 213 embarazadas que acudieron a realizar su control prenatal al CIES (Centro de Investigación Educación y Servicios de Salud) en la ciudad de Santa Cruz, en el periodo de octubre de 2005 a marzo de 2006.

Previo firma de consentimiento de participación, se tomó muestra de sangre y realizó una encuesta.

Las variables estudiadas fueron: edad, escolaridad, ocupación, lugar de residencia (urbana y rural), servicios básicos (agua potable, presencia de baño o letrina), ingreso *per cápita*. También se estudiaron variables relacionadas al estilo de vida: presencia de gato, otras mascotas, roedores en las casas, consumo de carne poco cocida, consumo de productos embutidos, consumo de leche no pasteurizada o no hervida, manipulación de carnes o productos cármicos, crianza de animales de granja, consumo de verduras crudas. Otras variables de estudio fueron la presencia de abortos previos y transfusión sanguínea.

Los sueros se procesaron en el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales, para determinación de IgG anti - *Toxoplasma gondii* por la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Para el análisis de datos se utilizaron los programas estadísticos SPSS v.11.5 y Epidat V. 3.0

RESULTADOS

De las 213 embarazadas, el 70,4 % (150) fueron reactivas para anticuerpos IgG anti - *Toxoplasma gondii*. La media de edad del grupo estudiado fue de 26 años (D.E.= 5,82 a, 16a - 43a). Se observó que la prevalencia de Toxoplasmosis aumenta con la edad (cuadro 1).

Cuadro 1. Prevalencia de Toxoplasmosis en gestantes del CIES, según edad, Octubre 2005 - Marzo 2006. Determinación de anticuerpos IgG anti - *T. gondii*

Rango de Edad (años)	Reactivo para anticuerpos IgG anti - <i>T. gondii</i>	
	Reactivos/ Total	Porcentaje (%)
16 - 19	17 / 33	51,5 %
20 - 29	87 / 123	70,7 %
30 - 39	42 / 53	79,3 %
40 y más	4 / 4	100,0 %
Total	150 / 213	70,4 %

Hubo mayor prevalencia en el grupo de mujeres que reside o residió en zona rural, 76,5 % y 77,8 % respectivamente, respecto a las que residen en zona urbana, 69,5 %. Aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Para las variables socioeconómicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las prevalencias observadas. También hubo mayor prevalencia en el grupo de gestantes que no posee baño con servicio de alcantarillado, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (cuadro 2).

Cuadro 2. Prevalencia de Toxoplasmosis en gestantes del CIES, según factores socioeconómicos.

VARIABLES		Prevalencia	
		%	P
Lugar de residencia	Urbano	76,5	0,45
	Rural	77,8	
Nivel escolaridad	Primaria	70,5	0,28
	Otros estudios	81,0	
Tipo de baño	Letrina o pozo	73,9	0,15
	Baño c/ alcantarillado	70,0	

Se observó una mayor prevalencia en el grupo de mujeres que tienen gatos como mascotas, al igual que en el grupo que cría otros animales como aves, ganado (caprinos, ovinos, porcinos, etc.) sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en dichos grupos (cuadro 3).

Cuadro 3. Prevalencia de Toxoplasmosis en gestantes del CIES, según factores relacionados al estilo de vida.

VARIABLES		Prevalencia	
		%	P
Consumo de carne	Poco cocida	71,70	0,62
	Bien cocida	71,00	
Consumo embutidos	Si	69,56	0,94
	No	73,10	
Manipulación productos cármicos	Si	68,00	0,72
	No	71,73	
Consumo verduras crudas	Si	69,54	0,16
	No	81,25	
Presencia de gato	Si	72,30	0,83
	No	69,20	
Otras mascotas (más de una)	Si	69,23	0,95
	No	73,68	
Crianza animales de granja	Si	78,00	0,35
	No	68,60	
Roedores en casa	Si	68,20	0,59
	No	73,80	

Se observó mayor prevalencia en el grupo de mujeres sin abortos previos (71,15 %) respecto a las que tuvieron aborto (68,42 %); al igual en el grupo de mujeres que recibieron

transfusiones de sangre (71,42 %) respecto a las que no recibieron (70,30 %) sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó una elevada prevalencia de Toxoplasmosis (70,4 %) similar a la reportada en otras partes de Latinoamérica observándose que aumenta con la edad esto es porque las mujeres han tenido mayor contacto con las diferentes rutas de transmisión de esta zoonosis^{5,6,8,20}. En la evaluación de factores de riesgo asociados a la transmisión de toxoplasmosis, ninguna de las variables de estudio presentó asociación estadísticamente significativa sin embargo se observan ciertas tendencias.

Hubo mayor prevalencia en el grupo de embarazadas que residió o reside en zona rural, esto coincide con estudios realizados en otros países de Latinoamérica y el mundo, donde se reporta mayor prevalencia en zonas rurales ya que estos individuos se encuentran más expuestos por las actividades que realizan, estas aumentan la posibilidad de tener contacto con oocystes de *Toxoplasma gondii*^{8,18,21}. Uno de los factores de exposición relacionados a la transmisión es el contacto con el suelo (en pequeños cultivos, jardinería, etc) esta variable no se ha evaluado en el presente estudio sin embargo, esta es una de las principales rutas que permiten el contacto del individuo con oocystes de *T. gondii*^{2,3,8}.

En cuanto a variables socioeconómicas evaluadas, no se encontraron factores asociados a la transmisión. Incluso en el tipo de servicio de baño utilizado, no obstante la prevalencia fue mayor en el grupo que no posee servicio de alcantarillado. Esto no coincide con otros estudios en los que se reporta que la ausencia de un servicio higiénico adecuado, es un factor de riesgo asociado a la transmisión de Toxoplasmosis^{8,13,22}. Otros factores de exposición evaluados, relacionados al estilo de vida del grupo de estudio no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo se observaron tendencias en grupos que tienen gato como mascota y aquellos que crían animales de granja. En la literatura se ha reportado que el consumo de carnes poco cocidas o sin cocer, la manipulación de productos cármicos son factores de riesgo asociados a la transmisión de toxoplasmosis^{8,22,25,26}.

Así mismo, estudios realizados en Brasil, indican que la presencia de gato en la casa, es un factor de exposición a la infección, principalmente para individuos que residen en zonas urbanas, esto se debe a que estos tienen contacto más próximo con el animal que los que viven en zona rural, en este estudio se reportó que el riesgo de transmisión se incrementa cuando se tiene contacto con otros animales y sus productos, consumo de carne poco cocida y elaboración de productos cármicos ya que podría haber mayor posibilidad de contacto con taquizoítos de

T. gondii^{5,8}. No obstante estudios realizados en Europa reportan que la presencia del gato no es un factor de riesgo para adquirir la infección, ya que atribuyen como factores de riesgo el contacto con el suelo, consumo de carnes poco cocidas y viajes al extranjero²⁸. El haber tenido abortos previos no es un factor de riesgo para la toxoplasmosis, estos resultados coinciden con otros estudios en los que no se ha encontrado relación entre abortos previos y la toxoplasmosis²⁸.

Un trabajo realizado en Malaya reportó resultados similares al presente estudio, en los cuales no se encontró asociación significativa entre la seroprevalencia de Toxoplasmosis y factores de riesgo evaluados como contacto con gatos, consumo de carne poco cocida y transfusión sanguínea²⁵.

En conclusión ninguno de los factores de riesgo evaluados en el presente estudio resultó asociado a la transmisión de toxoplasmosis. Sin embargo se debe tener en cuenta la bibliografía que reporta que factores como edad, zona de residencia, nivel socioeconómico, carencia de servicios básicos, consumo de carnes poco cocidas, consumo de verduras o frutas crudas mal lavadas son factores que están asociados a prevalencias elevadas de toxoplasmosis en las diferentes poblaciones. Por otro lado el contacto con el gato no siempre ha sido reportado como un factor de riesgo, esto dependerá de la conducta que se tenga para el cuidado de este animal en la casa, el uso de protección cuando se limpia las excretas del animal y cuidar de la alimentación del mismo puede disminuir la probabilidad de contagio.

RECOMENDACIONES

En el grupo estudiado el 29,4 % de las embarazadas no presentaron anticuerpos específicos IgG contra *T. gondii* en consecuencia este grupo de mujeres seronegativas se encuentra en riesgo de adquirir una infección primaria durante su embarazo.

Las mujeres seronegativas para toxoplasmosis deben realizar controles serológicos durante el desarrollo del embarazo desde el primer, segundo y tercer trimestre. Para ello deben implementarse en los laboratorios de los diferentes centros de atención a la mujer pruebas que permitan detectar anticuerpos IgG anti - *Toxoplasma gondii* estos nos indican del estado de inmunidad en que se encuentra un individuo respecto a la infección. La población en general debe ser informada y concientizada de la importancia de esta prueba.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Lidia Madril y la Dra. Marcy Escalante por su valiosa colaboración para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Laboratorio de Toxoplasmosis Universidad de la República - facultad de Veterinaria. Depto. Parasitología y enfermedades Parasitarias Sección de divulgación para público en general. Disponible en la world wide web: <http://www.fvet.edu.uy/parasito/contribuciones.htm>
2. Afias - Neghme. (1991) Parasitología Clínica. Tercera edición. Mediterráneo. Santiago - Chile.
3. Botero, David; Restrepo, Marcos. (1992) Parasitosis Humanas. Segunda Edición. Corporación para investigaciones biológicas. Bogotá - Colombia.
4. MERCK. (1992) El Manual de Merck de diagnóstico y terapéutica. Novena ed. Océano Centrum. Madrid - España.
5. Spalding S., Amendoeira M., Henrique C., Ribeiro L. (2005) Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among women in south of Brazil. *Rev. da Soc. Bras. Med. Trop.* 38(2) : 173- 177
6. Bobic B, Nikolic A, Djurkovic-Djakovic O. Identification of risk factors for infection with *Toxoplasma gondii* in Serbia as a basis of a program for prevention of congenital toxoplasmosis *Srp Arh Celok Lek.* 2003 Mar-Apr; 131(3-4):162-7.
7. Pataki M., Meszner Z., Torodova R., (2000) International Pediatrics Vol 15 N°1 disponible en: www.int-pediatrics.org/PDF/Volume%2015/15-1/pataki.pdf
8. Spalding S., Amendoeira M., Henrique C., Ribeiro L. (2005) Prospective study of pregnant and babies with risk of congenital toxoplasmosis in municipal district of Rio Grande do Sul *Rev. da Soc. Bras. Med. Trop.* 38(2) : 173- 177
9. Singh S, Pandit AJ. (2004) Incidence and prevalence of toxoplasmosis in Indian Pregnant women: a prospective Study. *Am. J. Reprod. Immunol.* Oct; 52 (4): 276 - 83
10. Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, Navin TR, Jones JL. Preventing congenital toxoplasmosis. *MMWR Recomm Rep.* 2000 Mar 31;49(RR-2):59-68.
11. Jones JL, Ogunmodede F, Scheffel J, Kirkland E, Lopez A, Schulkin J, Lynfield R. Toxoplasmosis-related knowledge and practices among pregnant women in the United States. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2003; 11(3):139-45.
12. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, Eng J. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol.* 1998 Oct;36(10): 2900-6
13. Ashrafunnessa, Khatun S, Islam MN, Huq T. Seroprevalence of toxoplasma antibodies among the antenatal population in Bangladesh. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998 Apr; 24(2):115-9.
14. Takahashi, Emilia ; Rossi, Claudio. (1997) IgM and IgA antibody responses in 12 cases of human acquired toxoplasmosis. *Rev. Inst. med. Trop. Sao Paulo.* 39 (6): 327 - 31.
15. Suzuki L., Rocha R. (2001) Evaluation of serological markers for the immunodiagnosics of acute acquired Toxoplasmosis. *J. Med. Microbiology* - vol. 50 (2001) 62 - 70
16. Martinez, Raydel; Fachado, Alberto y cols. (1993) Encuesta Nacional de Toxoplasmosis. Prevalencia por Sexos y Edades. Cuba 1987. *Rev. Cub. Med. Trop. May-Ago.* Pag: 146-151.
17. Tonkix M., Punda-Polic V., Sardelic S., Capkun V. (2002) Occurrence of *Toxoplasma gondii* antibodies in the population of Split - Dalmatia County . *Lijec Vjesn Jan - Feb;* 124 (1-2): 19 - 22
18. Ashrafunnessa, Khatun S., Islam M., Huq T., (1998) *Toxoplasma gondii* infection in Amerindians of Venezuelan Amazon. *J. Obstet Gynaecol Res.* Apr; 24 (2): 115 - 9
19. Buchy P., y cols (2003) Serological study of toxoplasmosis in Vietnam in a population of drug user (Ho Chi Minh city) and Dhaka, Bangladesh. *Bull. Soc. Pathol Exot.* Mar; 96 (1): 46-7
20. Iihoshi, Naomi; Gianella, Alberto (1997). Toxoplasmosis en un grupo de estudiantes de Santa Cruz de la Sierra. *Boletín Científico del CENETROP.* Vol XVI Pag: 46 -48.
21. Paradasi F. Y Cols. (1997) Estudio Serológico de la Toxoplasmosis en el Dpto. de Santa Cruz. *Revista boliviana de Epidemiología* Vol N° 1 Junio. Secretaria Nacional de Epidemiología
22. Konishi, Houki Y, Harano K, Mibawani RS, Marsudi D, Alibasah S, Dachlan YP. High prevalence of antibody to *Toxoplasma gondii* among humans in Surabaya, Indonesia. *Jpn J Infect Dis.* 2000 Déc.;53(6):238-41
23. Diaz-suarez, Odelis, Estevez M, Jesús, GARCIA P, María et al. Seroepidemiología de la toxoplasmosis en una comunidad indígena Yucpa de la Sierra de Perijá, Estado Zulia, Venezuela. *Rev. méd. Chile,* sep. 2003, vol.131, No.9, p.1003-1010.
24. Singh S, Pandit AJ. Incidence and prevalence of toxoplasmosis in Indian pregnant women: a prospective study. *Am J Reprod Immunol.* 2004 Oct; 52(4):276-83.

25. Nissapatom V, Noor Azmi MA, Cho SM, Fong MY, Init I, Rohela M, Khairul Anuar A, Quek KF, Latt HM. Toxoplasmosis: prevalence and risk factors. *J Obstet Gynaecol.* 2003 Nov; 23(6):618-24.
26. Singh S. Mother-to-child transmission and diagnosis of toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Indian J Med Microbiol* 2003;21:69-76.
27. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenun W, Semprini AE, Dunn DT Sources of Toxoplasma infección in pregnant women: European Multicentre case - control study, European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ* 2000 Jul 15; 321 (7254): 127 - 8
28. Ndir I, Gaye A, Faye B, Gaye O, Ndir O. Seroprevelence of toxoplasmosis among women having spontaneous abortion and pregnant women following in a center of health up-town in Dakar. *Dakar Med.* 2004;49 (1):5-9

Paracoccidioidomicosis

Jorge Vargas¹, Raquel Vargas²

¹Médico Dermatólogo-Micólogo CENETROP, ²Médico Tropicalista

RESUMEN

La paracoccidioidomicosis (PMC) es una micosis sistémica progresiva con un desenlace fatal si no es tratada a tiempo; es la más importante y frecuente en América Latina, fue descrita por primera vez en 1908 en San Pablo-Brasil por Adolfo Lutz. Es causada por un hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, su hábitat en la naturaleza no está totalmente definido, en los últimos años se aisló el hongo a partir de vísceras de tatú y se ha descrito el primer caso canino, sin embargo la transmisión interhumana y de los animales al hombre o viceversa no está reportada. Es endémica en las zonas húmedas tropicales y subtropicales de Latinoamérica, el 80% de los casos informados corresponden al Brasil. La infección es adquirida en las primeras décadas de la vida, en la mayoría de los casos el hongo ingresa al organismo por inhalación de esporas de la fase filamentosas (forma infectante) y luego en los pulmones se transforma en la fase levaduriforme (forma parasitaria), condición indispensable para el establecimiento de la infección. Las formas clínicas son la PMC infección, PMC enfermedad que se divide en aguda y crónica, esta última en unifocal y multifocal y la PMC latente post tratamiento. El diagnóstico clínico debe ser confirmado por pruebas laboratoriales que pueden ser directas e indirectas, dentro de las directas está el examen directo micológico que es la prueba "gold standard", las indirectas son el estudio serológico y la paracoccidioidina. A diferencia de otros hongos patógenos, *P. brasiliensis* es sensible a la mayoría de los medicamentos antifúngicos incluidas las sulfas, por lo tanto, se utilizan en el tratamiento de la PMC la Anfotericina B, la combinación Sulfametoxazol-Trimetoprim los derivados azólicos y triazólicos (Ketoconazol e Itraconazol).

DEFINICIÓN

La paracoccidioidomicosis (PCM) conocida también con el nombre de blastomicosis sudamericana, es una micosis sistémica granulomatosa progresiva con un desenlace fatal si no es tratada a tiempo; se adquiere por la inhalación de esporas de la fase micelial del hongo responsable, es la más importante y frecuente en América Latina, representa un importante problema de salud pública por su alto potencial de incapacidad y la cantidad de

muerres prematuras que provoca en grupos poblacionales específicos (trabajadores rurales). Fue descrita por primera vez en 1908 en San Pablo-Brasil por Adolfo Lutz^{1,8}.

ETIOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis es causada por un hongo dimórfico térmico llamado *Paracoccidioides brasiliensis*, que a 37 °C crece en forma de levadura y a 25 °C se desarrolla en forma micelial, su hábitat en la naturaleza no está totalmente definido, se cree que son los suelos de cultivos y cría de ganados, debido a que se han reportado muy pocos aislamientos del hongo a partir de estas fuentes, el reservorio natural de *P. brasiliensis* se encuentra todavía en estudio, en los últimos años en Brasil y Colombia, en varias regiones geográficas se aisló el hongo a partir de vísceras de tatú o amadillo de nueve cintas (*Dasyatis novemcinctus*); por otra parte se ha descrito en Londrina, Brasil el primer caso canino y estudios serológicos demuestran presencia de anticuerpos anti - *P. brasiliensis* en perros sin lesiones. Antes de los descubrimientos científicos señalados se consideraba al hombre como el único huésped del hongo. Estos hechos permitieron mejorar los conocimientos de la epidemiología de la micosis, sin embargo la transmisión interhumana y de los animales al hombre o viceversa no está reportada.^{4, 9, 13, 15, 18, 24}

EPIDEMIOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad endémica, principalmente de las zonas húmedas tropicales y subtropicales de Latinoamérica, zonas caracterizadas por sus relaciones climáticas y biológicas especiales.

La extensión geográfica donde se presenta se conoce como la "reservaría" de la paracoccidioidomicosis, se sitúa entre los 30° de latitud Sur y 34° Norte, con precipitación pluvial de 500 a 2.000 mm. y altitud de 500 a 2.000 metros sobre el nivel del mar y una temperatura media de 18 a 23 °C. Cerca del 80% de los casos informados corresponden al Brasil, país al que siguen a gran distancia Venezuela, Colombia Argentina y Ecuador. En el Brasil la incidencia anual oscila entre 1-3 casos por 100.000 habitantes^{8, 9, 10, 11, 15, 16, 26}.

Es más frecuente en el sexo masculino con una relación de 13 a 1 respecto al femenino, esta marcada diferencia entre los sexos se asocia a la presencia de receptores 17- β -estradiol en el citoplasma de *P. brasiliensis*; esta hormona femenina inhibe *in vitro* y en las mujeres la transformación micelial a levadura del hongo, condición indispensable para que se establezca la infección^{1, 8, 9, 17, 23}.

El rango de edades oscila desde la niñez y adolescencia 6-16 años, hasta los 30-60 años, donde puede alcanzar su mayor incidencia en los hombres que se encuentran en la fase más productiva de la vida provocando un alto impacto social y económico^{8, 9, 10, 16}.

El grupo ocupacional más comprometido en todos los países con áreas endémicas es el dedicado a las labores rurales (agricultores, ganaderos, etc.)²³.

PATOGENIA

La infección es adquirida en las primeras décadas de la vida cuando los pacientes son jóvenes, la puerta de entrada del hongo es todavía controversial, en la mayoría de los casos ingresa al organismo por inhalación de esporas de la fase filamentosas (forma infectante) y luego en los pulmones debido a la temperatura del cuerpo se transforma en la fase levaduriforme (forma parasitaria), las levaduras se multiplican en el parénquima, induciendo una respuesta en el huésped caracterizada por un complejo clínico llamado primoinfección "broncoalveolitis" en general asintomática, seguida por la formación de granulomas, los cuales pueden permanecer "inactivos" por años o progresar a enfermedad recién en la edad adulta como reactivación de foco endógeno latente dependiendo de la respuesta inmune del huésped^{2, 3, 5, 11, 19, 22}.

En vista de la frecuencia de las lesiones mucocutáneas en las regiones oral y anal, éstas también fueron consideradas como puertas de entrada del hongo por ser rutas para la inoculación directa de material contaminado con esporas (madera, hojas de plantas, tierra, etc.), finalmente se señala a la vía digestiva como puerta de ingreso (alimentos contaminados)^{1, 8, 16, 17}.

Algunos aspectos de la historia natural de la enfermedad son pobremente entendidos. El nicho ecológico de la fase saprofítica es desconocido. La forma micelial, se presume, crece en la tierra, agua y plantas a temperatura ambiente, y se considera como la forma infecciosa. El hombre parece ser resistente a la infección por *P. brasiliensis*, ya que la enfermedad es usualmente observada como casos aislados entre los miembros de una población que está en contacto directo con la naturaleza ambiental, especialmente agricultores y ganaderos^{2, 5, 19}.

El principal componente antigénico de *P. brasiliensis* es una glicoproteína de 43 Kd llamada GP43, que se une a la pared y participa en la adhesión, invasión y patogénesis del hongo. Los anticuerpos (anti-gp43) dirigidos contra este antígeno son detectados en el suero de todos los pacientes con paracoccidiodomicosis^{5, 11, 22, 23}.

Las manifestaciones clínicas son las de una enfermedad granulomatosa que compromete el pulmón, áreas mucocutáneas y otros órganos. La morfogénesis de la reacción granulomatosa no está bien establecida. La inmunidad mediada por células ha sido descrita como el mecanismo de defensa más importante del huésped contra el hongo, esto explica porque la forma clínica aguda está asociada con depresión de la inmunidad celular y altos niveles de anticuerpos específicos. La revisión bibliográfica de los aspectos relacionados con la respuesta inmune en la paracoccidiodomicosis es relevante para profundizar nuestros conocimientos, entender la patogénesis de la misma y los mecanismos que causan la inmunodepresión en las formas clínicas crónicas granulomatosas. Este conocimiento nos podría permitir desarrollar en un futuro terapias más eficientes, las cuales ayudarían a los pacientes en la lucha contra esta infección^{2, 3, 5, 19}.

CLÍNICA

Diversas clasificaciones de las formas clínicas de la PCM fueron propuestas y publicadas desde la primera descripción de la enfermedad, se basaron en diferentes criterios: topografía de las lesiones, gravedad de la enfermedad, resultado de las pruebas serológicas, procedencia de zona endémica, etc. Con el objeto de tener una clasificación fácil de emplear, en especial para el clínico, previo consenso se presentó en el Coloquio Internacional de la paracoccidiodomicosis realizado en Medellín en 1986, la siguiente clasificación basada en datos clínicos y la historia natural de la enfermedad y que se mantiene vigente hasta nuestros días^{7, 8, 9, 10, 23}.

- 1.- Paracoccidiodomicosis infección
- 2.- Paracoccidiodomicosis enfermedad
 - 2.1 forma aguda/subaguda
 - 2.2 forma crónica
 - 2.2.1 *unifocal*
 - 2.2.2. *multifocal*
- 3.- Paracoccidiodomicosis residual latente post-tratamiento

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS INFECCIÓN

Se determina mediante la positividad de la prueba intradérmica paracoccidiodina en individuos sin lesiones.

FORMA AGUDA/ SUBAGUDA (TIPO JUVENIL)

Esta forma de presentación clínica es responsable del 3 a 5 % de los casos, afecta niños, adolescentes y adultos jóvenes, eventualmente se presenta en individuos hasta los 35 años de edad, tiene un periodo de incubación corto, su distribución es semejante en niños de ambos géneros.

Las principales manifestaciones clínicas son: rápido compromiso del estado general (fiebre, pérdida de peso, anorexia, etc.), poliadenopatías en varias regiones (cervical, axilar, inguinal, cadenas paravertebrales y peritoneales), lesiones polimorfas en piel en diversas localizaciones (nodulares, forunculoides, verrucosas, ulcero granulomatosas, etc.), compromiso digestivo (hepatoesplenomegalia y ascitis), lesiones osteoarticulares, muy escaso compromiso pulmonar y de mucosas. *P. brasiliensis* muestra un considerable tropismo por el tejido linfático^{8,10,11,23}.

FORMA CRÓNICA (TIPO ADULTO)

Esta forma clínica corresponde a más del 90 % de los pacientes y se presenta principalmente entre los 30 y 60 años, predominando en el sexo masculino (proporción 13/1) se han descrito periodos de incubación hasta de 20 años.

La micosis de inicio progresa lentamente en forma silenciosa, pudiendo pasar años antes de que sea diagnosticada. Las manifestaciones pulmonares están presentes en el 90% de los pacientes.

Se denomina unifocal cuando solamente afecta un órgano, siendo los pulmones el único órgano afectado en un 25% de los casos. Generalmente afecta más de un órgano simultáneamente (presentación multifocal), los pulmones, la mucosa orofaríngea, los ganglios linfáticos y la piel son las zonas de mayor predilección.

Las principales manifestaciones clínicas son: compromiso insidioso del estado general (fiebre, pérdida de peso y astenia), lesiones pulmonares (infiltrado moteado bilateral y adenopatía hilar) que provocan tos, expectoración, disnea, hemoptisis, lesiones mucosas, localizadas en boca y faringe, son ulcero granulomatosas (estomatitis moriforme) provocan dolor a la masticación y deglución, cuando se localizan en encías dan lugar a gingivitis que afloja los dientes. Por extensión las lesiones afectan la laringe y traquea dando lugar a disfonía, en casos avanzados hay destrucción del velo del paladar y la epiglotis, en piel y ganglios linfáticos las lesiones son similares a las descritas en la forma aguda.

Otras localizaciones menos frecuentes son esófago, estomago, páncreas, suprarrenales, huesos, articulaciones, hígado y sistema nervioso central^{1, 8, 10, 11, 17, 23}.

FORMA RESIDUAL LATENTE POST TRATAMIENTO

Comprende aquellos casos aparentemente curados donde la enfermedad se mantiene en estado latente, en los cuales pueden quedar como secuelas: fibrosis, calcificaciones o nódulos pulmonares. La inmunidad celular debe estar recuperada y los anticuerpos circulantes ausentes o presencia de títulos muy bajos son considerados como "cicatriz serológica". Es importante señalar que la PMC no cura totalmente, permanece latente y puede reactivarse en el futuro en función del estado inmunitario del huésped^{1, 23}.

La paracoccidioidomycosis puede presentarse asociada a otras enfermedades infecciosas y no infecciosas, entre las primeras se destaca la tuberculosis con porcentajes de 5 a 10%, también se asocia con hansen, sida, leishmaniosis, enteroparasitosis, sífilis, chagas, otras micosis (dermatofitosis, candidiosis, histoplasmosis, criptococosis). Entre las patologías no infecciosas figura la enfermedad de Hodgkin y carcinomas^{1,6,12,15,23,25}.

DIAGNÓSTICO

Clínico

Por ser la PMC una micosis sistémica, cualquier órgano puede ser comprometido, la atención del clínico debe dirigirse en primer lugar a valorar al estado general del paciente que siempre esta deteriorado, luego a la búsqueda de los signos y síntomas de los órganos mas frecuentemente atacados (pulmones, piel, ganglios linfáticos y mucosa orofaríngea) según se trate de la variedad clínica aguda o crónica^{9, 11, 17}.

En la forma aguda se debe buscar adenopatías en cadenas superficiales y profundas, estas últimas mediante ecografías y tomografías, presencia de hepato y esplenomegalia, lesiones dérmicas y osteoarticulares, signos de compromiso suprarrenal (astenia, adelgazamiento, hipotensión arterial, etc.) y del sistema nervioso central (cefalea, síndrome convulsivo, etc.)^{1, 23}.

En las formas crónicas al margen del análisis del estado general, el examen físico debe enfocarse a los signos y síntomas de compromiso pulmonar (tos, disnea, expectoración muco purulenta o sanguinolenta) solicitar radiografías de tórax, en piel (lesiones polimorfas) en mucosas (lesiones ulcero granulomatosas, odinofagia, disfagia) en linfáticos (adenomegalias en diferentes estadios) y de otras localizaciones (suprarrenales, sistema nervioso central, etc.)^{11, 16, 23}.



Figura 1. Lesiones cutáneas ulcero granulomatosas



Figura 2. Lesiones cutáneas papulo nodulares



Figura 3. Lesiones cutáneas forunculoides-crateriformes



Figura 4. Múltiples adenopatías en cuello



Figura 5. Lesiones ulcero granulomatosas en labios y mucosa bucal



Figura 6. Extensas lesiones ulcero costrosas en labios y boca

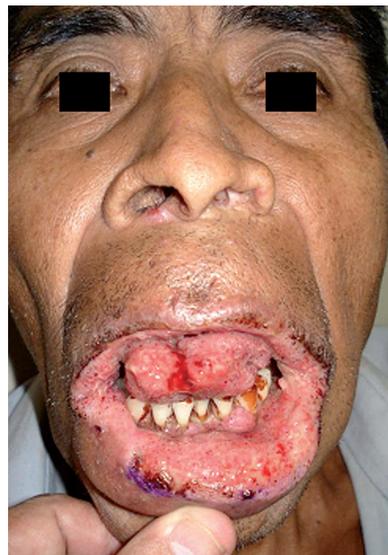


Figura 7. Estomatitis moriforme



Figura 8. Lesiones ulcero granulomatosas con pérdida de tejido en nariz



Figura 9. Múltiples lesiones cutáneas nodulares-forunculoides



Figura 10. Adenopatías cerradas y abiertas en cuello



Figura 11. Lesiones de Hansen lepromatoso y PCM en cara

Laboratorio

En virtud de las diversas lesiones que provoca, es decir, el marcado polimorfismo clínico y del ataque a numerosos órganos y sistemas, solo puede ser diagnosticada con certeza mediante exámenes de laboratorio.

La prueba "gold standard" para el diagnóstico de la Paracoccidioidomicosis es el examen directo, puesto que permite en la mayoría de los casos la observación de la forma parasitaria del hongo.

Las muestras biológicas utilizadas para el estudio micológico son: esputo, exudados de lesiones ulcero granulomatosas, pus obtenido de punción de adenopatías, raspado de lesiones en mucosas, escamo-costras de lesiones

de piel, líquido cefalorraquídeo, fragmentos de biopsias de órganos internos, orina y sangre.

El examen directo se realiza colocando una gota de la muestra líquida en portaobjetos o utilizar solución de KOH en caso de muestras sólidas; las muestras positivas permiten observar levaduras esféricas u ovals de doble pared, de 30 a 60 μm de diámetro y con gemaciones múltiples. En el interior de las levaduras se distinguen claramente el contenido citoplasmático, las levaduras pueden estar solas, agrupadas o formando cadenas de 4 a 12 elementos, algunas veces la levadura de mayor tamaño adopta una disposición en rueda de timón u orejas del ratón "Mickey". El reconocimiento de estas estructuras fúngicas es fácil, por dicha razón el examen directo es la maniobra más útil en el diagnóstico de esta micosis. El cultivo en los medios tradicionales usados rutinariamente (Sabouraud, etc.) es de difícil obtención^{8, 9, 16, 23}.



Figura 12. Fase parasitaria de *P. brasiliensis* (examen directo de esputo)



Figura 13. Fase micelial de *P. brasiliensis* (cultivo en medio de Sabouraud)

Ante la imposibilidad de realizar el estudio micológico, se puede emplear la histopatología, en lesiones de piel y mucosas se observa hiperplasia de la epidermis con hiperqueratosis, espongiosis y microabscesos de polimorfonucleares, mezcla de infiltrados inflamatorios agudo y crónico formados por linfocitos, histiocitos, plasmocitos, células gigantes y de cuerpo extraño, las estructuras parasitarias del hongo se observan con hematoxilina eosina, se visualizan mejor con las tinciones de PAS y Grocott Gomori^{1, 11, 12}.

La paracoccidioidina es una prueba intradérmica cuyo antígeno se prepara a partir de la fase levaduriforme del hongo, se inyecta en el antebrazo 0,1 mL y la lectura se realiza a las 48 horas. Se considera positiva cuando la induración supera los 5 mm. Se utiliza como arma epidemiológica para la determinación de áreas endémicas (infecciones asintomáticas). La paracoccidioidina preparada con la GP43 es más específica y los resultados más fidedignos^{1, 6}.

La reacción serológica más útil es la inmunodifusión (cualitativa y cuantitativa), tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 100% si se realiza con antígeno de la fase levaduriforme, se presentan 1 a 3 bandas de precipitación, las bandas 1 y 2 son específicas, la 3 tiene reacción cruzada con Coccidioidomicosis, estas bandas desaparecen cuando hay curación, por dicha razón la prueba es empleada para seguimiento del tratamiento más que para diagnóstico. Otras pruebas utilizadas son la fijación de complemento, inmunoelectroforesis, inmunoensayo enzimático (ELISA) e inmunoelectro transferencia (Western Blot)^{4, 19, 23, 28}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La PMC se caracteriza por presentar lesiones con marcado polimorfismo, por dicha razón son numerosas las patologías que pueden ser confundidas con la micosis, entre las más frecuentes se encuentran^{1, 8, 11}:

Forma aguda: linfomas, leucemia

Forma crónica: tuberculosis pulmonar, ganglionar y cutánea, leishmaniasis histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis cutánea y pulmonar, actinomicosis, rinoscleroma, esporotricosis, cromomicosis, epitelomas, enfermedad de Wegener.

TRATAMIENTO

A diferencia de otros hongos patógenos, *P. brasiliensis* es sensible a la mayoría de los medicamentos antifúngicos incluidas las sulfas, por lo tanto, se utilizan en el tratamiento de la PMC la Anfotericina B, la combinación Sulfametoxazol-Trimetoprim,

los derivados azólicos y triazólicos (Ketoconazol e Itraconazol)^{1, 8, 17}.

Para las formas leves y moderadas de la enfermedad, donde se puede realizar tratamiento ambulatorio, la droga de elección es el Itraconazol, como segunda opción esta el Trimetoprim+Sulfametoxazol, en tercer lugar el Ketoconazol, en las formas graves que requieren internación hospitalaria, el antifúngico de elección es la Anfotericina B.^{14, 20, 23}.

La dosis recomendada de Itraconazol para adultos es de 200 mg/día en una sola toma, en niños 5 a 10 mg/kg/día, para el Trimetoprim+Sulfametoxazol adultos 160/800 mg cada 12 horas, niños 8-10/40-50/mg/kg cada 12 horas, respecto al Ketoconazol adultos 400 mg diarios, niños 10 a 20 mg/kg/día, La Anfotericina B se administra vía endovenosa disuelta en suero glucosado, la dosis es inicialmente de 0,25 mg/kg con aumento progresivo hasta alcanzar 1 mg/kg, se administra cada 2 a 3 días, 2 a 4 meses, la dosis total esta relacionada con la respuesta clínica, pudiendo llegar de 2 a 3 gramos^{1, 9, 20, 21, 23, 27, 29}.

En general, cualquiera sea la elección del antifúngico, el tratamiento es largo, de 6 a 24 meses, el tiempo se basa en los criterios de curación que son clínico, radiológico y serológico. El clínico se basa en la cicatrización de las lesiones y desaparición de los síntomas, el radiológico en la estabilización del patrón de imágenes reveladoras de cicatrización pulmonar y el serológico en la negativización de la inmunodifusión o la estabilización de los títulos bajos que se consideran como cicatriz serológica^{14, 23}.

Se considera que a pesar de realizar una terapia antifúngica adecuada y haber logrado los criterios de curación no se consigue erradicar totalmente a *P. brasiliensis* del organismo; obteniéndose un equilibrio entre el parásito y el huésped que permite la recuperación de la inmunidad celular; los pacientes quedan con un riesgo potencial de presentar una reactivación postratamiento, por lo que se debe realizar cada año controles clínicos y serológicos y frente a una eventual reactivación reiniciar tratamiento^{11, 16, 21}.

REFERENCIAS

1. Arenas R. Micología Médica Ilustrada, segunda edición, Editorial: Mc Graw Hill, México, 2003: 173-179
2. Borges-Walmsley M.I, Chen D, Shu X, Walmsley AR. The pathobiology of Paracoccidioides brasiliensis. Trends Microbiology, 2002, 2: 80-87.
3. Camargo Z.P, Franco M.F. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. Rev Iberoam Micol 2000; 17: 41-48.

4. Corredor G.G., Castaño J.H., Peralta L.A. y cols. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from de nine-banded armadillo *Dasybus novemcinctus*, in an endemic area for Paracoccidioidomycosis in Colombia, *Rev. Iberoam. Micol.* 1999, 16: 216-220
5. Ferreira, MS, Queiroz-Telles F. *Imunopatogênese e Patologia en Tratado de Infectologia*, 3ª. edición, Editorial Atheneu, São Paulo, 2005: 1374-1378,
6. Fornajeiro N., Ferrarezi Maluf M.L., Takahachi G. y cols. Inquerito epidemiológico sobre a paracoccidioidomycose utilizando a gp43 em dois municipios do noroeste do Paraná, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2005, 38: 191-193
7. Franco M, Montenegro M.R, Mendes, R.P, y cols. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev. Soc. Bras. Med- Trop.* 1987: 20: 129-132
8. Lacaz C.S, Porto E, Martins J.E.C. et al. Paracoccidioidomycose, en *Tratado de Micología Medica Lacaz*. 9na edición: Editorial Sarvier Publishers, Sao Paulo 2002: 639-729.
9. Marques S.A. Paracoccidioidomycose - Atualizaçao Epidemiologica, Clinica e Terapeutica, *Anais Bras. Derm.*, 2003, 78: 135-150
10. Marques S.A. Paracoccidioidomycose, *Anais Bras. Derm.* 1998, 73: 455-469
11. Mendes R.P, Shikanai-Yasuda M.A. Paracoccidioidomycose. en *Medicina Tropical*, 1ª edición, Editorial: Atheneu, Sao Paulo, 2003: 505-545
12. Negroni R. Micosis sistemicas tropicales asociadas al sida. *Rev. Enfermedades emergentes* 2003, 5: 27-40
13. Ono M.A., Bracarense A.P.F.R.L. Morais H.A.S. y cols. Canine Paracoccidioidomycosis: a seroepidemiological study, *Med. Mycol.* 2001, 39: 277-285
14. Queiroz-Telles F. Tratamento da Paracoccidioidomycose, en *Tratado de Infectologia*, 3ª edición, editorial: Atheneu, São Paulo, 2005: 1395-1402
15. Restrepo A., McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? *Med Mycol* 2001, 39: 232-241
16. Restrepo-Moreno A. Paracoccidioidomycosis. en *Clinical Mycology*. Editorial: Oxford University Press, New York, 2003: 328-345
17. Restrepo, A., Benard, G. Paracoccidioidomycosis. Capítulo 202 en *Pediatric Infectious Diseases*, 5a edición, editorial WB Saunders. 2004; 2592-2601
18. Ricci G., Mota F.T., Wakamatsu A. y cols. Canine Paracoccidioidomycosis, *Med Mycol.* 2004, 42: 379-383
19. San-Blas G, Niño-Vega G, Iturriaga T. Paracoccidioides *brasiliensis* and paracoccidioidomycosis: molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Med Mycol* 2002; 40: 225-242.
20. Shikanai-Yasuda M.A, Higaki, Y, Del Negro G.B, y cols. Randomized therapeutic trial with Itraconazole, Ketoconazole and Sulfadiazine in Paracoccidioidomycosis. *Medical Mycology* 2002, 40: 411-417
21. Shikanai-Yasuda M.A. Pharmacological management of Paracoccidioidomycosis. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2005, 6: 385-397
22. Shikanai-Yasuda M.A, Kono A, Magri M.M. *Imunologia das Micoses*. en *Tratado de Infectologia*, 3ª. edición, Editorial Atheneu, São Paulo, 2005: 1313-1340
23. Shikanai-Yasuda M.A., De Queiroz Telles Filho F., Poncio Mendes R. y cols. Consenso em Paracoccidioidomycose, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2006, 39: 297-310
24. Silva-Vergara M.L., Martinez R., Camargo Z.P. y cols. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasybus novemcinctus*) in an area where the fungus was recently isolated from soil. *Med Mycol.* 2001, 39: 233-241
25. Silva-Vergara M.L., Teixeira A.C, Curi V.G, y cols. Paracoccidioidomycosis associated with human immunodeficiency virus infection. Report of 10 cases. *Medical Mycology*, 2003: 41: 259-263.
26. Torrado E, Castañeda E, de la Hoz F, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica*, 2000, 20: 327-334

27. Valle A.C.F, Wanke B, Wanke N, y cols. Tratamento da paracoccidioomicose. Estudo retrospectivo de 500 casos. Avaliação dos resultados terapêuticos com sulfanilâmícos, Anfotericina B, associação Sulfametoxazol-Trimetoprima, Cetoconazol e Miconazol. Anais Bras. Derm. 1993, 66: 65:70
28. Valle A.C.F, Costa R.L.B, Monteiro P.C.F, y cols. Interpretation and clinical correlation of serological tests in Paracoccidioomycosis. Medical Mycology 2001, 39: 373-377
29. Vargas J. Recacoechea M., Ketoconazole in the treatment of Paracoccidioomycosis (South American Blastomycosis) experience in 30 cases in Bolivia” Mykosen, 1988, 31: 137-147

Fiebre Amarilla

Alberto Gianella

INTRODUCCIÓN

A manera de introducción vamos a citar lo que comenta Toledo en su Historia de la Fiebre Amarilla en Cuba: “Parece ser que antes del descubrimiento de las Américas se conocía ya la fiebre amarilla: entre los mejicanos con el nombre de cocolitzle; entre los mayas de Yucatán con el de xekik (vómito de sangre) y entre los caribes con el de poulicantina. La primera epidemia de fiebre amarilla sufrida por los europeos ocurrió en la Española (Santo Domingo), en el año 1494, propagándose la enfermedad hasta la propia población indígena y continuado su acción mortífera hasta el año 1496”¹.

La infección por el virus de la fiebre amarilla causa un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde síntomas leves a enfermedad severa y muerte. El término “amarilla”, en su nombre, se explica por la ictericia que produce en algunos pacientes. Aunque existe una vacuna segura y efectiva que ha estado disponible desde hace 60 años, el número de personas infectadas durante las últimas dos décadas ha aumentado y la fiebre amarilla actualmente es otra vez un serio problema de salud pública².

En Bolivia, la fiebre amarilla es endémica en varias regiones comprendidas dentro de las tierras bajas y húmedas de las zonas tropicales y subtropicales. En estas regiones se producen anualmente brotes de fiebre amarilla selvática en relación con las épocas lluviosas. Habitualmente los casos aparecen durante los meses de diciembre-enero y duran hasta mayo-junio. Durante un brote de fiebre amarilla selvática ocurrido el año 1999, en el departamento de Santa Cruz, se diagnosticaron 51 casos confirmados por laboratorio con 21 fallecidos³. El año 1998, en la ciudad de Santa Cruz, se identificaron 3 casos de fiebre amarilla urbana confirmados por laboratorio⁴. Por un estudio de laboratorio con *A. aegypti* de la ciudad de Santa Cruz⁵, se confirmó su capacidad para transmitir el virus selvático de la fiebre amarilla aislado de pacientes infectados en el área rural.

EL AGENTE

La enfermedad es causada por el virus de la fiebre amarilla, el cual pertenece al grupo de los *flavivirus*. En África existen dos tipos genéticos distintos (llamados topotipos), asociados con el este y oeste de África. En Sud América se han identificado dos tipos diferentes, pero desde 1974 solo se encuentra un tipo como causante de los brotes.

SÍNTOMAS

Una vez infectado el ser humano, el virus se mantiene silencioso en el cuerpo durante el período de incubación que dura de 3 a 6 días. La enfermedad se desarrolla en dos fases⁶: la primera fase “aguda” se caracteriza normalmente por fiebre, dolores musculares (con dolor de espalda prominente), cefalea, escalofríos, anorexia, náuseas y/o vómitos. A menudo, la elevada temperatura se asocia con un pulso relativamente lento. Después de 3 a 4 días la mayoría de los pacientes mejoran y los síntomas desaparecen. Sin embargo, entre un 15% a 20% entran a la fase tóxica en las próximas 24 horas. Durante esta fase, la fiebre reaparece y varios sistemas corporales son afectados. El paciente desarrolla ictericia y aparece dolor abdominal y vómitos. Los cambios patológicos son más pronunciados en el hígado y los riñones, pero se encuentran hemorragias extensas en las superficies mucosas, la piel y en varios órganos internos. El sangrado puede manifestarse por la boca, la nariz, ojos y/o estómago. Una vez que aparecen las manifestaciones hemorrágicas, la sangre puede estar presente en el vómito y las heces. La función renal se deteriora; el rango de afección renal puede variar entre una proteinuria leve (albuminuria) a una falla renal completa con anuria. La mitad de los pacientes que llegan a la “fase tóxica” mueren entre los 10-14 días de iniciada la enfermedad. La otra mitad de pacientes se recuperan sin secuelas importantes.

La fiebre amarilla es difícil de reconocer, especialmente durante la fase inicial. Puede ser fácilmente confundida con malaria, fiebre tifoidea, rickettsiosis, fiebre viral hemorrágica (fiebre

hemorrágica Boliviana), dengue, leptospirosis y hepatitis viral. Se requiere del apoyo de los análisis de laboratorio para confirmar un caso con sospecha clínica. Pero el primer elemento para llegar al diagnóstico es “pensar” en fiebre amarilla.

DIAGNÓSTICO

Los test hemáticos (ensayos serológicos) pueden detectar anticuerpos contra el virus de la fiebre amarilla a partir del cuarto día de iniciado los síntomas. En esta fase de la enfermedad se puede detectar incrementos de las inmunoglobulinas M (IgM) por medio de un test ELISA de captura. Sin embargo, para confirmar el caso es necesario realizar dos pruebas, una al inicio de los síntomas (muestra de fase aguda) y una segunda muestra a los 7 a 10 días después (muestra de convalecencia). Si en la segunda muestra se encuentra un incremento de los títulos de IgM en 4 veces o más de los niveles iniciales, se puede afirmar categóricamente que el diagnóstico es fiebre amarilla. Otras técnicas de laboratorio pueden ser usadas para identificar el virus en sí mismo, ya sea de muestras de sangre o de tejidos. Entre estas técnicas se pueden citar a la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que permite identificar el ADN viral, o el cultivo del virus en células de mosquitos (C6/36 HT) y su posterior identificación por técnicas de inmunofluorescencia. Estas técnicas requieren personal entrenado y equipos sofisticados. En la actualidad estas técnicas se realizan en Santa Cruz, en el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP).

Etapas clínicas de la fiebre amarilla

Días	Etapas clínicas	Síntomas	Signos	Datos de laboratorio
0-3	Infección	Inicio brusco: fiebre, cefalea dolor lumbosacro náuseas, vómitos	Fiebre, inyección conjunta val. dolor abdominal, bradicardia relativa	Viremia, leucopenia Proteinuria
3-4	Remisión	Disminución de la fiebre y síntomas.		Proteinuria
4-10	Intoxicación	Fiebre, vómitos, hemorragias, ansiedad	Ictericia, oliguria. shock, agitación, postración, estupor, coma.	función hepática alterada. alteración de la coagulación. hipoglucemia. trast ECG Detección de Ac

*Incubación entre 3 a 6 días

Aspectos importantes a considerar para realizar el diagnóstico de Fiebre Amarilla

La mayoría de las dificultades diagnósticas surgen por no considerar a la fiebre amarilla como una posibilidad diagnóstica.

El examen diario de orina debería realizarse en todo paciente febril donde la fiebre amarilla puede estar presente, y en todos los pacientes con una albuminuria mayor que la justificada para el grado de fiebre, debe ser motivo para sospechar su presencia.

Puntos que deben ser considerados en los exámenes clínicos diarios:

1. Severidad de los síntomas iniciales
2. Comportamiento del pulso y la temperatura en los diferentes estados de la enfermedad (signo de Faget)
3. Intensidad y velocidad del desarrollo de la albuminuria (precoz y progresiva)
4. Grado de la ictericia y tiempo de su aparición (tardía y leve)
5. Aparición de manifestaciones hemorrágicas

Transmisión

Los humanos y los monos son los que se infectan con más frecuencia por el virus de la fiebre amarilla. El virus es transportado de un animal a otro (transmisión horizontal) por la picadura de un mosquito infectado (el vector). El mosquito puede pasar el virus a su descendencia por medio de la infección de sus huevos (transmisión vertical). Los huevos son resistentes a la falta de humedad y se mantienen latentes hasta el retorno del agua. Por ello el mosquito es el verdadero reservorio del virus asegurando la transmisión de un año a otro.

Varias especie de mosquitos *Aedes* (en África y en América) y *Haemagogus* (solo en Sud América) transmiten el virus de la fiebre amarilla.

Infección humana

Existen tres tipos de ciclos de transmisión de la fiebre amarilla: selvática, intermedia y urbana. Los tres ciclos existen en África, pero en Sud América han ocurrido solo el ciclo selvático y urbano.

Fiebre amarilla selvática

En las selvas húmedas tropicales, la fiebre amarilla ocurre en monos selváticos que son infectados por mosquitos silvestres. El virus de un mono infectado puede pasar a otro mono por medio de un mosquito que se alimenta de ellos. Estos mosquitos silvestres infectados pueden picar a humanos que entran a la selva produciéndose de esta manera casos humanos de fiebre amarilla selvática esporádicos. La mayoría de estos casos son hombres jóvenes que trabajan en el monte (cazadores, pescadores, taladores de árboles).

En Bolivia, el año 1887 se reportó un brote de fiebre amarilla selvática que afectó a humanos en la localidad de Abapó .

Fiebre amarilla intermedia

En las selvas húmedas y semihúmedas de África, ocurren epidemias de fiebre amarilla en pequeña escala. Esta forma de transmisión de la fiebre amarilla se diferencia de las epidemias urbanas, ya que en esta forma se ven afectadas varias poblaciones pequeñas al mismo tiempo, pero pocas personas mueren de la infección. Mosquitos semidomésticos infectan tanto a los monos como a los humanos. Estas áreas a veces son denominadas la "zona de emergencia", donde un incremento del contacto entre hombres y mosquitos infectados conduce al surgimiento de la enfermedad. Esta es la forma más común de brotes de fiebre amarilla en África, en la actualidad. El peligro de esta forma de transmisión de la fiebre amarilla está dado por el riesgo que la enfermedad se propague a ciudades altamente pobladas con elevada infestación de *A. aegypti* y humanos no vacunados.

Fiebre amarilla urbana

En ciudades densamente pobladas pueden ocurrir grandes epidemias de fiebre amarilla, al ingresar a las ciudades, seres humanos infectados en fase virémica. Si los niveles de personas inmunes es bajo los mosquitos domésticos de la especie *A. aegypti* pueden propagar el virus de persona a persona. En la ciudad de Santa Cruz, se reportó un brote de fiebre amarilla urbana el año 1932, con confirmación por histopatología hepática. Posteriormente el año 1998, se diagnosticaron 5 casos de fiebre amarilla, de los cuales 3 no habían salido de la ciudad y fueron reportados como casos urbanos de fiebre amarilla. Este pequeño brote en la ciudad no se convirtió en una gran epidemia por las medidas de control tomadas a los pocos días de detectados los casos y por una buena cobertura vacunal.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para la fiebre amarilla. Se debe vigilar cualquier infección bacteriana agregada para ser tratada adecuadamente. El ingreso a una unidad de terapia intensiva de los pacientes graves puede ser de utilidad. Se debe evitar el transporte de los pacientes en estado crítico del área rural a la ciudad ya que se les puede causar más daño a su salud que el beneficio que se podría obtener en la ciudad.

PREVENCIÓN

La vacuna contra la fiebre amarilla es segura y altamente efectiva. La inmunidad ocurre dentro de la semana de su administración en el 95% de los vacunados. Una dosis simple de vacuna provee inmunidad por más de 10 años y probablemente por toda la vida. Sin embargo, se han citado algunos efectos adversos poco frecuentes. La vacuna está contraindicada en inmunodeprimidos y alérgicos al huevo. La gestación no parece

ser una contraindicación para la vacuna contra la fiebre amarilla especialmente si existe una epidemia.

REFERENCIAS

1. Toledo G. La historia de la fiebre amarilla en Cuba. 1492-1909. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000; 38(3):220-227.
2. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, et al. Yellow fever: a decade of reemergence. *Jama* 1996; 276(14):1157-62.
3. Gianella A, Holzman A, Lora J, et al. Brote de Fiebre Amarilla Selvática en el departamento de Santa Cruz-Bolivia, año 1999. *Bol Cient CENETROP* 1999; 17:10-17.
4. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, et al. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet* 1999; 353(9164):1558-62.
5. Mutebi JP, Gianella A, Travassos da Rosa A, et al. Yellow fever virus infectivity for Bolivian *Aedes aegypti* mosquitoes. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(9):1657-60.
6. Shope R, Meegan J. Arboviruses. In Evans A, Kaslow R, eds. *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*. New York: Plenum Medical Book Company, 1997.
7. Monath TP. Flaviridae. In Mandell GL, Dolin R, editors, ed. *Fields Virology*. Third ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
8. Masini R. Fiebre Amarilla. In Cecchini E, González Ayala S, eds. *Infectología y enfermedades infecciosas*. Buenos Aires: Ed. Journal, 2008.
9. Stokes A, Bauer JH, Hudson NP. The transmission of yellow fever to *Macacus rhesus*. 1928. *Rev Med Virol* 2001; 11(3):141-8.
10. Camó J, Ortiz N. Reprint of "Fiebre amarilla. Informe de los Doctores J. Camó y Nicolás Ortíz. Sucre 1887". *Rev Inst Med Sucre* 1932:53-56.
11. Mazza S. Comprobación de focos de Fiebre Amarilla. En el departamento de Santa Cruz. República de Bolivia. Universidad de Buenos Aires. Misión de estudios de patología regional Argentina. Buenos Aires, 1932.
12. Pirard M, Gianella A, Gil F, et al. La cobertura de la vacuna de fiebre amarilla en Santa Cruz-Bolivia entre 1980 y 1999. *Bol Cient CENETROP* 1999:34-41.

13. Smith H, Penna H, Paoliello A. Yellow fever vaccination with cultured virus (17D) without immune serum. *Am J Trop Med* 1938; 18:437-468.
14. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, et al. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ* 1981; 59(6):895-900.
15. Chan RC, Penney DJ, Little D, et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358(9276):121-2.
16. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(4):698-701.
17. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87(3):337-9.

Enfermedad de Chagas

Alberto Gianella

UNA REVISIÓN BREVE

La enfermedad de Chagas debe su nombre al médico brasileño Carlos Chagas, quien la descubrió en 1909¹. El agente causal de esta enfermedad es el parásito *Trypanosoma cruzi*, que es transmitido a los animales y a los seres humanos a través de las heces de insectos vectores (vinchucas) que se encuentran solamente en las Américas (especialmente en las zonas rurales, donde la pobreza es generalizada). A la enfermedad de Chagas (infección por *T. cruzi*) también se le conoce como tripanosomiasis americana y se estima que entre 16 a 18 millones de personas están infectadas y que de 75 a 90 millones se encuentran en riesgo de infección en América Latina^{2, 3}.

Las manifestaciones clínicas de la fase aguda ocurren inmediatamente después de la infección y los síntomas pueden durar varias semanas o meses. Durante esta fase de la enfermedad se pueden encontrar, por métodos directos (gota gruesa, Strout), los parásitos en la sangre circulante.

Si bien las manifestaciones clínicas del chagas agudo fueron descritas por Carlos Chagas en 1916⁴, sin embargo, la infección aguda es en la mayoría de los casos leve o asintomática por lo que casi siempre pasa desapercibida. Según Coura, de 510 casos crónicos que fueron seguidos por más de 30 años, menos del 1% tenía historia de la fase aguda³.

En casos poco frecuentes, durante la fase aguda de la enfermedad se puede presentar una miocarditis⁵ o una encefalitis⁶ generalmente graves.

Después de la fase aguda, la mayoría de las personas infectadas entran a una etapa prolongada y asintomática de la enfermedad (llamada "crónica indeterminada"), durante la cual se encuentran muy pocos parásitos en la sangre⁷. Durante esta etapa, la mayoría de los afectados no saben que tienen la infección.

Muchas personas pueden no presentar síntomas durante toda la vida y nunca presentar alteraciones orgánicas asociadas a la enfermedad de Chagas. Sin embargo, se calcula que cerca

del 30% de las personas infectadas, en algún momento de su vida, presentarán problemas médicos serios y a veces potencialmente mortales⁸.

En las personas con el sistema inmunitario deprimido, la enfermedad de Chagas en la fase "indeterminada" puede reactivarse⁹⁻¹² y requerir tratamiento específico.

El diagnóstico laboratorial de la enfermedad de Chagas en fase aguda se puede hacer a través del microscopio por la observación directa del parásito en un frotis de sangre¹³.

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas crónica se hace después de tener en cuenta el cuadro clínico del paciente y la probabilidad de que esté infectado, por haber vivido en una región donde la enfermedad es endémica, este aspecto es muy importante especialmente en regiones como Europa y Norte América, donde la enfermedad es poco conocida, y en la actualidad han recibido un gran volumen de migrantes procedentes de Sud América^{14, 15}.

En la fase crónica de la enfermedad el diagnóstico laboratorial se hace generalmente realizando por los menos dos pruebas serológicas diferentes².

Es importante destacar que durante la fase crónica indeterminada de la enfermedad, los títulos de anticuerpos circulantes no presentan ninguna correlación con la presencia de daño visceral ni son indicadores de un agravamiento de la enfermedad¹⁶.

En la fase crónica, el xenodiagnóstico es de poca utilidad, y no debería utilizarse como prueba diagnóstica ya que en pacientes mayores de 20 años su sensibilidad no sobrepasa el 40%^{17, 18} y por ello es muy probable obtener un resultado negativo que no descarta la presencia de la infección.

Se debe recomendar el tratamiento con benznidazol en toda persona detectada en la fase aguda, cualquiera sea la vía de infección (vectorial, transfusional o congénita)^{3,19} y en aquellas personas con el sistema inmunitario deprimido⁹. Las personas con infección crónica "reciente" (en especial, los niños hasta los 12 años de edad) pueden beneficiarse del tratamiento^{20, 21}.

En las personas mayores de 20 años en la fase crónica indeterminada de la enfermedad, el tratamiento con benznidazol, es controvertido, por un lado se reportan fracasos terapéuticos^{22,23}; por el otro, algunos autores han reportado efectos beneficiosos sobre la evolución de la enfermedad, evidenciado por una menor incidencia de alteraciones electrocardiográficas²⁴⁻²⁶. Dado que, en esta fase de la enfermedad, el tratamiento con benznidazol no produce la negativización de las pruebas serológicas, que en la actualidad es considerado el criterio de cura post-tratamiento^{23, 27}, para explicar el efecto beneficioso del tratamiento, a pesar de persistir positivas las pruebas serológicas, algunos autores han sugerido que el medicamento podría tener un efecto modulador de la autoinmunidad^{3, 28, 29} y de esta manera atenuar el daño orgánico, especialmente a nivel del corazón.

REFERENCIAS

- Chagas C. Nova tripanozomiase humana. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1909 1:159-218.
- Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1991; 811:1-95.
- Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed - a background article. Mem Inst Oswaldo Cruz 2007; 102 Suppl 1:113-22.
- Chagas C. Tripanosomiasis americana: forma aguda da molestia. Mem Inst Oswaldo Cruz 1916; 8(2):37-60.
- Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, et al. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. Int J Cardiol 2007; 115(3):279-83.
- Pittella JE. Central nervous system involvement in Chagas' disease. An updating. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1993; 35(2):111-6.
- Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review Rev Soc Bras Med Trop 1989; 22(3):147-56.
- Bozelli CE, Araujo SM, Guilherme AL, Gomes ML. Clinical and epidemiological profile of patients with Chagas disease at the University Hospital in Maringa, Parana, Brazil. Cad Saude Publica 2006; 22(5):1027-34.
- Auger SR, Storino R, De Rosa M, et al. Chagas y SIDA, la importancia del diagnóstico precoz. Rev Argent Cardiol 2005; 73:439-445.
- Phan BA, Laflamme MA, Stempien-Otero A, et al. Confirmation of Chagas' disease cardiomyopathy following heart transplantation. Heart Vessels 2006; 21(5):325-7.
- Rivera J, Hillis LD, Levine BD. Reactivation of cardiac Chagas' disease in acquired immune deficiency syndrome Am J Cardiol 2004; 94(8):1102-3.
- Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas' disease and AIDS. Kinetoplastid Biol Dis 2004; 3(1):2.
- Apt BW, Heitmann GI, Jercic LM, et al. Guidelines for the Chagas disease: Part V. Laboratory diagnosis of Chagas disease. Rev Chilena Infectol 2008; 25(5):378-83.
- Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. Mem Inst Oswaldo Cruz 2007; 102 Suppl 1:75-85.
- Dobarro D, Gomez-Rubin C, Sanchez-Recalde A, et al. Chagas' heart disease in Europe: an emergent disease? J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2008; 9(12):1263-7.
- Arcavi M, Biassotti A, Pandolfo M. El laboratorio en distintos estados de la enfermedad de Chagas. Bioquímica Clínica 2005; 39(3):341-345.
- Schenone H, Contreras MC, Rojas A, Villarroel F. Positivity of xenodiagnosis, according to age, in persons with positive serology for Chagas disease. Bol Chil Parasitol 1995; 50(1-2):42-4.
- Schenone H, Contreras MC, Rojas A. Yielding of xenodiagnosis, according to the number of boxes used in 1,181 persons with chronic chagasic infection diagnosed with indirect hemagglutination reaction. Bol Chil Parasitol 1991; 46(3-4): 58-61.
- Coura JR. Current prospects of specific treatment of Chagas' disease. Bol Chil Parasitol 1996; 51(3-4):69-75.
- Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, et al. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease Am J Trop Med Hyg 1998; 59(4): 526-529.

21. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection *Lancet* 1996; 348(9039):1407-13.
22. Britto C, Silveira C, Cardoso MA, et al. Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96(6):823-6.
23. Braga MS, Lauria-Pires L, Arganaraz ER, et al. Persistent infections in chronic Chagas' disease patients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivados. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42(3):157-61.
24. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(10):724-34.
25. Viotti R, Vigliano C. Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected 'evidence' by evidence-based medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5(4):717-26.
26. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD003463.
27. Cancado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 Suppl 1:331-5.
28. Hyland KV, Leon JS, Daniels MD, et al. Modulation of autoimmunity by treatment of an infectious disease. *Infect Immun* 2007; 75(7):3641-50.
29. Sathler-Avelar R, Vitelli-Avelar DM, Massara RL, et al. Etiological treatment during early chronic indeterminate Chagas disease incites and activated status on innate and adaptive immunity associated with type 1-modulated cytokine pattern. *Microbes Infect* 2008; 10(2):103-13.

Trombocitopenia asociada a la infección por el virus del Dengue

Alberto Gianella, Cynthia Ávila, Karina Chávez, Roxana Loayza

INTRODUCCIÓN

El dengue es una infección viral aguda causada por un flavivirus, el virus del dengue¹, que se transmite de persona a persona por el mosquito *A. aegypti*. El virus del dengue presenta cuatro serotipos a los que se denomina DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4². Si bien esta enfermedad ha causado epidemias en el mundo desde hace muchos años, el incremento poblacional y las malas condiciones de saneamiento básico de las ciudades modernas ha permitido la re-emergencia de esta enfermedad especialmente en las regiones tropicales y subtropicales³⁻⁵. En la actualidad, en las Américas el dengue constituye un real problema de salud pública^{6, 7} y es motivo de preocupación por las dificultades en su control.

En nuestra ciudad, el dengue es una enfermedad conocida por los médicos desde el año 1931, época en que se reportó la primera epidemia⁸, entre los meses de diciembre y marzo. Posteriormente, el año 1987 y 1988 se reportaron brotes de dengue, que de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud, afectó a 1.994 y 4.847 personas respectivamente y el serotipo identificado fue el DEN-1⁹. Un análisis posterior de los datos estimó que en realidad fueron afectados por los menos 20.000 personas⁶. El año 1997 se identificó el serotipo 2 subtipo III ('Jamaica')¹⁰⁻¹². Datos recientes publicados en esta revista (Roca, y col) indican que en la actualidad, en Santa Cruz, se han identificados tres de los cuatro serotipos como agentes causante de los brotes que se presentan cada año (DEN-1, DEN-2, DEN-3).

El objetivo del presente estudio fue analizar las manifestaciones clínicas y la presencia de trombocitopenia asociada a la infección por el virus del dengue, en pacientes que asistieron al laboratorio de CENETROP con "sospecha clínica de dengue", durante los meses de marzo y abril del año 2003.

MATERIAL Y MÉTODO

A todos los pacientes incluidos en el estudio, previo consentimiento, se les aplicó un cuestionario de registro clínico-epidemiológico desarrollado como parte del sistema de vigilancia del dengue en Santa Cruz¹³ y se les extrajo una muestra de sangre de 10 mL para el diagnóstico serológico de dengue usando un test MAC-ELISA para la detección de inmunoglobulinas M

(IgM), además se les realizó un recuento de plaquetas utilizando un equipo computarizado.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete SPSS v 11.5.

RESULTADOS

Durante los dos meses del estudio se incluyeron 145 pacientes de los cuales 64 eran hombres. La edad promedio en años del grupo estudiado fue de 24,6 ($\pm 17,4$). De los 145 pacientes, 66 (68,2%) presentaron resultados serológicos positivos para dengue. En el cuadro 1 y 2 se muestran las principales características de los pacientes estudiados. Como se describe en los cuadros 3, 4 y 5 la trombocitopenia se asoció a los casos positivos para dengue con 5 días o menos, de iniciados los síntomas.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes

Datos del estudio	N
Total casos	145
Sexo masculino	64 (44,1%)
Sexo femenino	81 (55,9%)
Edad media en años	24,6 ($\pm 17,4$)
Edad media casos IgM positiva	27,6 (18,9)
Edad media casos IgM negativa	22,1 ($\pm 15,6$)
Promedio días desde el inicio síntomas	6,8 ($\pm 5,1$)

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas en pacientes con IgM positiva y negativa para dengue

Manifestación clínica	IgM Positiva	Manifestación clínica	IgM negativa (significancia)
Erupción dérmica	43/66 (65%)	Erupción dérmica	20/79 (25%) (p<0,0001)*
Hemorragia	25/66 (38%)	Hemorragia	3/79 (3,8%) (p=0,0001)*
Cefalea	17/66 (26%)	Cefalea	5/79 (6,3%) (p=0,0002)*
Dolor retro-ocular	15/66 (23%)	Dolor retro-ocular	2/79 (2,5%) (p<0,0002)*
Mialgias	20/66 (30%)	Mialgias	10/79 (12,7%) (p=0,01)*
Artralgias	18/66 (27%)	Artralgias	8/79 (10,1%) (p=0,009)*

* Estadísticamente significativo

Promedio de recuento de plaquetas según número de días de inicio de síntomas de acuerdo al resultado del test ELISA IgM para dengue

Cuadro 3. Todos los casos, IgM positivos y negativos

Días inicio síntomas	n	Promedio plaquetas	Significancia
≤ 5 días	71	138.180	p=0,75 (ns)
> 5 días	74	199.800	
TOTAL	145		

Cuadro 4. Recuento de plaquetas en pacientes con test ELISA IgM Positivo

Días inicio síntomas	n	Promedio plaquetas	Significancia
≤ 5 días	17	138.180	p=0,01*
> 5 días	49	199.800	
TOTAL	66		

Cuadro 5. Recuento de plaquetas en pacientes con test ELISA IgM Negativo

Días inicio síntomas	n	Promedio plaquetas	Significancia
≤ 5 días	54	187.700	p=0,48 (ns)
> 5 días	25	201.800	
TOTAL	79		

ns = sin significancia estadística

DISCUSIÓN

Como ya ha sido reportado en nuestro medio¹⁰ las manifestaciones más frecuentes asociadas al dengue fueron la erupción dérmica, hemorragias (conjuntivales, epistaxis, petequias, etc.), cefaleas, dolor retro-ocular, mialgias y artralgias.

El hallazgo más llamativo de esta comunicación fue la observación estadísticamente significativa ($p=0,01$) de trombocitopenia leve observada solo en aquellos pacientes con IgM positiva que se encontraban en los primeros 5 días de iniciados los síntomas. Dado que no conocemos la evolución clínica posterior de estos pacientes, no podemos interpretar el valor pronóstico de esta observación. Sin embargo, publicaciones sobre este aspecto parecen indicar que la observación de una trombocitopenia en la fase temprana de la enfermedad puede ser un indicador útil de la aparición posterior de dengue hemorrágico^{14, 15}.

REFERENCIAS

- Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J* 2004; 80(948):588-601.
- Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 1990; 3(4):376-396.
- Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002; 324(7353):1563-6.
- Phillips ML. Dengue reborn: widespread resurgence of a resilient vector. *Environ Health Perspect* 2008; 116(9):A382-8.
- Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998; 11(3):480-496.
- Gubler DJ. Dengue/Dengue hemorrhagic fever in the Americas: Prospects for the year 2000. In Halstead SB, Gomez-Dantes H, eds. *Dengue. A Worldwide problem, a common strategy.* Mexico DF: Ministry of Health, Mexico. Rockefeller Foundation, 1992. pp. 19-27.
- Gubler DJ, Trent DW. Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agents Dis* 1993; 2(6):383-93.
- Garret J. *Historia de la medicina en Santa Cruz.* Ed. Sirena, 1993.
- Anónimo. *Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: Guía para su prevención y control.* Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica número 548. 1995.
- Gianella A, Holzman A, Peredo C, et al. Dengue en Santa Cruz de la Sierra-Bolivia. *Bol Cientif de CENETROP* 1997; XVI:6-10.
- Gianella A, Pirard M, Holzman A, et al. Epidemic outbreak of dengue virus 2/Jamaica genotype in Bolivia. *Salud Publica Mex* 1998; 40(6):469-73.
- Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, et al. Short communication: dengue serotype 2 subtype III ('Jamaica') epidemic in Santa Cruz, Bolivia. *Trop Med Int Health* 1998; 3(11):857-8.
- Pirard M, Lora J, Boelaert M, et al. Desarrollo de un sistema de vigilancia para dengue en Santa Cruz, Bolivia. *Bol Cientif de CENETROP* 1997; XVI:16-24.
- Butt N, Abbassi A, Munir SM, et al. Haematological and biochemical indicators for the early diagnosis of dengue viral infection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18(5):282-5.
- Srichaikul T, Nimmanitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13(2):261-76.

Meningitis neonatal por *Salmonella* Edinburg

Lorena Soletto¹, René Albino², Erwin Román²

¹UF de Bacteriología. Centro Nacional de Enfermedades Tropicales, ²Servicio de Neonatología. Instituto Municipal Maternidad "Dr. Percy Boland Rodríguez"

CASO CLÍNICO

Neonato de 3.290 g de peso, nacido el día 11 de mayo de 2008 a las 20:25 p.m., parto vaginal, permanece con la madre 32 horas después de nacido. En la historia clínica de la madre refiere infección urinaria, dos veces, durante el embarazo. Recién nacido que ingresa a la unidad de neonatología a horas 4:15 a.m. del día 13 de mayo con hipotermia, irritabilidad; dejó de succionar lactancia materna; leve dificultad respiratoria, llanto persistente, abdomen distendido. A las 9:00 a.m. se solicita rayos X, se observa infiltrado bilateral intenso en tórax, compatible con neumonía, focos múltiples, crisis de cianosis prolongada, se reanima, pasa a la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria. Se toma muestra de sangre y Líquido Cefalorraquídeo (LCR), se envían al laboratorio para hemograma, hemocultivo, citocultivo y cultivo de LCR. Se realiza ecografía cerebral.

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

En el hemograma presenta 7.100 Glóbulos blancos, 3.790.000 Glóbulos rojos, 184.000 plaquetas, hematocrito 36; 88 segmentados, 4 eosinófilos, 1 cayado. El recuento de plaquetas el día 14 fue de 77.000. En LCR recuento de 3 células predominio de mononucleares; en el examen citocultivo proteínas 45 mg/dL; glucosa 5 mg/dL. En el cultivo de sangre y LCR desarrollaron colonias de bacilos Gram negativos identificado como *Salmonella* Edinburg (serotipificación en el laboratorio de referencia nacional, INLASA) la susceptibilidad antimicrobiana sensible a Ampicilina, Cloranfenicol, Cefotaxima, Imipenem. La ecografía cerebral en límite normal. El día 15 de mayo se adiciona al tratamiento amikacina, día que el paciente fallece.

COMENTARIO

Salmonella es una de las bacterias más ubicuas en la naturaleza, dando lugar en humanos a cinco tipos de manifestaciones clínicas: gastroenteritis, septicemias, fiebres tifoideas y paratifoideas, estado de portador¹. Salmonelosis en recién nacidos e infantes (quiénes son más susceptibles a la

infección, que los adultos) presentan diversos síntomas clínicos, de enfermedad tífica grave con septicemia a infección asintomática². La proporción de estado portador prolongado en neonatos es relativamente alta, algunos autores informan que hasta 50% de los neonatos pueden excretar *Salmonella* spp. durante seis meses. Después que se resuelve la gastroenteritis la presencia de *Salmonella* spp., en heces es de 4 a 5 semanas aunque puede variar de acuerdo a la serovariedad². La necesidad de hacer la serotipificación de las cepas es importante para llevar a cabo una vigilancia epidemiológica y diagnóstica, controlar grandes brotes comunitarios³. De los más de 2.300 serotipos existentes en el género *Salmonella*, 1.800 están categorizados como ubicuos y causan infecciones tanto en el hombre como en animales⁴. En Bolivia es difícil el acceso a reactivos para serotipificación; gracias al programa de vigilancia global de *Salmonella*⁵ se puede acceder a la tipificación de las cepas a través del laboratorio nacional de referencia (INLASA).

Aproximadamente 5% de las personas con gastroenteritis por *Salmonella* tífica pueden desarrollar bacteriemia y problemas serios potencialmente mortales, aunque la bacteriemia y las infecciones son más comunes en pacientes inmunocompetentes⁶. No hay ninguna otra zoonosis tan compleja en su epidemiología y control como la salmonelosis⁷.

No fue posible determinar el momento de infección del recién nacido, se reportan brotes en niños a través de leche en polvo contaminada. En este caso la historia clínica sólo refiere consumo de leche materna en las primeras horas de vida, parto vaginal como posibles vías de infección. Una vez identificado el agente causal de la meningitis se investigó la posibilidad de que los padres sean portadores sanos, se realizó cultivo de heces, con resultados negativo para *Salmonella*. Las infecciones por *Salmonella* en recién nacidos son poco frecuentes en nuestro medio, en cuatro años de trabajo con la unidad de neonatología es el primer aislamiento. *Salmonella* Edinburg, ha sido notificada con poca frecuencia en algunas regiones de Estados Unidos, como un serotipo transmitido de hombre a hombre⁸.

REFERENCIAS

1. Corral JL, Perea J. y col. *Salmonella*. En, Perea EJ, Editor Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Vol. II. Barcelona: Ed. Doyma, 1992; 647-663
2. Pegues DA, Ohl ME, Millar SI. *Salmonella*, including *Salmonella* Typhi In: Blazer MJ, Smith PD, Raudin JI, Greenberg HB, Guerran RL (eds). Infectious of the gastrointestinal tract. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2002, 669-697 Citado en: Colombia Médica vol. 37 N° 2, 2006 (abril-junio) Catalina Uribe, M.V. Martha Cecilia Suárez, M.V., M.S.c
3. Usera MA, Echeíta A, Aladueña A. y col. Interregional food-borne salmonellosis outbreak due to powdered infant formula contaminated with lactosa-fermenting *Salmonella virchow*; Eur J Epidemiology 1996, 12:377-381
4. M. Ángeles González-Hevia, M. Cruz Martín y col. *Salmonella* y salmonellosis en el Principado de Asturias durante un período de siete años (1990-1996). Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17: 166-170
5. WHO Global Salm-Surv Progress Report (2000-2005): building capacity for laboratory- based foodborne disease surveillance and outbreak detection and response disponible en: <http://www.who.int/salmsurv/links/GSSProgressReport2005.pdf>
6. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis, CID 2001; 32:263-269 En Colombia Médica vol. 37 N° 2, 2006 Catalina Uribe, M.V. Martha Cecilia Suárez, M.V., M.S.c
7. Control de la salmonellosis: importancia de la higiene veterinaria y de los productos de origen animal. Organización Mundial de la Salud. Serie de informes técnicos 774, Ginebra 1987. P. 1-85 Le Minor, L. et al Proposition pour une nomenclature des *Salmonella*. Annales de microbiologie, 133B: 245-254, 1982
8. www.cdc.gov/ncidod/dbmd/phlisdata/Salmtab/2003/Salmonellatable/2003_SalmonellaAnnualSummary,2003.indd 29 Table 4. *Salmonella* isolates from Human sources by Serotype, Geographic Region and State 2005

Sífilis en embarazadas, hospital municipal de la mujer "Dr. Percy Boland R." en Santa Cruz, Bolivia

Yelin Roca¹, Angélica Guzmán¹, Marilyn Cruz¹, Remberto Roman¹, Ana M. Rocabado¹, Jorge Vargas¹

¹Centro Nacional de Enfermedades Tropicales

RESUMEN

Se realizó un tamizaje serológico para determinar la prevalencia de Sífilis en las embarazadas que asisten al control pre-natal al Hospital Municipal de la Mujer "Dr. Percy Boland Rodríguez" en la ciudad de Santa Cruz, Bolivia. Las muestras fueron seleccionadas a partir de un estudio anónimo no ligado para investigar prevalencia de VIH desde el año 2000 al 2004. La prevalencia observada fue de 1,2%.

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una enfermedad infecciosa, producida por el *Treponema pallidum*, suele transmitirse por relaciones sexuales, vía parenteral y transmisión vertical¹. En embarazadas, la sífilis materna puede producir malformaciones en el feto. La transmisión vertical de la sífilis puede darse en cualquier momento del embarazo pero es más frecuente después del cuarto mes, produciéndose la treponemia con afectación sistémica, los fetos infectados suelen morir in útero, por lo que la complicación más severa de la sífilis gestacional es el aborto espontáneo^{1,2}.

En la sífilis congénita temprana, que se observa antes del segundo año de vida, puede manifestarse como una infección diseminada, o por lesiones mucocutáneas, osteocondritis, anemia, hepatoesplenomegalia y afectación del SNC. La forma tardía, con una persistencia de más de dos años, puede originar queratitis intersticial, deformaciones de huesos y dientes, sordera, neurosífilis y otras manifestaciones terciarias; de los niños nacidos con sífilis congénita un 50% puede no presentar signos clínicos. Es bastante frecuente el desarrollo de una queratitis intersticial en el contexto de una sífilis latente, que aparece a los 6-12 meses de nacer si no ha existido tratamiento^{3,4,5}.

En Bolivia se han reportado prevalencias de sífilis materna que varían entre 4 al 7% con una tasa de transmisión del 15%, indicando que son una de las más altas en el mundo en la última década estos datos provienen de estudios realizados en el interior del país^{2,6}. El riesgo de transmisión vertical es evidente, por lo

tanto se deben fortalecer los sistemas para la vigilancia de esta infección en el binomio madre - niño. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de Sífilis en las embarazadas que asistieron a realizarse el control prenatal en este hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS

Entre los años 2000 al 2004 se realizó un estudio anónimo no ligado para vigilancia de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en embarazadas, se tomaron 800 muestras séricas por año. Para determinar la prevalencia de sífilis en este grupo los sueros fueron seleccionados por muestreo aleatorio simple tomando como muestra 200 sueros por año durante los cinco años. Las muestras se procesaron en el laboratorio de Inmunología y Biología Molecular del CENETROP con la técnica de RPR (Rapid Plasma Reagin - Human lab.) y los resultados reactivos fueron confirmados por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI - FTabs Lab. Biocientífica).

CONCLUSIONES

La prevalencia fue de 1,2%, existiendo riesgo de contraer sífilis congénita en este grupo. Se observó mayor prevalencia (1%) en el grupo de 11 a 30 años. Se encontró mayor número de casos (7 casos) el año 2004. Los resultados de este estudio sustentan la necesidad de identificar, al momento del parto, a madres infectadas con sífilis.

A pesar de ello, todavía hay una falta de reconocimiento de la gravedad del problema. De los factores que aún contribuyen a la persistencia de la sífilis congénita como problema de salud pública.

REFERENCIAS

1. Parra L.H., Wilka N., Sanchez A. "Sífilis Congénita en el servicio de Neonatología del Hospital "Dr. Ramón Madariaga" Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina - 6 N° 165 Enero 2007

2. Revollo R., Tinajeros F y cols., Sífilis materna y congénita en cuatro provincias de Bolivia Rev. Salud pública de México / vol.49, no.6, noviembre-diciembre de 2007 pag. 422 - 428
3. López-Hontangas J.L. y Frassetto J., Sífilis: una revisión actual, Servicio de Microbiología. Hospital La Fe. Valencia. Revista Sociedad española de enfermedades Infecciosas y microbiología clínica. Acceso a internet: http://www.seimc.org/control/index.asp?pagtop=index_top.asp&menutop=revisiões.htm&pagdown=revisiões.htm / 28/ noviembre/08
4. Population Council. Reproductive Health and Family Planning. Reproductive Tract Infections, Pregnancy and Children. Disponible en: http://www.org/rhfp/rti_fact_sheets/preg.html. 25/ noviembre / 2008
5. Organización Panamericana de la Salud. Eliminación de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe. Marco de referencia para su implementación. Washington, D.C.: OPS, 2005.
6. Karen L. Blanco S., Torrico F. y cols. Maternal and congenital syphilis in Bolivia, 1996: Prevalence and risk factors Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79 (1) pag. 33 - 42
7. García SG, Tinajeros F, Revollo R y cols. Demonstrating public health at work: a demonstration project of congenital syphilis prevention efforts in Bolivia. Sex Transm. Dis 2007; 34 (Suppl 7) Pag.37- 41
8. Noyola D., Malacara-Alfaro O. y cols. Seroprevalencia de sífilis en mujeres embarazadas en San Luis Potosí. Rev salud pública de México / vol.48, no.2, marzo-abril de 2006 pag. 151 - 154

Brote epidémico de dengue virus 2, genotipo Jamaica, en Bolivia

Salud Pública de México / Vol.40, No.6, noviembre-diciembre de 1998

Alberto Gianella, M.D.¹, Marianne Pirard, M.D., M.P.H.^{1,2}, Anai Holzman, Lic. en Farm.¹, Marleen Boelaert, M.D.³, Frank Fernández-Ortiz, M.D., M.P.H.⁴, Carlos Peredo, Lic. en Biol.¹, José Luis Pelegrino, Lic. en Biol.⁵, Patrick Van der Stuyft, M.D., M.P.H., Ph.D.³

¹Centro Nacional de Enfermedades Tropicales, Santa Cruz, Bolivia.

²Acción Internacional por la Salud, Santa Cruz, Bolivia.

³Instituto de Medicina Tropical, Amberes, Bélgica.

⁴Dirección Departamental de Salud, Santa Cruz, Bolivia.

⁵Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: Confirmar la presencia de brotes de dengue en la ciudad de Santa Cruz, Bolivia, así como identificar el dengue virus causal, estimar la tasa de ataque y determinar la proporción de infecciones sintomáticas.

Material y métodos: En marzo de 1997 se realizó una encuesta seroepidemiológica con muestreo aleatorio en un distrito céntrico de la ciudad. Se obtuvo información sobre episodios de enfermedad aguda, antecedentes de cuadro febril reciente y muestras de sangre venosa. Se determinó la presencia de IgM antidengue con el método MAC ELISA y se procedió a la tipificación del virus con tecnología de reacción en cadena de la polimerasa.

Resultados: Se detectaron anticuerpos IgM en 6,5% de los adultos (IC95% 3,4-9,6) y 5,1% de los niños (IC 95% 2,0-8,2). El virus circulante fue identificado como dengue serotipo 2, genotipo Jamaica. Menos de la mitad de los niños infectados tuvieron una infección sintomática, contra casi 90% de los adultos.

Conclusiones: La tasa de ataque estimada es compatible con una epidemia de dengue en Santa Cruz. La introducción del serotipo 2 - Jamaica en el país aumenta el riesgo de dengue hemorrágico

Incidencia de infecciones en sitio quirúrgico y validez del índice de riesgo del sistema nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales, en una sala de cirugía general en Santa Cruz, Bolivia

Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24:26-30

Lorena Soletto, BS; Marianne Pirard, MD; Marleen Boelaert, MD; Remberto Peredo, MD; Reinerio Vargas, MD; Alberto Gianella, MD; Patrick Van der Stuyft, MD, PhD

RESUMEN

Objetivos: Estimar la frecuencia y factores de riesgo para infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) en Bolivia, y el estudio del cumplimiento del índice de riesgo del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS) en países en desarrollo.

Diseño: Estudio prospectivo con seguimiento de pacientes hasta 30 días post operatorio.

Lugar: Sala de cirugía general de un hospital público en Santa Cruz, Bolivia

Pacientes: Pacientes admitidos en la sala entre julio 1998 y junio 1999 a quienes se les realizó un procedimiento quirúrgico.

Resultados: El seguimiento de los pacientes post cirugía se cumplió en un 91,5% en 376 procedimientos quirúrgicos. La tasa global de ISQ fue de 12%. Treinta y cuatro (75,6%) de las 45 ISQ tuvieron un cultivo positivo. El análisis ajustado por regresión logística de los factores de riesgo independientes muestra asociación con las ISQ; para el índice de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), índice ASA mayor a 1 (odds ratio [OR], 1,87); en cirugías no limpias (OR 2,28), duración del procedimiento quirúrgico mayor a una hora (OR 1,81) y drenajes (OR 1,98). No hubo asociación significativa entre NNIS Sistema Índice de riesgo y la tasa global de ISQ. La construcción de un índice de riesgo "local" por encima del punto de corte muestra una tendencia ascendente para ISQ con ($P < 0,001$) y riesgo relativo de 3,18 para clase de riesgo 3 contra una clase menor a 3.

Conclusiones: Las infecciones de sitio quirúrgico son causa de una morbilidad considerable en Santa Cruz. Podría introducirse una apropiada vigilancia de infecciones nosocomiales. El NNIS Sistema Índice de Riesgo no discrimina entre pacientes con bajo y alto riesgo para ISQ en este hospital, pero puede cumplirse mejor con un índice basado en un punto de corte local.

Síndrome pulmonar por Hantavirus en centro de Bolivia: relación entre reservorios, hábitat, y genotipos virales

Am. J. trop. Med. Hyg., 72(1), 2005, pp., 42-46

Darin S. Carroll, James N. Mills, Joel M. Montgomery, Daniel G. Bausch, Patrick J. Blair, James P. Burans, Vidal Felices, Alberto Gianella, Naomi Iihoshi, Stuart T. Nichol, James G. Olson, Duke S. Rogers, Milagros Salazar, And Thomas G. Ksiazek

RESUMEN

En agosto 2002 se confirmaron dos casos de síndrome pulmonar por hantavirus (HPS), de Mineros y Concepción, en el departamento de Santa Cruz, Bolivia. En ambas regiones hubo una alteración extensa del ecosistema nativo, de la densa forestación a pasto o cultivos de caña de azúcar. Se estudió un reservorio de especies asociadas con la enfermedad identificada en humanos, uno solo fue positivo para anticuerpos hantavirus *Olygoryzomys microtis* de Minero y tres anticuerpos positivos para hantavirus *Calomys callosus* de Concepción. En Minero, el virus de *O. microtis* fue 90% similar a la secuencia publicada para virus Río Mamoré. La secuencia de viral de nucleótidos de dos *C. callosus* fueron 87-88% similar a la secuencia de virus Laguna Negra. La secuencia viral del *C. callosus* fue 99% idéntico a la secuencia viral obtenida del paciente con HPS en esta área, implicando a *C. callosus* como el hospedero y Laguna Negra el agente viral responsable de HPS del caso cerca de Concepción.

Información para los autores y normas de publicación

La Revista de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del CENETROP ha tomado de las normas internacionales, requisitos mínimos para uniformidad de los trabajos a ser publicados. Las normas están basadas en la normativa del Comité Internacional de Editores de Revistas. Disponible en <<http://www.icmje.org>>

La Revista de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del CENETROP considerará para publicación trabajos escritos en español relacionados con enfermedades infecciosas, tropicales, microbiología clínica, epidemiología.

Originales. Se admitirán trabajos de tipo prospectivo, originales sobre etiologías, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas en general. La extensión del texto será de 10 páginas (formato), a doble espacio y un tamaño de letra 12 cpi. Las unidades de medida en cualquier sección se expresarán en sistema convencional, o bien, en el sistema internacional (SI).

Estructura de los artículos

1. Título

2. Resumen. No será superior a 250 palabras ni inferior a 150. Introducción, Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones. En cada uno de ellos, ha de exponerse, respectivamente, el problema motivo de la investigación, la manera de llevarla a cabo, los resultados más destacados y las conclusiones que se derivan de éstos.

3. Texto. Debe estar dividido en los epígrafes siguientes: Introducción, Métodos, Resultados, y Discusión. Los artículos especialmente complejos pueden incluir subapartados en algunas secciones que ayuden a comprender su contenido.

3.1. Introducción. Será lo más breve posible y debe proporcionar únicamente la explicación necesaria, para comprender el texto que sigue a continuación. No debe ser una revisión del tema ni una discusión adelantada. Debe incluir un último párrafo en el que se expongan de forma clara los objetivos del trabajo.

3.2. Métodos. Debe describir la selección de sujetos o experimentos, identificar los métodos y aparatos empleados (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y

procedimientos con detalle suficiente para permitir a otros investigadores reproducir los experimentos con facilidad. Si se trata de métodos o procedimientos muy utilizados y conocidos, debe proporcionarse su referencia y evitar su descripción detallada. Deben exponerse adecuadamente los métodos estadísticos utilizados. Los fármacos y productos utilizados deben citarse con nombres genéricos. No deben utilizarse los nombres de pacientes, ni sus iniciales ni el número de historia ni cualquier otro dato que pudiese permitir su identificación.

3.3. Resultados. Se relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas. Deben presentarse en una secuencia lógica con la ayuda de cuadros y figuras. Deben evitarse repeticiones innecesarias de aquellos resultados que ya figuren en los cuadros y limitarse a resaltar los datos más revelantes.

3.4. Discusión. Debe poner énfasis en los aspectos más importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de él. No deben repetirse datos ya proporcionados en los resultados, sino sólo en la medida que sea preciso para contrastarlos con lo de los autores. Es necesario delimitar con claridad los interrogantes que abre la investigación realizada que puedan estimular a otros autores a resolverlos. Importante, como aclarar las aportaciones de un trabajo es que los propios autores precisen sus limitaciones.

3.5. Agradecimientos. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo. Los autores son responsables de la obtención del permiso necesario de las personas o entidades citadas, dado que los lectores pueden inferir que éstas respaldan los datos y las conclusiones del trabajo.

3.6. Referencias. Se presentará según el orden de aparición en el texto con numeración correlativa, en superíndice; si esto no fuera posible se presentará entre paréntesis. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la List of Journals Indexed and Index Medicus. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jbrowser.cgi>. No se emplearán frases imprecisas como "observaciones no publicadas" "comunicación personal" o similares. Los originales aceptados y no publicados en el momento de ser citados pueden incluirse como citas con la expresión "En prensa". Las citas deberán comprobarse sobre los artículos originales y se ordenarán según las normas de Vancouver, disponible en <http://www.icmje.org/>.

EJEMPLOS DE REFERENCIAS

Requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas - Traducción patrocinada por los estudios de formación continuada a distancia en Metodología de la investigación - PDF en: www.metodo.uab.es28

Artículos de Revistas

1. Artículo estándar

Mencionar los seis primeros autores, seguidos de "et al."

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7.

2. No se menciona el autor

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325(7357):184.

Libros y otras Monografías

3. Autores individuales

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

4. Editor(es), Compilador(es)

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

5. Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

6. Artículo con el contenido de una conferencia

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming;* 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

7. Informe científico o técnico

Publicado por la entidad financiadora/patrocinadora: Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). Health monitoring on vibration signatures. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.

8. Tesis

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Otros tipos de publicaciones

9. Artículo de periódico

Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. *The Washington Post.* 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4).

10. Mapa

Pratt B, Flick P, Vynne C, cartographers. *Biodiversity hotspots [map].* Washington: Conservation International; 2000.

11. Diccionarios y similares

Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

Trabajos no publicados

12. En prensa

(Nota: La NLM prefiere el término "De próxima aparición" (forthcoming) porque no todos los artículos serán impresos.)

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* In press 2002.

Material electrónico

13. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. *Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM].* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

14. Artículo de revista en Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

15. Página principal de un sitio Web

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

16. Página Web de un sitio Web

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

NORMAS GENERALES

Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente de la Revista y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor

cede, en el supuesto de publicación de su trabajo, de forma exclusiva al CENETROP.

El texto debe ser remitido en hojas de tamaño carta por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, a doble espacio y un tamaño de letra de 12 cpi. Se numerarán las hojas consecutivamente. Las copias impresas deben acompañarse de una versión en soporte informático. Debe utilizarse un procesador de textos habitual (tipo Word), evitando el uso de encabezados y pies de páginas u otros formatos automáticos. La etiqueta del disco compacto (CD) incluirá el título del trabajo, el nombre y apellido del autor y el procesador de textos utilizado.

Los trabajos deben estar acompañados de una carta de presentación dirigida a los responsables de la edición de Revista, para solicitar la publicación del trabajo en la que se incluya el Título del trabajo y la sección a la que solicita la publicación. Se expondrá con claridad que el trabajo no ha sido publicado con anterioridad y que el mismo artículo o parte del mismo no ha sido enviado a otra publicación, en el caso de material ya publicado, se adjuntarán las debidas autorizaciones para su reproducción, en especial en las secciones por encargo. También se indicará que los autores están de acuerdo en su contenido y que ceden los derechos de publicación.

Los autores deben hacer las correcciones requeridas según las observaciones de los revisores responsables de la edición. En caso de disenso entre autores y revisores, el comité editor define si se da curso a la publicación del trabajo.

