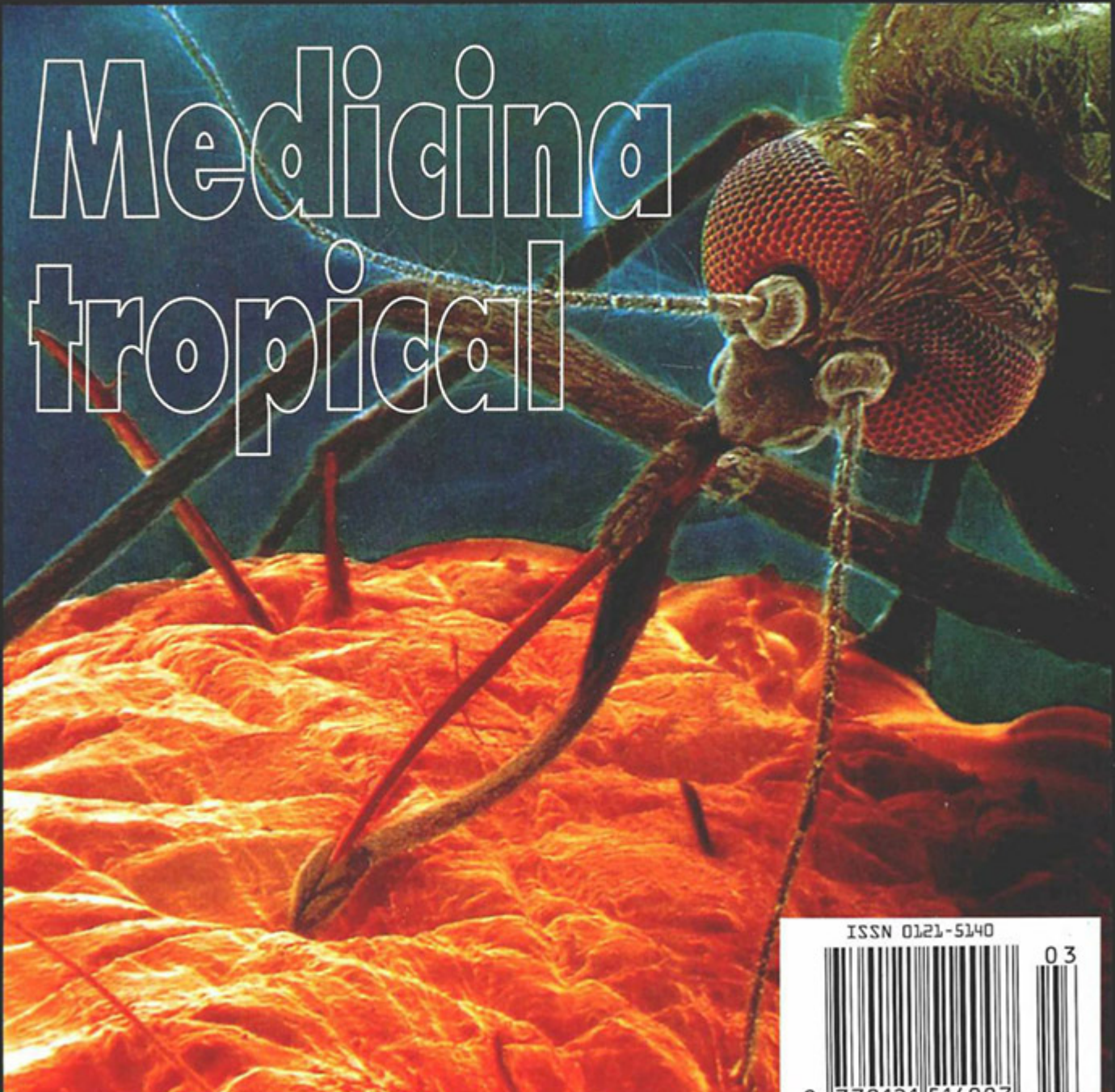


ESPEC

Innovación Ciencia

VOLUMEN VII, N° 3, 1998



Medicina tropical

ARIFA POSTAL REDUCIDA 769. Precio: \$3.900.00

ISSN 0121-5140

9 770121 514007 03

EL CAFE ES BUENO PARA TODOS

<http://www.cafedecolombia.com>



“ El café es 100% natural y nos dá la energía necesaria para realizar con éxito todos nuestros proyectos, que son los proyectos de Colombia.”

TORO

EL CAFE



Pasos Para Preparar En Casa Un Café Frío



- 1 Endulzar al gusto de 2 a 3 tazas de café, preferiblemente oscuro
- 2 Enfriar el café
- 3 Agregar en la licuadora el café y tres cubitos de hielo
- 4 Licuar por 20 segundos
- 5 Servir y degustar inmediatamente



Centros de Preparación de Café
E - MAIL: cpctazor@colomsat.net.co
Bogotá: Tels: 346 1809 / 249 3612

hacia el **Siglo** *XXI*

**Tecnología
de vanguardia
en el
diagnóstico
clínico**

ANALIZAR

LABORATORIO CLINICO AUTOMATIZADO

PRINCIPAL : Cll 103 No 15 - 76 Tels : 2576866 - 2560765 Fax : 2561145 Línea Gratis : 9800 - 12609

A.A. 92424 e-mail : analizar@colmsat.net.co Home Page : <http://www.analizar-lab.com.co>

Sucursal : CENTRO MEDICO Centro Comercial Ciudad Tunal Consultorio 302

Tels : 2059897 / 77 - 7608869



ASOCIACIÓN COLOMBIANA PARA
EL AVANCE DE LA CIENCIA -A.C.A.C.-

Presidente
Guillermo Hoyos

Director ejecutivo
Eduardo Posada Flórez

Innovación y Ciencia es la revista
de divulgación científica y tecnológica de la Asociación
Colombiana para el Avance de la Ciencia, ACAC.

Coordinadora editorial
Rosario Martínez

Comité editorial
Nobora Elizabeth Hoyos, Alberto Ospina,
Eduardo Posada, Rosario Martínez, Carmen H. Carvajal

Asesoría editorial
Mauricio Pérez Gil.

Consejo editorial internacional
José Fernando Escobar, Leon Lederman,
Isabel Llano, Rodolfo Llinás.

Consejo editorial nacional
Carlos Corredor, Rodrigo Escobar Navia,
Rodrigo Gutiérrez, Guillermo Hoyos,
Luis Ednardo Mora-Osejo, Antonio Ordóñez-Plaja,
Efraim Otero, Manuel Elkin Patarroyo,
Jorge Rodríguez Arbeláez

Corresponsales
Juan Carlos Salcedo, Andrés M. Pérez-Acosta

Publicidad
Clara López, Gloria Zamora

Secretaría
Yenny Yuliett Arias

Corrección de estilo
Angela Fuentes

Diseño gráfico y Producción
Vesalius - Arte y Ciencia Ltda

Fotografía
Photo Images Ltda., The Image Bank, Super Stock
Slide Depot, ABC Stock Imágenes

Preprensa electrónica
Elograf Ltda

Impresión
Printer Colombiana S. A.

Distribución
Distribuidoras Unidas S.A.

DERECHOS RESERVADOS.

Prohibida su reproducción parcial o total
sin autorización expresa del Consejo Editorial.
La publicación no es responsable legal del contenido
de la publicidad de la revista.

Resolución Ministerio de Gobierno N° 5447
del 9 de octubre de 1992. ISSN 0121-5140.
Tarifa postal reducida N° 769 de Adpostal.
Venc. dic 98.

A.C.A.C. Cra. 50 N° 27-70,
Edificio Camilo Torres. A.A. 92581.
Fax: 2216950. Tels: 3150734 - 2213313 - 2217348.
e-mail: acac2@col1.telecom.com.co
Santafé de Bogotá - Colombia.

Precio de venta al público \$3.900.
Suscripción (5 números al año): \$17.000.
Impresa en Colombia.

CONTENIDO



PORTADA:
Enfermedades tropicales,
enfermedades sin límites.
Abordando las enfermeda-
des transmisibles más allá de
la terminología, más allá del
componente biológico.

PRESENTACIÓN

7

INTRODUCCIÓN

8



Escapando al sistema inmune: Una larga y extraordinaria capacidad de adaptación

Estrategias de adaptación
de los esquistosomas

12

Leishmaniasis: biología
e inmunología

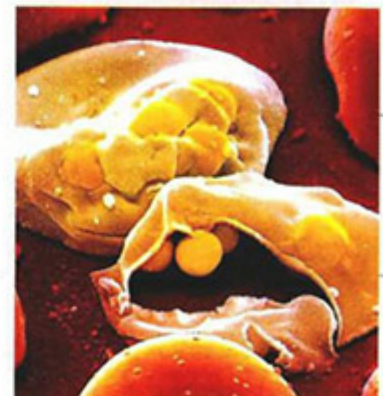
18

Trypanosoma cruzi:
Parásito responsable de la
enfermedad de Chagas

24

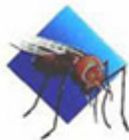
La malaria:
y el enemigo ahí...

30



Innovación y Ciencia

EDICIÓN ESPECIAL - Volumen VII, N°3 - 1998



La enfermedad en el trópico

Lepra o hanseniasis: situación actual

38

El caso del nicho desconocido del hongo.
Paracoccidioides brasiliensis

50



Enfermedad de Robles o ceguera de los ríos. Oncocercosis

60

Pénfigo foliáceo endémico (*Fogo selvagem*)

68

Enfermedades tropicales, enfermedades sin límites

76



Vacunas y enfermedades inmunoprevenibles



84

**Mazda fue la primera en
ponerse la mano en el bolsillo
y lanzó el Plan Cero Intereses
para ayudarlo a usted
a comprar su carro. Ahí, todo
el mundo hizo lo mismo.**

Ahora, usted se inventa
un plan, lo negocia
con su Concesionario Mazda,
él recibe su carro usado
como parte de pago y usted
sale feliz en su Mazda 99
con cero intereses. En cuanto
a la copiadora, es para facilitarle
las cosas a la competencia.



Concesionarios Mazda del país.

Nos adelantamos a la Feria del Automóvil.
Este papayazo es válido hasta el 22 de noviembre de 1998.



Presentación

Con gran satisfacción presentamos hoy a los lectores esta nueva edición de nuestro ya tradicional número especial que, como en el pasado, está dedicado a un tema de particular interés y actualidad.

En esta ocasión, las enfermedades tropicales ocupan las páginas de la revista para presentar tanto a la comunidad especializada como a todos aquellos interesados en el tema, una visión de esta problemática que afecta principalmente a quienes habitamos en la zona ecuatorial.

A través de este número podemos observar el interés por explicar los mecanismos básicos de enfermedades como la lepra, la leishmaniasis, la oncocercosis o la malaria, entre otras, y por entender los mecanismos de transmisión y sus ciclos biológicos, pero sobre todo por hallar medidas efectivas para su prevención y erradicación.

Es importante destacar que las enfermedades tropicales tienen una alta incidencia sobre la población menos favorecida que habita las regiones más apartadas, lo que constituye un grave problema social y de difícil manejo económico para nuestros países.

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento a los editores de este número, los doctores Gerzaín Rodríguez y Mauricio Pérez por la labor de recopilación y revisión de los artículos que aquí aparecen y a la doctora María Victoria Romero por su valioso apoyo editorial. De igual manera a cada uno de los autores por su interés en la divulgación de sus avances científicos en este campo y por sus aportes en la comprensión de las enfermedades del trópico. ♦

EDUARDO POSADA F.
Director Ejecutivo A.C.A.C.

NOHORA E. HOYOS T.
Directora Ejecutiva MALOKA

Introducción



Con el descubrimiento de la espiroqueta que produce la fiebre recurrente transmitida por piojos en 1868 por Obermaier, con las observaciones de Hansen en 1871 que demostraron que la lepra es producida por un bacilo, seguidas por la de Koch en la tuberculosis y en el carbón animal, surgió la idea de los microorganismos como productores de enfermedad, en oposición a la teoría celular de la enfermedad de Virchow que postulaba que ésta se originaba dentro de las células. Tales hallazgos etiológicos hicieron enunciar a Paul Ehrlich su famoso presagio de las "balas mágicas": "entonces, mis sustancias químicas serían como las balas del Freitschutz: balas mágicas que sólo matarían a los agentes patógenos, sin daños para el organismo que las albergara".

La producción de antitoxinas y la vacuna antirrábica obtenida por Pasteur en conejos, en 1895, generaron optimismo



sobre el control y tratamiento de algunas enfermedades infecciosas. En 1882, se descubre que los mosquitos transmiten la malaria y con base en ello, Carlos Finlay y el grupo de Walter Reed a comienzos del siglo, reconocen al *Aedes aegypti* como el vector de la fiebre amarilla. Las vacunas, los sueros inmunes y la respuesta defensiva del hospedero son consideradas formas de combatir o controlar las enfermedades producidas por microbios. La lucha contra estos gérmenes se creyó superada con avances como la vacuna antiamarilica en 1937, el uso de las sulfonas para tratar las enfermedades infecciosas como la lepra, iniciada en 1941 y el gran avance de la penicilina de Fleming en 1944, que indujo a pensar que no habría más problemas con los gérmenes. El polio tendría su vacuna en 1953 y el DDT exterminaría la mayoría de los vectores. Esa confianza excesiva fue destruida por el impacto originado por la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Los gérmenes estaban ahí, crípticos o latentes en todo el mundo y podían surgir de nuevo causando enfermedades emergentes o reemergentes.

En los países subdesarrollados, usualmente tropicales, existen condiciones favorables para que las enfermedades por agentes vivos no desaparezcan o se presenten con mayor impacto. Allí se encuentran los estigmas de la pobreza: ignorancia, analfabetismo, falta de acceso a la educación, hacinamiento, agua y vivienda inadecuadas, alta natalidad y, a su vez, alta mortalidad infantil, carencia de tecnología, desempleo. Muchas de las enfermedades denominadas tropicales no son tales, sino el resultado del subdesarrollo. Es decir, la lepra desapareció de Noruega y de algunas islas japonesas cuando se generó un progreso a nivel social y económico en la población. Por eso, fenómenos graves, en nuestros países, como el de los desplazados, que lo pierden todo, hasta la esperanza, constituyen caldo de cultivo para las enfermedades infecciosas.

Si bien, el mejoramiento de las condiciones socioeconómicas en el mundo es la forma ideal de combatirlas, otra es el

conocimiento de los mecanismos mediante los cuales los gérmenes producen enfermedades, que por lo asombrosos parecen diseñados por expertos, como es el caso de las bacterias, los primeros microorganismos sobre la tierra que "inventaron" casi todos los procesos bioquímicos que hoy utilizan los seres vivos.

El conocimiento de los ciclos biológicos, de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, de la respuesta inmune del hospedero y los avances científicos y tecnológicos permiten considerar a las paperas, la rubeola, el polio y la filariasis linfática como enfermedades erradicables y disponer de mecanismos de control importantes para la rabia, la oncocercosis, el tétanos neonatal o la hepatitis B.

Algunos de estos conceptos son tratados en este número de "Innovación y Ciencia", que deberá constituirse en lectura amena, ilustrativa y obligada, para quienes nos dedicamos a estudiar y trabajar en el área de la salud y de las ciencias biológicas.♦

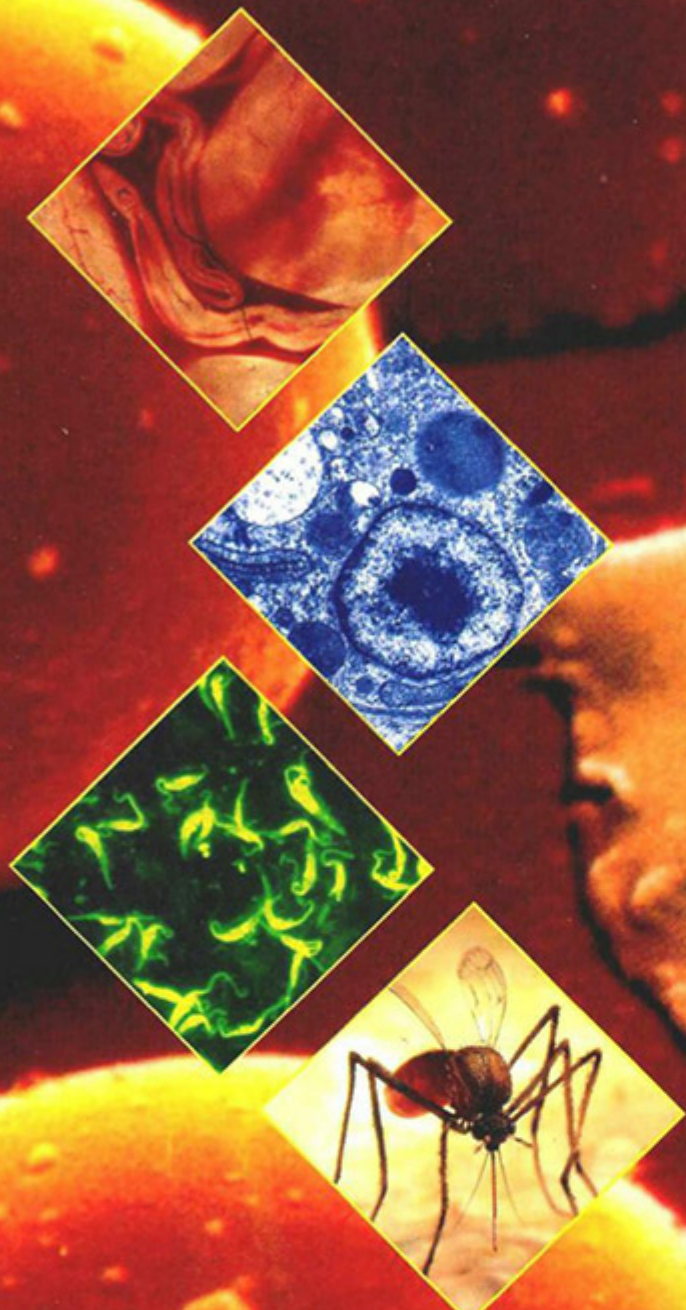
Editores

Mauricio Pérez G. M.D.

Director Médico
División Essex Farmacéutica,
Laboratorios Schering Plough S. A.
Santa Fe de Bogotá, Colombia.

Gerzain Rodríguez M.D.

Investigador científico,
Laboratorio de Patología,
Instituto Nacional de Salud.
Profesor titular de cátedra,
Facultad de Medicina,
Departamento de Patología,
Universidad Nacional,
Santa Fe de Bogotá, Colombia.



Escapando al
Una larga y extraordinaria

A microscopic view of cells, likely immune cells, showing various shapes and colors (yellow, orange, red) against a dark background. The cells are illuminated, highlighting their textures and structures.

*sistema inmune:
capacidad de adaptación*



A microscopic image of a trematode, likely a flatworm, showing its internal anatomy. The image is dominated by warm, reddish-brown and orange tones. A prominent, dark, curved structure, possibly a gut or a blood vessel, runs across the lower half of the frame. The background is filled with intricate, branching patterns and textures, suggesting a complex internal structure. A semi-transparent diamond shape is overlaid on the upper left portion of the image, serving as a background for the title text.

Estrategias de adaptación de los esquistosomas



Marcela Camacho, MD, PhD.
Directora, Laboratorio de Biofísica,
Centro Internacional de Física
Profesora asistente de Ciencias Fisiológicas,
Facultad de Medicina
Universidad Nacional
Santafé de Bogotá, Colombia
e-mail: biofisc@latino.net.co

LA PRESENCIA DE ENFERMEDADES PRODUCIDAS por parásitos, a lo largo de millones de años, demuestra la extraordinaria capacidad de adaptación de estos seres. Una de las características que les permite tener mayor éxito en la sobrevivencia, es la diversidad y complejidad de las membranas que cubren su superficie corporal. Los esquistosomas son un buen ejemplo de esto, pues han logrado adaptarse tan bien al medio ambiente que consiguen vivir en el torrente sanguíneo, el más hostil, pero a la vez, el más rico en nutrientes (**figura 1**).

La esquistosomiasis afecta anualmente a 200 millones de personas en las regiones tropicales de Asia, África y América, siendo, en orden de importancia, la segunda enfermedad parasitaria después de la malaria. En Colombia a diferencia de lo que ocurre en Venezuela y Brasil, la enfermedad no es un problema de salud pública. En otros países, su impacto es menor que el de la malaria puesto que ocasiona una baja mortalidad; sin embargo, debido a que el parásito permanece muchos años en el hospedero, ocasiona una enfermedad crónica.

Figura 1. Pareja de *Schistosoma bovis* en las venas mesentéricas de rata.



La longevidad del esquistosoma es extraordinaria (de tres a cinco años) en comparación con la de otros parásitos. Este hecho se explica por la gran especialización de sus mecanismos adaptativos, en especial los del tegumento. Su ciclo de vida incluye múltiples hospederos intermedios, entre los cuales están los moluscos (caracoles) y mamíferos (humanos). A diferencia de otros miembros de su grupo, los esquistosomas no son hermafroditas, y es posible diferenciar claramente a machos y hembras por sus características externas (figura 2).

Las larvas del esquistosoma se desarrollan y maduran dentro de los caracoles hasta alcanzar su forma infectante y luego son eliminadas por éstos en el agua. Al entrar en contacto, dentro del agua, con el hospedero mamífero, penetran su piel hasta encontrar los vasos sanguíneos superficiales, desde donde son arrastrados por el sistema circulatorio hasta las venas del área del hígado, en donde se ubican finalmente. Allí, ma-

cho y hembra, maduran, se aparean y producen huevos. Con excepción del *Schistosoma haematobium*, que migra en su última etapa de maduración hasta ubicarse en los vasos de la vejiga, la mayoría permanece en el hígado hasta su muerte, produciendo gran cantidad de huevos.

Los huevos que no son expulsados con la materia fecal o con la orina se acumulan en los tejidos y estimulan el sistema inmunológico, como respuesta de defensa. Paradójicamente, en el intento por destruir los huevos atrapados en los tejidos, el organismo des-

truye también las células propias, ocasionando la enfermedad.

Cuando el parásito deposita los huevos cerca del hígado, la enfermedad resultante se comporta, en los casos más severos, como una cirrosis hepática; cuando lo hace en cercanías de la vejiga, produce molestias al orinar, y, en casos avanzados, puede complicarse con la aparición de cáncer. En Latinoamérica sólo se ha encontrado la variedad que compromete el hígado.

El esquistosoma está cubierto por una estructura compleja, denominada tegumento, compuesta por dos membranas (bicapas) y una capa de células subyacentes que lo protegen del sistema inmune del hospedero, sin dejar de aprovechar los nutrientes que éste le brinda, ni dificultar la eliminación de los huevos y los desechos. La primera membrana (bicapa externa) impide el contacto del parásito con las células de defensa del hospedero, imposibilitando su reconocimiento como agente extraño; la segunda membrana (bicapa interna), similar a las células del hospedero, le permite incorporar glucosa, sales y otros nutrientes esenciales.

La doble bicapa es una estructura dinámica que cambia durante el desarrollo del esquistosoma, desde el estado de larva hasta el adulto (tiempo en el que aumenta más de 200 veces su tamaño), y sus modificaciones obedecen a la diversidad de ambientes encontrados en este proceso.

La bicapa externa es relativamente rígida durante la permanencia en medios hipotónicos, es decir, con menor concentración de sales

La presencia de parásitos, a lo largo de millones de años, demuestra su extraordinaria capacidad de adaptación.

Figura 2. Pareja de *Schistosoma mansoni* en la que se distinguen el macho y la hembra. El macho de coloración blancuzca y la hembra más delgada y oscura.



La longevidad del esquistosoma es extraordinaria, lo que se explica por la gran especialización de sus mecanismos adaptativos.

que las del parásito (en el caracol y en el agua), con el fin de mantener su volumen. Este mecanismo de protección dificulta la incorporación de alimentos del medio externo, disminuyendo la reserva energética del parásito; por ello, éste debe encontrar rápidamente al siguiente hospedero.

Al penetrar al ser humano, la rígida bicapa externa del esquistosoma es reemplazada por una más flexible y porosa, que le permite defenderse del sistema inmune del hospedero y facilita el flujo de nutrientes requeridos por el parásito. Posteriormente se incorporan anticuerpos y otras moléculas del hospedero a su estructura, de forma que el sistema inmune lo identifica como propio.

La bicapa interna del tegumento, similar a la membrana de las células del hospedero, posee sistemas de transporte de nutrientes hacia el interior del esquistosoma y unas estructuras especializadas, llamadas canales iónicos, que permiten el flujo de iones (constituyentes de las sales con carga eléctrica neta)

hacia el interior del parásito y, desde allí, hacia el medio externo.

Funciones de los canales iónicos

El paso de iones a través de la membrana celular origina diferencias en las concentraciones intracelulares y extracelulares (gradientes) usadas para el cotransporte de nutrientes y el mantenimiento del "potencial de reposo" de la membrana (un gradiente de voltaje entre el interior y el exterior de la célula); en las células musculares y nerviosas. Esta diferencia de potencial permite la transmisión de impulsos eléctricos.

Mediante técnicas de electrofisiología se ha estudiado el comportamiento eléctrico de las células y de los canales iónicos encargados de generarlo. En estas técnicas se usan capilares de vidrio muy finos, además de electrodos conectados a un amplificador y a un computador, por medio de los cuales se manipula el potencial de la membrana para obtener registros de corrientes iónicas. Estudios similares en el tegumento de los esquistosomas han revelado la presencia del gradiente de voltaje, que permite diferenciar tres compartimientos del parásito: el tegumento, el músculo y el tejido subyacente¹.

Figura 3. Imagen del tegumento del macho del *Schistosoma haematobium*, realizada con microscopía confocal (x400). El contorno del tegumento se observa brillante debido a la detección de receptores de acetilcolina con bungarotoxina marcada con fluoresceína.

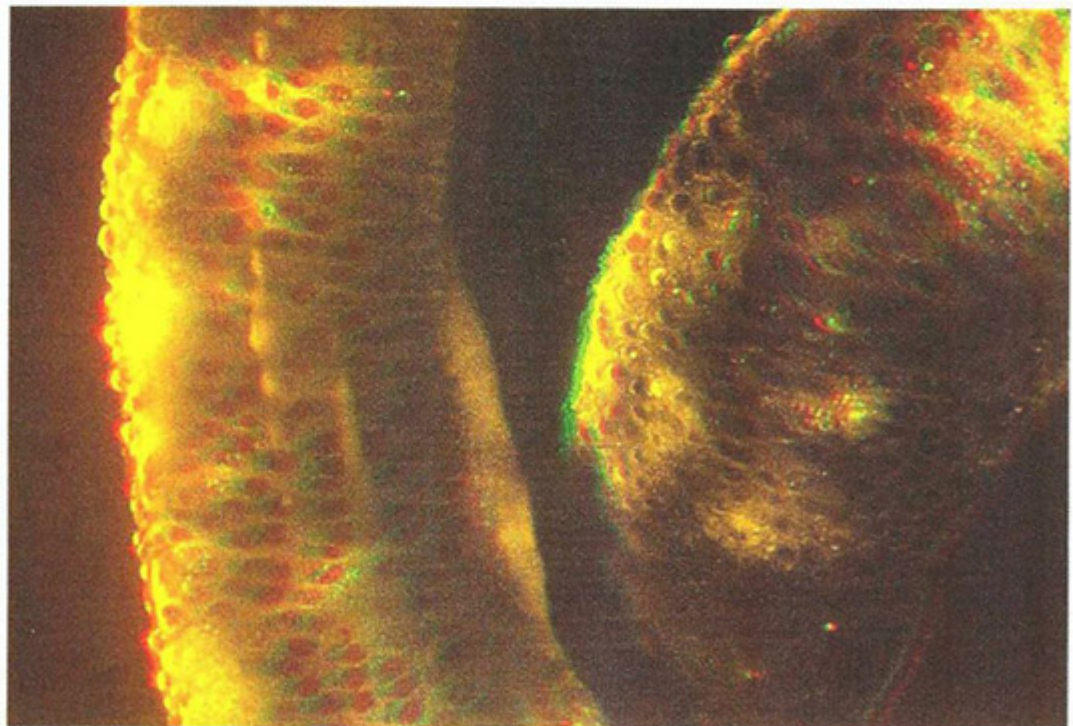
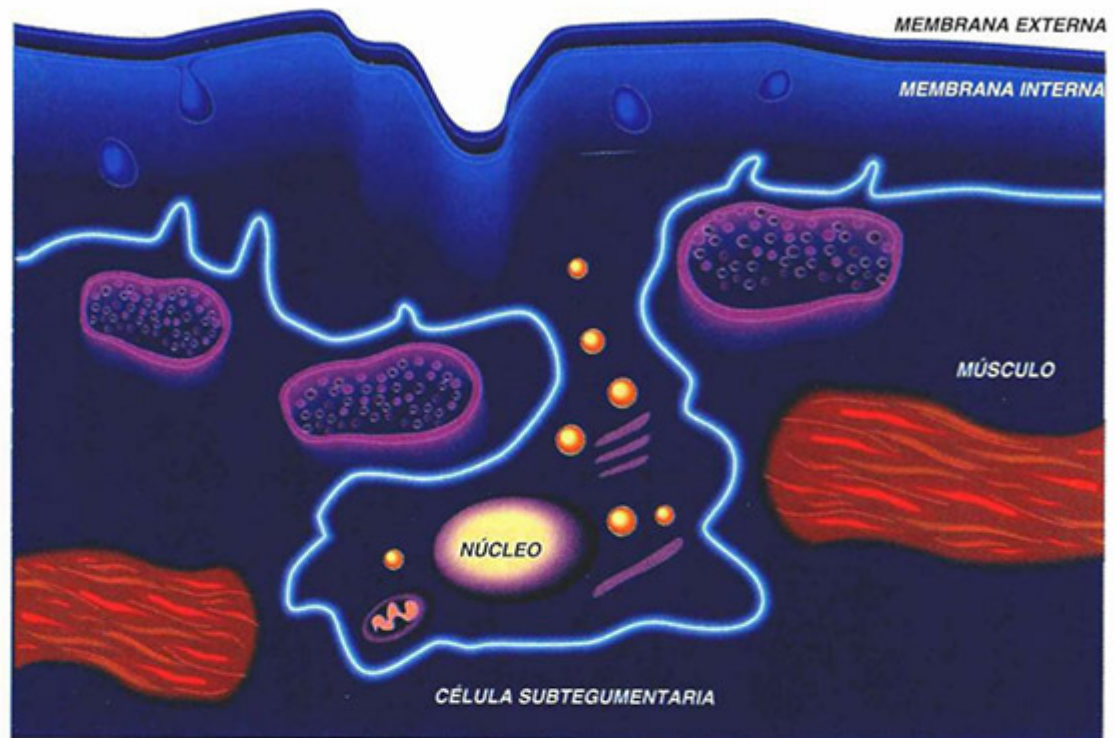


Figura 4. El esquistosoma está cubierto por una estructura compleja, denominada tegumento, compuesta por dos membranas y una capa de células subyacente que la protegen del sistema inmune.



El comportamiento eléctrico, tanto del músculo como del tejido nervioso, se asocia con la presencia de canales iónicos activados por cambios en el gradiente de voltaje o por agentes químicos que actúan en el exterior de la membrana. Uno de estos agentes es la acetilcolina, la cual estimula los receptores de acetilcolina (AChR) y cuya interacción es modulada por una enzima llamada acetilcolinesterasa (AChE). Curiosamente, los esquistosomas anclan esta enzima a su tegumento. La presencia de la AChE en la superficie de este parásito se conoce desde hace mucho tiempo, pues es blanco de una de las drogas (metrifonato) utilizadas en el manejo de la esquistosomiasis². El metrifonato es un organofosforado que por su alta toxicidad ha dejado de usarse como tratamiento; sin embargo, experimentalmente permite estudiar la función de esta enzima en la superficie del

esquistosoma, por su gran especificidad por la AChE.

La investigación de la función de la AChE condujo al hallazgo de receptores de acetilcolina en la superficie del esquistosoma³ (figura 3). La presencia de estas moléculas en la superficie de un parásito constituye un hallazgo curioso, ya que la función principal del tegumento es absorber los alimentos necesarios para nutrir al parásito y no la transmisión de impulsos eléctricos.

Aunque aún no existe certeza sobre su función, hay evidencias que indican que la AChE y los AChRs incrementan los niveles de glucosa⁴ y, tal vez, de otros nutrientes que toma el parásito al interactuar con la acetilcolina presente en el torrente sanguíneo⁵. Esta hipótesis difiere de la función descrita para la enzima y el receptor en el tejido nervioso y el músculo.

Una teoría interesante, que esperamos sustentar en el fu-

*... tendríamos
dos moléculas capaces
de modular funciones casi
opuestas de acuerdo
con el tejido y el organismo
en donde se encuentran.*



turo, es que estas moléculas estabilizan el tegumento del parásito para permitir el consumo de nutrientes, mientras que en el músculo y el tejido nervioso desestabilizan sus membranas para lograr la propagación del impulso eléctrico. En caso de confirmar esta hipótesis, tendríamos dos moléculas capaces de modular funciones casi opuestas de acuerdo con el tejido y el organismo en donde se encuentran.

Esta podría ser una alternativa importante para el control de la esquistosomiasis, puesto que cualquier alteración sobre este mecanismo disminuiría rápidamente la producción de huevos del parásito y el grado de la enfermedad, disminuyendo a largo plazo su transmisión. Se concluye, entonces, que un conocimiento más detallado de la acetilcolinesterasa y de los receptores de acetilcolina en el esquistosoma permitiría diseñar nuevos fármacos y/o vacunas que permitan controlar los nocivos efectos de este parásito.

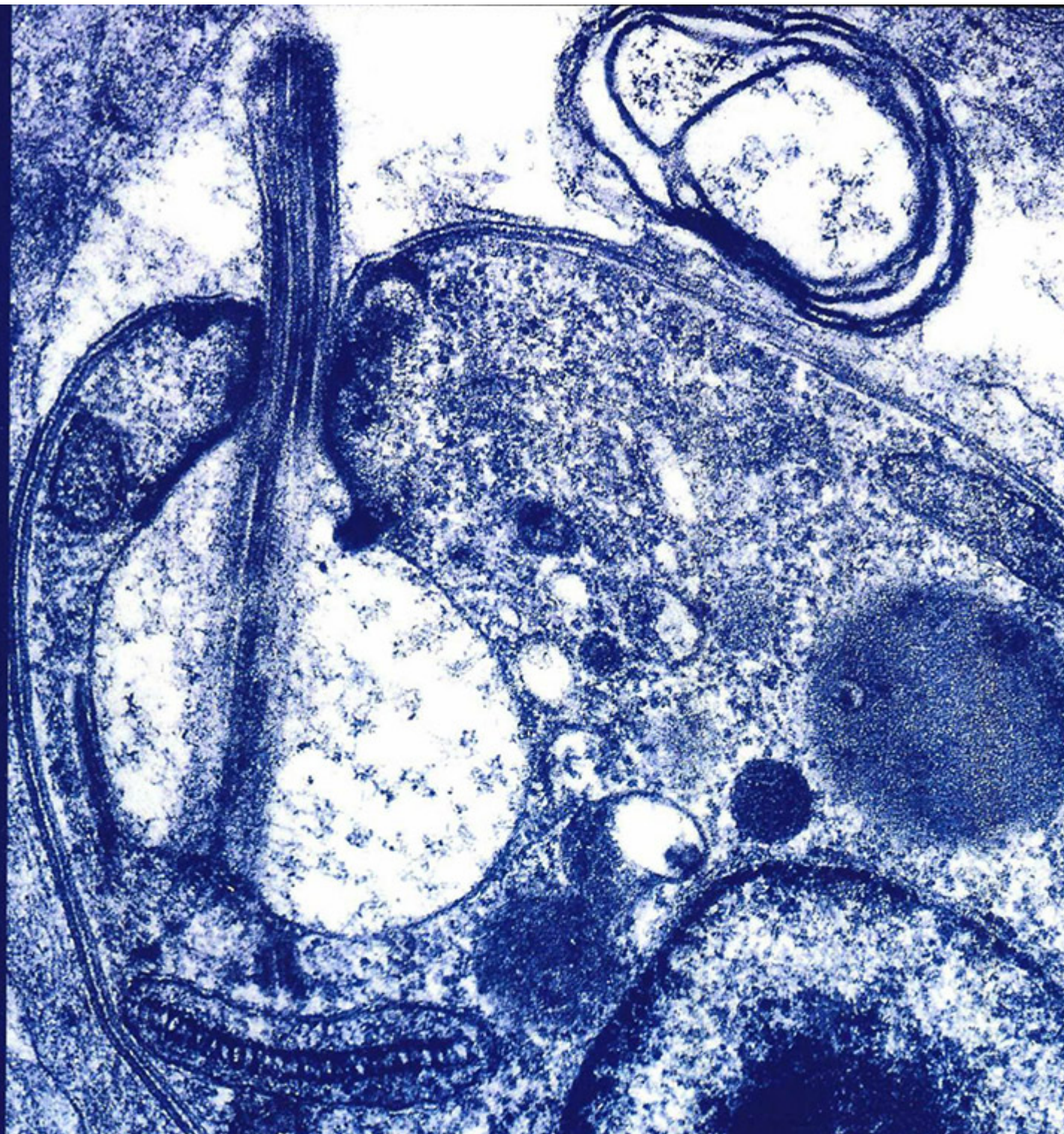
Referencias:

1. Pax RA, Bricker CS, Thompson DP, Semeyn D & Bennet JL: Neurophysiology of adult male Schistosoma mansoni. *Pharmacology and Therapeutics* 22, 117-125, 1983.
2. Bueding C & Rogers S: Inhibition by metrifonate and dichlorvos of cholinesterases in schistosomes. *Journal of Pharmacology* 46, 480-487, 1972.
3. Camacho M, Alford S, Jones A. & Agnew A: Nicotinicacetylcholine receptors on the surface of the blood fluke Schistosoma. *Molecular and Biochemical Parasitology* 71, 127-134, 1995.
4. Camacho M & Agnew A: Schistosoma: Rate of glucose import is altered by acetylcholine interaction with tegumental acetylcholine receptors and acetylcholinesterase. *Experimental Parasitology* 81, 584-591, 1995.
5. Kawashima K, Ochata H, Fujimoto K & Susuki T. Plasma concentration of acetylcholine in women. *Neuroscience Letters* 80, 339-342, 1987.

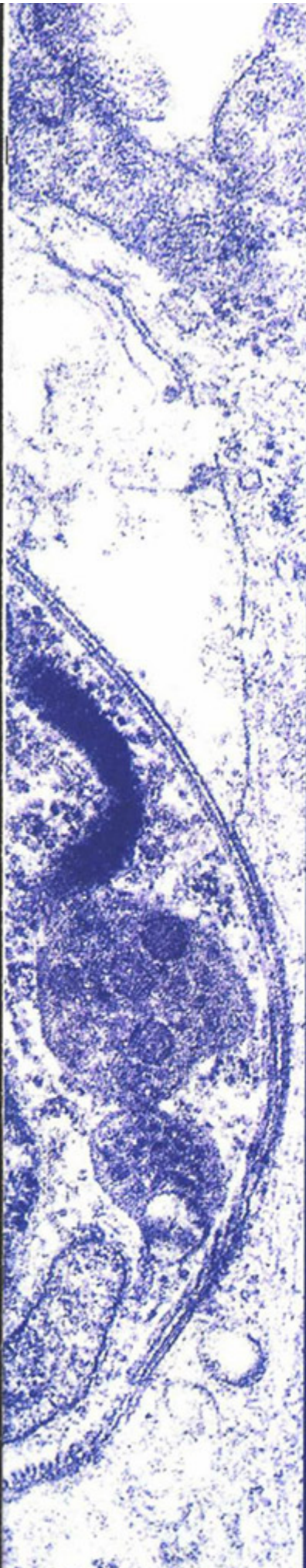


89.9 F.M. ESTEREO

una emisora para la inmensa minoría



Leishmaniasis: biología e inmunología



Ricardo Palacios, MD
Investigador asociado 1
Liliana Valderrama
Bióloga
Investigador asociado 2
Corporación Centro Internacional
de Entrenamiento e Investigaciones Médicas
CIDEIM Cali, Colombia
e-mail: cideim@cali.cetcol.net.co

LA LEISHMANIASIS ES UN GRUPO DE ENFERMEDADES producidas por parásitos protozoarios del género *Leishmania*, llamados así en honor a su descubridor, el escocés W.A. Leishman, en 1903. Dentro de este género de parásitos hay diversas especies que se distribuyen alrededor del mundo y que generan distintas clases de enfermedades.

Estas enfermedades afectan a cerca de 12 millones de personas en el mundo; 350 millones de personas se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad; y más de un millón y medio de casos nuevos se reportan cada año, según cálculos de la Organización Mundial de la Salud. En Colombia, se presentan alrededor de 8.000 pacientes nuevos cada año.

En el Nuevo Mundo, se encuentran en mamíferos tales como perezosos (*Choloepus hoffmani*), chuchas o zarigüeyas (*Didelphis marsupialis*) naturalmente infectados con este parásito. Estos reservorios mantienen las especies de *Leishmania* en la naturaleza. Cierta clase de jejenes de alas blancas en forma de "v" del género *Lutzomyia*, llamados popularmente arenilla, palomilla, o mantablanca, le sirven de vectores (medios de transmisión) al parásito, al ingerirlo en su forma intracelular, llamada amastigote, cuando se alimentan sobre los reservorios.

Dentro del tubo digestivo de la hembra de la *Lutzomyia*, la *Leishmania* sufre transformaciones hasta convertirse en una forma capaz de infectar a otro animal. En este estadio extracelular denominado promastigote, presenta un flagelo largo que le permite desplazarse. Cuando infecta a otro animal, entra a las células del sistema inmune del tipo macrófago a través de receptores específicos y pierde el flagelo, pasando al estado de amastigotes. Estas condiciones ecológicas especiales han hecho que la leishmaniasis se haya localizado en focos bien delimitados, en los que accidentalmente el hombre también puede ser infectado.

Clinicamente, la leishmaniasis se divide en dos grandes grupos de enfermedades: las que afectan las vísceras, y las que afectan la piel y las mucosas. La leishmaniasis visceral es una enfermedad que en Colombia es más frecuente en niños menores de 5 años. Se manifiesta con hepatomegalia y esplenomegalia, fiebre y alteraciones en el sistema inmune

por disminución en la producción de células de la sangre. Si no es detectada y tratada a tiempo, es mortal.

La leishmaniasis tegumentaria puede tener un compromiso tanto cutáneo como mucoso. A esta enfermedad se le han dado diversos nombres en cada parte del mundo. Por ejemplo, en el Medio Oriente y el Mediterráneo es llamada "botón de oriente", en México "úlceras del chicle", en los Andes peruanos y bolivianos "uta". Aún dentro de Colombia tiene diferentes nombres según la región: en las selvas de Caquetá, Putumayo, en Caldas y en los Llanos Orientales es llamada "pito", en el Chocó y Buenaventura "yatevi" o "bejuco", y en el resto de la Costa Pacífica "guaral".

La leishmaniasis cutánea comienza con una picadura que se ulcera y cuyos bordes se ven levantados. Extrañamente estas úlceras no son dolorosas, excepto cuando están sobreinfectadas con bacterias, y aumentan de tamaño a medida que pasa el tiempo. Pueden producirse además lesiones satélites e inflamación de los ganglios linfáticos cercanos.

Por razones aún en estudio, en aproximadamente el 5% de los pacientes con leishmaniasis cutánea, el parásito se disemina a las mucosas de la nariz y en menor proporción a la boca, produciendo inflamación, úlceras, destrucción de tejido y perforaciones del tabique nasal. Esta es la variedad mucosa de la leishmaniasis tegumentaria, también llamada espundia.

Para conocer si una persona ha estado en contacto con la *Leishmania*, se han usado las pruebas de intradermorreacción o de Montenegro. Estas pruebas consisten en inyectar promastigotes de *Leishmania* muertos (leishmanina) en la piel. Si la persona ha estado en contacto con la *Leishmania*, la piel reacciona produciéndose un área de induración alrededor del sitio de inyección a las 48 horas. A través de las pruebas de intradermorreacción o de Montenegro, se han observado personas que han estado infectadas con el parásito, pero no han desarrollado manifestaciones de la enfermedad. Investigaciones realizadas por CIDEIM en Tumaco documentaron este hecho y llevaron a postular que estas personas son naturalmen-



Figura 1. Perezoso y zarigüeyas, dos organismos naturalmente infectados con el parásito *Leishmania*.



te resistentes a la enfermedad, es decir que han sido infectadas, pero no han desarrollado la enfermedad.

¿Qué hace que algunas personas sean resistentes a la enfermedad y otras no?

Pero, ¿qué hace que algunas personas sean resistentes a la enfermedad y otras no? La respuesta inmune de la persona, o sea su capacidad para eliminar y controlar la proliferación del parásito, es uno de los factores que permiten explicar las diferencias entre individuos en el desenlace de la infección.

La respuesta inmune ante cualquier infección se divide en respuesta celular y humoral. La respuesta humoral es la relacionada con la producción de anticuerpos (sustancias que produce el organismo para defenderse de la infección) que permiten reconocer al agresor y atacarlo, mientras que en la respuesta celular las células atacan directamente al agresor, y es medida principalmente por linfocitos de la subpoblación T y macrófagos.

En humanos se ha postulado que existe un espectro inmune de respuesta que puede determinar las manifestaciones de la enfermedad. Esto se presenta en algunas enfermedades como la lepra, y en leishmaniasis este espectro

varía según la especie de parásito que esté causando la infección, por lo que la comprensión de los fenómenos relacionados con una podrían ayudar a explicar las otras. Por ejemplo, en leishmaniasis tegumentaria, se observan diversas formas que van desde la leishmaniasis cutánea difusa que se asocia a una respuesta anérgica del sistema inmune, hasta la leishmaniasis mucosa con una respuesta hiperérgica asociada a lesiones crónicas o destructivas.

Los estados que llevan a inmunosupresión (disminución de la actividad del sistema inmune) pueden conducir a un aumento en las manifestaciones clínicas. Así, los niños con leishmaniasis visceral que presentan pocos síntomas, pueden llegar a tener manifestaciones severas, e incluso fatales cuando la desnutrición u otras infecciones concurren para deprimir el sistema inmune, también se observan exacerbaciones de la leishmaniasis visceral en pacientes con sida. Estos son indicadores de la relación directa que existe entre la actividad del sistema inmune y la severidad, que son asimilables a otras enfermedades como la tuberculosis.

En la leishmaniasis tegumentaria se ha visto que el pilar de la reacción a la infección es la respuesta celular y por ello, este tipo de inmunidad ha sido modelo de estudio. Para esto, se han desarrollado modelos animales en ratones, seleccionados genéticamente por su



Figura 2. *Lutzomya longipalpis* alimentándose en un copo de algodón impregnado con azúcar, en el laboratorio de entomología del Instituto Nacional de Salud de Santafé de Bogotá.

resistencia (cepa C57BL/J) o sensibilidad (cepa BALB/C) a la enfermedad, después de ser infectados experimentalmente con *Leishmania* mayor.

En estos roedores se han podido caracterizar dos formas distintas de respuesta inmunológica a la infección, que se correlacionan con el desarrollo o no de la enfermedad. El primer tipo de respuesta se ha llamado Th1 y en él se producen niveles elevados de determinadas citoquinas (sustancias de comunicación intercelular del sistema inmune) tales como el interferón (IFN- γ) y las interleuquinas 2 y 12 (IL-2, IL-12). Esta respuesta Th1 se caracteriza por la eliminación de los parásitos dentro de los

macrófagos, impidiendo el desarrollo de la enfermedad en los ratones C57BL/J infectados.

En la Leishmaniasis tegumentaria el pilar de la reacción a la infección es la respuesta celular.

El otro tipo de respuesta, Th2, se observa en los ratones BALB/C, que desarrollan la enfermedad cuando se infectan y se manifiesta con la expresión de interleuquinas IL-4, IL5, IL6, e IL10. Estos resultados no se pueden extrapolar al ser humano, debido a que en pacientes con leishmaniasis cutánea y mucocutánea se ha observado un patrón de citoquinas mezclado, no tan claro como en ratones. Los estudios en personas de áreas endémicas realizados por CIEDIM y otros centros de investigación sugieren que la IL-2 y el IFN- γ están asociados con el control de la

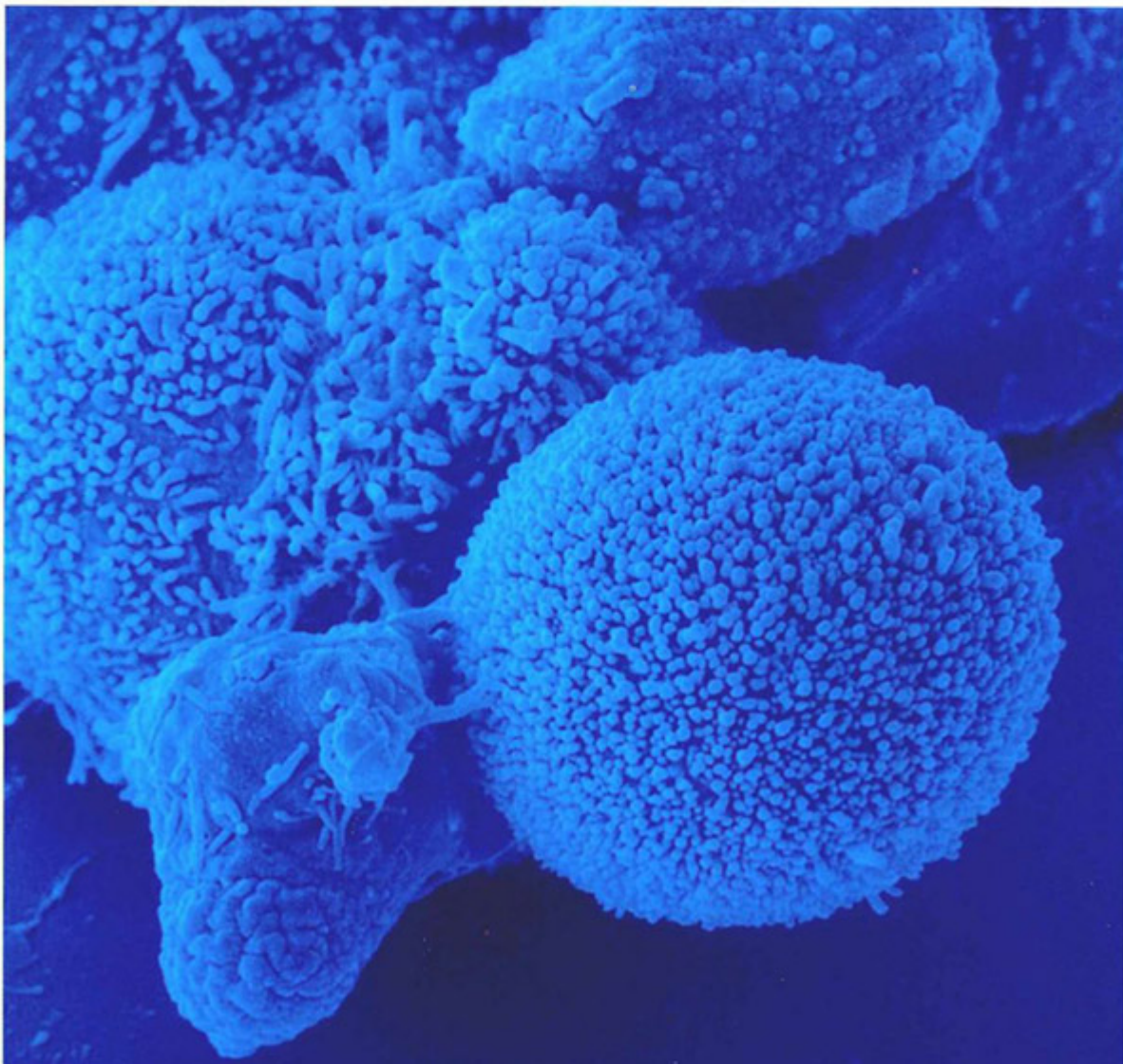


Figura 3. La respuesta inmune es uno de los factores que permite explicar las diferencias en el curso de la enfermedad.



infección. Quizás la correlación más clara observada ha sido el predominio de citoquinas de tipo Th2 como IL-4 e IL-10 en pacientes con una respuesta inmune anérgica como la leishmaniasis cutánea difusa.

En la leishmaniasis visceral se cree que existe un predominio de células Th2, ya que se han demostrado niveles incrementados de IL-4 e inmunoglobulina E en suero de estos pacientes. Como se puede apreciar, la respuesta inmune en el hombre parece ser mucho más compleja y las citoquinas expresadas en las personas resistentes y susceptibles no son iguales a las de los roedores, razón por lo cual hay mucho que precisar y dilucidar en este campo.

Es posible que esta confusión se deba a diferencias genéticas, por lo que se han realizado estudios de inmunogenética que tratan de encontrar en el ser humano determinantes genéticos análogos a las del modelo animal. Aunque se han hecho aproximaciones iniciales correlacionando ciertos marcadores inmunológicos del individuo, como el HLA-BW22 y el Dqw3, falta profundizar más en esta área. Los factores inmunológicos no son los únicos de los que depende el desarrollo de la enfermedad. También existen variaciones de acuerdo con la cantidad y el tipo de parásito que produce la infección.

Entre los pacientes que desarrollan la enfermedad, no todos presentan manifestaciones clínicas de igual intensidad, siendo en algunos más severas que en otros. Esta severidad no sólo está determinada por el grado de respuesta del individuo infectado, sino que puede estar determinado por la virulencia (capacidad de producir casos más severos) de la *Leishmania* infectante. Sin embargo, existen variaciones en la percepción de la misma cepa de *Leishmania* por parte del sistema inmune del hospedero, que se correlacionan con manifestaciones de la enfermedad con marcadores tales como la capacidad metastásica (capacidad de diseminarse de un lugar a otro del mismo individuo).

La exploración de las intimidades inmunológicas de la leishmaniasis no sólo ayudarán a entender mejor esta enfermedad y el funcionamiento del sistema inmune en general, sino a

comprender enfermedades que son inmunológicamente análogas. Sin embargo, éste es tan sólo uno de los puntos de vista desde los cuales se está investigando actualmente en leishmaniasis. Entre otros, están planteados retos para la ciencia como la búsqueda de mejores métodos diagnósticos, la prevención e intervención sobre el entorno ecológico de la leishmaniasis sin afectar los ecosistemas naturales, la aplicación de tratamientos menos tóxicos y más efectivos y el desarrollo de vacunas capaces de inducir respuestas inmunes efectivas, para comprender un poco más los mecanismos de los que depende la enfermedad y la manera de controlarlos. ♦

El desarrollo de la enfermedad depende también de la virulencia del parásito que produce la infección.



AGRADECIMIENTOS

Este artículo fue posible gracias al apoyo institucional de la Corporación Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas CIDEIM.



Lecturas recomendadas

- **Pearson RD, de Quiroz Sousa A:** *Clinical spectrum of leishmaniasis. Clinical Infectious Diseases* 22:1-13, 1996.
- **Magil AJ:** *Epidemiology of leishmaniasis. Dermatologic Clinics of North America* 13(3): 505-523, 1995.
- **Grimaldi G, Tesh RB:** *Leishmaniasis of the New World: Current concepts and implications for future research. Clinical Microbiology Reviews* 6(3): 230-250, 1993.
- **Weigle K, Saravia NG:** *Natural history, clinical evolution, and the host parasite interaction in New World cutaneous leishmaniasis. Clinics in Dermatology*, 14:433-450, 1996.
- **Ministerio de Salud:** *Leishmaniasis. Plan Nacional de Control. Manual de normas técnico-administrativas. Santafé de Bogotá, 1994.*
- **Ministerio de Salud:** *Guía integral de manejo de enfermedades transmitidas por vectores. Malaria, dengue y leishmaniasis. Santafé de Bogotá, 1997.*

Trypanosoma

Parásito responsable de la

Concepción Puerta Bula, PhD
Bacterióloga,
Docente investigador.
Departamento de Microbiología,
Facultad de Ciencias,
Universidad Javeriana
e-mail: cpuerta@javercol.javeriana.edu.co
Santafé de Bogotá

Hugo Díez, Msc
Bacteriólogo, Msc microbiología,
Docente investigador.
Departamento de Microbiología,
Facultad de Ciencias,
Universidad Javeriana
Santafé de Bogotá

Santiago Nicholls, Msc
Coordinador de investigación,
Laboratorio de Parasitología,
Instituto Nacional de Salud
Profesor asistente,
Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia
e-mail: rsnichol@bacatá.usc.unal.edu.co
Santafé de Bogotá

UNO DE LOS PROBLEMAS SANITARIOS DE mayor envergadura lo constituyen las enfermedades parasitarias. Enfermedades como la malaria, la tripanosomiasis y la leishmaniasis afectan de manera permanente a millones de personas en el mundo. Sin embargo, aunque los parásitos han acompañado al hombre desde sus orígenes, sólo a finales del siglo pasado, con la identificación del *Plasmodium* como agente causal de la malaria y de los *Trypanosomas africanos* como causantes de la enfermedad del sueño, fueron identificados los protozoos (parásitos unicelulares) como causantes de enfermedades infecciosas.

En América, una de las enfermedades de origen protozoario más relevante por su distribu-

The background of the entire page is a fluorescence micrograph showing numerous Trypanosoma cruzi epimastigotes. These organisms appear as bright green and yellowish, elongated, and somewhat curved structures against a dark background. They have a characteristic shape with a flagellum at one end.

Cruzi:

enfermedad de Chagas

Figura 1:
Imunofluorescencia
de las formas
epimastigotas
de *T. cruzi*.
(Cortesía del
doctor Manuel C.
López, Instituto de
Parasitología
y Biomedicina
López Neyra,
Granada, España).

ción y por el número de personas afectadas es la enfermedad de Chagas. Esta enfermedad causada por el *Trypanosoma cruzi* (figura 1) ha sido detectada desde el sur de Texas, en Estados Unidos, hasta la provincia de Chubut, en el norte de Argentina (figura 2) y, de acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud, OMS, hasta un 25% de la población está expuesta al riesgo de infectarse, oscilando entre 16 y 18 millones el número de personas infectadas. Se estima que de éstas un 30% desarrolla manifestaciones clínicas de la enfermedad, por lo que se considera que el número de enfermos es de 4,8 a 5,4 millones.

En Colombia, la existencia de la enfermedad de Chagas fue comprobada en 1929, cuando César Uribe Piedrahíta encontró en Prado (Tolima)

insectos infectados con *Trypanosoma cruzi*, e Ignacio Moreno observó dicho parásito en la sangre de pacientes en Cali. En la actualidad se conoce que la enfermedad, se encuentra ampliamente distribuida en las zonas rurales del nordeste del país (cuenca del Catatumbo, Magdalena Medio, Llanos Orientales (piedemonte, Macarena y Meta cercano), Boyacá, Cundinamarca, Huila y Tolima, con un 3,3% de la población infectada y alrededor de un 10% en riesgo de adquirir la infección. En estudios realizados en bancos de sangre, los departamentos de Santander, Santander del Norte, Tolima, Huila, Cundinamarca, Boyacá, Cesar y Córdoba son los que presentan una mayor prevalencia.

El parásito y la enfermedad

La enfermedad se transmite a través de las hembras de los insectos popularmente conocidos como «pitos» o «chinchas» (**figura 3**), pertenecientes a la familia *Triatominae*. Al picar, las chinchas infectadas defecan y contaminan el sitio de la picadura con sus heces ricas en las formas infectivas del parásito, los tripomastigotes metacíclicos. Los tripomastigotes penetran los tejidos y son fagocitados por los macrófagos (células regionales encargadas de la defensa) y una vez en el interior de éstos se diferencian en amastigotes, formas celulares del parásito más pequeñas que la anterior y carentes de flagelo. Luego de multiplicarse activamente por división binaria, los amastigotes se diferencian nuevamente en tripomastigotes, rompen la célula infectada e inician un nuevo ciclo en las células adyacentes o en otros órganos a través del torrente sanguíneo y de la circulación linfática, propagando así la infección a todo el cuerpo.

La anterior etapa coincide con el período de incubación de la enfermedad, de 2 a 4 semanas de duración, a la que le sigue la fase aguda, caracterizada por una elevada parasitemia (cantidad de parásitos circulantes en la sangre) y por lesiones en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, la médula ósea y el corazón. Dicha fase aguda, en la mayoría de los casos, no es diagnosticada, presentándose más que todo en niños y alcanzando una mortalidad del 10%. Puede ocurrir una forma aguda generalizada grave, en la que se presenta toxemia, meningoencefalitis y miocarditis aguda. La forma aguda es seguida por una subaguda o por un período asintomático que puede durar meses o años, hasta que aparece la forma crónica de la enfermedad.

Esta última se caracteriza por una parasitemia baja y por la aparición de lesiones típicas en el corazón (ensanchamiento y anomalías electrocardiográficas) o dilataciones del tubo digestivo, siendo la patología más importante la cardiopatía chagásica, que puede ocasionar muerte súbita.

Aunque hasta el momento, la patogénesis de la enfermedad no ha sido perfectamente establecida, se piensa que obedece por una parte, a los procesos inflamatorios crónicos ocasionados por la ruptura de las células infectadas y, por otra, a reacciones autoinmunes, desencadenadas por el

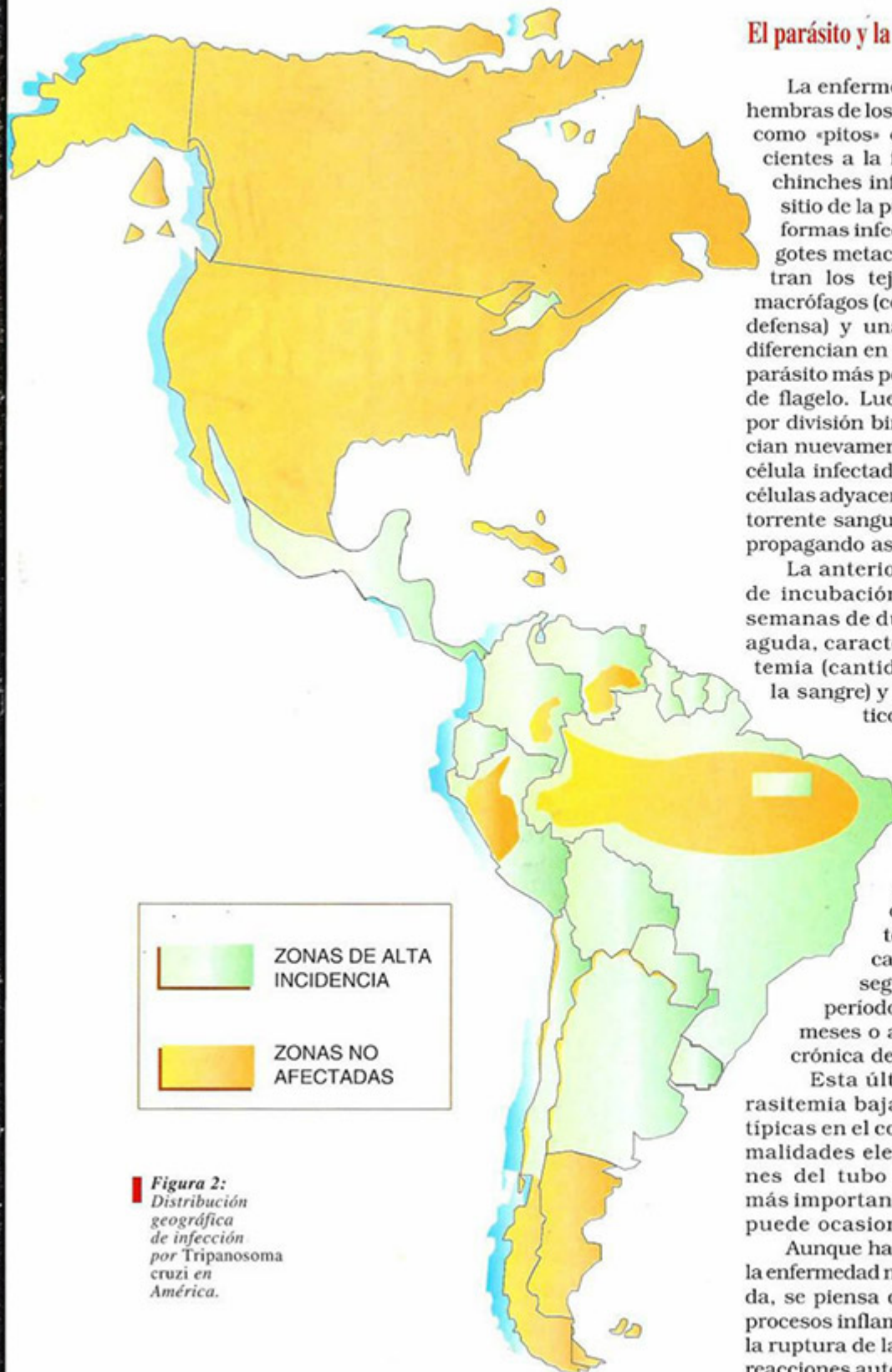


Figura 2:
Distribución geográfica de infección por *Tripanosoma cruzi* en América.



mimetismo que logra el parásito ante ciertas moléculas del hospedero, de manera que el sistema inmune reconoce los tejidos propios como ajenos y reacciona contra ellos.

Tratamiento y control

El problema de salud pública que representa la enfermedad de Chagas, ligada a la pobreza y al subdesarrollo (**figura 4**), se complica con la aparición del Chagas transfusional, problema evaluado recientemente en Colombia por el investigador Felipe Guhl, que evidenció que las muestras de sangre infectadas por *T. cruzi* fueron significativamente más frecuentes (2,3%) que las infectadas por hepatitis B (0,21%) o VIH (1,3%).

Para la prevención y control de la enfermedad de Chagas, sólo se cuenta con el uso de insecticidas, que reducen la población intradomiciliaria de los triatomíneos, ya que la complejidad biológica, genética y bioquímica del parásito determina que la elaboración de vacunas potenciales se encuentre en las etapas preliminares.

La Iniciativa del Cono Sur, liderada por la OMS a través del Programa de investigación y entrenamiento en enfermedades tropicales, TDR, prevé la eliminación de la transmisión de la enfermedad de Chagas en países como Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay, mediante el uso de insecticidas intradomiciliarios y el monitoreo en los bancos de sangre.

Por su parte, la Iniciativa Andina, que incluye a Colombia, se propone la misma meta de eliminación exclusivamente a través de la evaluación y control de los bancos de sangre, debido a que los insectos transmisores de la región, a diferencia de los identificados en los países del cono sur, siguen un ciclo de vida extradomiciliario, lo que hace inviable el control a través de insecticidas.

El panorama de tratamiento de la enfermedad es poco promisorio por cuanto la terapia existente, basada en el uso de derivados del nitrofurano y nitroimidazol, es bastante tóxica, requiere supervisión médica y se debe aplicar preferencialmente en la fase aguda de la enfermedad, siendo ésta con frecuencia inadvertida.



Figura 3: *Rhodnius prolixus*, especie de Triatomíneo transmisor de la enfermedad de Chagas predominante en Colombia. (Cortesía de L. Gualdrón, Laboratorio de Parasitología, Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá, Colombia).

Supervivencia y conservación del *Trypanosoma cruzi*

Aunque sólo fue identificado en 1909 por Carlos Chagas en Brasil, el *Trypanosoma cruzi* evidencia una serie de mecanismos de colonización de su hospedero y de evasión de las defensas del mismo, que hacen pensar en su supervivencia a lo largo de millones de años. Este parásito posee una batería de glicoproteínas y enzimas en su superficie celular, entre las cuales se encuentran la penetrina, el ácido siálico y la glicoproteína Gp85, que reconocen a la célula hospedera e interactúan con sus moléculas receptoras, permitiendo que mediante la formación de un fagosoma, el parásito penetre en la célula hospedera. Al hacerlo, logra no sólo aprovechar los metabolitos de la misma para su propia nutrición, sino también esconderse del sistema inmune del hospedero, evadiendo el ataque de los anticuerpos y el complemento.

...una serie
de mecanismos
hacen pensar
en su supervivencia
a lo largo de millones
de años.



Figura 4: Vivienda típica infestada por los insectos transmisores de la enfermedad, caracterizada por tener techo de palma y paredes de bahareque. (Cortesía de A. Corredor, Instituto de Salud en el Trópico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Santafé de Bogotá, Colombia).

La célula hospedera responde a la evasión mediante la fusión del fagosoma con los lisosomas (compartimiento rico en enzimas liticas, capaces de destruir al parásito) y ante esto,

el *T. cruzi* fabrica y produce la enzima Tc-TOX que destruye la membrana del fagolisosoma, permitiendo así su salida al citoplasma celular, donde completa su diferenciación hasta amastigotes, para finalmente rediferenciarse a tripomastigotes (figura 5). Cuando éstos últimos acceden al torrente sanguíneo y linfático para diseminarse por el cuerpo, deben defenderse del ataque del sistema inmune mediado por los anticuerpos y el complemento.

*El **T. cruzi**
se esconde del sistema
inmune, evadiendo
el ataque de los anticuerpos
y el complemento.*

Diferentes estudios han demostrado que el parásito, además de poseer enzimas capaces de fragmentar los anticuerpos y anular así su

acción, presenta en su superficie las glicoproteínas Gp58, Gp87-93 y Gp160, que tienen la capacidad de desactivar la cascada del complemento.

De otra parte, recientemente se ha descubierto que los amastigotes son capaces también de infectar nuevas células hospederas, y que las proteínas exhibidas por el parásito en sus diferentes estadios varían en su mayoría, lo que no sólo potencia la diseminación y patogenia de la enfermedad, sino que complica la posibilidad de diseño de una vacuna. Adicionalmente, el *T. cruzi* es capaz de alterar la respuesta inmune del hospedero durante la fase aguda de la enfermedad, produciendo una inmunosupresión generalizada.

Perspectivas de la investigación acerca de la enfermedad de Chagas

Los avances en la tecnología del ADN recombinante y sus novedosas herramientas, tales como la introducción o delección estable de material genético en tripanosomátidos (transfección), permitirán, entre otros innumerables logros, iden-

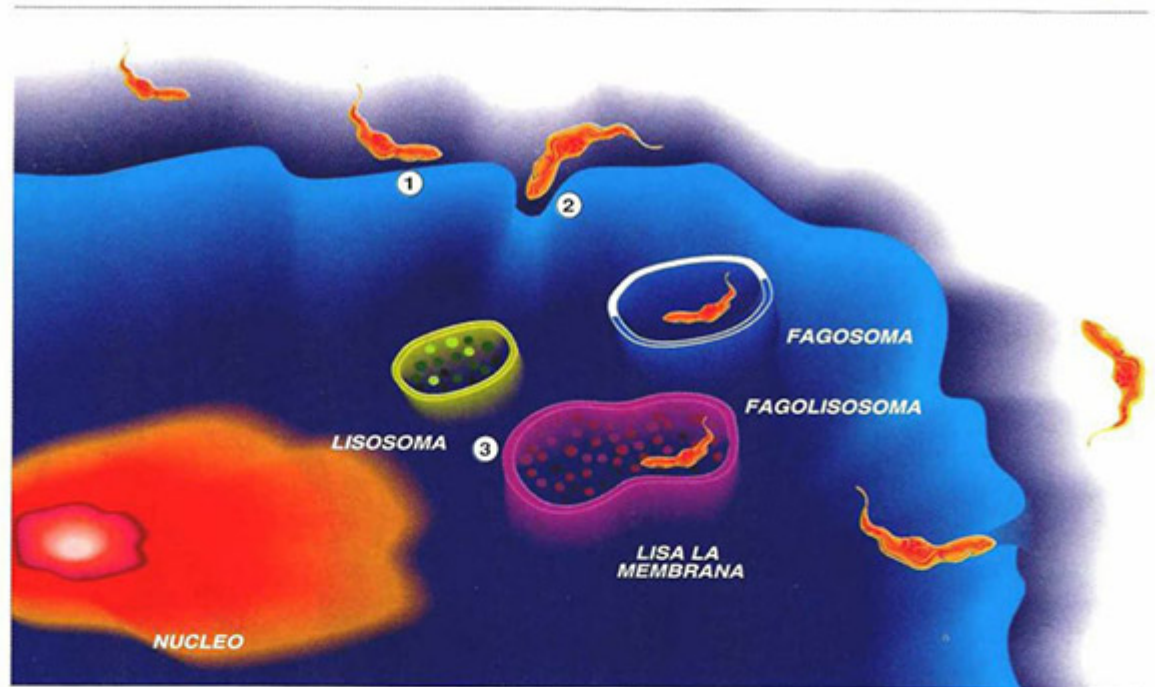


Figura 5: Modelo de interacción de *T. cruzi* y el macrófago, uno de los tipos celulares preferidos por el parásito. (1) Reconocimiento y unión del parásito a la célula hospedera. (2) Internalización del parásito mediante la formación del fagosoma. (3) Fusión fagolisosomal, seguida de la ruptura de la membrana vacuolar y de la multiplicación del parásito.

tificar otras moléculas implicadas en la relación hospedero-parásito, blancos potenciales para el diseño de vacunas; determinar los mecanismos de regulación génica en tripanosomátidos, por cuanto esta familia de protozoos posee rutas únicas para el desciframiento de su código genético; dilucidar los mecanismos moleculares que suscitan las reacciones autoinmunes y su consecuente implicación en la patogénesis de la enfermedad; diseñar nuevos fármacos, basados en un estudio combinado de la bioquímica en la estructura de las enzimas y en las rutas metabólicas específicas del parásito; estudiar los mecanismos usados por el parásito para crear resistencia a los medicamentos, ya que se han reportado casos de resistencia a los nitrofuranos; desarrollar e implementar nuevos métodos diagnósticos que superen en rapidez, sensibilidad y especificidad a los ya existentes.

Todos estos hallazgos serán útiles para el desarrollo de nuevas medidas de diagnóstico, tratamiento y prevención, tendientes al control y a la erradicación de la enfermedad de Chagas. ♦

Lecturas recomendadas:

- Fisher E, Ouaiissi MA, Velge P, Cornette J, Kazatchkine MD: gp 59/68, a parasite component that contributes to the escape of the trypanomastigote form of *T. cruzi* from damage by the human alternative complement pathway. *Immunology*. 65: 299-303, 1988
- Guhl F, García, M, Ching R, Juliao O, Jaramillo C, Pachón D, Molina S, Barrios D: Enfermedad de Chagas transfusional en Colombia. *Tribuna Médica*. 91: 129-136, 1995
- Hall BF, Joiner KA: Developmentally-regulated virulence factors of *Trypanosoma cruzi* and their relationship to evasion of host defenses. *J. Euk. Microbiol.* 40: 207-213, 1993
- Ley V, Andrews NW, Robbins ES, Nussenzweig V: Amastigotes of *Trypanosoma cruzi* sustain an infective cycle in mammalian cells. *J. Exp. Med.* 168: 649-659, 1988
- Norris K, Schrimpf JF: Biochemical analysis of the membrane and soluble forms of the complement regulatory protein of *Trypanosoma cruzi*. *Infect. Immun.* 62: 236-243, 1994
- Rivas LI, Chicharro C, Díaz P: Sistemas de unión parásito-célula hospedera en *Trypanosomatidae*. En: *Nuevas Tendencias, Parasitología Molecular*. Rivas L, López M.C, ediciones. CSIC, Madrid, 1993
- Tanowitz HB, Kirchhoff LV, Simon D, Morris SA, Weiss LM, Wittner M: Chagas' Disease. *Clinical Microbiological Review*. 5: 400-419, 1992
- TDR: Research and Training in Tropical Diseases. Four TDR diseases can be eliminated. *TDR News*, No. 49, marzo, 1996
- WHO: In Geneva: World Health Organization, Technical Report Serie No. 811, 1991



La malaria:

y el enemigo ahí...

Moisés Wasserman
Director Instituto Nacional de Salud.
Químico, Ph.D en Bioquímica
Profesor,
Universidad Nacional de Colombia
Santafé de Bogotá, Colombia
e-mail: augustocruz@hotmail.co

La dimensión del problema

QUIENES HAN SUFRIDO LAS FIEBRES RECURRENTES, los escalofríos y el terrible malestar no piensan que la malaria es una enfermedad menor. Tampoco quien conoce bien su impacto global. La malaria (del italiano *malaria*, mal aire) o paludismo (del latín *paludem*, pantano) agobia al hombre posiblemente desde antes de que se parara con dos pies sobre la tierra. Es causada por parásitos unicelulares del género *Plasmodium*, y transmitida por mosquitos Anofeles. Se estima que el año pasado afectó entre 300 y 500 millones de personas y causó la muerte a 1,7-2,5 millones. Esto quiere decir que durante ese lapso una persona murió cada 12 segundos por su culpa, en su mayoría niños y cerca de la tercera parte de la humanidad vive en riesgo de contraerla. De cada diez casos, nueve ocurrieron en Africa sub-sahariana y dos terceras partes de los restantes se reparten entre seis países: India, Brasil, Sri-Lanka, Vietnam, Colombia e Islas Salomón¹.

La historia de la malaria en el siglo XX es una fuente de lecciones para los investigadores y para quienes fijan las políticas de ciencia e investigación. Una de las lecciones importantes es la increíble falta de apropiación del conocimiento en la cultura. De los nombres de la enfermedad, malaria y paludismo, se puede ver la fragilidad de la "sabiduría popular". El primero insinúa que la enfermedad es transmitida por el aire, el segundo (acercándose un poco más) lo relaciona con los pantanos donde proliferan los mosquitos, que son los transmisores (otras víctimas, no los verdaderos culpables). A pesar de que el parásito causante fue descubierto por Laveran en 1881 y de que Ross describió el papel del mosquito en 1897 (hace algo más de cien años), las creencias populares, todavía hoy, asignan causas exóticas a la enfermedad y entorpecen los esfuerzos de control.

Otro hecho que debería ser aleccionante es el impacto nefasto del optimismo ingenuo de los años cincuenta, que con la introducción de los insecticidas residuales como el D.D.T. dio por resuelto el problema. Se dice que el D.D.T. no pudo controlar a los mosquitos, pero sí acabó, por dos décadas, con las investigaciones en malaria. Los parásitos durante esa tregua desarrollaron resistencia contra los fármacos; los mosquitos se volvieron inmunes a los insecticidas y cambiaron sus hábitos de alimentación (y por consiguiente de transmisión). La lección, sin embargo, no fue bien aprendida. Los anuncios triunfalistas y muy simplistas, sobre los éxitos en el desarrollo de vacunas durante los años 80 y 90 llevaron a una fuerte caída en la financiación de la investigación en fármacos y vacunas, y a una ausencia casi total de las grandes compañías farmacéuticas en el esfuerzo innovador. Hoy, por supuesto, muy pocos creen ya que la solución esté cerca. Se

hacen frecuentes llamados internacionales, el último la Conferencia de Dakar en Enero de 1997, para fortalecer de nuevo la investigación y para establecer planes de control continentales, con enfoques múltiples y con una duración de treinta años prorrogables.

En 1997, la malaria afectó entre 300 y 500 millones de personas y causó la muerte a aproximadamente 2,5 millones.

El ciclo de vida del parásito

Hay muchos parásitos del género *Plasmodium* que infectan hospederos vertebrados que van desde lagartos y aves hasta monos y humanos. Las especies que infectan a este último son: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. El primero es el

más virulento y agresivo y ocasiona la mayoría de las muertes informadas. El segundo es menos grave pero puede persistir por periodos muy largos, y predomina en algunos lugares del mundo (en Colombia representa el 60% de los casos y en Centro América y México casi el 100%). Los parásitos tienen siempre dos hospederos: uno, el mosquito Anopheles, que debería ser reconocido como el más importante porque en él lleva a cabo el ciclo de vida sexual (figura 1); el otro es el hombre, que estaría en un segundo lugar, si no fuera porque es él quien define el orden de los planos. El mosquito infectado (en realidad es la mosquita que se alimenta de sangre para poder desarrollar sus huevos) pica al hombre y con su saliva le introduce miles de parásitos de forma alargada llamados esporozoitos. Estos corren por el torrente sanguíneo y desaparecen en menos de 10 minutos en el hígado. En ese órgano se reproducen varios días sin causar ninguna molestia ni producir síntomas de enfermedad.

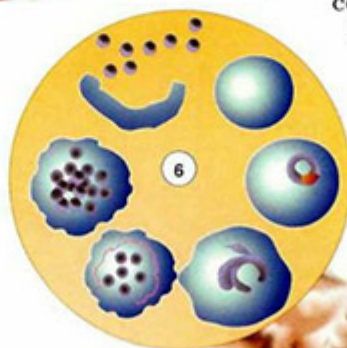
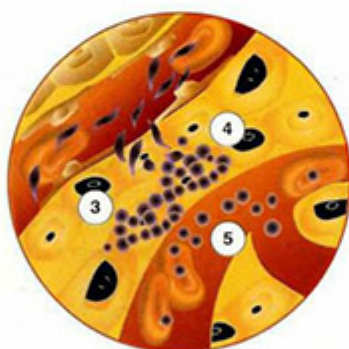
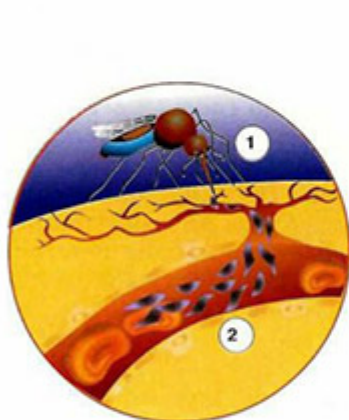


Figura 1.

El ciclo de vida del *Plasmodio* se divide en dos hospederos: la hembra del mosquito Anopheles y el ser humano. Debido a la picadura del mosquito (1), el parásito ingresa en el organismo en la fase de su desarrollo denominada esporozoito (2), y rápidamente alcanza las células hepáticas (3). En el hígado prolifera en la forma de merozoito (4) y la ruptura de las células infectadas los libera al torrente sanguíneo (5), donde penetran en los glóbulos rojos e inician la fase de reproducción asexual (6). >

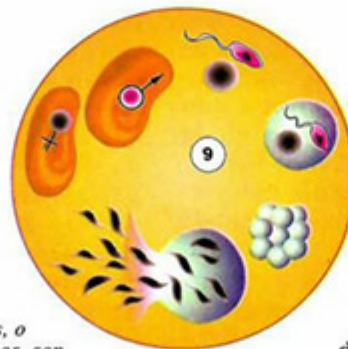
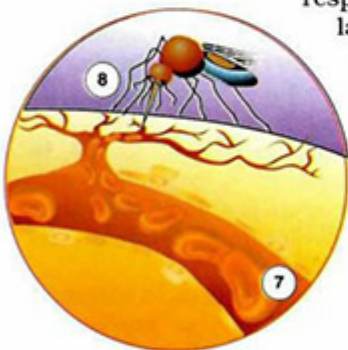


En el caso del *Plasmodium vivax*, el parásito se puede establecer en el hígado durante muchos años como una "no tan bella durmiente" (de hecho esa forma del parásito se conoce como "hipnozoíto" que podría traducirse como bicho durmiente), para luego sorprender a su hospedero con recaídas inesperadas.

En esa etapa de su vida cada parásito puede dar origen a unos 40.000 nuevos, que entran a la circulación con una forma redondeada conocida como merozoíto, e infectan las células rojas de la sangre. Estos comienzan entonces un ciclo durante el cual se dividen asexualmente, produciendo 20 parásitos que cuando maduran rompen la célula que los albergó y salen a infectar de nuevo. Los ciclos duran 48 horas y coinciden con los accesos periódicos de fiebre y escalofríos. Algunos, por razones totalmente desconocidas, se desarrollan en forma diferente y se convierten en células sexuales, masculinas y femeninas, que son ingeridas por una mosquita no infectada para reiniciar en ella el ciclo vital.

La infección y la respuesta inmune

Muchas enfermedades que conocemos desde la infancia inducen en nosotros una respuesta inmunológica protectora de larga duración. Quien tuvo sarampión o paperas cuando era niño



► La ruptura de los eritrocitos es seguida por la reinfección de nuevos glóbulos rojos y la diferenciación del parásito en formas sexuales, o gametocitos (7). Estos últimos, en los eritrocitos, son ingeridos por el mosquito (8), donde se transforman en gametos que se fertilizan y desarrollan en la pared intestinal, resultando ooquistes que finalmente liberan esporozoitos en las glándulas salivares del mosquito (9), con lo que se perpetúa el ciclo de vida del parásito.

no debe temer un nuevo contagio en su vida. No pasa lo mismo con la malaria. Sólo tras años de exposición continua se desarrolla, muy lentamente, una inmunidad parcial e inestable. En las regiones más densamente infestadas una persona puede sufrir varias malarías durante sus primeros años de vida, y si sobrevive continuará teniendo infecciones, aunque más suaves y menos frecuentes. Si se busca con métodos suficientemente sensibles, se podrán encontrar parásitos circulando en la sangre de muchas personas, incluso en aquellas que no presentan ningún síntoma.

¿Cómo hace el *Plasmodium* para evadir las defensas inmunológicas, tan bien planificadas y tan eficientes contra otros microorganismos? No es claro. Seguramente el parásito en su larga convivencia con los vertebrados desarrolló varias estrategias. Cuatro de ellas documentadas así:

a) El parásito se encuentra casi todo el tiempo dentro de alguna de las células del hospedero (figura 1). Esto evita que los anticuerpos y las células inmunes lo reconozcan y lo destruyan. Juega a las escondidas.

b) Algunas proteínas del parásito tienen estructuras que se repiten y llaman la atención del sistema inmune dominando su respuesta y desviando su atención de aquello que sería realmente relevante e importante². Actúan como "cortina de humo".

c) Las poblaciones naturales del *Plasmodium* son extraordinariamente diversas. En un grupo de parásitos que a primera vista es homogéneo existen muchas familias y subfamilias que el sistema inmune reconoce como distintas. Si reacciona contra algunas de ellas, otras se multiplican y se hacen mayoritarias hasta que el sistema las reconoce y las destruye, dando paso a una nueva población. En un experimento reciente en Papua, Nueva Guinea, se tomaron al mismo tiempo y en la misma aldea 20 muestras de personas enfermas. Al hacer un análisis de sus características antigénicas se encontró que no había dos iguales³.

d) Además de ser muy diversos, los parásitos tienen la capacidad de cambiar rápidamente su superficie. Este fenómeno se denomina variabilidad antigénica y fue ya reconocido en otros parásitos como el que causa la

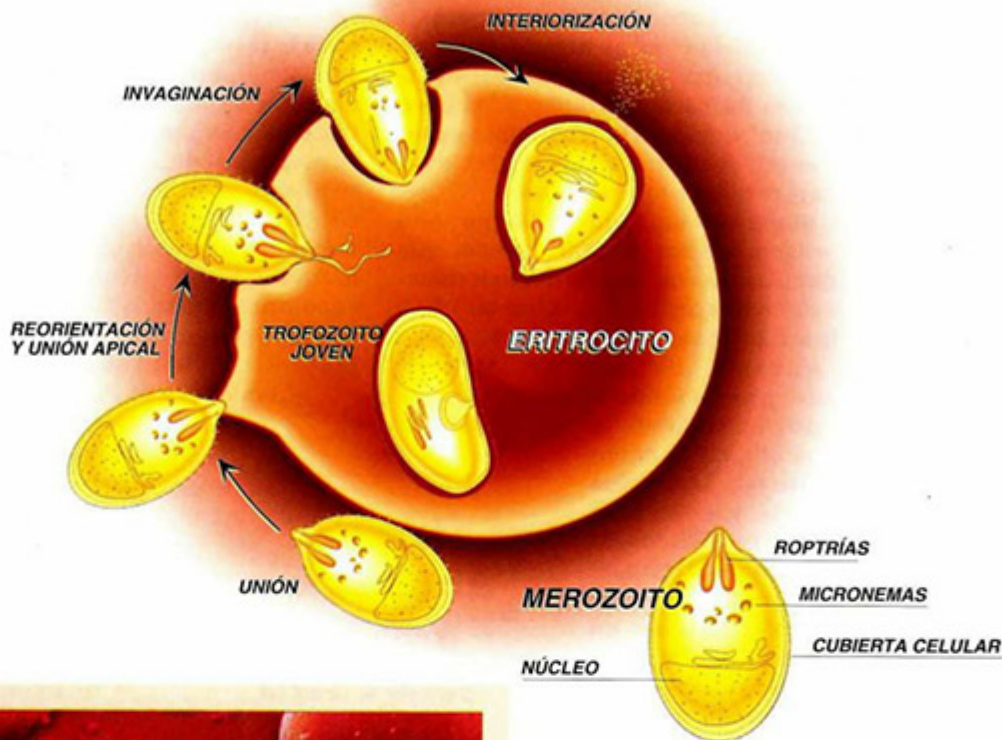


Figura 2. Esquema del proceso de invasión del eritrocito por el plasmodium



enfermedad del sueño. Consiste en que algunas características de la superficie que son reconocidas por el sistema inmune cambian, porque la información genética que las codifica se transforma con una rapidez que es sorprendente en la naturaleza. Por cada 100 parásitos idénticos, dos producirán una progenie diferente en una sola generación⁴. Un enfermo de malaria puede tener unos $2,5 \times 10^{10}$ parásitos en su cuerpo, lo que significa que tiene hipotéticamente la capacidad de dar origen en 48 horas a unos 500 millones de nuevas formas. Ese potencial de cambio podría abrumar a cualquier sistema inmune.

Por todas esas razones la posibilidad de éxito de una vacuna es muy pequeña, dado que

no se conocen con profundidad los mecanismos moleculares que guían la diversidad y la variabilidad del parásito, y los que controlan la respuesta del hospedero.

La invasión de la célula roja

En la figura 1 se pueden ver algunos puntos del ciclo vital en los cuales el parásito está libre y expuesto, y que además constituyen etapas cruciales de su desarrollo. Parece obvio que una interferencia en esos puntos tendría un impacto importante en el desarrollo de la enfermedad. Pero es también muy claro que esa estrategia de interferencia sólo puede surgir de un conocimiento profundo y detallado del proceso.

Uno de los puntos cruciales es la invasión de la célula roja o eritrocito. Ese proceso es particularmente interesante (**figura 2**). Dura apenas unos 30 segundos, los primeros del ciclo asexual de 48 horas, pero si no se da la infección se interrumpirá indefectiblemente. Es interesante además, porque se trata del encuentro de dos células distintas, que no se conocían, pero que entablan una comunicación química que resulta en la sujeción completa de una (la célula roja humana) por la otra (el parásito). El merozoito libre contacta casual-



mente al eritrocito, se pega a él por cualquier punto de su superficie, pero inmediatamente se reorienta perpendicularmente a la membrana de la célula roja y acerca a ella el extremo apical. En ese momento suceden cosas extrañas. La célula roja que normalmente tiene una estructura rígida comienza a sufrir contorsiones y temblores en su membrana, se invagina introduciendo al parásito y finalmente sella el orificio de entrada. El eritrocito generalmente no se comporta así. Por lo tanto, debe recibir órdenes muy convincentes.

El autor de estas líneas trabaja en el laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Salud, que lleva varios años tratando de contribuir en algo a la comprensión de ese proceso. La hipótesis de trabajo del grupo es que la señal que comunica las órdenes del parásito es una entrada de calcio. La entrada de este elemento, que normalmente se halla a muy bajas concentraciones en el interior de las células, puede activar una serie de eventos bioquímicos que, por un lado, susceptibilizan a la célula hospedera y la hacen "invasible", y por otro, activan los motores moleculares del parásito, que llevan a cabo la actividad mecánica necesaria para la invasión.

Esa hipótesis ha sido confrontada experimentalmente en diversos sistemas. El grupo ha demostrado efectivamente que hay una entrada real de calcio y que si ésta es suspendida se inhibe la invasión. Se logró además caracterizar los eventos moleculares que siguen al aumento de la concentración de calcio. Estos procesos modifican la superficie interna de la célula roja, de forma que la entrada del parásito se hace posible. Los entramados estrechos de proteínas que actúan como una malla de sostén se cortan y se desensamblan, y las proteínas de enlace se modifican para disminuir su capacidad de unión.

Por otro lado, el grupo ha podido estudiar la proteína mediadora de señales de calcio más importante, la calmodulina, y ha definido la forma como se expresa el gen que la codifica⁵. Se aislaron y definieron otras proteínas sensibles al calcio y que están involucradas en el control del movimiento necesario para la invasión. Algunos de los genes que codifican para esas proteínas han sido aislados y se está estudiando la forma en que se expresan.

El grupo ha desarrollado también una línea de aplicación más inmediata. Usando métodos de la biología molecular, es posible analizar la constitución de las poblaciones de parásitos en muestras individuales y será posible definir cuál es la dinámica de cambio y movimiento del pará-

sito durante las epidemias. Será posible definir también cómo se desarrolla en estas poblaciones la resistencia a los fármacos más usados.

Hay muchos grupos de investigación en todo el mundo estudiando al parásito de la malaria, cada uno con un enfoque diferente que analiza algún aspecto particular que por alguna razón le parece importante. Algún día tendremos un conocimiento lo suficientemente sólido y profundo que nos permita diseñar nuevas estrategias de control, fármacos que inhiban procesos celulares o expresión de genes específicos, vacunas ingeniosas dirigidas contra antígenos de cuyo comportamiento todo es claro y que inducen respuestas inmunes bien determinadas. Sabremos también mucho más sobre los factores que influyen en la infección y en la enfermedad. Comprenderemos los condicionantes sociales y económicos y seguramente entonces habremos controlado el problema de la malaria.

Ese logro será por supuesto patrimonio de todos los que hicieron algún aporte, aun modesto, en la construcción del cuerpo global de conocimiento. En ese momento la malaria dejará de estar ahí. ♦

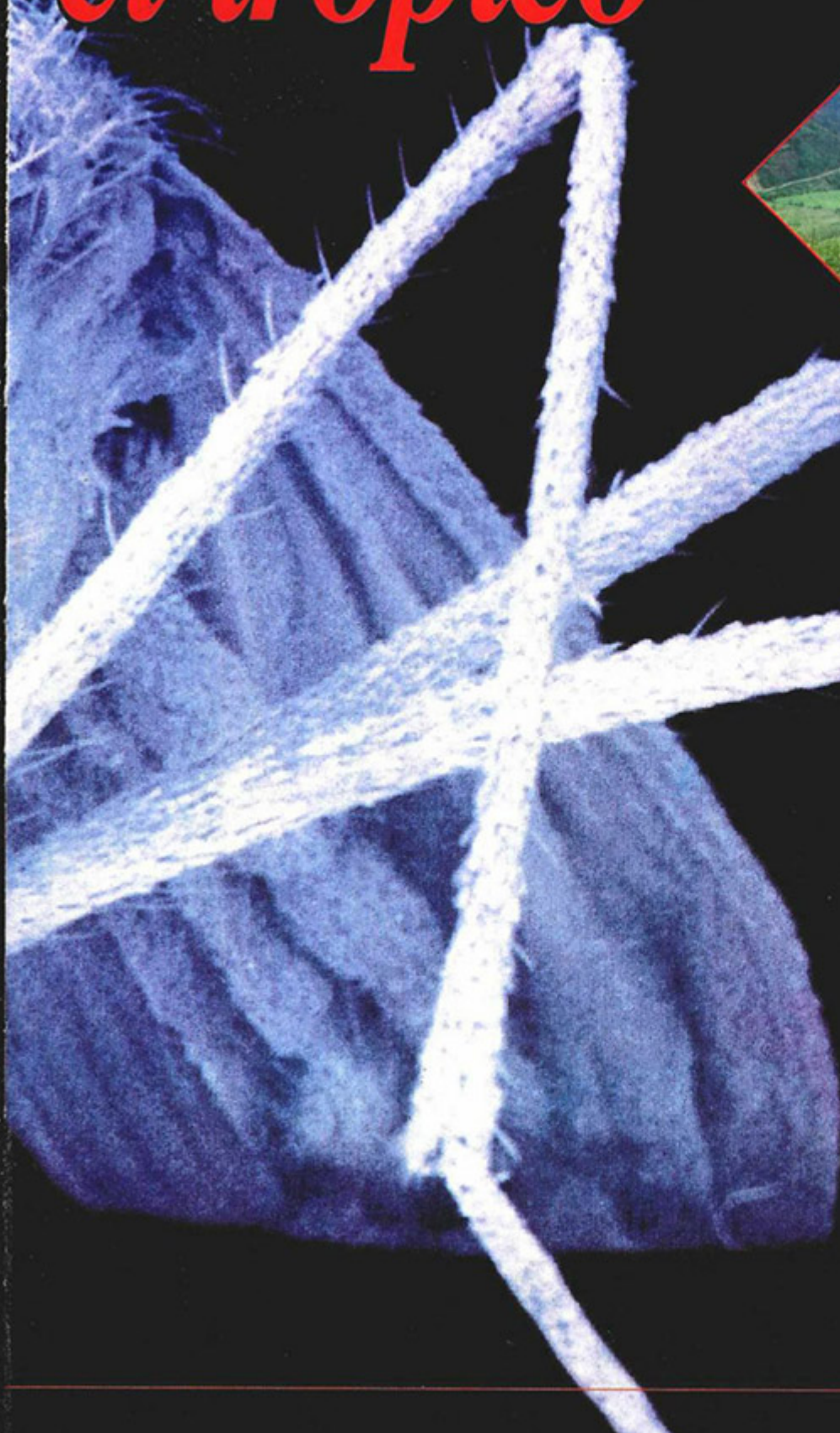
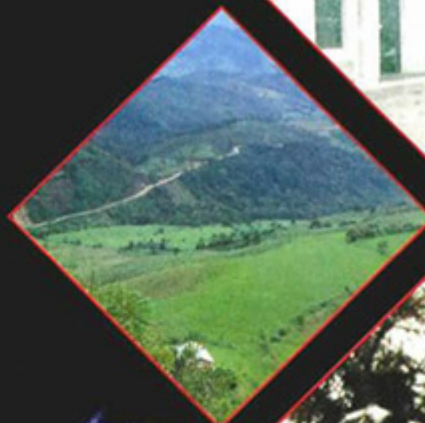
Referencias:

1. **Butler D, Maurice J, O'Brien C:** Time to put malaria control on the global agenda. *Nature* 386:535-541; 1997
2. **Anders RF:** Multiple cross-reactivities amongst antigens of *Plasmodium falciparum* impair the development of protective immunity against malaria. *Parasite Immunology* 8:529-539;1986
3. **Reeder JC, Rogerson SJ, Al-Yaman F, et al:** Diversity of agglutinating phenotype, cytoadherence and rosette-forming characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates from Papua New Guinean children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 51: 45-53; 1994
4. **Reeder JC, Brown GV:** Antigenic variation and immune evasion in *Plasmodium falciparum* malaria. *Immunology and Cell Biology* 74: 546-554; 1996
5. **Rojas MO, Wasserman M:** Stage specific expression of the Calmodulin gene in *Plasmodium falciparum*. *Journal of Biochemistry* 118:1118-1123; 1995.

La enfermedad en



el trópico



Lepra



o hanseniasis:

situación actual

Dr. Sinésio Talhari
Profesor titular de Dermatología,
Departamento de Saúde Colectiva,
Universidade do Amazonas,
Manaus, Brasil.

LA LEPRO, ENFERMEDAD MILENARIA CAUSADA por un microbio semejante al de la tuberculosis, es temida por muchos pero poco conocida científicamente, inclusive por los mismos médicos. Al contrario de lo que se piensa, está entre las enfermedades menos contagiosas. En muchos países, ante la connotación estigmatizada y vergonzosa que adquirió el término "lepra", se ha adoptado la palabra "hanseniasis" (en homenaje al descubridor del agente causal, Armeur J. Hansen), para referirse a ella.

La hanseniasis es endémica en 87 países de Asia, África y América Latina. India aporta el 64% del total de casos de hanseniasis en el mundo, mientras Brasil, Indonesia, Malawi y Nigeria⁽¹⁾ completan el 80% de los casos.

En la mayoría de los países endémicos, la historia de la hanseniasis muestra un aumento constante en el número de casos. No obstante, en los últimos diez años ha habido cambios importantes en esta tendencia. Hasta 1985 había más de cinco millones de casos de hanseniasis registrados en todo el mundo¹ y, a pesar de los nuevos casos diagnosticados, este número se redujo a menos de un millón en 1996¹, la mayoría de ellos en tratamiento. Más de siete millones de enfermos han sido dados de alta por curación en los últimos 14 años. América Latina ha contribuido con estas estadísticas con un número significativo de altas clínicas o estadísticas. El total de pacientes en registro activo, que en 1985 era de 305.999, se redujo a 123.537 en 1996, de los cuales Colombia (según datos de la OMS) tenía registrados 4.810.

Figura 1. Caño de Loro. Primer lazareto fundado en 1784 en la isla de Tierrabomba, frente a Cartagena (Fotografía: Luz Marina Angel - Germán Montes).



El agente causal

La hanseniasis es causada por el *Mycobacterium leprae* (figura 2), descubierto por Hansen en 1873, en Noruega. Se trata de una micobacteria ácido-alcohol resistente, hasta hace poco considerada exclusiva del hombre y que aún no ha podido ser cultivada. Se ha

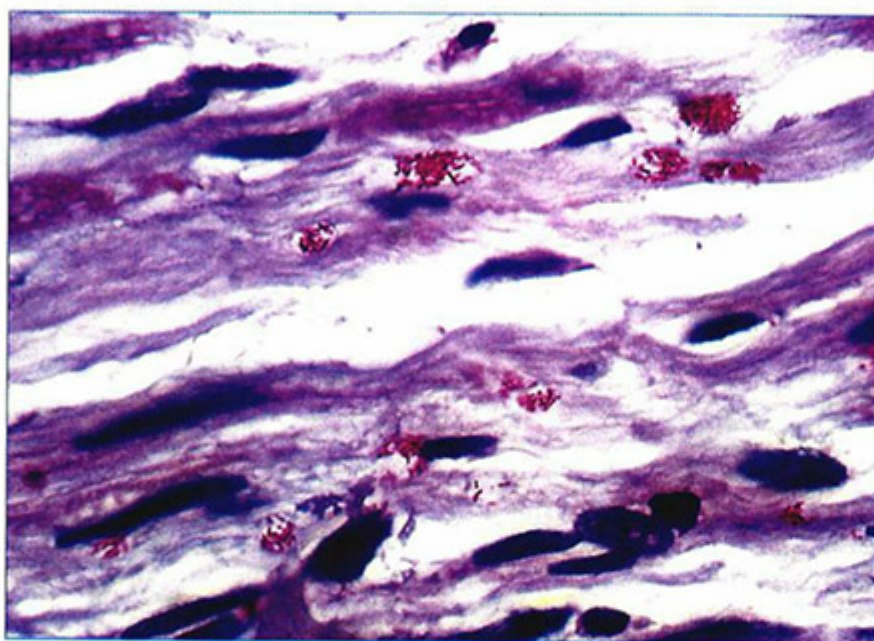


Figura 2. Bacilos de Hansen multiplicándose en las células de Schwann de un tronco nervioso. Todavía no hay respuesta inflamatoria del huesped. Coloración de Fite-Faraco. 1000x.

logrado su multiplicación en el armadillo² y, recientemente, se han encontrado chimpancés y monos infectados naturalmente con el *M. leprae*. En unos y otros se presentan alteraciones dermatoneurológicas similares a las que se observan en el hombre.

El *M. leprae* pasa de una persona infectada a otra a través de las mucosas o de la piel, siempre que haya solución de continuidad, erosiones y fisuras. Para muchos autores, la principal puerta de entrada del *M. leprae* la constituye la mucosa de las vías aéreas superiores. Se admite que la transmisión de la hanseniasis se hace a través del contacto íntimo y prolongado con enfermos bacilíferos no tratados. El contacto esporádico directo, con lesiones ulceradas, leche materna u otras fuentes de bacilos propicia la infección, pero parece no tener importancia en la manifestación clínica de la hanseniasis. La mos-

ca doméstica, los mosquitos y otros insectos pueden ser vectores de los bacilos, pero es poco probable que la cantidad de gérmenes que transportan sea suficiente para causar la enfermedad. En los últimos años, en Estados Unidos, fueron diagnosticados casos de hanseniasis humana, probablemente adquirida a través del contacto con armadillos³.

La mayoría de las personas (85 a 90%) tiene buena capacidad de defensa contra el *M. leprae* y se infecta sin desarrollar la enfermedad. Se estima que el período de incubación de la hanseniasis es de 3 a 7 años, pero hay algunos casos en los que el tiempo es inferior o sobrepasa este periodo.

Hanseniasis: Una enfermedad con múltiples caras

Tradicionalmente, la hanseniasis se ha clasificado en dos formas polares estables que evolucionan a partir de la forma *indeterminada*: la *tuberculoide* y la *virchowiana* o *lepromatosa*. Entre estas dos formas existe un grupo denominado *borderline* o *dimorfo*, que a su vez se subdivide, según sus características predominantes, en tres formas clínicas: *dimorfa tuberculoide*, *dimorfa dimorfa* y *dimorfa virchowiana* o *lepromatosa*. El término *dimorfa* no significa la presencia de dos formas, sino, según el término en inglés "borderline", *frontera*, *incierto* o *en medio de*, razón por la que una mejor denominación sería *interpolar*. El grupo *interpolar* es inestable y puede evolucionar al polo *tuberculoide* o al *lepromatosa*, en la medida en que el paciente reciba tratamiento adecuado o no.

En la actualidad, para efectos de tratamiento, los pacientes se clasifican teniendo en cuenta los resultados de la baciloscopia (presencia de bacilos de hansen en las lesiones cutáneas y otros sitios del cuerpo), lo que además de simplificar la inclusión de los pacientes en los esquemas terapéuticos, ha sido de gran utilidad en el entrenamiento del personal de salud. Esta clasificación los divide en *paucibacilares* y *multibacilares*. Los *paucibacilares*, con baciloscopia negativa, por el reducido número de bacilos que presentan, no representan riesgo de contagio. Los *multibacilares*, con baciloscopia positiva, eliminan bacilos viables



capaces de infectar a otras personas, aunque después de 3 a 5 días de tratamiento ya no representan riesgo de contagio.

Formas clínicas de la hanseniasis

Hanseniasis indeterminada

Se caracteriza básicamente por la presencia de manchas hipocrómicas (más claras que la piel normal), planas, sin presencia de elevaciones ni de atrofia, de bordes generalmente mal definidos y en las que hay alteración de la sensibilidad a la temperatura. En la mayoría de los casos en los que la alteración de la sensibilidad dolorosa o táctil es franca, ya ha habido evolución de la forma indiferenciada hacia otra forma clínica. El número reducido de lesiones cutáneas indica que el enfermo tiene buena resistencia al *M. leprae* y este hecho se relaciona con un mejor pronóstico, curándose en algunos casos espontáneamente.

En los pacientes clasificados clínicamente como indeterminados, la búsqueda de bacilos en las lesiones es negativa. La baciloscopia positiva implica que ya no se trata de un caso indeterminado sino de una forma polar o interpolar multibacilar.

Hanseniasis tuberculoide

En la forma tuberculoide se presentan placas (lesiones elevadas sobre la piel) poco numerosas y de bordes bien definidos, que pueden presentar involución central y caída parcial o total del vello. Con relativa frecuencia puede manifestarse también con manchas hipocrómicas planas, de bordes nítidos y atrofia discreta y rarefacción o ausencia de vellos. Esta variedad se denomina hanseniasis *tuberculoide macular* y en ella las sensibilidades térmica, dolorosa y táctil (todas evaluadas en el diagnóstico de hanseniasis) están alteradas. En la hanseniasis tuberculoide puede presentarse engrosamiento de ramas o troncos nerviosos. Entre los principales tractos nerviosos afectados se encuentran los de las extremidades y los auriculares. Las lesiones, generalmente poco numerosas, pueden ser muy severas y son las causantes de las deformidades características de la enfermedad.

Hanseniasis lepromatosa o virchowiana

En este tipo de hanseniasis es clásica la infiltración de la piel de la cara, las orejas y los extremos distales de los miembros superiores e inferiores, asociada a lesiones eritematosas, eritematohipocrómicas y papulotuberosas (hansenomas o lepromas), caracterizadas por bordes mal definidos. El compromiso de las mucosas es frecuente; en la mucosa nasal, la infiltración ocasiona rinitis específica. En los casos más avanzados, todo el tegumento cutáneo puede verse comprometido, y son relativamente comunes las lesiones oculares y el compromiso visceral. Los pacientes con hanseniasis lepromatosa también pueden

*La principal puerta de entrada del *M. leprae* la constituye la mucosa de las vías aéreas superiores.*

presentar, varios meses e incluso años después de haber terminado tratamiento, las llamadas reacciones leprosas de tipo 2 o eritema nodoso leproso, y desarrollar neuritis (inflamación de los nervios periféricos), con ulteriores deformidades.

El diagnóstico de la lepra lepromatosa se fundamenta en la baciloscopia con resultado positivo. Se debe tomar, como mínimo, material de dos lesiones activas. El examen anatomopatológico puede ser útil en caso de duda para su clasificación.

Hanseniasis borderline o dimorfa

Las formas dimorfas son muy frecuentes y ha aumentado el número de casos diagnosticados por los agentes de salud, porque están mejor capacitados. Son formas inestables, que tienden a evolucionar hacia otras más severas cuando no tienen tratamiento y que durante su curso clínico presentan cuadros reaccionales de tipo 1 o reverso.

Hanseniasis dimorfa tuberculoide

Es la forma clínica del paciente que presenta lesiones múltiples, por lo general más de cinco o de grandes dimensiones, de tipo tuberculoide. Son cuadros en la frontera con la hanseniasis tuberculoide. En estos casos, la posibilidad de compromiso múltiple de troncos nerviosos es grave, así como la gran potencialidad de desencadenar deformidades de las reacciones leprosas.

Hanseniasis dimorfa dimorfa

Es una forma curiosa de hanseniasis. Se caracteriza por lesiones que presentan el centro deprimido e infiltración difusa en los bordes, aspecto denominado "en queso suizo". Asociadas a estas lesiones se encuentran infiltrados, lesiones en placa, pápulas (pequeños granos de menos de 1 cm de diámetro), tubérculos (granos de más de 1 cm de diámetro) y otras lesiones clínicas observadas en la hanseniasis lepromatosa. Puede haber también compromiso múltiple de troncos nerviosos y al evolucionar la enfermedad, muchas veces se observan reacciones graves y, en consecuencia, deformidades.

Hanseniasis dimorfa lepromatosa o virchowiana

Puede dar la impresión, a primera vista, de ser una hanseniasis lepromatosa. Sin embargo, la presencia de algunas lesiones en «queso suizo», y de otras de bordes bien definidos y placas de tipo hanseniasis tuberculoide permiten el diagnóstico clínico de hanseniasis dimorfa lepromatosa. En la práctica, numerosos casos de estos se clasifican como lepromatosa, pero se hace indispensable la correcta clasificación para la prevención de incapacidades, pues la posibilidad de deformidades durante las reacciones de

hanseniasis dimorfa lepromatosa es mucho mayor que en los de hanseniasis lepromatosa y el tratamiento es diferente.

Reacciones leprosas

Las reacciones leprosas son episodios de exacerbación clínica, relativamente frecuentes durante la evolución de la enfermedad, independientes del tratamiento y ocasionadas por cambios en el sistema de defensa del individuo afectado por la hanseniasis. Son la causa principal de lesiones de los nervios periféricos y de discapacidades, por lo que se deben diagnosticar y tratar prontamente. Es importante que el paciente sepa que se trata de una reacción a los bacilos que están siendo destruidos y no de un empeoramiento de la enfermedad ni de una falla en el tratamiento y que, cuando se presenta, amerita tratamiento médico con la máxima urgencia.

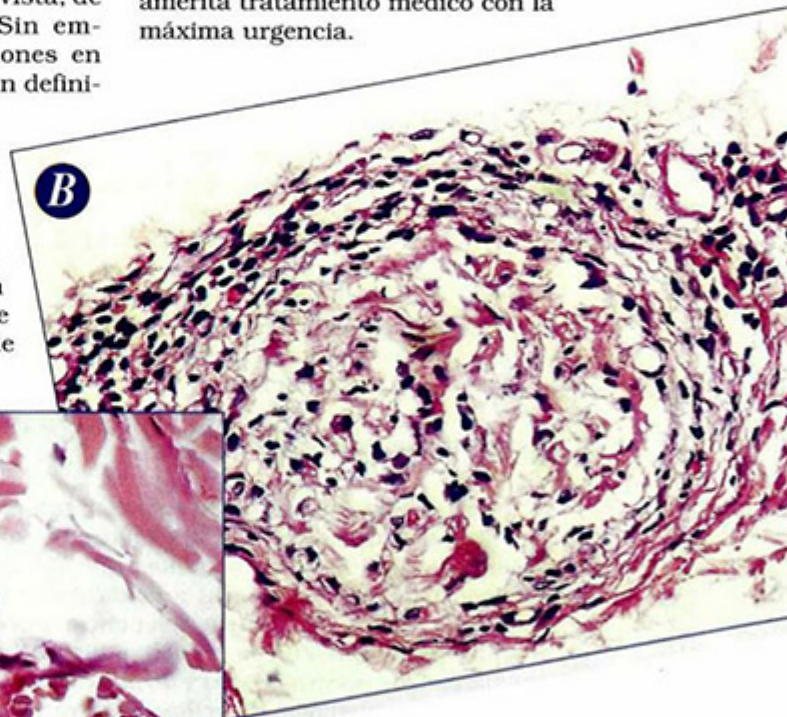
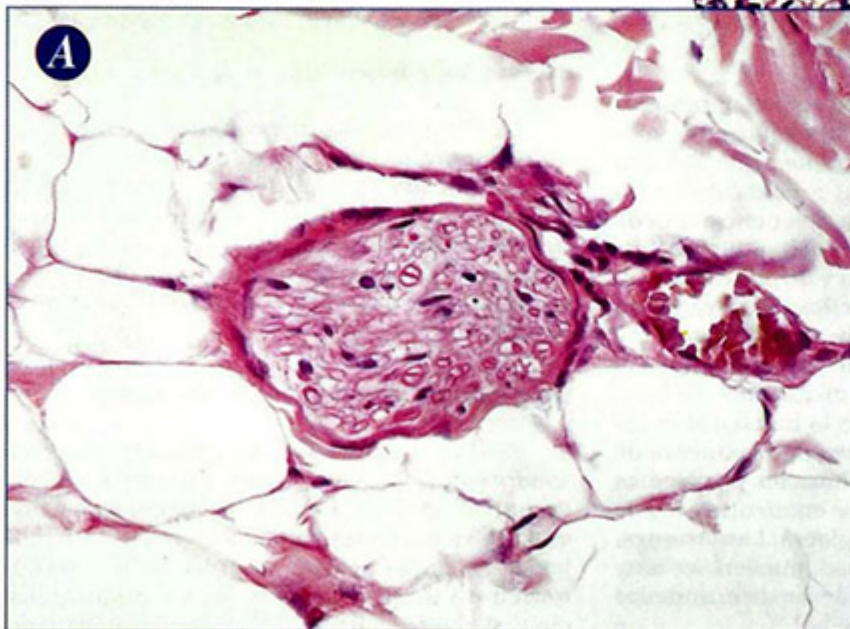


Figura 3.

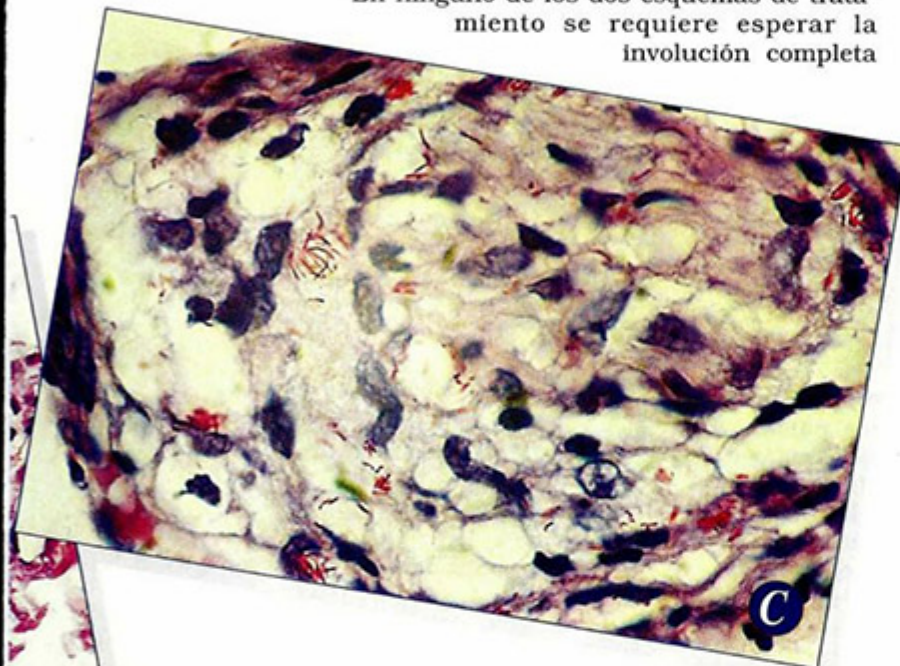
- A) Muestra un filete nervioso cutáneo normal, aumentado 400 veces. Se ve su perinervio nítido y la grasa que lo rodea.
B) Con el mismo aumento, corresponde a un nervio cutáneo con lepra. Nótese su aumento de tamaño y las células inflamatorias que lo rodean y penetran.
C) El mismo nervio, en otro corte, teñido para demostrar los bacilos de Hansen, que son muy abundantes. (F-F 1000x).



Tratamiento y control

Durante más de trece años de seguimiento, el riesgo acumulativo medio de falla terapéutica relacionada con la poliquimioterapia ha sido de 0,74% para los enfermos multibacilíferos y de 1,09% para los paucibacilíferos, alcanzándose por lo tanto una posibilidad de cura de la hanseniasis de aproximadamente 90% de los casos.

En ninguno de los dos esquemas de tratamiento se requiere esperar la involución completa



de las lesiones o la negativización de la baciloscopia para dar de alta al paciente^{4,5}, culminados los seis meses o los dos años, según sea el caso. El control posterior periódico del enfermo tampoco es necesario a no ser que se presente alguna condición específica que lo amerite. Hasta 1982, estos pacientes paucibacilares eran tratados durante 5 años o más, y los multibacilares de por vida y solían ser recluidos en sanatorios especiales. Actualmente no se recomienda la hospitalización ni el aislamiento de los pacientes con enfermedad de hansen.

Las deformidades y mutilaciones sólo se presentan cuando los pacientes no son adecuadamente y prontamente tratados y orientados, por lo que la orientación al paciente sobre la posible

aparición de reacciones durante el tratamiento o después de concluido éste y sobre el manejo cuando presentan compromiso de algún tracto nervioso o alguna deformidad, es fundamental para su prevención.

Todos los pacientes deben recibir orientación y consejería desde el inicio del tratamiento y durante la administración de las dosis mensuales supervisadas.

Aún no existe una vacuna específica para prevenir la hanseniasis. Algunas pruebas con vacunas en India y Malawi están en la fase experimental. Estudios de inmunoprofilaxis con la vacuna antituberculosa BCG y *M. leprae*, realizados en Venezuela, no presentaron resultados satisfactorios⁶. Recientemente, en Brasil,

la división nacional de dermatología sanitaria empezó a recomendar la BCG en los convivientes de los pacientes con todas las formas clínicas de hanseniasis, una dosis única para los contactos que ya tienen cicatriz de BCG y dos dosis, con intervalo de seis meses, para los que no la tienen. La base científica para la utilización del BCG en Brasil fue el margen de protección cercano al 56% observado en Venezuela por Convit y cols⁶.

Eliminación de la hanseniasis para el año 2000

Con la disminución en el número de casos, principalmente por la disponibilidad de un esquema terapéutico eficaz y eficiente y la reorganización de los programas de control, la Organización Mundial de la Salud y los ministerios de salud de la mayoría de los países

endémicos, incluyendo a Colombia, asumieron, en mayo de 1992, el compromiso de eliminar la hanseniasis para el año 2000. Se entiende por eliminación (no se trata de erradicación) la reducción del número de pacientes a tasas inferiores a un enfermo por cada 10.000 habitantes (1/10.000). A este nivel, la hanseniasis dejará de ser un problema importante de salud pública, ya que hay una importante reducción de las formas contagiosas,

con la consecuente reducción en la transmisión.

A pesar del entusiasmo actual, son innumerables los problemas que impiden lograr esta meta mundial: en la mayoría de los países en-

*La OMS
y la mayoría de los países
endémicos asumieron
el compromiso de
eliminar la lepra
para el año 2.000.*

démicos, a pesar de la reducción en la prevalencia (total acumulado de casos), la incidencia (casos nuevos diagnosticados por año) permanece inmodificable. Los casos nuevos en el mundo son aproximadamente 600.000 por año; en los países con prevalencia igual o superior a 1/10.000 habitantes viven más de 2 billones 400.000 personas; la asistencia irregular de muchos pacientes y los obstáculos para tratar a los enfermos que viven en áreas de difícil acceso, impiden lograr la cobertura de la poliquimioterapia a más del 80-90% de los enfermos. Se espera que después de 5 años de utilización a gran escala de la poliquimioterapia haya una reducción progresiva de la incidencia; en ese momento, con la disminución de casos, será grande la posibilidad de errores diagnósticos, así como de tratamientos inadecuados, inclusive de las complicaciones, y será necesario entrenar y renovar el personal de salud de todos los niveles.

Conclusiones

Ante la eficacia de la poliquimioterapia y de su implementación en los diferentes países endémicos, es factible alcanzar la meta establecida por la OMS, en 1992, de eliminar la hanseniasis para el año 2000, mediante la reducción de la prevalencia a 1/10.000. Sin embargo, esto no significa que se resuelven todos los problemas relacionados con la hanseniasis. Un contingente inmenso de personas continuará con las deformidades ocasionadas por la enfermedad y seguirá siendo víctima de la estigmatización y de la discriminación social. Las reacciones, particularmente las de tipo I, seguirán constituyendo un riesgo serio para el desarrollo de nuevas deformidades. No existe vacuna para la prevención por lo que el diagnóstico y el tratamiento precoz son fundamentales para la reducción de la transmisión de los bacilos y la prevención de las deformidades; ello implica entrenamiento y rotación constante de todo el personal de salud.

Es necesario buscar nuevas drogas y nuevos esquemas terapéuticos para casos eventuales de resistencia medicamentosa, que posibiliten curar al enfermo en corto tiempo. A pesar de los recursos actuales, dos años representan un tiempo muy largo para curar una enfermedad bacteriana. ♦

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al Profesor René Garrido Neves por las sugerencias en la redacción de este artículo y al Profesor João Chrisóstomo por la revisión del portugués.

Lecturas recomendadas:

1. *Action programme for the elimination of leprosy: Status Report 1996.* World Health Organization (WHO/LEP/96.5), 1996
2. *Kirchheimer WF, Storrs EE: Attempts to establish the armadillo (Dasypus novemcinctus Linn.) as a model for the study of leprosy. I Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo.* *Int J Lepr*, 39:693-702, 1971.
3. *Meyers WM: Non human sources of leprosy.* In: *Seminar on Leprosy Control.* Seul, Corea, 1991.
4. *Pannikar V.K, et al: Field trial of fixed duration of combined chemotherapy in multibacillary leprosy at Karigiri. Proceedings of the Joint Meeting of India.* Karigiri, 1988.
5. *Poliquimioterapia de duração fixa na hanseniose multibacilar: Manaus. Projeto em andamento (iniciado por S. Talhari em 1987e atualmente sob a responsabilidade de Cunha MGS)*
6. *Convit C. et al: BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: a case control-study.* *Int J Lepr*, 61:185-191, 1993

Referencias:

- *Chemotherapy of leprosy for control programmes: - Report of a WHO study group: WHO Technical Report Series 675, 1981.*
- *Comité de expertos de la OMS en lepra: Sexto informe. Serie de informes Técnicos 768 OMS, Ginebra, 1988.*
- *Ekambaram V, Rao MK: Changing picture of leprosy in North Arcot District, Tamil Nadu, after MDT.* *Indian J Lepr*, 61:31-43, 1989.
- *Guia de controle da hanseniose: Ministerio da Saude. Brasilia, 1993.*
- *Mitie LRF et al: Preliminary results of the evaluation of a surveillance system of side effects of MDT.* *Int J lepr*, 61:4A, 1993.
- *Mdt. Questions And Answers: WHO/CDT/LEP/91.3*
- *Talhari S, Neves RG: Hansenología, 2o ed. Gráfica Lorena, Manaus, 1989*
- *Talhari S, et al: Tratamento da hanseniose. Resultados preliminares como esquema OMS/81 en pacientes tuberculoides e indeterminados. An Bras Dermatol*, 63:284-286, 1988.

Suscripción por 1 año (5 ejemplares),
a partir del Vol. ____ N°. ____

Suscripción regular \$ 17.000
Ejemplar atrasado \$ 3.500

Precio unidad \$ 3.900
Socio ACAC: Gratuita

SUSCRIPCIÓN PERSONA NATURAL

Fecha de suscripción		
D	M	A

Nombre _____ C.C./T.I. _____
Dirección _____ Tel.: _____
Ciudad _____ Depto. _____
Profesión _____ Especialidad _____
Entidad _____

SUSCRIPCIÓN INSTITUCIONAL

Entidad _____
Nit _____
Representante _____
Dirección _____ Tel.: _____
Ciudad _____ Depto. _____

Envíe su comprobante de pago junto con este cupón al fax 2216950, 2219281 o por correo a la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia Carrera 50 # 27-70 Bloque C, Módulo 3 A.A. 92581 Santa Fe de Bogotá Tels. 3150734 2213313

Forma de pago:

Efectivo Cheque Crédito
Consignación: Asociación Colombiana
 para el Avance de la Ciencia
 Granahorrar 0632-100-79-5
 Colmena 010-4500246931
 Bco. Popular 160-203196
 Credencial Credibanco Diners

Tarjeta N° _____
 Vence ____/____/____ N° cuotas ____
 N° Seguridad ____/____/____
 Tres últimos dígitos al respaldo de su tarjeta de crédito

Acepto Renovación Automática: Sí No

FIRMA

C.C.

Suscripción por 1 año (5 ejemplares),
a partir del Vol. ____ N°. ____

Suscripción regular \$ 17.000
Ejemplar atrasado \$ 3.500

Precio unidad \$ 3.900
Socio ACAC: Gratuita

Fecha de suscripción		
D	M	A

Si, deseo regalar una suscripción de la revista Innovación y Ciencia a:

Nombre _____
Dirección _____ Tel.: _____
Ciudad _____ Depto. _____
Profesión _____ Especialidad _____
Entidad _____

De

Nombre _____
Ident.: C.C. _____ T.I. _____ Pasaporte _____
Dirección _____ Tel.: _____
Ciudad _____ Depto. _____

Forma de pago:

Efectivo Cheque Crédito
Consignación: Asociación Colombiana
 para el Avance de la Ciencia
 Granahorrar 0632-100-79-5
 Colmena 010-4500246931
 Bco. Popular 160-203196
 Credencial Credibanco Diners

Tarjeta N° _____
 Vence ____/____/____ N° cuotas ____
 N° Seguridad ____/____/____
 Tres últimos dígitos al respaldo de su tarjeta de crédito

Acepto Renovación Automática: Sí No

FIRMA

Envíe su comprobante de pago junto con este cupón al fax 2216950, 2219281 o por correo a la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia Carrera 50 # 27-70



**ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA**

**A.A. 92581
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA**



**ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA**

**A.A. 92581
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA**



**ASOCIACION COLOMBIANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA
A.C.A.C.**

Misión

**Fomentar
una cultura
basada en el
conocimiento
para el
mejoramiento
de la calidad
de vida**

Actividades

Diseño de políticas científicas y tecnológicas

Programa Nacional de Actividades Científicas Juveniles:

Encuentro con el Futuro - Conferencias

Expociencia juvenil - Feria Nacional de la Creatividad

Clubes de ciencia y tecnología

Ferias de ciencia

Teatro de la ciencia

Correo de la ciencia

Campamentos y excursiones científicas

Encuentros de formación - Talleres y seminarios

Comunicación y publicaciones:

Revista Innovación y Ciencia

Programa de televisión - UNIVERSOS

Boletín Informativo

Centro de documentación

Eventos especiales:

Expociencia-Expotecnología

Convención Científica Nacional

Premio Nacional al Mérito Científico

Premio Nacional a la Innovación Tecnológica Empresarial

Cursos - seminarios - talleres

Programa Interciencia de Recursos Biológicos

Nuevos o Subutilizados - PIRB

Centro Interactivo de Ciencia y Tecnología - MALOKA

Sede: Cra. 50 N° 27-70
Ed. Camilo Torres, Bloque C
A.A. 92581 · Fax 2 21 69 50
Tels.: 221 73 48 - 221 67 69 - 221 33 13
e-mail: acac2@col1.telecom.com.co
Santa Fe de Bogotá - Colombia

Usted puede ser miembro de A.C.A.C.

Informes:

Servicio de atención al socio

Teléfono 221 99 53

Maloka Ciencia & Tecnología Interactiva



Misión

Contribuir a la apropiación social de la **ciencia y la tecnología** y al cambio hacia una cultura basada en el conocimiento, que incorpore el desarrollo tecnológico a nuestra cotidianidad y a los procesos productivos, dentro de un marco de desarrollo sostenible.

Nuestros Servicios

EXHIBICIONES INTERACTIVAS

- del Universo
- de la Vida
- de la Tecnología
- de la Biodiversidad
- de la Ciudad
- de los Niños
- del Ser Humano

CINE DOMO

RESTAURANTE
"Maiki"

CAFE INTERNET

ALMACÉN

MALOKA VIRTUAL

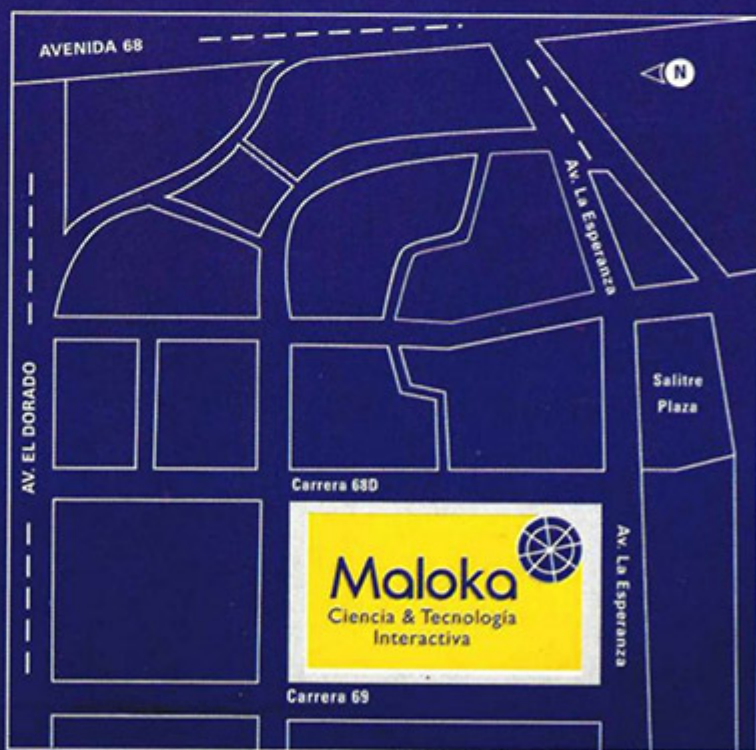
ACTIVIDADES RECREATIVAS

internet: maloka.org
E-mail: info@maloka.org

Visión

Posicionarse como uno de los cinco centros de ciencia y tecnología más importantes del mundo y ser una organización líder a nivel nacional e internacional en educación no formal.

¡Te
esperamos!



Maloka
Ciencia & Tecnología Interactiva

Cra. 68D # 40A-51 Ciudad Salitre - Santafé de Bogotá, Colombia

Tel.: (571) 427-2707 Fax: (571) 427-2747


TIVAS / EDUCATIVAS



El caso del nicho *Paracoccidioides*

“...Hay pruebas de que, una vez penetrado en el hombre, puede permanecer en él sin manifestar su presencia por al menos 4 decenios. Esta demora significa que al manifestarse la enfermedad, se haya perdido memoria del “momento” infectante y hayan tornado confusas las relaciones espaciales entre el enfermo y el área del hábitat...”

Dante Borelli, 1971



desconocido del hongo *brasiliensis*

Ángela Restrepo Moreno, Ph.D.
Directora, Laboratorio de Micología,
Corporación para Investigaciones Biológicas,
Medellín, Colombia
e-mail: cib@epm.net.co

Introducción

LOS HONGOS SON MICROORGANISMOS DOTADOS de gran capacidad de adaptación, por lo que se los encuentra en todas partes y bajo condiciones ambientales muy diversas. Por ejemplo, un hongo que normalmente se desarrolla en el suelo puede colonizar por igual tejidos humanos y animales. Muchos de los hongos que causan enfermedad son, en realidad, saprofitos del ambiente que por accidente entran en contacto con el hospedero humano; para sobrevivir bajo estas nuevas condiciones deben entrar en un proceso de adaptación y cambiar necesariamente su sistema de vida. Algunos de ellos producen enzimas que les permiten colonizar los tejidos del nuevo hospedero, otros adoptan una forma diferente para evadir las defensas de éste o, bien, se refugian en lugares claves del ser humano y entran en latencia. Para evitar la contaminación y posible infección al ser humano, es indispensable conocer el nicho (hábitat) del hongo en cuestión, de manera que se interrumpa la cadena de eventos que conduce a la enfermedad del hospedero accidental.

El hábitat de muchos de los hongos patógenos es bien conocido y las áreas donde se asientan son identificadas como endémicas, ya que en ellas ocurre regularmente la infección micótica. Para otros hongos es posible inferir tal hábitat con bases ecoepidemiológicas. En los casos restantes, el hábitat es desconocido. El *Paracoccidioides brasiliensis*, agente etiológico de la enfermedad denominada paracoccidioidomicosis, pertenece a este último grupo; por ello, sería interesante conocer algunos aspectos relacionados con la enfermedad, el hongo y sus supuestas relaciones con el medio ambiente.

La paracoccidioidomicosis

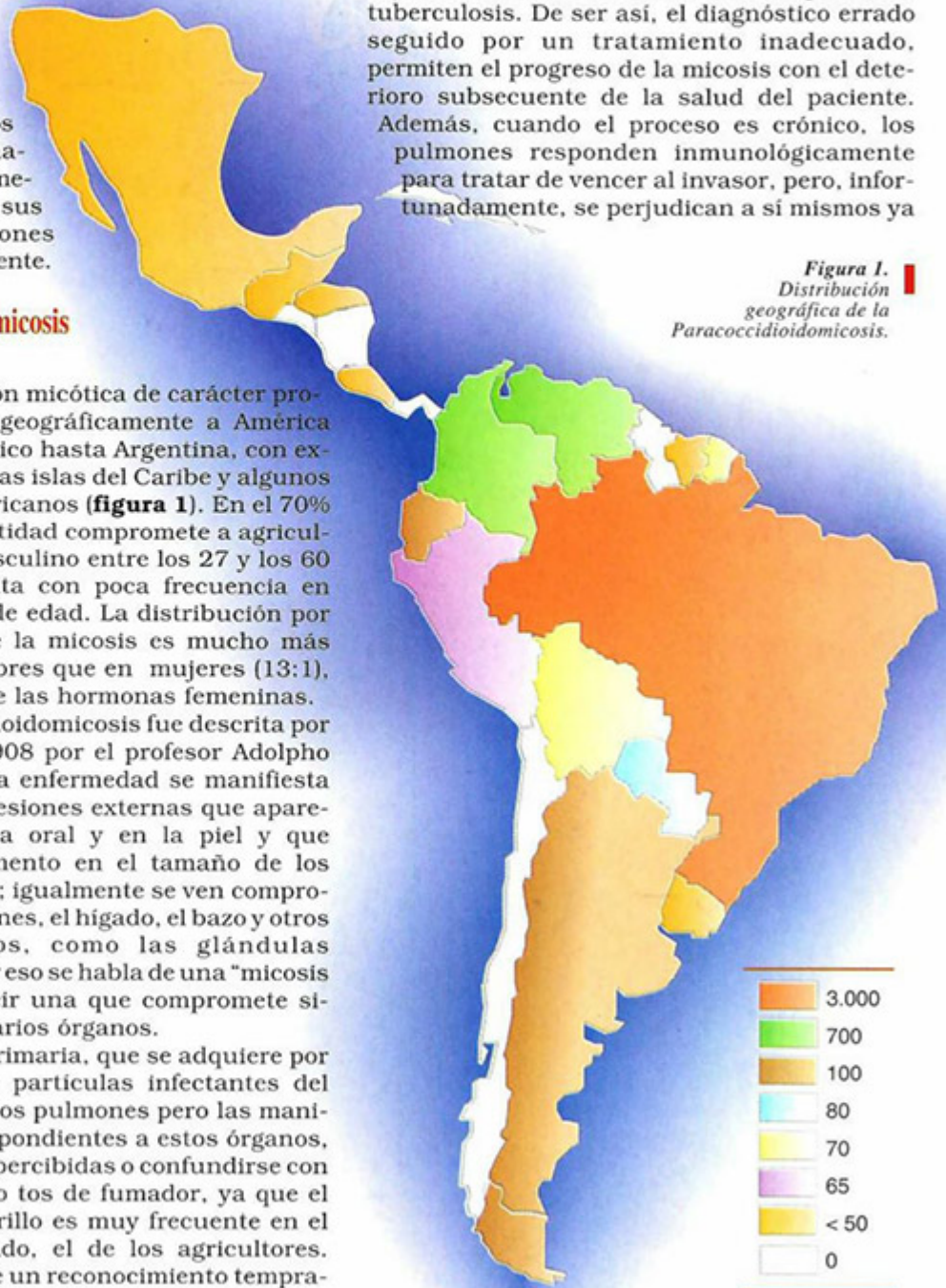
Es una afección micótica de carácter progresivo, limitada geográficamente a América Latina, desde México hasta Argentina, con excepción de Chile, las islas del Caribe y algunos países centroamericanos (figura 1). En el 70% de los casos, la entidad compromete a agricultores del sexo masculino entre los 27 y los 60 años y se presenta con poca frecuencia en niños y menores de edad. La distribución por género revela que la micosis es mucho más frecuente en hombres que en mujeres (13:1), debido al efecto de las hormonas femeninas.

La paracoccidioidomicosis fue descrita por primera vez en 1908 por el profesor Adolpho Lutz, en Brasil. La enfermedad se manifiesta por una serie de lesiones externas que aparecen en la mucosa oral y en la piel y que producen un aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos; igualmente se ven comprometidos los pulmones, el hígado, el bazo y otros órganos internos, como las glándulas suprarrenales. Por eso se habla de una "micosis sistémica", es decir una que compromete simultáneamente varios órganos.

La infección primaria, que se adquiere por inhalación de las partículas infectantes del hongo, ocurre en los pulmones pero las manifestaciones correspondientes a estos órganos, suelen pasar desapercibidas o confundirse con gripa, bronquitis o tos de fumador, ya que el consumo de cigarrillo es muy frecuente en el grupo más afectado, el de los agricultores. Debido a la falta de un reconocimiento tempra-

no, el hongo invade lenta pero progresivamente el tejido pulmonar hasta causar daños de consideración. En ese momento, el paciente experimenta síntomas respiratorios (tos, expectoración a veces sanguinolenta, incapacidad para caminar sin asfixiarse) y generales (fiebre, pérdida de peso, astenia, adinamia), los que, en conjunto con las marcadas alteraciones reveladas por la radiografía del tórax, llevan en un buen número de casos a la sospecha de tuberculosis. De ser así, el diagnóstico errado seguido por un tratamiento inadecuado, permiten el progreso de la micosis con el deterioro subsecuente de la salud del paciente. Además, cuando el proceso es crónico, los pulmones responden inmunológicamente para tratar de vencer al invasor, pero, infortunadamente, se perjudican a sí mismos ya

Figura 1.
Distribución geográfica de la Paracoccidioidomicosis.



que se producen lesiones cicatriciales de tipo fibrótico, que dañan la delicada textura de los alvéolos pulmonares y llevan al desarrollo de insuficiencia respiratoria. Si bien el progreso de la micosis activa puede detenerse con terapia antifúngica apropiada, el daño fibrótico es, casi siempre, irreversible. El paciente queda incapacitado y su calidad de vida se altera notablemente.

Cuando las lesiones de la paracoccidioidomycosis aparecen en las mucosas y en la piel o, bien cuando el paciente mismo nota que los ganglios linfáticos están aumentados de tamaño, se busca ayuda médica más prontamente pues estos síntomas son no sólo visibles sino también sugestivos de cáncer. Estas manifestaciones externas de la paracoccidioidomycosis revelan que la infección pulmonar primaria no fue detenida sino que, por el contrario, se diseminó hasta otros sitios.

La paracoccidioidomycosis es una enfermedad infecciosa pero no contagiosa, es decir, no se transmite de persona a persona. La infección se adquiere sólo por contacto con el hongo en su hábitat natural o, en casos especiales, por accidentes de laboratorio al manejar cultivos del microorganismo. La entidad afecta a un número considerable de latinoamericanos (aproximadamente 5 por 100.000 habitantes), especialmente a quienes viven en Brasil, Colombia, Ecuador y Venezuela.

La infección subclínica

Como sucede en muchas otras enfermedades micóticas, el contacto con el agente etiológico no necesariamente da lugar a una enfermedad clínicamente manifiesta sino a una infección subclí-

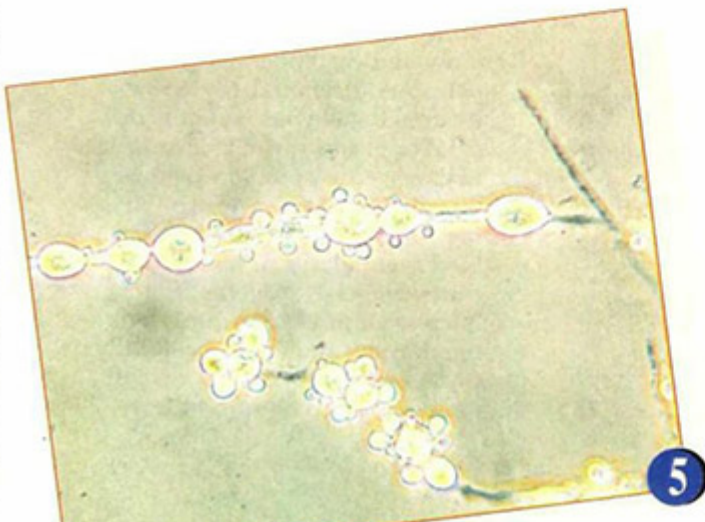
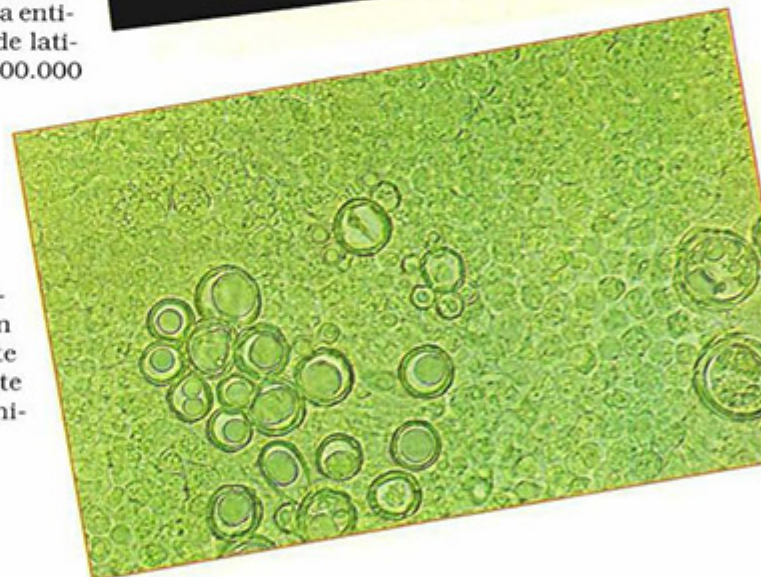
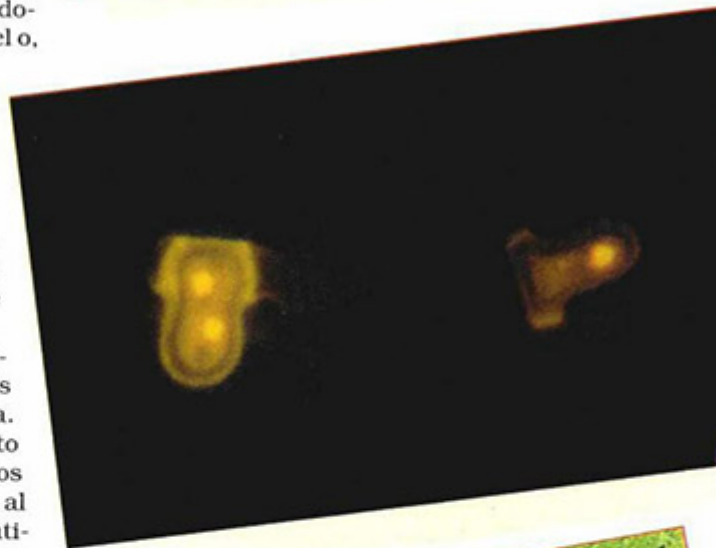
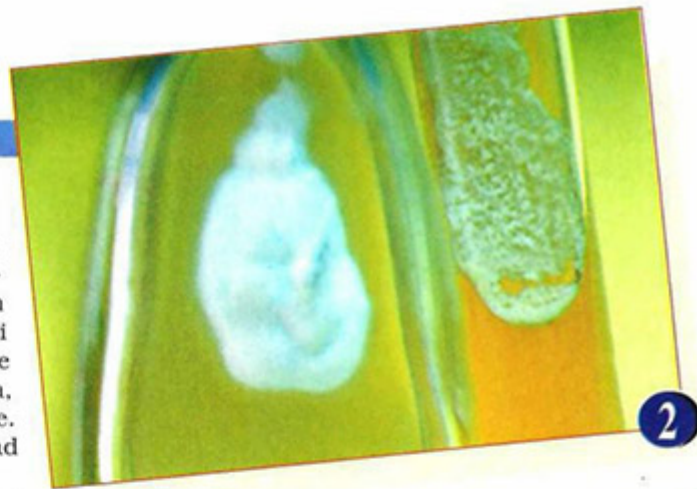


Figura 2. Dimorfismo térmico del *P. brasiliensis* en cultivo. A la izquierda, el moho (forma micelial) y a la derecha, la forma levadura. El primero tiene un crecimiento algodonoso mientras que en la segunda, éste es pastoso.

Figura 3. Conidias o esporas infectantes producidas por la forma micelial del hongo. Tienen un tamaño menor de 5 micras (X100 aumentos).

Figura 4. Levaduras multibrotantes en "timón de barco", cuyo tamaño varía de 4 a 30 micras (X 43 aumentos).

Figura 5. Dimorfismo al microscopio: las estructuras tubulares (micelio) que proceden de un cultivo a temperaturas menores de 26°C han sido transferidas a una temperatura más alta (36°C) en la que producen levaduras multibrotantes.

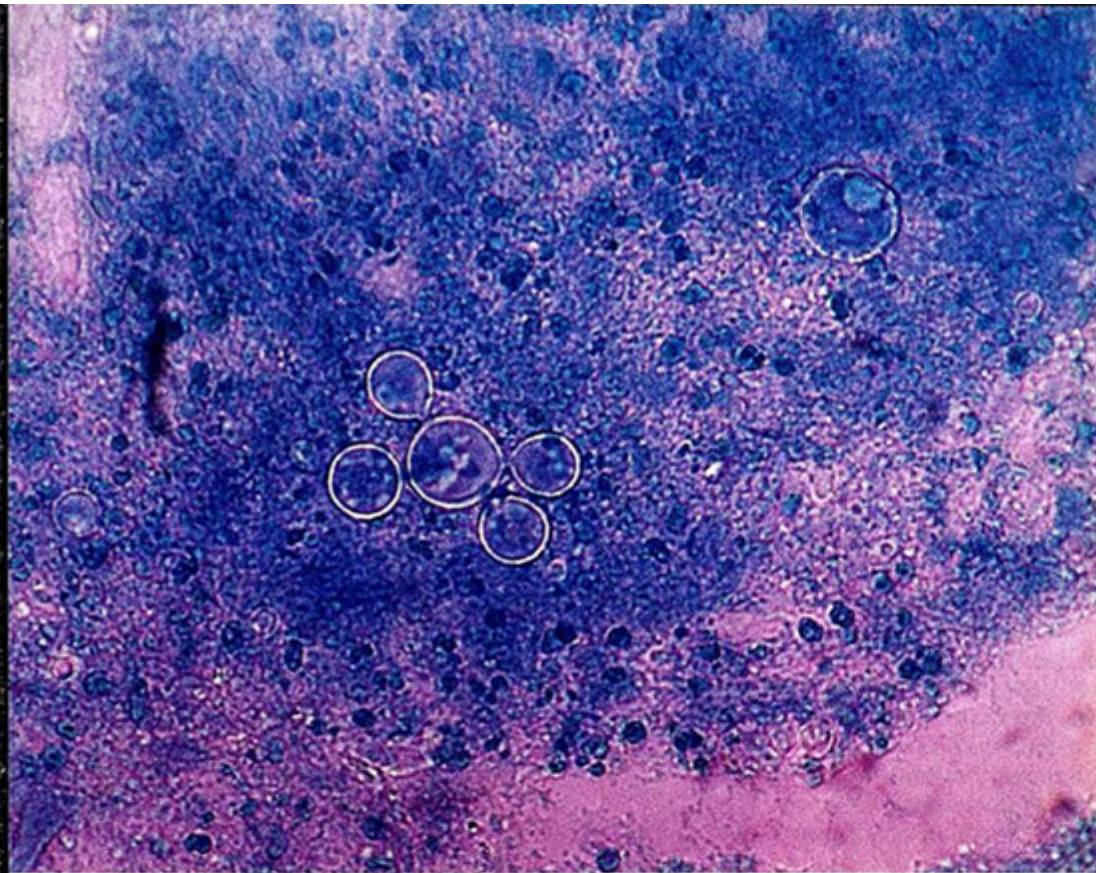


Figura 6. Levadura de *P. brasiliensis* en muestra de esputo.

ca que pasa desapercibida. Se estima que sólo un 5% de todas las personas que hacen contacto con el hongo, se infectará y desarrollará la enfermedad posteriormente. La existencia de la infección subclínica puede detectarse por el reconocimiento que hace el individuo de productos derivados (antígenos) de *P. brasiliensis*, cuando éstos le son aplicados intradérmicamente (prueba cutánea). En ciertas zonas endémicas, del 25 al 30% de las personas sanas, especialmente los agricultores, reaccionan positivamente a esta prueba.

Como se dijo, esta micosis es privativa de América Latina; sin embargo, algunas personas que residían en la zona endémica y viajaron posteriormente a Europa, Estados Unidos o Asia, donde no existe la paracoccidioidomicosis, desarrollaron la enfermedad allí, años después. Por ello, se sabe que la infección subclínica inaparente puede durar por cuatro o más décadas, al final de las cuales puede manifestarse la enfermedad. Esta peculiar circunstancia hace que el área donde el paciente consulta al percibir la enfermedad, no coincida necesariamente con aquella donde se infectó. Para aclarar la confusión, Borelli propuso el término *reservárea* para ésta última.

El elevado número de personas infectadas y la la-

tencia prolongada son razones de más para implementar medidas tendientes a evitar la infección en la población sometida a mayor riesgo, representada por los agricultores.

El agente etiológico, *P. brasiliensis*

Éste es un hongo que tiene la capacidad de desarrollarse bajo dos formas diferentes, de acuerdo con la temperatura de incubación; este fenómeno se conoce como "dimorfismo". A temperaturas entre 4 y 26°C, *P. brasiliensis* se

desarrolla como un moho, mientras que entre 35 y 37°C crece como una levadura, inclusive en los tejidos del hospedero (figura 2). El moho produce unas estructuras tubulares (micelios) que dan origen a un número limitado de estructuras de reproducción, esporas o, más técnicamente, conidias, las cuales son infectantes en animales de experimentación (figura 3). La levadura, por el contrario, esporula profusamente; la célula madre da lugar a múltiples brotes y, al hacerlo, adopta un aspecto característico de "timón de barco" (figura 4), estructura ésta que permite el diagnóstico etiológico. En el laboratorio es posible demostrar el dimorfismo si se traslada un cultivo de la temperatura ambiente a 37°C, pues los elementos tubulares característicos del moho se dilatan y, al cabo de cierto tiempo, dan lugar a la levadura multibrotante ("timón de barco") (figura 5).

La forma miceliar es bastante resistente a condiciones ambientales difíciles, como la pobreza nutricional, las temperaturas bajas y los cambios de pH. Por el contrario, la levadura es exigente y requiere medios de cultivo provistos de elementos nutritivos, temperaturas bien reguladas y una alta concentración de oxígeno. Estas diferencias indicarían que la forma miceliar tiene más posibilidades de sobrevivir en el ambiente externo que la leva-

La infección subclínica inaparente puede durar por cuatro o más décadas, al final de las cuales puede manifestarse la enfermedad.



El P. brasiliensis está dotado de una gran capacidad de adaptación que le permite sortear dificultades extremas.

dura. Esta última, sin embargo, puede permanecer latente por muchos años en los tejidos del hospedero, donde debe suspender su actividad metabólica, pero conservando su viabilidad. Todo lo anterior demuestra que *P. brasiliensis* está dotado de grandes capacidades de adaptación que le permiten sortear dificultades extremas sin perecer.

El hábitat del *P. brasiliensis*

Existen otros hongos dimórficos causantes de micosis sistémicas en el hombre y sobre los cuales se tienen mejores conocimientos eco-epidemiológicos que para el hongo que nos ocupa. El *Histoplasma capsulatum*, el *Coccidioides immitis* y el *Blastomyces dermatitidis* están presentes en el suelo, y sus estructuras infectantes son vehiculizadas por corrientes de aire, lo que da lugar, en el hospedero, a una afección pulmonar primaria. Es frecuente que se produzcan brotes o aun epidemias de consideración que pueden relacionarse con una fuente común de contacto. Ésta, a su vez, permite localizar el hábitat natural del hongo: para el *H. capsulatum*, es la tierra enriquecida con excretas (guano) de aves y de murciélagos, especialmente en sitios protegidos del sol



Figura 7. El armadillo de nueve bandas *Dasypus novemcinctus*, es hospedero del hongo *P. brasiliensis*. Este ha sido aislado del bazo en repetidas ocasiones.

como cuevas, casas o gallineros abandonados así como en áreas arborizadas donde anidan aves; para el *C. immitis* son los suelos de las zonas desérticas en los cuales el hongo cumple una serie de etapas que culminan en el verano, cuando las altas temperaturas permiten la liberación de las estructuras infectantes; en el caso de *B. dermatitidis*, el hongo ha sido detectado en las inmediaciones de ciertas corrientes de agua, llevándose a cabo la infección cuando éstas se utilizan como sitios de recreación o de construcción.

En los tres casos anteriores, existe una conexión entre el hábitat del hongo, la actividad creadora de aerosoles que resulta en la infección y la aparición de enfermedad sintomática, aguda o subaguda. Es posible, entonces, determinar el riesgo que representa crear aerosoles en lugares cercanos al micronicho y recomendar medidas que eviten la infección.

En el caso del *P. brasiliensis*, a pesar de los noventa años transcurridos desde la descripción inicial de la paracoccidioidomicosis y de su agente etiológico, el aislamiento de este último, a partir del ambiente externo, ha sido sólo esporádico. El hábitat, la actividad creadora de aerosoles, el momento mismo de la infección en la reservárea y las manifestaciones iniciales del encuentro hospedero-hongo permanecen aún desconocidos. Muchas circunstancias han impedido precisar las relaciones entre el hongo y su ambiente, como se desprende de las siguientes observaciones.

Condiciones ambientales

En los países endémicos, la enfermedad no está distribuida homogéneamente en todo el territorio, sino que se concentra en áreas especiales; en éstas existen condiciones comunes que de acuerdo con la clasificación de zonas de vida de Holdridge, corresponden a los bosques húmedos tropical, subtropical y montano. Allí la temperatura oscila entre los 14 y los 27°C, no hay escasez de agua en el año y la precipitación es alta. Como consecuencia, estas zonas tienen abundantes reservas fluviales y una vegetación boscosa. El área andina de Colombia representa un ejemplo de vida de esta zona. En las costas y las regiones áridas, donde la micosis es infrecuente, las temperaturas son bastante más altas, las lluvias más

FASES	SAPROFITA	INFECTANTE
CARACTERÍSTICAS	<ul style="list-style-type: none"> Moho, de 4 a 26°C. Conidias en número limitado. Resistente a condiciones ambientales adversas. 	<ul style="list-style-type: none"> Levadura de 28 a 37°C Blastoconidias abundantes "timón de barco" Exige factores nutricionales Temperatura O₂
DATOS ECOEPIDEMIOLÓGICOS	HÁBITAT	HOSPEDEROS
CARACTERÍSTICAS	Suelos áreas endémicas: <ul style="list-style-type: none"> Aislamientos esporádicos Bosques húmedos: tropical, subtropical y montano Temperatura de 14 a 27°C Precipitación alta. 	<ul style="list-style-type: none"> Varones entre 27 y 60 años agricultores infección/enfermedad Armadillos, especie nueve bandas (animales testigo) infección
INTERROGANTES		
<ul style="list-style-type: none"> ¿Reservárea? ¿Actividad creadora de aerosoles? ¿Manifestaciones iniciales del encuentro hospedero-hongo? 		

esporádicas y el ambiente menos apto para el crecimiento de bosques.

Los múltiples intentos para aislar el hongo del foco natural más llamativo, el suelo, han sido numerosos pero igualmente infructuosos, aun a partir de ambientes ecológicamente favorables. En efecto, en el transcurso de casi veinte años sólo ha sido posible recuperarlo de dos fincas cafeteras de Venezuela (1978) y de Brasil (1996). Otros estudios que emplearon metodologías similares no pudieron reproducir

los resultados anteriores. En otra oportunidad, el hongo fue recuperado de un alimento para animales que estaba contaminado con tierra y que produjo enfermedad en un perro; no obstante, a pesar de todos los esfuerzos hechos para repetir el aislamiento de suelos en la vecindad y en otras muestras del alimento, fracasaron. En total se conocen sólo ocho aislamientos del ambiente externo que han sido identificados plenamente como *P. brasiliensis*.

Hace pocos años se notó un incremento en el número de casos de paracoccidioidomicosis en amerindios de la Amazonia brasilera. Al indagar por las causas del inusitado aumento, que algunos llamaron brote a pesar de que los 15 casos ocurrieron en un periodo de siete años (1983-1990), se encontró

que la tribu comprometida había despejado el rastrojo para dedicar la tierra al cultivo de café. Se sugirió que este cambio había intensificado el contacto con el hongo, presumiblemente presente en el suelo. Infortunadamente, aquel no pudo ser recuperado. Sin embargo, es claro que los que enfermaron, encontraron el micronicho de *P. brasiliensis* luego de efectuar un cambio brusco en la forma de aprovechar el suelo.

Con base en la existencia de algunos casos infantiles de paracoccidioidomicosis, el problema del hábitat ha sido enfocado desde otro punto de vista; en efecto, puesto que algunos de aquéllos han nacido y vivido siempre en una sola localidad, se supone que deben haber adquirido la enfermedad allí mismo. Sin embargo, una búsqueda exhaustiva de posibles fuentes de contagio, de la existencia de infección subclínica en convivientes y otros residentes permanentes de la localidad, resultó fallida. Sólo fue posible establecer que en algunas de las comunidades estudiadas existían corrientes de agua (pozos, estanques, quebradas) con las que todas las personas tenían contacto. Los esfuerzos para aislar *P. brasiliensis* de tales fuentes no dieron resultado.

Infección por *P. brasiliensis* en animales

Se pensaba que tal como sucede con el *B. dermatitidis*, hongo que afecta por igual al hombre y a los perros, ciertos animales podrían también infectarse con el *P. brasiliensis* y al hacerlo, convertirse en testigos de su hábitat. Sin embargo, y hasta hace relativamente poco, todos los informes existentes sobre la posible infección en animales habían sido puestos en tela de juicio por incongruencias en los datos proporcionados y por la aparente falta de relación entre ellos. Por ejemplo, el *P. brasiliensis* fue recuperado del contenido intestinal de un murciélago, *Artibeus lituratus*; posteriormente, sin embargo, un estudio realizado en más de 1.000 quirópteros de ésta y otras especies no confirmó el anterior hallazgo. En otra ocasión, se aisló el hongo de las heces de un pingüino (*Pygoscelis adeliae*) de la antártida uruguaya, pero no se ha informado sobre casos similares.

Recientemente ha aparecido otro hospedero para el hongo, el armadillo de nueve bandas, *Dasyus novemcinctus*, del cual aquel ha sido aislado del bazo en repetidas ocasiones (figura 7). Los primeros animales positivos fueron capturados en la Amazonia brasilera, pero, posteriormente la recuperación del hongo fue lograda también de animales procedentes de otras regiones del

Los múltiples intentos para aislar el hongo del suelo han sido infructuosos.



mismo país. Vale la pena anotar que ninguno de los armadillos ha estado enfermo, sólo infectado, tal como sucede en el hombre, en el cual la infección subclínica es frecuente.

La distribución de la especie *novemcinctus* es bastante similar a la de la paracoccidiodomicosis y comprende toda la zona de mayor endemia, es decir, la formada por Brasil, Venezuela, Colombia y Ecuador. La menor movilidad del armadillo y sus costumbres de vida más regulares, además de cierta susceptibilidad a varias infecciones que afectan por igual al hombre, lo convierten en un "testigo" valioso en la búsqueda de la bien guardada residencia del *P. brasiliensis*.

Falta de indicadores de la infección

La forma como se presenta la paracoccidiodomicosis es bastante peculiar ya que sólo se conoce como una micosis de curso crónico, que toma meses o años en manifestarse, por lo que es difícil marcar su inicio.

En el caso de la histoplasmosis, por ejemplo, las formas agudas se manifiestan de 10 a 15 días después de la inhalación de las partículas infectantes; si la intensidad del inóculo fue de alguna consideración, el paciente experimenta síntomas que lo hacen consultar al médico. Además, es frecuente que sean varias las personas comprometidas, por lo que descubrir la actividad común que originó el brote no es tarea difícil, como tampoco lo es aislar el hongo del sitio clave. Existen para ello indicadores recientes que marcan la ruta para llegar al hábitat del *H. capsulatum*.

En la paracoccidiodomicosis, no sólo se desconoce la forma bajo la cual se presenta la infección primaria aguda, sino que tampoco se tienen informes sobre la existencia de brotes. Es sabido, además, que el hongo puede permanecer latente en los tejidos del hospedero infectado para reactivarse muchos años después y producir enfermedad clínicamente manifiesta. Tanto la carencia de síntomas después de la infección primaria como la latencia impiden, como acertadamente dijo Borelli en 1971 trazar la fuente de infección y la actividad que condujo a la misma. Como consecuencia, quedan borradas las huellas que permitirían descubrir el hábitat del *P. brasiliensis* porque, para una persona es difícil recordar a los quince años o

más, después de la primo-infección, cuando aflora la enfermedad, el lugar donde se encontraba, la actividad que desempeñaba y las personas que lo acompañaban.

Posibles explicaciones para las presentes fallas

Cabría preguntarse si nuestra presente incapacidad para localizar el hábitat del *P. brasiliensis* pudiera deberse a que no sabemos interpretar adecuadamente ciertas características que le son propias. Por ejemplo, cuando se trabaja en el laboratorio con la forma miceliar, que debe ser la infectante en la naturaleza, se requiere gran paciencia para obtener las estructuras reproductoras; en efecto, éstas son producidas sólo por el 30% de los cultivos y únicamente si se emplean medios de cultivo extremadamente pobres en nutrientes; además, debe esperarse varios meses para que el

moho "fructifique". ¡Es como si éste esporulara sólo al darse cuenta de que va a morir de hambre y tiene que dejar semilla! Si ésto fuera así, no es lógico esperar aerosoles potentes, compuestos por un número alto de conidias que sean capaces de inducir enfermedad clínicamente manifiesta. Probablemente, sólo se alcanzan a inhalar unas pocas esporas que no llaman la atención del hospedero (infección subclínica); por la misma razón, tampoco es de esperar la aparición de brotes. Lo anterior difiere

marcadamente de lo que sucede con el *H. capsulatum* y con el *C. immitis*, hongos que esporulan profusamente en su ambiente natural, logrando así producir aerosoles de gran potencia que pueden comprometer simultáneamente a muchos individuos.

Por otra parte, el *P. brasiliensis* no es un hongo especialmente virulento, y de ahí que la gran mayoría de los casos correspondan a formas crónicas progresivas; el hongo es un buen parásito que sabe mantener un bajo perfil (latencia). Es probable, entonces, que los pacientes que desarrollan paracoccidiodomicosis representen el polo extremo de susceptibilidad, de flaqueza, que es "percibida" por el microorganismo y que le permite desarrollarse a sus anchas.

Es obvio que el habitante de las zonas endémicas latinoamericanas, el armadillo de

*Recientemente
ha aparecido
otro hospedero
para el hongo,
el armadillo
de nueve bandas.*

*El hongo
ha sabido burlar
la vigilancia
y escapar de las redes
que los investigadores
le han tendido.*

nueve bandas y el *P. brasiliensis*, comparten, en un determinado momento, el mismo hábitat. Sin embargo, tan diversas y esporádicas son las relaciones del hongo con su ambiente que el problema permanece sin solución. Si alguien pudiera establecer la actividad común que conduce a la infección y que es realizada al igual por hombres, pingüinos y armadillos en áreas tan diametralmente opuestas

de la América hispana como son las selvas de Brasil y el polo sur, sería al fin posible precisar el hábitat de éste.

Mientras tanto, debe examinarse el problema desde otros ángulos y aprender a "pensar" en la forma como lo hace el hongo, porque, al fin de cuentas, éste ha sabido burlar la vigilancia y escapar de las redes que los investigadores le han tendido desde hace años. ♦

.....
La autora agradece la colaboración de la doctora Elizabeth Castañeda del Instituto Nacional de Salud en la preparación de este artículo.
.....

Adpostal



¡Llegamos a todo el mundo!

CAMBIAMOS PARA SERVIRLE MEJOR A
COLOMBIA Y AL MUNDO

ESTOS SON NUESTROS SERVICIOS

VENTA DE PRODUCTOS POR CORREO
SERVICIO DE CORREO NORMAL
CORREO INTERNACIONAL
CORREO PROMOCIONAL
CORREO CERTIFICADO
RESPUESTA PAGADA
POST EXPRESS
ENCOMIENDAS
CORRA
FAX

LE ATENDEMOS EN LOS TELEFONOS:
243 88 51 - 341 03 04 - 341 55 34
980015503, Fax: 2833345

Lecturas recomendadas:

Bethlem NM, Lemle A, Bethlem E, & Wanke B: *Paracoccidioidomycosis. Seminars Respiratory Medicine* 12: 81-86, 1991.

Borelli D: *Some Ecological Aspects of Paracoccidioidomycosis. PAHO Scientific Publication* 254: 59-64, 1972.

Brummer E, Castañeda E & Restrepo A: *Paracoccidioidomycosis. An Update. Clinical Microbiology* 6:89-117, 1993.

Cadavid D & Restrepo A: *Factors associated with Paracoccidioides brasiliensis Infection among permanent Residents of 3 endemic Areas in Colombia. Epidemiology Infection* 11:121-133, 1993.

Coimbra CEA, Wanke B, Santo RV, do Valle ACF, Costa RLB & Zancopé-Oliveira R: *Paracoccidioidin and Histoplasmin Sensitivity in Tup'-Mondé Amerindian Populations from Brazilian Amazonia. Annals Tropical Medicine. Parasitology* 88: 197-207, 1994.

Forjaz MHH, Fischman, O & Meireles MCA: *Reservárea de Paracoccidioides brasiliensis: ¿Cómo localizar?. Revista Argentina de Micología* 15:20, 1992

Lacaz CS, Porto E, Martins JEC: *Paracoccidioidomycosis. Micología Médica. 8th.Ed., Sarvier Editora, São Paulo pp 248-261, 1991*

Restrepo A: *The Ecology of Paracoccidioides brasiliensis: A puzzle still unsolved. Journal Medical Veterinary Mycology* 23: 323-334, 1985.

Restrepo A: *Ecology of Paracoccidioides brasiliensis. En Paracoccidioidomycosis. Franco, M, Lacaz, C. S., Restrepo-M., A. & Del Negro, G., CRC Press, Boca Ratón, Florida pp: 121-130, 1994.*

Spoto MR, Scully C, Paes de Almeida, Bozzo L: *Oral Paracoccidioidomycosis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 75:461-465, 1993.

Wanke B & Londero T: *Epidemiology and Paracoccidioidomycosis. En: Paracoccidioidomycosis. Franco M, Lacaz CS, Restrepo MA & Del Negro G. CRC Press, Boca Ratón, Florida, pp: 109-120, 1994.*



FONDO FEN COLOMBIA

CONVOCATORIA PARA FINANCIACIÓN DE INVESTIGACIONES SOBRE ECOLOGÍA Y CIENCIAS AMBIENTALES - 1998

PROYECTOS SELECCIONADOS

EL IMPACTO DE LOS EFECTOS DE BORDE EN LA REGENERACIÓN DE FRAGMENTOS DE BOSQUE TROPICAL MONTANO, SANDRA ARANGO, (trabajo doctoral Universidad de Missouri) Fundación Herencia Verde, Cali

ESPECIES DE HORMIGAS EN EL BOSQUE LLUVIOSO DEL CHOCÓ COLOMBIANO: ¿EXISTE UN MOSAICO?, INGE ARMBRECHT, PATRICIA CHACÓN DE ULLOA & HEIDI ARMBRECHT, Universidad Del Valle, Departamento de Biología, Cali

REDUCCIÓN DE MATERIAL MINERAL Y AZUFRE EN CARBONES USANDO SEPARACIÓN CICLÓNICA, JUAN MANUEL BARRAZA & MAGDALENA URHAN, Departamento de Procesos Químicos y Biológicos, Universidad del Valle, Cali

UTILIZACIÓN DEL ARBOLOCO (*Montanoa quadrangularis*) PARA LA RESTAURACIÓN ECOLÓGICA DE ÁREAS DEFORESTADAS EN FINCAS CAMPESINAS DE EL DOVIO (VALLE DEL CAUCA), ZORAIDA CALLE DÍAZ, TIBERIO GIRALDO, EUDALI GIRALDO & JULIÁN GIRALDO, Fundación CIPAV, Cali

IDENTIFICACIÓN DE INDICADORES DE SUSCEPTIBILIDAD DEL SUELO A LA EROSIÓN EN INCEPTISOLES ANDINOS, JESÚS CASTILLO, JOSÉ M. RESTREPO & KARL MULLER, Fundación para la Investigación y Desarrollo Agrícola -FIDAR-, Cali

DETERMINACIÓN DE HIDROCARBUROS DE ORIGEN PETROGÉNICO EN SEDIMENTOS Y PECES DE LA BAHÍA HOOKER, ISLA DE SAN ANDRÉS, JORGE ELÍECER CORTÉS LOPERA & CARLOS ALBERTO RODRÍGUEZ, Corpoambiente & Teknocroma Ltda., Bogotá

VARIACIÓN DE LA DIVERSIDAD Y RIQUEZA DE COPRÓFAGOS, FORMÍCIDOS Y VEGETACIÓN EN FRAGMENTOS DE BOSQUE DEL PIEDEMONTE CORDILLERANO, GIOVANNY FAGUA, Universidad Javeriana, Departamento de Biología, Bogotá

EFFECTO DE DISTINTAS ESTRATEGIAS DE RESTAURACIÓN SOBRE DOS PROCESOS ECOLÓGICOS, CAROLINA MURCIA, Fundación Ecoandina, Cali

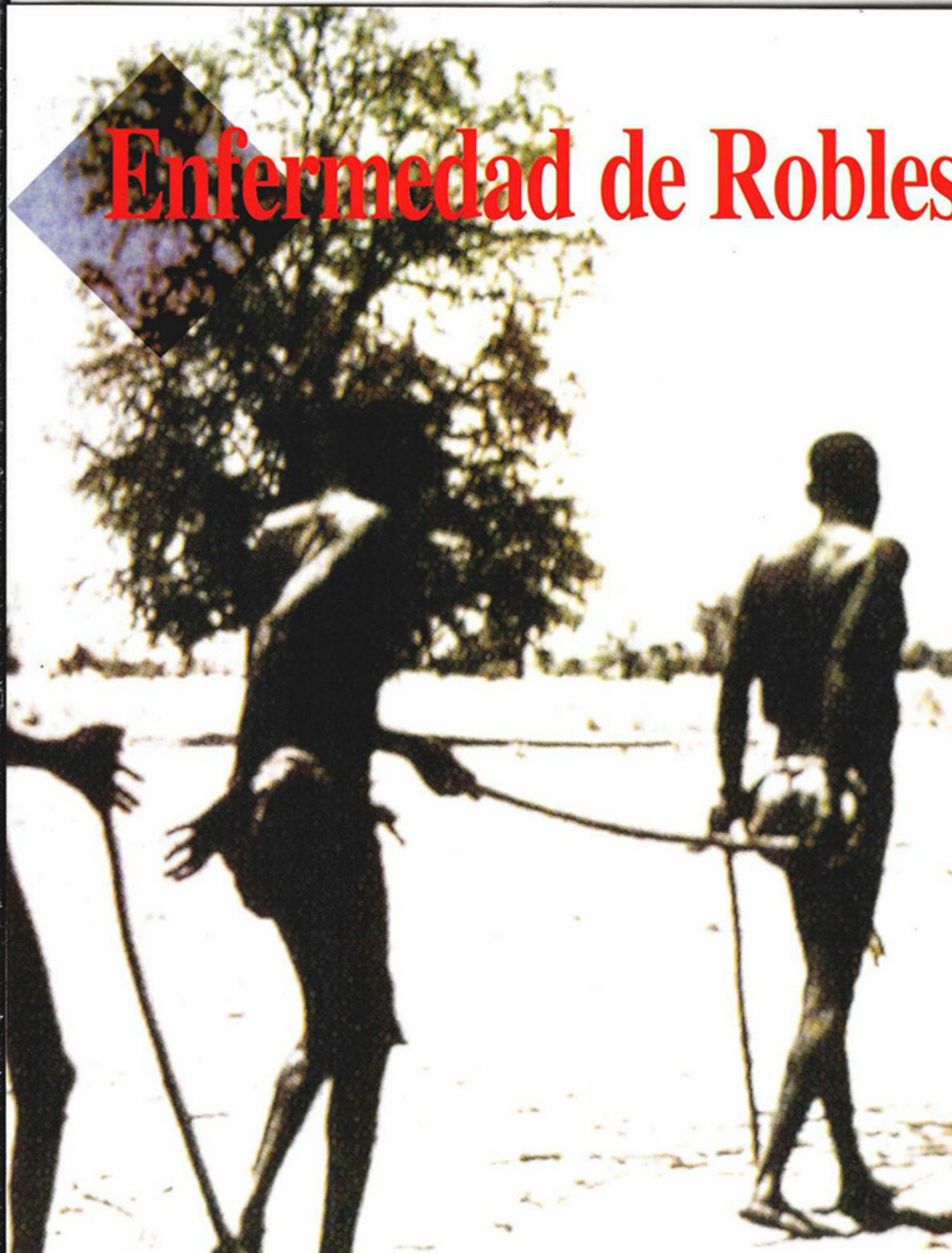
VISIÓN INTEGRAL DE LA REGIÓN DEL ALTO SUMAPAZ, ALVARO NEIRA, JULIO BETANCUR, PILAR FRANCO, SUSANA BARRERA & ROCÍO LONDOÑO, Universidad Nacional, Facultad de Artes, Centro Hábitat, Bogotá

TAXONOMÍA Y DETERMINACIÓN DEL HÁBITAT DE LA MALACOFUNA DE AGUA DULCE EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA EN DIFERENTES PISOS ALTITUDINALES, GABRIEL ROLDÁN, Ma. CRISTINA DREHER, LUZ ELENA VELÁSQUEZ & Ma. ISABEL GÓMEZ, Universidad de Antioquia - Departamento de Biología, Medellín

EVALUACIÓN PRELIMINAR DE LA PARTICIPACIÓN DE PLÁNTULAS DE *Avicennia germinans* (MANGLE SALADO) Y *Rhizophora mangle* (MANGLE ROJO) EN EL CONTROL DE CLORUROS Y CROMO EN AGUAS DE CURTICIÓN A MAS DE 2000 msnm, LUZ ESTHER SÁNCHEZ ARIAS, Biosfera - Empresa Asociativa de Trabajo, Centro de Estudios y Proyectos, Bogotá

PATRONES DE SUCESIÓN VEGETAL COMO BASE PARA LA CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO DE RESTAURACIÓN DE MINAS, ORLANDO VARGAS RÍOS, Universidad Nacional, Departamento de Biología, Bogotá

Enfermedad de Robles



o ceguera de los ríos

Oncocercosis



Augusto Corredor Arjona, M.D., M.Sc.,
Investigador emérito, Instituto Nacional de Salud. Profesor honorario, Instituto de Salud en el Trópico,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá.

Rubén Santiago Nicholls, M.D., M.Sc.,
Coordinador de Investigación, Laboratorio de Parasitología, Instituto Nacional de Salud,
Profesor asistente, Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá.
e-mail: rsnichol.@bacata.usc.unal.edu.co

Carlos Arturo Álvarez, M.D.,
Laboratorio de Parasitología, Instituto Nacional de Salud,
Profesor adscrito, Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá.

LA ONCOCERCOSIS, INTRODUCIDA AL PARECER en el continente americano durante el siglo XVIII¹, con el comercio de esclavos procedentes de zonas endémicas africanas, es una enfermedad parasitaria crónica que compromete principalmente los tejidos conjuntivos de la piel y el tejido ocular. El agente causal es el nemátodo *Onchocerca volvulus*, que es transmitido al hombre por la picadura de dípteros infectados del género *Simulium*. Según la Organización Mundial de la Salud², se estima que en el mundo hay cerca de 20 millones de personas infectadas con el parásito, y que, aproximadamente 100 millones de individuos que viven en áreas endémicas, principalmente en África, están sometidos al riesgo de infectarse. En el continente americano, cerca de 200.000 personas padecen la enfermedad y cinco millones viven en áreas de riesgo, en seis países endémicos: México, Guatemala, Brasil, Venezuela, Ecuador y Colombia^{3,4}.

Ciclo de vida del *Onchocerca volvulus*

Buena parte del ciclo de vida del parásito ocurre en la hembra del simúlido infectada con microfilarias al picar a un individuo con oncocercosis. Después de penetrar la pared del estómago del vector, las

microfilarias migran a los músculos torácicos donde, sin multiplicarse, maduran y sufren dos mudas para hacerse infectantes, dirigiéndose luego hacia la trompa o proboscis. Las larvas infectantes abandonan la proboscis cuando el vector toma una segunda comida de sangre. En condiciones favorables, esta parte del ciclo en el vector, toma aproximadamente diez días.

Desde el sitio de la picadura en el hospedero, las larvas infectantes migran a través del tejido celular subcutáneo y, en un período de más o menos un año, se convierten en adultos. Éstos quedan libres en los tejidos subcutáneos o atrapados formando nódulos fibrosos allí o en el tejido conjuntivo profundo. Periódicamente, las hembras adultas liberan microfilarias (**figura 1**) que migran a través de la dermis, donde son tomadas por la hembra del simúlido mientras se alimenta, cerrándose de esta manera el ciclo de vida del parásito.

Los parásitos adultos presentan dimorfismo sexual las hembras son de mayor tamaño, y pueden alcanzar hasta 40 ó 50 cm de longitud.

Manifestaciones clínicas

El ciclo de vida del parásito dentro del hospedero determina las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los nódulos que albergan parásitos adultos se ubican en su mayoría sobre las prominencias

*Se estima que
en el mundo hay
cerca de 20 millones
de personas infectadas
con el parásito.*



Figura 1.
Oncocercoma: Imagen de mayor aumento en la cual se ve el útero del parásito, con enorme número de estructuras filiformes que son las microfilarias. HE 40x.



cias óseas y su localización está relacionada directamente con los hábitos de picadura del vector. Al ser fecundada, la hembra adulta (es necesaria solamente una fecundación en su vida) adquiere la capacidad de producir diariamente miles de microfilarias que migran a través de la dermis, y de los vasos linfáticos hasta otros tejidos, primordialmente los del ojo.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, que se clasifican en dermatológicas (nódulos subcutáneos, lesiones cutáneas) y oculares son similares en las diferentes áreas endémicas de las Américas, con algunas variaciones relacionadas principalmente con la intensidad de la transmisión, la bionomía y en particular, con la forma de picar los vectores simúlidos y las diferentes cepas de *O. volvulus*.

Nódulos subcutáneos: Se caracterizan porque ocasionan una intensa reacción inflamatoria que evoluciona hacia esclerosis o endurecimiento del tejido conjuntivo. Según diversos estudios la localización de los nódulos en el cuerpo varía significativamente: en Guatemala, los nódulos se registraron primordialmente en las regiones occipital y parietal de la cabeza (47%) y en el tronco (38,9%), mientras que

en Ecuador el 81,1% de los nódulos estaba ubicado en el área del tronco, la mitad de ellos en la cresta iliaca, y sólo el 13,7% en la cabeza. En Venezuela, el 85,6% se halló en el tronco y las extremidades, y 14,4% en la cabeza. En Colombia, aunque no es muy común encontrar nódulos, éstos se presentan principalmente en la cresta iliaca (**figura 2**).

Lesiones cutáneas: los cambios más importantes en la piel ocurren tanto en el color como en el grosor y se explican por la migración y muerte de las microfilarias así como por la liberación de sustancias antigénicas, que producen manifestaciones alérgicas en las zonas afectadas. Inicialmente, en el sitio de entrada del parásito se puede presentar un brote con lesiones papulares, acompañado de prurito. Posteriormente, hay adelgazamiento de la piel, debido al edema subcutáneo, y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos. Esta presentación ocasiona con el tiempo una pérdida de elasticidad de la piel y le da una apariencia de vejez. Algunas veces también se puede observar hipopigmentación, especialmente en la región pretibial y en la ingle.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se clasifican en dermatológicas y oculares.

Manifestaciones oculares: las principales manifestaciones oculares de la oncocercosis en las áreas endémicas de América, que llevan a pérdida de la agudeza visual son la uveítis, una opacidad de la córnea clasificada como queratitis punteada y, con menor frecuencia, queratitis esclerosante. La queratitis punteada se ha encontrado entre 8% y 70% de los pacientes de Guatemala, en el 90% de los de Ecuador y en Colombia se encontró en el 24% de las personas positivas (**figura 2**). La ceguera es una secuela de la oncocercosis, que sobreviene por las lesiones que afectan las diferentes partes del ojo. En la actualidad, en Guatemala y México la ceguera es relativamente rara y se produce en general como consecuencia de la uveítis anterior. En Colombia no se han registrado casos de ceguera. Es importante hacer énfasis en que una vez se sospeche infección con oncocercosis en un paciente, éste debe ser sometido a evaluación oftalmológica rigurosa.

Diagnóstico

El diagnóstico de la oncocercosis debe basarse en una historia clínica y epidemiológica bien realizada, soportada con métodos paraclínicos como los siguientes: **Diagnóstico parasitológico directo:** La biopsia de piel con sacabocado, introducida en solución salina, permite la visualización directa del parásito (microfilaria)

a las doce horas. Así mismo, la evaluación oftalmológica en ocasiones permite observar microfilarias en la cámara anterior del ojo. Este método directo, por su sencillez y bajo costo, es en la práctica el método diagnóstico de elección.

Serología: En la actualidad no presenta ninguna utilidad por su baja sensibilidad y especificidad. Entre los diferentes métodos serológicos probados, el más avanzado es el de ELISA, con antígenos recombinantes.

Reacción en cadena de polimerasa(PCR): La amplificación de segmentos de ADN de *Onchocerca volvulus* en la biopsia de piel, mediante PCR, ha aumentado sensiblemente la especificidad y sensibilidad del diagnóstico de la oncocercosis. Sin embargo, por su costo y requerimientos técnicos, su uso no se ha masificado.

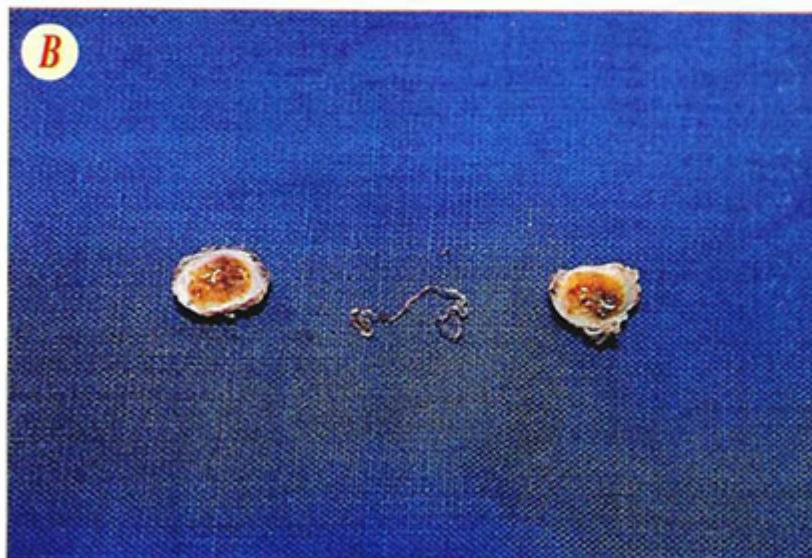
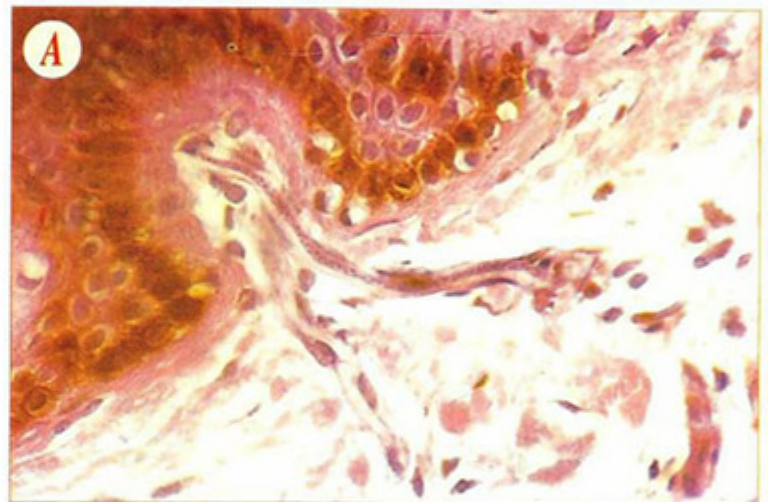


Figura 2.
 A) *Onchocerca* microfilaria en un capilar de la dermis papilar. 600x.
 B) *Oncocercoma*: Nódulo cutáneo constituido por el parásito y la respuesta inflamatoria del huésped. Fragmentos de la filaria se ven en el centro.



La oncocercosis en América Latina y en Colombia

Los focos endémicos de la enfermedad en América se pueden agrupar en dos áreas ecológicas bien caracterizadas:

- La región afectada en Guatemala, México, Venezuela y Brasil ubicada en las regiones montañosas, entre los 200 y 1.200 metros de altura sobre el nivel del mar, en los biomas premontañosos seco, húmedo y muy húmedo, relacionados con el cultivo de café o con las áreas forestales. La mayor parte de la población humana afectada es indígena.

- La región de Colombia y Ecuador, que registra focos endémicos a una altitud de 20 a 200 metros sobre el nivel del mar, en una zona de transición que se extiende desde el bioma húmedo al muy húmedo, al pie de la ladera occidental de la cordillera de los Andes. Los grupos étnicos afroamericano e indígena son los más afectados, debido especialmente a su vinculación con actividades agrícolas, pesqueras y mineras. En Colombia, en particular, esta última actividad se constituye en el factor de riesgo más importante para contraer la infección.

Los focos más importantes de la región los constituyen Guatemala, México y Venezuela. Los dos primeros han permanecido estables, mientras el último, ubicado en una área de 200.000 km² en la frontera entre Venezuela y Brasil, parece estar en expansión, al igual que unos pequeños focos situados en la provincia de Esmeraldas, en Ecuador.

En Colombia, Assis y Little informaron el primer caso de oncocercosis en un hombre procedente de López de Micay, en el departamento del Cauca⁵. A raíz de este hallazgo se hizo la primera investigación, encontrándose en este foco una prevalencia, medida por positividad de la biopsia de piel del 15%⁶. Estudios posteriores indicaron una disminución de la prevalencia a 7,5% en 1977 y a 4,1% en 1989^{7,8}, pero el último estudio, realizado en 1995, demostró que el foco se encuentra ubicado en la vereda Naicioná del municipio de López de Micay (**figura 3**), donde la prevalencia alcanza el 40%⁹.

En Colombia, el primer caso de oncocercosis se reportó en López de Micay en el departamento del Cauca.



Figura 3. Localización geográfica del único foco de oncocercosis conocido en Colombia, ubicado en la zona rural del municipio de López de Micay, departamento del Cauca, vereda Naicioná. Esta vereda está sobre la quebrada Naicioná, afluente del río Chuare.

En la región de las Américas se han identificado varias especies de simúlidos vectores de *Onchocerca volvulus*. En Brasil, las especies identificadas pertenecen a los grupos *S. amazonicum*, *S. oyapockense*, *S. roraimense* (considerado el vector principal), *S. guianense*, *S. limbatum* y *S. exiguum*; en Guatemala y México, *S. ochraceum*, *S. metallicum* y *S. callidum* en Ecuador *S. exiguum*, *S. quadrivittatum* y *S. antillarum*. En Colombia el único vector encontrado es *S. exiguum*.

Medidas de control y tratamiento

Las medidas preventivas y de control en las regiones endémicas de oncocercosis se basan en evitar la picadura de los mosquitos, controlar mediante larvicidas biodegradables (Abate 5%) los criaderos del *Simulium* y proporcionar servicios de diagnóstico y tratamiento.

El tratamiento incluye acciones tales como las campañas de desnodulización que se adelantan en México y Guatemala desde la década de 1930, en las que con la extirpación quirúrgica de los nódulos se busca controlar los síntomas y prevenir la ceguera, y el tratamiento a base de fármacos selectivos contra *O. volvulus*.

La dietilcarbamazina (DEC) ha sido el tratamiento de elección, pero por sus efectos secundarios indeseables ya no se recomienda para el tratamiento masivo de la oncocercosis, habiéndose restringido su uso asociada con Suramin, a pacientes específicos y bajo estricta supervisión médica. La aparición de la ivermectina cambió radicalmente la quimioterapia de la enfermedad. Una dosis única del medicamento ha probado tener gran eficacia contra las microfilarias de *O. volvulus*, supri-

miendo su producción durante un periodo de 6 meses. Actualmente, los programas de control se basan en la distribución de este medicamento cada 6 a 12 meses durante 10 años (tiempo estimado de vida del parásito adulto), con lo que se busca disminuir la transmisión hasta interrumpirla y prevenir la aparición de secuelas oculares graves. Sus efectos secundarios son leves e incluyen malestar general, prurito, cefalea y ocasionalmente edema facial, conjuntivitis, mialgias y vómito, síntomas que ceden con antihistamínicos o corticoides. La ivermectina no se debe administrar a embarazadas ni a menores de 5 años.

Recientemente, Colombia inició un programa de control basado en el suministro semestral de ivermectina a las comunidades bajo riesgo. ♦

*La aplicación
de ivermectina
ha probado tener
gran eficacia
contra las microfilarias
de O. volvulus*

Referencias

1. **Trapido H, D'Alessandro A, Little MD:** *Onchocerciasis in Colombia. Historical background and ecological observations.* *Am J Trop Med Hyg;* 20: 104-108, 1971.
2. **Beaver PC, Jung RC, Cupp EW:** *The Filariae.* In: *Clinical Parasitology.* Philadelphia; Lea & Febiger, 350-99, 1984.
3. **Remme JHF:** *The African Programme for Onchocerciasis Control: Preparing to launch.* *Parasitology Today,* 11:403-406, 1995.
4. **Maurice J, Pearce AM editors:** *Tropical Diseases Research: A Global Partnership.* UNDP/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization; 50-63, 1987.
5. **Assis-Masri G, Little MDA:** *A Case of Ocular Onchocerciasis in Colombia.* *Trans Roy Soc Trop Med Hyg;* 59:717, 1965.
6. **Little MD, D'Alessandro:** *Onchocerciasis in Colombia. Parasitologic findings in the first observed focus.* *Am J Trop Med Hyg;* 19:831-6, 1970.
7. **Ewert A, Corredor A, Lightner L, D'Alessandro A:** *Onchocerciasis Focus in Colombia: Follow-up study after 12 years.* *Am J Trop Med Hyg;* 28:486-90, 1979.
8. **Palma GI, Travi BL, Satizábal JE, Martínez F, Smith DS:** *¿Oncocercosis en Colombia? Una reevaluación del foco de López de Micay.* *Biomédica;* 15:131-136, 1995.
9. **Corredor A, Nicholls RS, Palma GI, Duque S, Muñoz de Hoyos P, Álvarez CA, Guderian RH, López HH:** *Current Status of Onchocerciasis in Colombia.* *Am J Trop Med Hyg;* 58: 594-598, 1998.

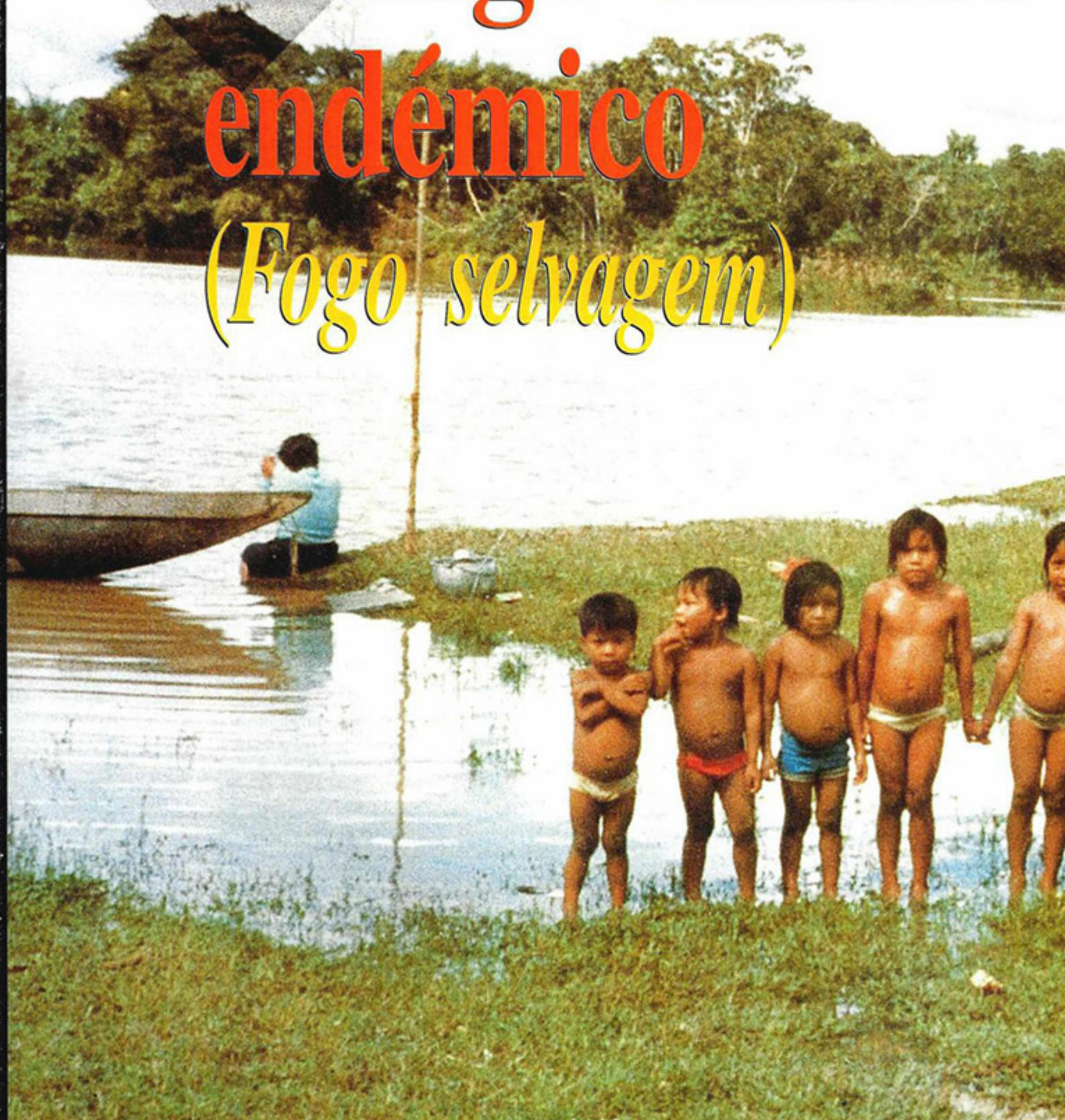


Universidad Nacional de Colombia

Teléfonos: 316 53 45 - 316 53 80


Hora	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO	Hora					
0:00	JAZZ...LA HORA					ESTUDIO 98	EROS Y BOLEROS	0:00					
1:00	EUTERPE					DANCE	U.N. SATÉLITE	1:00					
						REGGAE		2:00					
5:00	ESCENARIO MUNDIAL					ESCENARIO MUNDIAL	ESCENARIO MUNDIAL	5:00					
7:30	U.N. ANÁLISIS					MUNDIAL	MÚSICA DE LAS RELIGIONES	7:00					
8:00	TORRE DE BABEL					SELECCIONES		8:00					
9:00	PROTAGONISTAS DE LA MUSICA					TESIS DE GRADO	PERSPECTIVAS	9:00					
											DESDE HOLANDA	JAZZ	9:30
											TORRE DE BABEL	ANÁLISIS POLÍTICO	10:00
											CARIBE Y SWING	ROCK CLÁSICO	10:30
												DEBATES ECONÓMICOS	11:00
											CONEXIÓN LATINA	A 24 CUADROS	11:30
												DIARIO DE CAMPO	12:00
1:00	JAZZ...LA HORA					IMAGINARIOS DEL ROCK	RITHM & BLUES	12:30					
							BRASIL MUSICAL	1:00					
2:00	ROCK CLÁSICO	ROCK 70'S	ROCK 70'S	ROCK CLÁSICO	ROCK ALTERNATIVO	MÚSICA LATINOAMERICANA	MÚSICA COLOMBIANA	1:30					
3:00	BLUES					BLUES EN BLANCO Y NEGRO	TANGUEDIA	2:00					
4:00	SIGLO XX				FUGA MASIVA		TANGOS	3:00					
					ROCKOTECA		LA HORA DEL BLUES	4:00					
5:00	CINCO DÉCADAS DEL ROCK	LA HORA DE LA RESISTENCIA	PSICOSIS	IMAGINARIOS DEL ROCK	ROCKOCO	SOUL TO SOUL	CONFERENCIA DE LA SEMANA	5:00					
7:00	SELECCIONES	LA U EN F.M.	TANGA				INTERACCIÓN	6:00					
7:30	ESCENARIO MUNDIAL				DIFUSIÓN DESCONOCIDA		EN EL CORAZÓN DEL PATIO	7:00					
						CARIBEANDO		7:30					
9:00	HIPÓTESIS	PERFILES	RADIO DE ACCIÓN	TIERRA DE POR MEDIO	INDUSTRIA DIGITAL	DE RUMBA	TEATRO EN MÚSICA	8:00					
9:30	U.N. SATELITE									9:00			
10:00	LOS DISCOS DE LEÓN												
11:00	U.N. SATÉLITE						PIEZAS CLÁSICAS	11:00					

Pénfigo foliáceo endémico (*Fogo selvagem*)



Adriana Villa M.D.
Dermatóloga,
Ex-residente del Hospital Militar,
Santafé de Bogotá, Colombia.

Gerzain Rodríguez M.D.
Investigador científico,
Laboratorio de Patología,
Instituto Nacional de Salud.
Profesor titular de cátedra,
Facultad de Medicina,
Departamento de Patología,
Universidad Nacional,
Santafé de Bogotá, Colombia.



LOS PÉNFIGOS SON ENFERMEDADES ampollosas de la piel y de las mucosas, producidas por autoanticuerpos circulantes dirigidos contra proteínas de las uniones intercelulares de la epidermis¹, lo cual desencadena la disociación de los queratinocitos que forman esta capa epitelial de la piel. Esta disociación se llama acantolisis y conduce a la pérdida de las funciones de cohesión, de barrera y de protección de la epidermis.

Existen varios tipos de pénfigos. Los principales son el pénfigo vulgar, el más común en Europa y Estados Unidos, y el pénfigo foliáceo, también de distribución mundial, pero con una variedad epidemiológica fascinante conocida como pénfigo foliáceo endémico, la forma más frecuente en Sur América y en el Norte de África²⁻³. Otras formas raras de pénfigos son inducidas por drogas o son paraneoplásicas porque se asocian o cursan con linfomas.

El pénfigo vulgar es el más grave porque la acantolisis es suprabasal, lo cual indica que se pierde la función de la mayoría de la epidermis. En el pénfigo foliáceo, la acantolisis es intragranulosa en la epidermis alta o más externa, por lo cual es menos dramático.

Otros nombres para el pénfigo foliáceo endémico son: pénfigo rural, seborreico, brasilero, suramericano, foliáceo, selvático, epidémico y *fogo selvagem* o «fuego salvaje». Quizás merezca llamarse también «pénfigo del norte de África».

Las lesiones del pénfigo foliáceo pueden ser localizadas o generalizadas. Las primeras son placas hiperpigmentadas e hiperqueratósicas situadas en la cara y en las áreas centrales o seborreicas del tronco.

Las formas generalizadas, más frecuentes, comienzan en el cuero cabelludo y la cara, son simétricas, con progresión gradual hacia el tronco y las extremidades. Consisten en ampollas flácidas, pequeñas, difíciles de ver porque se rompen rápidamente y se convierten en erosiones superficiales con escamas y costras. La generalización puede ser aguda, en una a tres semanas, pero con mayor frecuencia es gradual, entre varios meses y años.

La fase ampollosa es seguida por la fase crónica, eritrodérmica y exfoliativa, con erosiones confluentes, exudado sérico y costras extensas que se infectan secundariamente con facilidad. La enfermedad recibió el nombre de *fogo selvagem* porque el paciente parece quemado; las lesiones son dolorosas y arden con la exposición al sol y también al frío (criastesia). El compromiso de las mucosas es excepcional.

La enfermedad permanece así por años, con deterioro grave de la salud y si es en niños, con detención del crecimiento. Los enfermos crónicos con *fogo selvagem* se tornan deprimidos, introvertidos e irritables.

Antes de la aparición de los corticoesteroides, en Brasil se documentó la remisión espontánea de la enfermedad entre un 7 y un 20% de los casos⁴. La remisión clínica se acompaña de cambios dramáticos en la pigmentación, por lo que la hiperpigmentación se convirtió en indicador de mejoría y de buen pronóstico.

La mortalidad del *fogo selvagem* cambió radicalmente después del advenimiento de los corticoesteroides sistémicos. Entre el 40 y el 60% de los pacientes murieron de esta enfermedad en las décadas de los años treinta y cuarenta. Actualmente, menos del 10% de los pacientes mueren⁴ y, en su mayoría, como consecuencia de las complicaciones de la terapia esteroidea, como las infecciones bacterianas y micobacterianas. La erupción generalizada por virus del Herpes simplex es una complicación potencialmente fatal, lo mismo que la estrongiloidiasis diseminada y la meningitis tuberculosa⁵.

El pénfigo foliáceo endémico en Suramérica

Brasil es el país que presenta el mayor índice de población afectada por el pénfigo foliáceo endémico con más de 15.000 casos registrados⁶, desde fines del siglo pasado y comienzos del presente. Hacia los años cuarenta había un número tan significativo de

casos que se justificó la creación de hospitales exclusivamente dedicados al tratamiento y rehabilitación de pacientes con esta enfermedad^{4,6}.

Actualmente en los estados de Amazonas, Rondonia y Acre y en Brasilia, la capital, han aumentado la incidencia y prevalencia de casos en zonas donde antes eran desconocidos. Estos lugares tienen en común que son sitios de colonización, previamente casi deshabitados y sometidos a deforestación intensa. Una vez urbanizados, la enfermedad disminuye o desaparece a semejanza de lo que ocurre con la leishmaniasis cutánea.

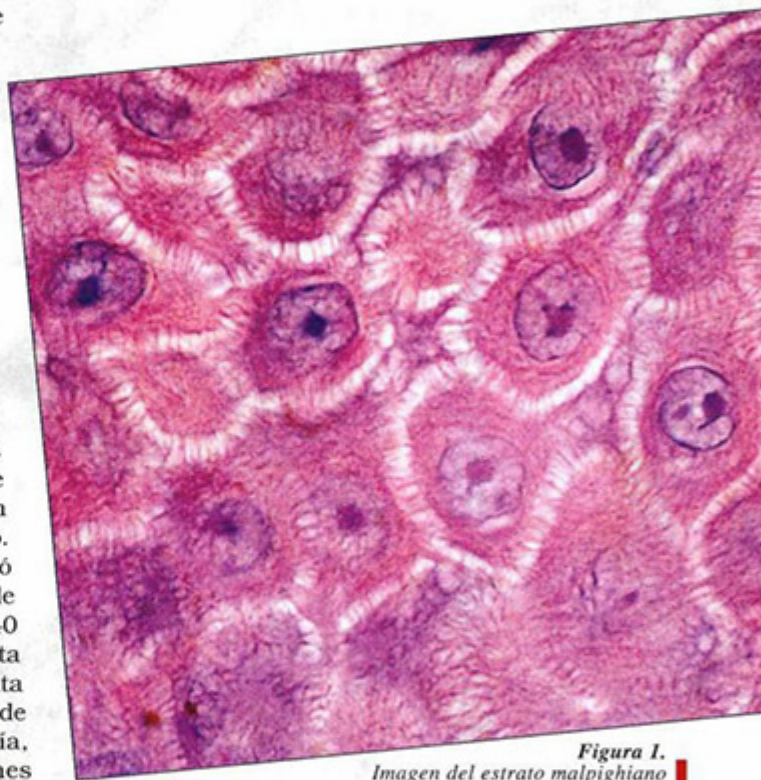


Figura 1. Imagen del estrato malpighiano de la epidermis, fotografiada con objetivo de inmersión (100x). Los desmosomas se aprecian como "puentes intercelulares".

Los pacientes brasileiros reportados tenían distintas edades y pertenecían a diferentes razas, pero cerca de una cuarta parte de ellos eran niños, o tenían lazos de consanguinidad. En algunas casuísticas, la edad promedio fue de 25 años y la enfermedad predominó en mujeres jóvenes⁶. Lo esencial de la enfermedad, a diferencia del pénfigo foliáceo clásico, urbano o de Cazenave, que ocurre en pacientes mayores de 50 años, es su naturaleza rural, su presencia en jóvenes, inclusive en niños y la ocurrencia de casos intrafamiliares.



Otros focos de pénfigo foliáceo endémico han sido identificados entre las tribus indígenas Xavante y Terena, en los estados de Mato Grosso y Mato Grosso do Sul⁷. Entre los Terenas se encontraron 26 enfermos en la reserva de 998 indígenas. La mayoría (65%) eran hombres mayores de 30 años y cerca de la mitad tenían lazos familiares⁷.

En Argentina, Paraguay, Bolivia, Perú, Venezuela y El Salvador, el pénfigo foliáceo endémico ha sido diagnosticado esporádicamente.

En Colombia hemos demostrado casos aislados de pénfigo foliáceo endémico en Cundinamarca, Meta, Casanare y Cesar. La enfermedad en mineros de El Bagre (Antioquia)⁸ y entre indígenas de Guainía y Vichada⁵, merece especial mención.

En El Bagre se identificaron 21 pacientes entre 1982 y 1986⁸. Estudios subsiguientes en la Universidad de Antioquia han originado varios proyectos, entre ellos la tesis de doctorado realizada por Ana María Abreu⁹, con hallazgos novedosos. Hasta el momento han sido registrados 50 enfermos, más del 90 % de los cuales son hombres mayores de 50 años, habitantes de áreas rurales, agricultores o mineros del oro, de áreas selváticas con deforestación intensa. Hay algunos casos familiares y tanto las formas clínicas como la inmunopatología sugieren que se trata de una variedad distinta de la enfermedad, en la que la exposición al mercurio utilizado en la minería tendría una mayor importancia patogénica⁹.

En Guainía y Vichada la enfermedad se demostró en 16 indígenas, 14 de ellos menores de 25 años. Trece de los 16 pacientes fueron mujeres⁵. Ocasionalmente se confirman nuevos enfermos en estas regiones sin que se hayan estudiado todavía los factores de riesgo. Llama la atención la frecuencia alta en niñas.

Pénfigo foliáceo en África

En Túnez se ha observado una incidencia alta, comparable a la de Brasil, en mujeres jóvenes de áreas rurales, pero sólo una menor de 15 años afectada, que no presentan casos familiares¹⁰. Es posible que esta situación sea común para el norte de África^{3,10}. En Malí, la enfermedad también predomina en mujeres pero de edad mayor, en promedio de 47 años, provenientes de áreas ribereñas o desérticas¹¹.

Las uniones intercelulares en la epidermis normal

Los tejidos epiteliales tienen poco espacio intercelular porque sus células están estrechamente unidas por diferentes medios. Esa cohesión les permite mantener su integridad estructural como tejido y cumplir con sus funciones de protección y de barrera, así como comunicarse con las células vecinas (figura 1). Todos los epitelios tienen uniones intercelulares semejantes. En la epidermis predominan los desmosomas, la zonula adherens (unión adherente) y los nexos o macula comunicans^{12,13} (figura 2). Los hemidesmosomas unen la epidermis con la dermis y no se afectan en los pénfigos¹⁴.

En las uniones intercelulares intervienen numerosas proteínas, intra, trans y extracelulares^{12,15}. Estas son moléculas de adhesión que unen la superficie celular con el citoesqueleto de microfilamentos de la célula, permitiendo la función integral de la epidermis, con distribución de fuerzas de presión o distensión a toda esta capa, con lo que se evita la disrupción celular individual. Las moléculas de adhesión o cadherinas son distintas en cada unión: en las uniones adherentes son cadherinas clásicas que se unen a placas de unión poco aparentes, intracelulares, en las cuales hay placoglobina, vinculina, alfa-actinina y cateninas alfa-beta y gamma, proteínas que se unen a los filamentos de actina^{13,16}.

Los desmosomas son los medios de unión más numerosos en la epidermis y los que se afectan en los pénfigos. Son estructuras en forma de disco que unen dos células. En el citoplasma hay una placa de adhesión constituida por las proteínas placoglobina y desmoplaquina que conectan las otras proteínas de adhesión con filamentos de queratina del citoesqueleto¹⁴. Las cadherinas desmosómicas son glicoproteínas transmembranosas que se llaman desmocollinas y desmogleinas. El espacio intercelular en la unión se llama desmoglea y al igual que en la unión adherente, tiene 30 nm de diámetro y está ocupado por la porción extracelular de las moléculas de adhesión (figura 3).

La desmogleina 1 es el antígeno blanco de los autoanticuerpos en el pénfigo foliáceo^{14,17,18}. Es una glicoproteína estructuralmente semejante a otras moléculas de adhesión. Tiene un dominio citoplasmático unido a las placoglobinas y a las desmoplaquinas, una porción transmembranosa y un dominio extracelular, en la desmoglea, el cual tiene 80 KD, 4 dominios repetidos, 6 sitios para uniones de Ca²⁺, esencial para el funcionamiento de las cadherinas y al menos 3 sitios o epítomos antigénicos, reconocidos por los autoanticuerpos



Figura 2. Desmosomas epidérmicos al microscopio electrónico. Se observan los tonofilamentos que convergen a placas densas (placoglobina y desmoplaquina). El espacio intercelular, de unos 20-25nm contiene material de menor densidad, que corresponde a las proteínas de unión transmembranales.

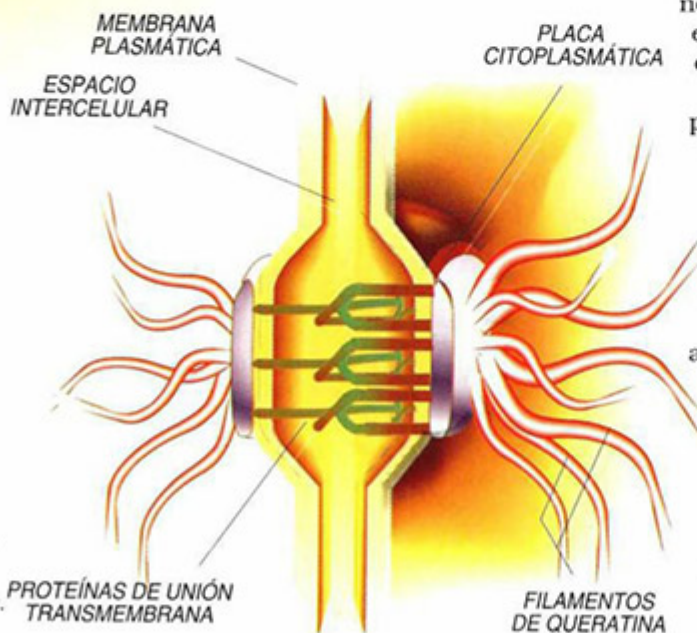


Figura 3. Imagen esquematizada de los componentes del desmosoma.

circulantes en el pénfigo foliáceo^{12,18}. La Dsg-1 sobresale de la superficie celular en dímeros que forman cristales que se unen con moléculas idénticas de la célula vecina, uniones llamadas homofilicas^{13,15}.

¿Qué ocurre en el pénfigo? Los autoanticuerpos se unen a la Dsg-1 y esta unión antígeno-anticuerpo, de manera desconocida, desencadena la pérdida de la función de adhesión y la acantolisis^{12,18}(figura 4).

La responsabilidad de los autoanticuerpos en la producción de acantolisis y de la enfermedad, se ha evidenciado porque ésta se induce en ratones recién nacidos a los que se les administra suero de pacientes con pénfigo endémico; en los ratones adultos no se puede inducir el mismo fenómeno. Además, en explantes de piel cultivados *in vitro* a los que se les añaden los autoanticuerpos, se induce la acantolisis y hay correlación entre los títulos de anticuerpo y la gravedad de la enfermedad^{4,19}.

El autoanticuerpo predominante en el pénfigo foliáceo es una IgG4¹⁹, que se ha encontrado también elevada en personas que han sufrido estimulación antigénica crónica por veneno de avispas. La IgG4 cruza difícilmente la barrera placentaria, hecho que puede explicar que sólo haya sido informado un caso de pénfigo neonatal relacionado con un título muy elevado de inmunofluorescencia indirecta en la madre²⁰.

La reacción antígeno-anticuerpo se puede demostrar mediante inmunofluorescencia directa o inmunofluorescencia indirecta, estudios que revelan una distribución positiva del complejo en toda la superficie celular de los queratinocitos (figura 5), pruebas de uso común en el diagnóstico de la enfermedad.

Pero, ¿qué induce la producción de los autoanticuerpos?, ¿cuál es la etiología del pénfigo?, ¿qué une a los pacientes de El Bagre, Guainía, Brasil, Etiopía, Túnez, Malí con los enfermos urbanos que presentan una inmunopatología semejante?, ¿qué desencadena la enfermedad o la reactiva cuando el paciente retorna a su hábitat?

Siempre se ha sospechado una etiología infecciosa, posiblemente



viral, aunque este hecho nunca ha sido demostrado. El agente etiológico tendría similitud antigénica con las cadherinas y originaría anticuerpos cruzados con ellas. A favor de una etiología infecciosa se encuentra la elevación de la alfa 1 timosina, la cual es un péptido que se aumenta en algunas enfermedades virales como las producidas por el VIH y la influenza. Los pacientes con *fogo selvagem* tienen los niveles de alfa 1-timosina elevados⁴, mientras otros habitantes no afectados de áreas endémicas tienen niveles normales.

La aparición de casos de pénfigo foliáceo en familiares y el hecho de que los afectados sean hermanos, padres o hijos y no los cónyuges, sugiere la existencia de marcadores genéticos para la enfermedad. Este factor genético de susceptibilidad se ha demostrado en los indígenas Terena del Brasil, referidos a los genes DRB1 del sistema de histocompatibilidad (HLA) y posiblemente, sea común a la mayoría de los pacientes con pénfigo foliáceo²¹.

En Brasil, la enfermedad ocurre en áreas agrícolas; históricamente, los oficios relacionados con esta actividad se han asociado con susceptibilidad a la enfermedad.

La aparición de casos de pénfigo foliáceo en familiares sugiere la existencia de marcadores genéticos.

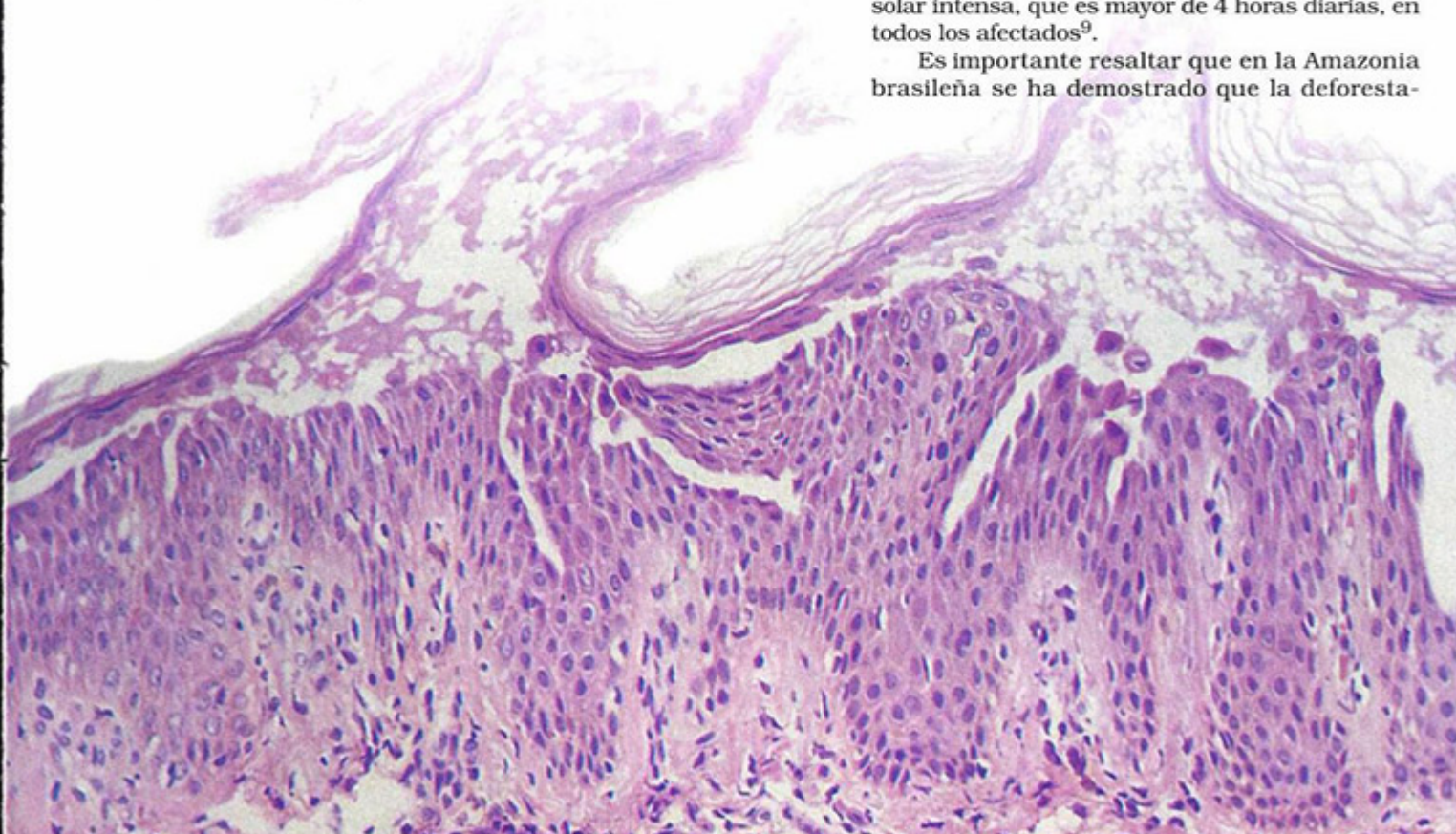
La explotación de minas de hierro, la deforestación para hacer carreteras o para establecer cultivos, son factores de riesgo. La población más afectada incluye principalmente granjeros y agricultores, pero cualquier persona que viva y trabaje en áreas endémicas la puede contraer⁶. Para un recién llegado al área endémica, se calcula que debe permanecer en

la zona por más de seis meses para tener riesgo de desarrollar el *fogo selvagem*.

En Colombia, se encontró el factor común de la minería en la epidemia de El Bagre y Nechí⁸. En El Bagre se usa el mercurio para amalgamar el oro y así recuperarlo después más fácilmente⁹. Se han demostrado concentraciones altas de mercurio en el pelo y la piel de los enfermos, comparada con controles normales en la misma zona geográfica⁹. Los enfermos antioqueños presentan además niveles altos de IgE, no explicables por razones usuales. Se sugiere que presentan una enfermedad autoinmune comparable en algunos aspectos con la inducida por el mercurio en ratones^{9,22}. Abreu sugiere una patogenia que involucra la susceptibilidad genética, común a las formas de pénfigo, unida a la toxicidad del mercurio y a la exposición solar intensa, que es mayor de 4 horas diarias, en todos los afectados⁹.

Es importante resaltar que en la Amazonia brasileña se ha demostrado que la deforesta-

Figura 4. Pénfigo foliáceo endémico. Acantholisis intragranulosa con formación de una vesícula superficial.



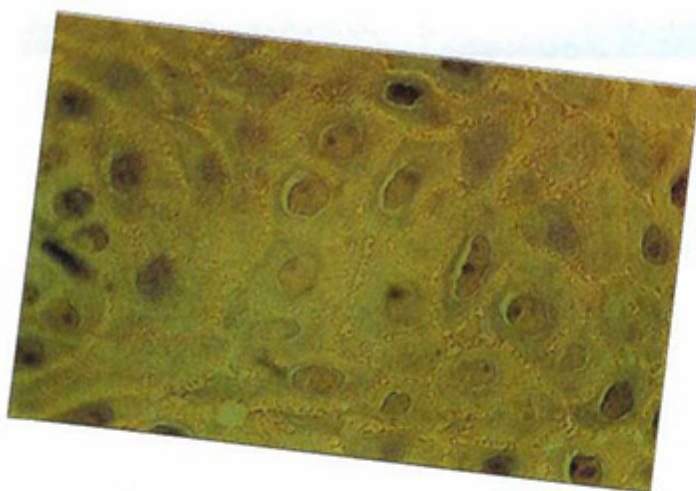


Figura 5.
Inmunohistoquímica
por la técnica ABP, contra IgG.
Hay una positividad discreta en todo el contorno
celular epidérmico.

ción y las quemas liberan gran cantidad de mercurio de la vegetación, mayor que la originada por la minería, mercurio que luego se precipita en estas zonas en mayor proporción que el usado en las amalgamas²³.

La presencia de múltiples casos de pénfigo foliáceo endémico entre tribus indígenas de la Amazonia y la Orinoquia colombianas⁵, se atribuye a condiciones como el área geográfica, la colonización frecuente, la deforestación, los cultivos ilegales y la explotación aurífera, con amplia invasión de «garimpeiros» del Brasil, que crean allí un terreno abonado para la existencia de la enfermedad en condiciones endémicas o epidémicas y por lo tanto, su conocimiento por todo el personal de salud es indispensable, tanto en el aspecto de atención como en el de investigación. ♦

Referencias

1. Emery DJ, Díaz LA, Fairley JA, et al: Pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies react with the extracellular domain of desmoglein-1. *J Invest Dermatol*. 104: 323-328, 1995.
2. Crosby DL, Díaz LA: Fogo selvagem. *Dermatologic Clinic*. 11 (2):453-462, 1993.
3. Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y, et al: Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol*. 129: 69-73, 1993.
4. Díaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al: Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) I. Clinical features and immunopathology. *J. Amer. Acad. Dermatol*. 20 (4): 657-669, 1989.
5. Rodríguez G, Sarmiento L, Silva S: Pénfigo foliáceo endémico en indígenas colombianos. *Rev Soc Col Dermatol*. 2:91-94, 1993.
6. Díaz LA, Sampaio S, Rivitti ER, et al: Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): II Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol*. 92:4-12, 1989.
7. Hans-Filho G, Santos V, Katayama JH, et al: An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol*. 107:68-75, 1996.
8. Robledo MA, Prada S, Jaramillo D, et al: South American pemphigus foliaceus: Study of an epidemic in El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986. *Br J Dermatol*. 118:737-744, 1988.
9. Abreu AM: Clinical, epidemiological, histopathological, immunological and molecular characterizations of one focus of endemic pemphigus foliaceus in the rural area of El Bagre, Colombia, South America. Tesis. Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín, 1988.
10. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al: Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: Unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol*; 104: 302-305, 1995.
11. Mahé A, Flageul B, Cissé Y, et al: Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol*; 134: 114-119, 1996
12. Kaiser HW, Ness W, Jungblut Y, et al: Adherens junctions: Demonstration in human epidermis. *J Invest Dermatol*; 100:180-185, 1993
13. Amagai M: Adhesion molecules. I: Keratinocyte-keratinocyte interactions; cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol*; 146-151, 1995
14. Lin MS, Mascaró JM, Liu Z, et al: The desmosome and hemidesmosome in cutaneous autoimmunity. *Clin Exp Immunol*; 107:9-15, 1997
15. Nicolas JF, Staquet MJ: Molécules de l'adhérence cellulaire et pathologie cutanée. *Ann Dermatol Venerol*; 122:50-57, 1995
16. Buxton RS, Cowin P, Franke W, et al: Nomenclature of the desmosomal cadherins. *J Cell Biol*; 121:481-483, 1993
17. Eyre R, Stanley J: Human autoantibodies against a desmosomal protein complex with a calcium-sensitive epitope are characteristic of pemphigus foliaceus patients. *J Exp Med*; 165:1719-1724, 1987
18. Rappersberger K, Ross N, Stanley JR: Immunomorphologic and biochemical identification of the pemphigus foliaceus autoantigen within desmosomes. *J Invest Dermatol*; 99:323-330, 1992
19. Rock B, Martinis CR, Argyrios MD, et al: The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *N Engl J Med*; 320:1463-1469, 1989
20. Walker DC, Kolar KA, Hebert AA, et al: Neonatal pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol*; 131:1308-1311, 1995
21. Moraes ME, Fernández-Vina M, Lazaro A, et al: An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antigens*; 49:1-4, 1997
22. Druet PH: Metal-induced autoimmunity. *Human & Exptl Toxicol*; 14:120-121, 1995
23. Veiga M, Meech JA, Oñate N: Mercury pollution from deforestation. *Nature*; 368:816, 1994.



FUNDACION FES
FUNDACION ANTONIO RESTREPO BARCO



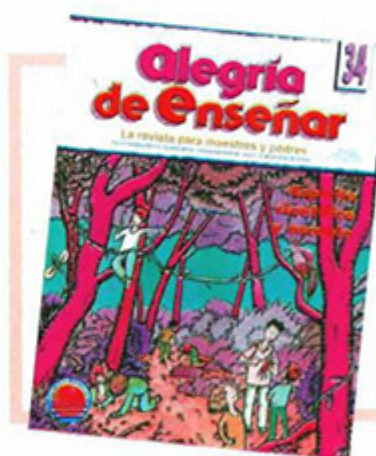
Explorando el conocimiento y la formación social para el progreso

Libros y revistas con contenidos de alto nivel profesional en las áreas de:

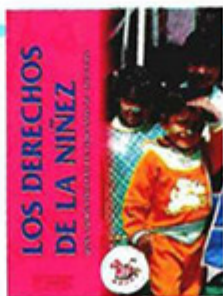
- Educación
- Desarrollo social
- Medio ambiente
- Cultura
- Salud

REVISTA ALEGRIA DE ENSEÑAR

El material de consulta preferido por maestros e investigadores colombianos



El Largo y Sorprendente Viaje de las Pleíades



Manuales de Autoevaluación y Fortalecimiento de Instituciones de Protección



Evaluación de Proyectos Sociales



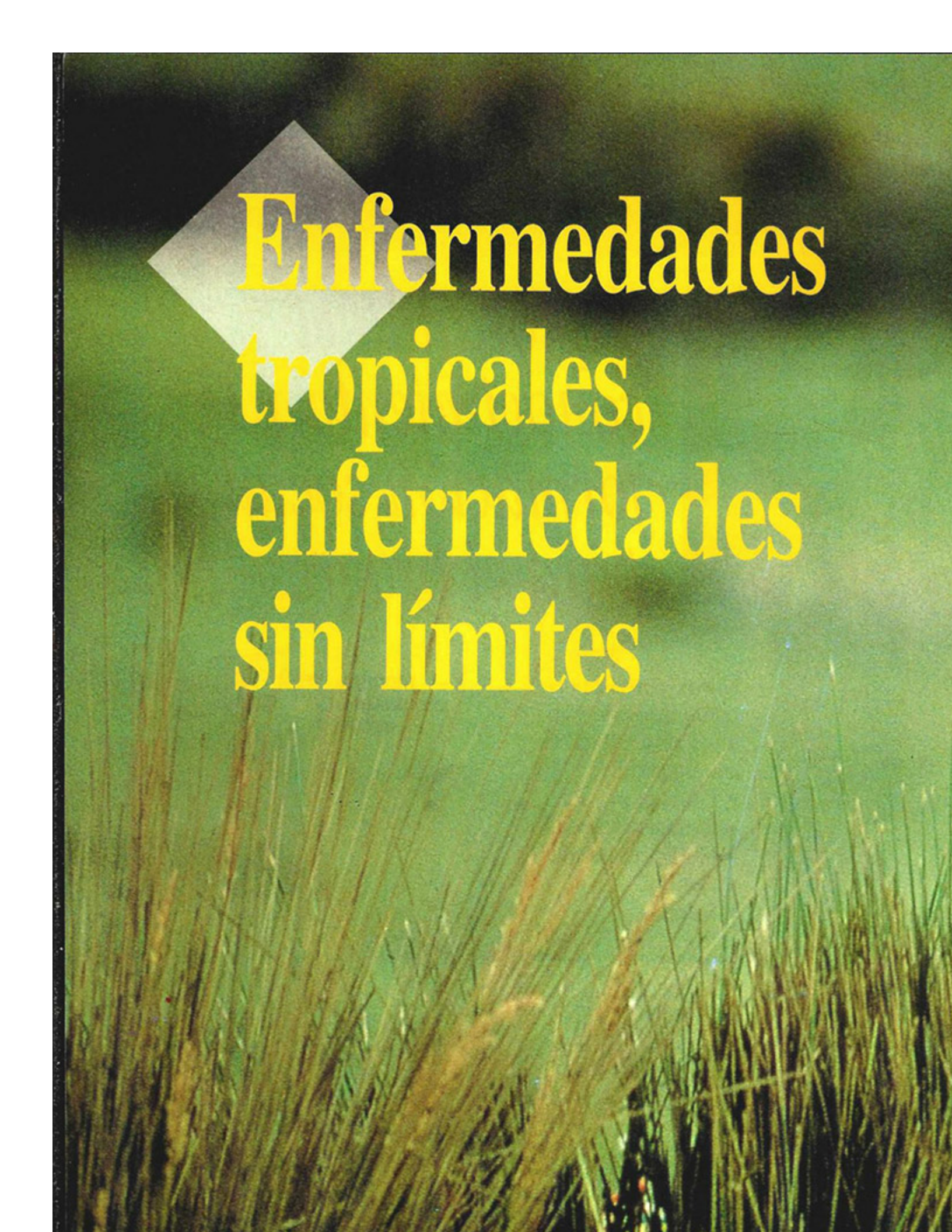
La Reforma Ambiental en Colombia

Solicite hoy mismo nuestro Catálogo de Publicaciones en las oficinas de FES en todo el país

Informes y ventas: CENTRO DE PUBLICACIONES

Calle 64 Nte. #5B-146, Telefax (92) 6652167, PBX. 6661700, FAX 6654300

Continente de Cali, Valle



**Enfermedades
tropicales,
enfermedades
sin límites**



Abordando
las enfermedades
transmisibles
más allá de la
terminología,
más allá del
componente
biológico y
más allá de las
ciencias biológicas,
vamos a hablar
de enfermedades
sin límites y del
impacto que éstas
presentan bajo
ese enfoque del
“más allá”.

Roberto Amador M. D.
Profesor asociado,
Universidad Nacional de Colombia.
Instituto de Inmunología.
Miembro del Comité Directivo de
INMAL del TDR / OMS.
Santafé de Bogotá, Colombia
e-mail:metatrr@bacata.usc.unal.edu.co

Más allá de la terminología

EN EL SIGLO XIX, SIMULTÁNEAMENTE con los grandes viajes y expediciones, se produjeron grandes avances en todos los campos de la ciencia. Los progresos hechos en los campos de la salud pública, las ciencias naturales, la teoría de la evolución y la teoría de los gérmenes, hicieron posible determinar con exactitud la causa de muchas enfermedades. Desde un punto de vista eurocentrista –pues eran europeos los viajeros y expedicionarios– se estableció la medicina clínica tropical como una disciplina enfocada a mejorar la salud del personal del imperio británico en sus colonias ubicadas en el trópico. No obstante, muchas de las enfermedades que cabían dentro del término tropical ya existían, fuera del trópico, en Norteamérica y Europa durante los siglos XVII al XIX.

Desde entonces, el término medicina tropical, se viene aplicando al grupo de enfermedades infecciosas y nutricionales que prevalecen en las áreas definidas geográficamente como tropicales y subtropicales. En dichas áreas se localizan los países en desarrollo, que albergan –con predominio de niños y jóvenes– las tres cuartas partes de la población mundial y que

tienen ingresos económicos bajos o medios¹. Esta coincidencia entre el trópico y la pobreza conduce fácilmente a incluir entre las enfermedades tropicales a las enfermedades transmisibles o infecciosas que no dependen de factores geográficos ni climáticos, sino de la pobreza y de las características demográficas. En 1990, la mortalidad en menores de cinco años en los países en desarrollo fue de 12,4 millones, mientras que en los países desarrollados fue de 1,1 millones.

Las enfermedades emergentes, ocasionadas por gérmenes totalmente desconocidos hasta el momento de su aparición, han afectado también, de manera importante, a los países en desarrollo. Podemos citar los casos del virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (VIH), de magnitud abrumadora en África, o el virus Ébola. Cuando se habla de la emergencia de nuevos microorganismos, éstos pueden no ser necesariamente nuevos, sino que simplemente no habían estado en contacto con el hombre antes o no habían sido detectados debido a limitaciones diagnósticas. Las enfermedades que permanecen latentes, controladas o limitadas a poblaciones específicas, como es el caso de la tuberculosis, y que de un momento a otro resurgen comprometiendo la salud global, son consideradas enfermedades reemergentes.

Por otra parte, a la par con el fenómeno de la globalización, la ausencia de límites geográficos se va haciendo más evidente y el mundo se va enfrentando con la internacionalización de

las enfermedades. Sin embargo, dadas las condiciones particulares de cada región, se imprimen ciertas características a la enfermedad que dependen de las características mismas del hospedero (por ejemplo, la susceptibilidad genética a la enfermedad), del microorganismo (los diferentes subtipos) o de las comunidades (sus hábitos y costumbres). Las implicaciones socioeconómicas y de salud del VIH o sida en África, por ejemplo, son diferentes a las de un país desarrollado: si a la

presencia de la enfermedad se agregan la malaria o el hambre, se tiene como resultado una población muy particular que al padecer alguna enfermedad infecciosa, se hace más

*A la par con el fenómeno
de la globalización,
el mundo se va enfrentando
con la internacionalización
de las enfermedades.*



susceptible de contraer las demás enfermedades de este tipo.

Más allá de lo biológico

Existen factores que impulsan la proliferación de las enfermedades que se han mencionado (infecciosas, tropicales, transmisibles, exóticas, emergentes, reemergentes) y su comprensión permite explorar las medidas globales para control. A continuación se explican algunos de estos factores que deben ser tomados en cuenta.

Evolución y adaptación de los microorganismos a nuevas condiciones ambientales

Sometidos a un medio de condiciones adversas, los microorganismos emplean para sobrevivir durante muchas generaciones, diversos y complejos mecanismos genéticos. Resultado

de éstos son, entre otros, los cambios en la virulencia según la producción de enzimas y toxinas, la resistencia a los medicamentos y la gran variabilidad en la presentación de algunas especies, bien conocidos ya en algunos microorganismos como los virus de la gripa, el dengue, la hepatitis y el sida.

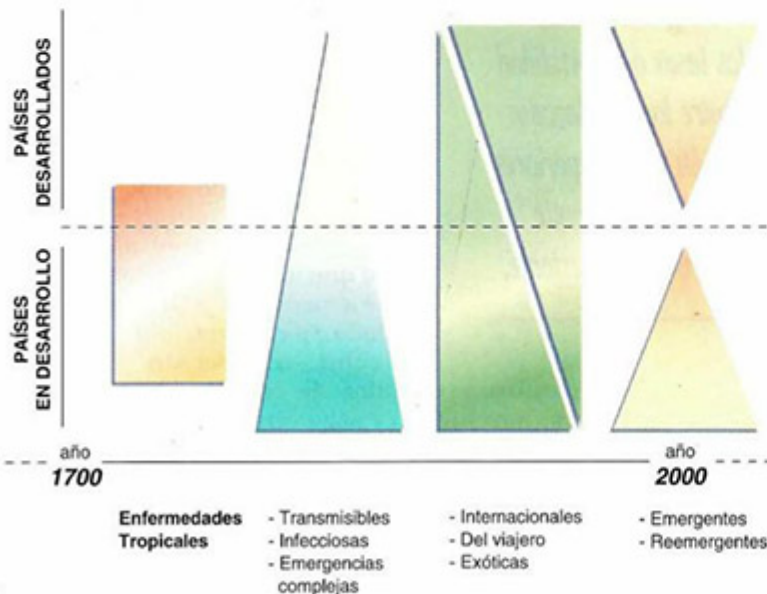
Inestabilidad económica y política

Los grandes conflictos políticos y las carencias económicas van presionando la movilización de individuos –y con ellos, la de microorganismos– de unas regiones a otras, conformándose nuevos nichos ecológicos. Los problemas demográficos y sociales se ven agravados por los desplazamientos masivos, ya sea de refugiados provenientes de otros países o de personas desplazadas internamente, que causan un aumento de las enfermedades que prevalecen. Los tugurios alrededor de las ciudades son su nuevo hábitat y, en ellos, a las deficiencias de la vivienda, se suman los problemas de saneamiento, falta de escuelas y de servicios de salud. Estas zonas marginales se convierten en puntos de alto potencial epidémico², donde la mayoría de las muertes son causadas por condiciones prevenibles tales como diarreas, sarampión, malaria e infecciones respiratorias, todas ellas agravadas por la desnutrición^{3,4} y por los negativos efectos de la violencia.

Según la ONU, las tasas de mortalidad entre los desplazados internos son 60 veces superiores a las de la gente con un hogar estable. El cólera es una de las enfermedades más frecuentes en esta población y, desde el punto de vista de salud pública, la más letal es la enfermedad diarreica aguda, ocasionada especialmente por la shiguelia. En Zaire, hoy denominado Congo Democrático, casi 50.000 refugiados de Ruanda murieron durante el primer mes después de su llegada.

Un nuevo término que se ha acuñado para describir estos eventos, “emergencias complejas”, se refiere a las situaciones agudas que afectan a grandes poblaciones, generalmente involucradas en guerra, conflictos civiles, o falta de alimento y que conducen a una alta mortalidad. Durante los años sesentas, el proceso de descolonización y los conflictos de independencia crearon grandes olas de refugiados en Asia y África. Dentro de los hechos más recientes pueden mencionarse el éxodo de Kurdos en Irak en 1991, los desplazamientos de población en Somalia, Bosnia y Herzegovina

Figura 1. 300 años de evolución de la terminología. Las enfermedades tropicales, presentes también fuera del trópico, corresponden en gran parte a las enfermedades transmisibles o infecciosas predominantes en países en desarrollo y a las emergencias complejas producto de las grandes movilizaciones causadas por conflictos y guerras. Las enfermedades internacionales, del viajero o exóticas, pueden ser cualquiera de las anteriores, presentes en un lugar inesperado o importadas por un viajero desde su lugar de común ocurrencia. Las enfermedades emergentes y reemergentes suelen ser enfermedades tropicales, transmisibles y exóticas que resurgen cuando se creían controladas o aparecen por primera vez.



en 1992, y en Ruanda en 1994. Igualmente severos, pero menos publicitados, han sido los de Sudán, Liberia, Afganistán, Tajikistán, Angola, Mozambique, Azerbadjan y Georgia⁵. Nuestro propio país⁶ no escapa a este fenómeno. Antes de emigrar, más del 88% de las personas viven en casa propia o arrendada. Desde su movilización, más del 52% vive en barrios marginales de las ciudades.

Para estas comunidades, las medidas que es preciso adoptar con más urgencia son: dotación de vivienda, suministro de agua (15 a 20 l de agua por persona al día) y alimentos, saneamiento y refuerzos en los hábitos de higiene. Adicionalmente, la hidratación oral y las vacunas se convierten en herramientas de control sanitario de primer orden.

Efectos negativos del crecimiento económico

Aun cuando parece paradójico, grandes proyectos de desarrollo de acueductos y de riego han tenido impactos negativos en la salud de las poblaciones. La introducción de nuevas infecciones, como la de la esquistosomiasis en Sudán, y de enfermedades transmitidas por mosquitos, han sido el resultado de proyectos de este tipo.

Mejoramiento de las condiciones de transporte

El comercio intenso y el uso masivo de medios de transporte aéreo, terrestre, marítimo o fluvial, disminuyen las distancias y convierten las enfermedades características de los trópicos en enfermedades internacionales y viceversa, ocasionando una apertura más evidente que la misma apertura económica. En ambientes cerrados como recintos o salas de espera, los viajeros, sin sospecharlo, entran en contacto no sólo con poblaciones extranjeras sino con insectos, alimentos, agua contaminada y otros agentes naturales.

Presencia de fenómenos atmosféricos

Fenómenos atmosféricos como el de El Niño, huracanes, desastres naturales y efectos secundarios de erupciones volcánicas e inundaciones, entre otros, son también propiciadores de cambios en el panorama de las enfermedades. Si la

malaria cobra cerca de 2 millones de víctimas anualmente, el hecho de que la temperatura global se eleve, puede hacer que la cifra aumente en un millón adicional. Recientemente, en Nueva York, aparecieron dos casos de estas enfermedades transmitidos por mosquitos locales. Bajo estas circunstancias, la malaria siendo una enfermedad tan antigua, tiene el potencial de reemerger como una nueva^{7,8}.

Aspectos socioculturales y económicos

La mayoría de los esfuerzos de prevención y control han fallado, no sólo por circunstancias médicas sino también socioculturales y económicas. Debido a la indolencia durante muchos años, la infraestructura en salud en muchos países se ha ido tornando obsoleta. La limitación de recursos, las fallas en los sistemas de seguimiento, la limitada capacidad de respuesta en epidemias, así como la pérdida de experiencia tradicional, entre otros, han permitido este colapso. A esto se puede agregar la falta de centros locales o regionales de referencia y los limitados recursos en centros internacionales para la identificación de las enfermedades.

La prioridad que se le ha dado a la pandemia de VIH o sida ha desviado los fondos que antes se dedicaban al estudio de enfermedades tradicionales⁹. Muchos países, incluido Colombia, están viviendo un período transitorio de gran fragilidad, mientras se reglamentan y se hacen operativas las nuevas leyes de sus sistemas de salud y descentralización municipal.

El saneamiento ambiental que incluye disponibilidad de acueductos y de alcantarillado, pasteurización de la leche, inspección de los

alimentos y métodos de refrigeración, entre otros, han jugado y seguirán jugando un papel muy importante en la salud y supervivencia en los países industrializados, donde las vacunas se convierten en el segundo método más importante para la prevención de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, en los países en desarrollo las

*Según la ONU,
las tasas de mortalidad
entre los desplazados
son 60 veces superiores
a las de la gente
con un hogar estable.*



Foto: Víctor Cárdenas M.

medidas de saneamiento son inversiones difíciles de hacer, razón por la que las vacunas son la primera herramienta de prevención.

Más allá de las ciencias biológicas

La biosfera depende totalmente de los microbios. Un puñado de tierra contiene billones de microorganismos¹⁰ y sin embargo, éstos son generalmente desconocidos para el público hasta el momento en que se vuelven infecciosos o producen enfermedades. Con la invención del microscopio por Leeuwenhoek hace 300 años, la biología dio el primer paso para el descubrimiento del mundo microbiano. El siguiente paso fue comprender su comportamiento, lo que se logró a partir del siglo XIX, cuando algunos pudieron ser cultivados por primera vez. Infortunadamente, los complejos requerimientos nutricionales de muchos de estos microorganismos, limitaron el avance en el conocimiento, hasta el desarrollo de las ac-

tuales herramientas de la biología molecular. Con ella, la biología microbiana llegó a su mayoría de edad.

Todas estas ciencias deben quedar incluidas dentro de una nueva conceptualización de las enfermedades, que no sólo reposará en el diagnóstico y mejor entendimiento del microorganismo a través de la biología. El enfoque habrá de ser interdisciplinario involucrando la oceanografía, la ecología, la microbiología, la epidemiología, la medicina, la meteorología y muchas otras ciencias. Gracias a este enfoque interdisciplinario, una enfermedad tan antigua como el cólera y las pandemias que ha ocasionado, se han podido entender hoy en día en toda su magnitud.

Entre 1990 y 1995 se produjo el fenómeno de El Niño más prolongado desde 1882, coincidiendo con la emergencia del cólera en Perú, Ecuador, Colombia y el resto de Suramérica. Ésta ha sido la séptima pandemia de cólera, desencadenada más de 100 años después de las anteriores, ocurridas en su mayoría en Europa y Norte América. Se cree que se originó en Indostán, hoy Bangladesh, y que la actual séptima pandemia provino de Indonesia⁸.

¿Cómo explicar la pandemia de cólera en Suramérica?. Los nuevos métodos de inmunodiagnóstico de fluorescencia y anticuerpos monoclonales permitieron describir al agente causal, el *Vibrio cholerae*, como un microorganismo de larga supervivencia pero de difícil cultivo para su estudio y análisis. Su potencial como causante de enfermedad puede perdurar por centurias o milenios, pudiendo sobrevivir en un área geográfica por muchos años y reaparecer después de largos períodos de latencia o aparente ausencia. Sobrevive en asociación con la vegetación acuática, el zooplancton y especialmente con crustáceos invertebrados como los copépodos, que lo transportan con la corriente a grandes distancias. La producción de copépodos es paralela y dependiente del florecimiento del fitoplancton, fenómeno que es observable mediante imágenes satelitales. Si a este conocimiento sobre el *V. cholerae* y los viajeros copépodos, se le suma la explicación meteorológica del fenómeno de El Niño, obtenemos una respuesta más convincente que aquella que adjudica la causa de la pandemia simplemente a las aguas contaminadas de un barco venido del Asia. El viento que sopla hacia el oeste (Tahiti) en el Pacífico calienta las aguas oceánicas superficiales en Perú y, a su vez, las aguas frías profundas emergen ricas en nutrientes y fitoplancton para reem-

plazar a las calientes. Es evidente que el cólera despierta cuando se eleva la temperatura del océano lo que explica las grandes distancias entre los lugares donde ha aparecido la enfermedad.

Impacto de las enfermedades y el enfoque del más allá

Entrado el presente siglo, las enfermedades infecciosas como la difteria y la malaria dominaban el panorama de salud en la misma Europa. Años más tarde, gracias a las mejoras en la higiene, estas enfermedades disminuyeron. El gran avance en el control de las mismas lo proporcionó la introducción de los antibióticos entre los años cuarenta y cincuenta.

En la actualidad si se toman entre todas estas enfermedades las más frecuentes, descritas como transmisibles pero ocurrientes principalmente en el trópico y asociadas a la pobreza, encontramos el siguiente panorama:

En términos económicos el impacto de estas enfermedades se mide a través del índice AVISA (Años ajustados de vida saludable perdidos, DALY en inglés) con un valor en dólares norteamericanos. Incluye no sólo los años de vida perdidos debido a la mortalidad, sino

también los años de vida vividos con una reducida calidad de vida debido a la morbilidad o a la incapacidad¹¹.

En países con una economía de mercado estable, las enfermedades infecciosas son responsables de sólo el 10% de AVISA, mientras que en países en desarrollo como los del África subsahariana, lo son en el 71%. El sarampión y la tuberculosis se encontraban en el tope de las 10 primeras enfermedades en pérdida global de AVISA en 1990, a nivel mundial. El tétano, la tosferina, el polio, la hepatitis y la difteria ocupaban los puestos 18, 23, 61, 69 y 96, respectivamente. Las dos causas líderes de pérdida de AVISA son las infecciones respiratorias bajas y las enfermedades

diarréicas. Entre otras enfermedades comprendidas en el 2% o más de pérdida de AVISA se encuentra la malaria.

Las vacunas, así como el suministro de suplementos alimenticios, son los dos grupos de intervención para el control de las enfermedades de más alta eficiencia. Cuatro vacunas tienen un valor entre US\$1 y US\$10 según AVISA, siendo una de las intervenciones con mejor balance costo-efectividad. La vacuna de la hepatitis B se acerca a los US\$10 por AVISA. La vacunación contra la tuberculosis cuesta cerca de US\$7,50 por AVISA, la del tétano US\$10, la del polio US\$12,50 y la del sarampión US\$14.

En condiciones de alta incidencia de tuberculosis, las dos intervenciones, vacuna y quimioterapia adquieren costos similares. En casos de baja incidencia, la quimioterapia es más costo-efectiva¹¹.

La vacunación precisa mantener en muy buenas condiciones programas como el Plan Ampliado de Inmunizaciones, que permite llegar hasta el último niño del último rincón del mundo con las vacunas disponibles. No vale tener vacunas para todas las enfermedades si no se está en capacidad de distribuirlas. Por otra parte, el hecho de estar vacunado no exime al individuo de cumplir las normas preventivas mínimas y de comportamiento con respecto al agua, los

*El vibrio cholerae
causante del
cólera, es un
microorganismo de
larga supervivencia.*

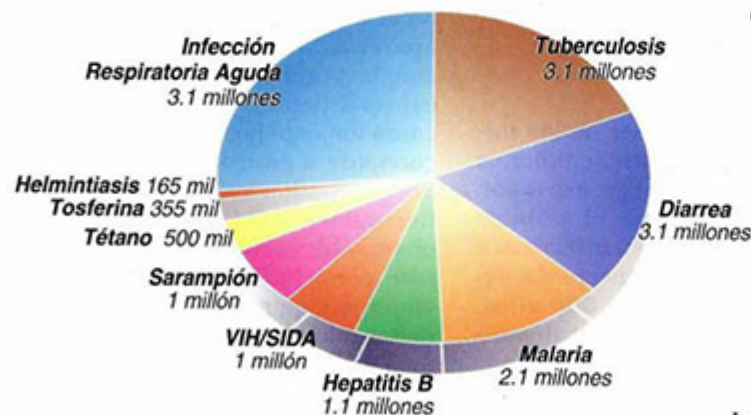


Figura 2. Diez primeras causas de mortalidad mundial por enfermedades transmisibles (1994).



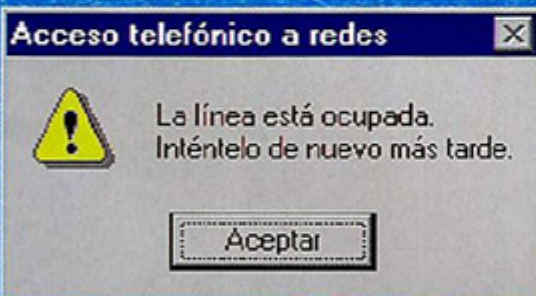
alimentos, las picaduras de insectos y la actividad sexual, entre otros.

Finalmente, más allá de las diferentes terminologías empleadas, puede decirse que dentro del proceso evolutivo del ser humano y de los microorganismos, nuestra supervivencia dependerá de la implementación de las nuevas tecnologías para desarrollar métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento, que permitan luchar contra ese mundo invisible que permanentemente nos acecha desde el más allá. ♦

Nuestra supervivencia dependerá de nuevas tecnologías para diagnóstico, prevención y tratamiento.

Referencias

1. Mahmoud AF: Tropical medicine. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 9: 265-275, 1995.
2. Curling PA: Women's health. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 9:335-51, 1995.
3. Rosenfield A: Population growth, implication and problems. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 5:277-96, 1991.
4. Enarson DA, Grosset J, Mwinga A: The challenge of tuberculosis: statements on global control and prevention: *Lancet* 346:809-19, 1995.
5. Toole MJ: Mass population displacement. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 9:353-65, 1995.
6. Padilla NV: Nuestra Ruanda. *Cambio* 16; Mayo 12:16-7, 1997.
7. Krogstad DJ: Malaria as a reemerging disease: *Epidemiol. Rev.*;18:77-89, 1996.
8. Colwell RR: Global climate and infectious disease: The Cholera Paradigm. *Science* 274:2025-31, 1996.
9. Emerging Infectious Diseases: Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin World Health Organization* 72: 845-50, 1994.
10. Pace NR: A Molecular View of microbial diversity and the biosphere. *Science* 276:734-40, 1997
11. Mahmoud AF: Tropical medicine. *Infect Dis Clin North Am.* 9:265-75, 1995.



- Asistencia personalizada 24 horas al día, todos los días.
- Las tarifas más económicas del mercado.
- Su conexión a Internet desde 35 ciudades del país
- Acceso sin demora a la red, con veloz salida internacional por fibra óptica.
- Un completo portafolio de servicios complementarios para usted y su empresa (Telecom Mail, Banca en Casa, EDINET, Teleducidad...)

¿Más tarde?

ENTRE de una POR INTERNET-TELECOM

DESDE \$30.000 mensuales más IVA

Gratis

llame ahora y entre ya!

9800 19011

internet.telecom.com.co

INTERNET TELECOM

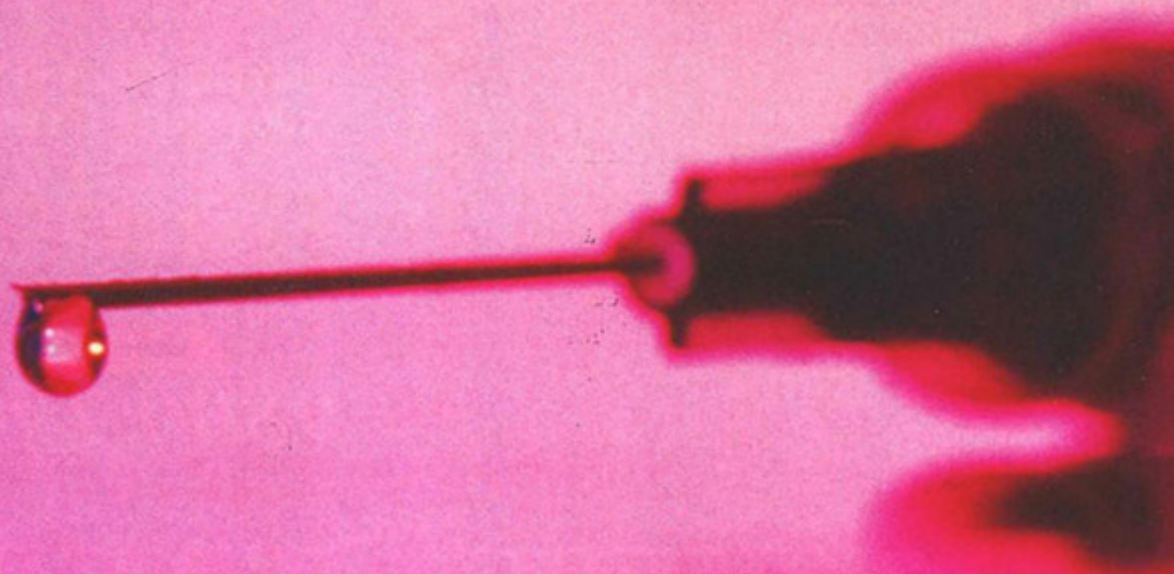
Vicepresidencia de Servicios Telemáticos

¡En larga distancia, el que Sabe... Sabe!

MARQUE ASI: NACIONAL 0 + indicativo de siempre



V *vacunas*
y enfermedades
inmunoprevenibles





Roberto Amador MD
Profesor asociado Universidad Nacional
Instituto de Inmunología
Miembro del Comité Directivo
de INMAL del TDR/OMS
Santafé de Bogotá, Colombia
e-mail: metatr@bacata.usc.unal.edu.co

Introducción



APESAR DE LAS CONDICIONES TAN FAVORABLES descritas para el desarrollo de las enfermedades tropicales e infecciosas en general, existe mucho optimismo para que la humanidad continúe en su batalla contra ellas. Entre las intervenciones más económicas para lograr su control, no sólo en términos de dinero sino también de ahorro en días de incapacidad, se encuentran las vacunas. Cuatro de las vacunas de mayor indicación y uso cuestan entre US\$1 y US\$10 por año ajustado de vida saludable (AVISA)¹. Obviamente, el hecho de estar vacunado no exige al individuo de cumplir las normas preventivas mínimas y de comportamiento con respecto al agua, los alimentos, las picaduras de insectos y la actividad sexual, ni exige a los servicios de salud de disponer de otras medidas de atención primaria en salud, tales como la rehidratación oral y el suministro de suplementos alimenticios.

Las vacunas son indicadas según las circunstancias de los individuos expuestos a las enfermedades, algunas están consideradas de aplicación rutinaria, otras recomendadas según los riesgos temporales y otras exigidas de acuerdo a legislaciones sanitarias².

Las llamadas inmunizaciones de "rutina", son las que incluyen los esquemas oficiales de vacunación y que toda persona deberá aplicarse. Como mínimo, éstas deben ser la del tétano, difteria, tosferina, sarampión, parotiditis, poliomielitis y tuberculosis, añadiendo si hay disponibilidad, las de rubéola, haemophilus, influenza, pneumococcus y hepatitis B. Las vacunas "recomendadas" por el alto riesgo de

exposición durante un viaje dependen de la localización geográfica y de las enfermedades inmunoprevenibles presentes. Suelen ser inmunoglobulina y vacunas para encefalitis japonesa, meningitis meningocócica, rabia, encefalitis y fiebre tifoidea. En el caso del cólera, la vacuna no es de uso general por su baja eficacia y por los efectos adversos que produce, pero puede ser de valor para personas que necesitan vivir en áreas de alta endemicidad³. Las vacunas «exigidas» son las que, según reglamentos de un país, debe aplicarse el viajero como una condición para permitirle la entrada a su territorio durante epidemias. Tal es el caso de la vacuna para la fiebre amarilla en algunos países de Suramérica o África.

Buscando el control o la erradicación de las enfermedades transmisibles, los países bajo las directrices de la Organización Mundial de la Salud tienen previstos los siguientes objetivos dentro de sus programas de vacunación⁴:

- Lograr el mantenimiento de las altas coberturas de las inmunizaciones de rutina a través del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), e introducir a través de éste las nuevas vacunas que se desarrollen.

- Evaluar adecuadamente la eficacia de las vacunas existentes y las nuevas introducidas en el programa.

- Implementar y fortalecer los programas de inmunización contra el virus de la hepatitis B en todos los países del mundo y contra la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa en los países de riesgo.

- Desarrollar vacunas nuevas y mejoradas.

*Entre las intervenciones
más económicas
para lograr su control
se encuentran
las vacunas.*

Desarrollo de las vacunas: pasado y presente

Primeros tiempos

Desde hace muchos años se sabe que al contraer algunas enfermedades virales, los individuos que sobreviven al primer episodio rara vez vuelven a sufrir un segundo. Con base en esta observación se inició el uso de virus vivos, a los que con algún procedimiento se les atenuaba su virulencia, como vacunas biológicas, buscando una inmunidad a largo plazo después de una o dos aplicaciones⁵. No se conocían entonces, los refinados mecanismos moleculares que producían la inmunidad.



Por otra parte, a diferencia de estas enfermedades virales, enfermedades parasitarias como la malaria producían una inmunidad natural parcial, dependiendo de la magnitud y del tiempo de exposición al mosquito infectado con recurrencia clínica muy común, lo que llevó a pensar que desarrollar una vacuna contra enfermedades con este tipo de comportamiento era mucho más complejo.



Figura. Las vacunas se caracterizaron al principio por ser generalmente productos virales o bacterianos inactivados o atenuados.

Las vacunas se caracterizaron al principio por ser generalmente productos virales o bacterianos inactivados, tales como la toxina del tétano o de la difteria, la tifoidea o la rabia, o microorganismos vivos pero atenuados como el de la fiebre amarilla, el polio oral y las nuevas vacunas orales contra la tifoidea.

La erradicación de la viruela, después de las experiencias de Jenner, tomó 200 años de planeación e intenso trabajo de campo con la participación de miles de personas y un costo de US\$100 millones⁶. Cien años antes (1885), Luis Pasteur desarrolló una vacuna atenuada para la rabia, desecando la medula espinal de conejos previamente infectados.

En 1921, Calmette y Guerin, después de 13 años de trabajo, utilizaron por primera vez su nueva vacuna compuesta del Bacilo Calmette -

Guerin (BCG) para prevenir la tuberculosis (TBC) en humanos. Esta vacuna, derivada de muchos países del *Mycobacterium bovis*, microorganismo que produce la enfermedad en las vacas, ha sido usada en más de 100 millones de personas alrededor del mundo y su verdadera efectividad permanece aún en controversia. El aumento de las condiciones sociales y de pobreza poco a poco han venido creando un reservorio de tuberculosis que unido al uso indiscriminado de los medicamentos ha permitido el desarrollo de cepas resistentes. A esto se agrega el colapso de los servicios de salud y el advenimiento de la epidemia de VIH o sida. Dado este nuevo escenario y las limitaciones de la BCG, las ciencias básicas tienen un papel esencial en el desarrollo de nuevas vacunas, tanto para las personas infectadas como para las no infectadas⁷.

En 1925 se introdujo la vacuna de la tosferina. A diferencia de la enfermedad que parece conferir inmunidad a largo plazo, la vacuna confiere sólo una protección relativa y parcial. El número de individuos susceptibles crece día a día, especialmente de jóvenes adultos sin inmunizaciones previas o con deficiente inmunidad posvacunación. Actualmente, se está evaluando una vacuna de tosferina acelular y pronto ingresará al armamentario de las inmunizaciones de rutina⁸.

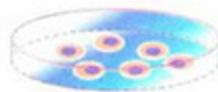
El toxoide tetánico es la mejor vacuna desarrollada hasta nuestros días. Tiene una protección del 100% a largo plazo y efectos colaterales mínimos.

En 1949, John Enders desarrolló el cultivo de tejidos para propagar el virus del polio, marcando un hito para el desarrollo de nuevas vacunas virales. Después de 40 años de uso de la vacuna de polio se ha podido declarar eliminada la enfermedad del hemisferio occidental y se espera que así sea dentro de poco en todo el mundo.

A los 10 años del desarrollo de la tecnología anterior, las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola, todas ellas de origen viral, comenzaron a ser utilizadas. En el caso de la vacuna contra el sarampión se han venido encontrando algunas limitaciones en niños menores de un año, en relación con su costo-efectividad.

Últimos tiempos

En 1980 se introdujo la vacuna conjugada para el *Haemophilus influenzae* tipo B patógeno común entre los niños menores de 2 años. A esta edad y de forma natural, los niños son capaces de desarrollar inmunidad contra un



MICROBIO CAUSANTE DE LA ENFERMEDAD

ADN RECOMBINANTE



ADN

AISLA EL GEN PARA UNA PROTEÍNA DETERMINADA



polisacáridos, la bioquímica analítica, la purificación macromolecular, la virología, la bacteriología, la parasitología, la serología y la inmunología.

Nuevas vacunas producidas por tecnologías tradicionales o novedosas se encuentran en varios estadios de desarrollo. Ejemplos de enfermedades candidatas a vacunas promisorias son las producidas por las bacterias *Vibrio cholera*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Shigella*, meningococo, streptococo como

antígeno de la bacteria, un polisacárido proveniente de su cápsula. Al conjugar este antígeno con una proteína fue posible crear una vacuna utilizable en los niños susceptibles menores de 2 años. Este avance facilitó el desarrollo de vacunas contra el meningococo o el pneumococo, ya que su inmunogenicidad depende también de los anticuerpos contra los polisacáridos de la cápsula.

La vacuna contra la hepatitis B fue, por esa época, desarrollada por Blumberg a partir de plasma que contuviera el antígeno. Diez años después, se produjo una nueva vacuna mediante ingeniería genética con técnica de ADN recombinante.

Las últimas dos décadas han sido testigos de una explosión de técnicas para el desarrollo de vacunas, gracias al rápido avance del conocimiento en muchos campos como el de la biología molecular, la tecnología del ADN recombinante, la bioquímica de proteínas y

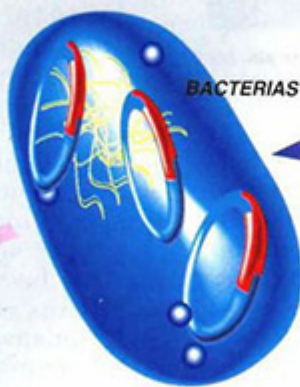


INSERTA EN UN PLÁSMIDO



conjugados del grupo B, pneumococo, y por algunos virus tales como el virus respiratorio sincitial, rotavirus, *Herpes simplex*, parainfluenza B y varicela zoster. La última viene siendo utilizada en el Japón desde hace 15 años y podría convertirse en la primera vacuna viral licenciada de ADN⁶.

Existen varios estudios con vacunas potenciales contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y vacunas efectivas contra la hepatitis A y B. Desafortunadamente, contra hepatitis C, D y E todavía están muy lejanas.



BACTERIAS

PURIFICA LA PROTEÍNA



Figura. Desarrollo de las vacunas mediante la tecnología del ADN recombinante.

Enseñanzas de una vacuna antiviral y una antiparasitaria

Modelo viral: fiebre amarilla

Como se dijo anteriormente, las vacunas antivirales han sido extremadamente efectivas lográndose una virtual erradicación de las enfermedades que previenen. Este éxito se debe en gran parte a que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes, como es el caso de la



fiebre amarilla, aunque algunos virus capaces de evadir la respuesta inmune de anticuerpos requieran de un mecanismo complementario como el de la inmunidad celular^{9,10,11}.

Los virus pueden evolucionar mucho más rápido que las células del hospedero. Por lo tanto, la relación microorganismo-parásito-hospedero es determinada por las necesidades evolutivas del virus para su supervivencia. Afortunadamente para nosotros, esta relación entra en un equilibrio que permite la transmisión óptima del virus sin que se desaparezca la población hospedera, necesaria para su supervivencia.

Si un virus infecta ocasionalmente al humano y normalmente sobrevive en otras especies diferentes, el parasitismo balanceado se altera. Estos virus, capaces de replicarse en hospederos alternativos, no necesitan la capacidad de desarrollar variación para evitar la eliminación por el sistema inmune, aunque tienen que producir una viremia suficientemente alta a través de la infección para lograr transmitirse. Así ocurre, por ejemplo, con el virus de la fiebre amarilla. Este virus depende de su ciclo selvático, de la transmisión por la picadura del mosquito y su replicación dentro de él. Ya que el virus de la fiebre amarilla requiere de una fase sistémica para causar patología y es poco variable -no cambia las glicoproteínas de su superficie- fácilmente puede ser neutralizado por los anticuerpos en un proceso de inmunidad de características duraderas.

La experiencia satisfactoria con la vacuna de la fiebre amarilla, resultante de la poca variabilidad del virus, podría servir para desarrollar otras, ya sea de tipo atenuado, muerto o por recombinante para muchas de las enfermedades transmitidas por vectores como el dengue hemorrágico. El problema es esencialmente económico, dada la concepción de que las enfermedades que afectan comunidades relativamente pequeñas y de forma esporádica, no ameritan el desarrollo de una vacuna específica. Posiblemente esta percepción cambie cuando se desarrollen las nuevas estrategias de vacunas multicomponentes.

La eficacia de una vacuna puede, entonces, depender del proceso patogénico mismo. Los

microorganismos que causan patología severa en el sitio de entrada, como la piel o las mucosas, a diferencia de lo que vimos con la fiebre amarilla, son los más difíciles de contrarrestar mediante vacunas, ya que se hace necesario mantener un nivel alto de anticuerpos neutralizantes locales. Muchos de los virus para los cuales tenemos vacunas efectivas, como el polio o el sarampión, infectan al ser humano vía mucosas pero causan poco problema si los anticuerpos preexistentes previenen la diseminación sistémica, no ocurriendo el compromiso de otros órganos como el sistema nervioso.

Modelo parasitario: malaria

Una vacuna contra la malaria podría no ser suficiente para lograr la erradicación de la enfermedad, pero sí para cambiar los patrones de infección y enfermedad y consecuentemente, los niveles de mortalidad y morbilidad. Una vacuna ideal con un 100% de eficacia, debería acabar con los esporozoitos (la forma del parásito inyectada por el mosquito), y/o destruir los merozoitos (la que adopta el parásito al infectar los glóbulos rojos), para prevenir todas las infecciones clínicas y el desarrollo de gametocitos (formas quísticas que son colectadas por el mosquito para infectar a una nueva víctima) y lograr mediante una buena cobertura de la población parar la transmisión. De acuerdo con estos diferentes momentos de acción, las vacunas serán pre-eritrocíticas, eritrocíticas y bloqueadoras de la transmisión, respectivamente.

El proceso no es simple, ya que el efecto de la inmunidad no sólo dependerá de la forma en que se encuentre el parásito, sino también de la inmunidad preexistente en el individuo. Reducir las densidades parasitarias mediante una vacuna podría reducir esta inmunidad natural y cambiar el sistema de transmisión a un régimen más estable, el cual podría reducir la probabilidad de erradicación.

La inmunidad natural es adquirida después de años de exposición al parásito y de muchos episodios de la enfermedad. Es un proceso continuo dependiente de muchos factores. La tasa de transmisión es uno de los más importantes. Al sobrepasar un nivel o umbral de picaduras infectantes al final de la niñez, se desarrolla un tipo de inmunidad que disminuye la sintomatología clínica y luego aparece la inmunidad antiparasitaria, expresada por una disminución de las densidades parasitarias. En áreas de baja endemicidad este proceso es más lento y generalmente poco

La inmunidad natural es adquirida después de años de exposición al parásito y de muchos episodios de la enfermedad.

eficaz. Se podría decir que los individuos, dependiendo de su edad y de la transmisión, tendrán niveles definidos de inmunidad protectora o de susceptibilidad a la infección o a la enfermedad clínica¹².

El parásito interfiere también en el desarrollo de la inmunidad, mediante complejos mecanismos moleculares, buscando la obvia ventaja de evitar la respuesta inmune de su hospedero e impedir su eliminación. La diversidad antigénica puede producir y a su vez regular los anticuerpos antiparasitarios.

En los últimos veinticinco años, se han hecho grandes contribuciones en el desarrollo de vacunas contra la malaria. La Organización Mundial de la Salud ha dividido este tiempo en seis eras¹³:

1 Momento en el cual se demuestra que la inoculación de esporozoitos irradiados puede ofrecer protección completa contra la infección.

2 Se aclara el concepto de la imposibilidad de desarrollar vacunas a partir del parásito completo, por dificultades de cultivo en gran escala.

3 Se establecen componentes del esporozoito capaces de estimular anticuerpos protectores en animales.

4 Un momento de desilusión por los resultados limitados con una vacuna basada en

componentes esporozoíticos en nueve voluntarios humanos.

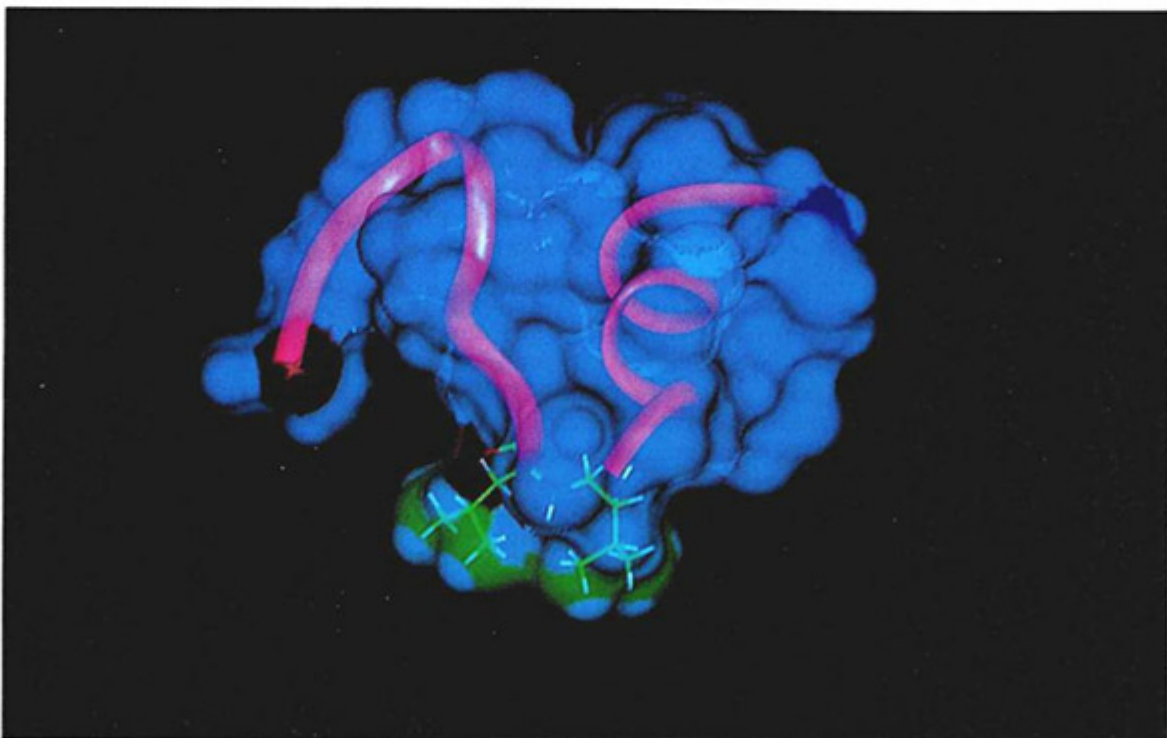
5 El invento de la vacuna SPf66, por parte del médico colombiano Manuel Elkin Patarroyo. La primera generación de una vacuna sintética adsorbida en hidróxido de aluminio fue segura y efectiva entre el 30 y el 60% en la prevención de la enfermedad. Estudios controlados redujeron el escepticismo. Un estudio llevado a cabo por otro grupo con una preparación de SPf66, producida en los Estados Unidos, demostró no ser protectora. Este producto se diferenciaba del producido en Colombia por la cantidad de hidróxido de aluminio utilizado y por la proporción polímero / monómero, condición importante para su capacidad inmunogénica.

6 La sexta era, que estamos viviendo ahora, tiene que ver con un mayor conocimiento del impacto de SPf66, con el mejoramiento de esta vacuna, con la evaluación de nuevos adyuvantes y con el florecimiento de nuevas moléculas gracias a diferentes grupos de investigación.

Basados en la experiencia con la primera generación de vacuna sintética contra la malaria, se estableció lo siguiente acerca de SPf66^{14,15}:

- La síntesis química es eficiente, reproducible y un método económico para producir vacunas.
- La vacuna sintetizada químicamente es segura e inmunogénica en más de 30.000 per-

Figura.
Estructura tridimensional del pseudopéptido Pse-437, el cual estabiliza estados transientes del péptido 1513 de la proteína MSP-1, empleada por el *Plasmodium Falciparum* para invadir los glóbulos rojos humanos (Instituto de Inmunología, Hospital San Juan de Dios, Bogotá, Colombia).





sonas de diferentes grupos étnicos y regiones geográficas.

- Un meta-análisis de los seis estudios con SPf66 demostró que las personas que recibieron la vacuna contra *P. falciparum*, SPf66, experimentaron una significativa reducción de los episodios de malaria clínica, durante el periodo de seguimiento después de la vacunación. La eficacia estimada de la vacuna en la reducción de la incidencia del primer episodio de malaria clínica fue del 23%.
- Es importante que toda vacuna contra la malaria contenga un componente esporozoítico. Esto es particularmente importante en el caso de ciertos sectores de la población, como mujeres embarazadas, viajeros de zonas no endémicas y fuerzas militares.
- Es de vital importancia definir la respuesta inmune humoral inducida por la vacuna en niños menores de un año. La realización del estudio en este grupo de edad está siendo practicado en asociación con el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en niños de Tanzania (África) y será finalizado en el año 2000.
- Se requiere un esfuerzo de coordinación con el fin de poder evaluar el uso potencial de la vacuna en diferentes partes del mundo. Hay muchas variables que tienen que ver con el vector, el parásito y la carga genética del vacunado. Es de esperarse que después de la inmunización con la vacuna SPf66, en ciertas poblaciones aparezcan individuos con ciertas características genéticas, que determinen una baja respuesta a la vacuna.

El desarrollo de la vacuna SPf66 ha tomado diez años aproximadamente, desde el diseño de la molécula hasta los estudios de campo, y entre 3 y 4 años adicionales para determinar en el año 1999 su impacto en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en África.

Paralelamente, durante el desarrollo de SPf66, otros grupos han estudiado la proteína expresada en la superficie externa del esporozoito denominada CS. Con esta proteína, se han analizado diferentes porciones preparadas con ingeniería genética por recombinantes y por síntesis de péptidos. Los estudios acerca de esta molécula no habían sido satisfactorios hasta ahora, cuando se incluyeron nuevos adyuvantes.

Cómo mejorar las vacunas

Desde siempre se ha pensado en la erradicación de las enfermedades, aunque el control sin erradicación ofrece la posibilidad de alcanzar una coexistencia "pacífica" entre el hospedero y

el microorganismo. Dentro del propósito de la erradicación o del control existe una necesidad permanente de mejorar las vacunas para el hombre y los animales. Persisten problemas por resolver, como el debido a una inmunogenicidad pobre, o como en el caso de las enfermedades causadas por parásitos eucariotes, la dificultad para la preparación de las vacunas en cantidades suficientes mediante las técnicas tradicionales. Sería impráctico preparar grandes cantidades de material de parásitos para una inmunización masiva, por lo tanto, el desarrollo de vacunas deberá tomar otro camino, como es el de la síntesis química de antígenos definidos, su preparación por la tecnología de ADN recombinante, el uso de nuevos adyuvantes de tipo inmunomodulador con capacidad de presentadores o la inmunización genética.

Vacunas de péptidos sintéticos

La producción de vacunas mediante péptidos sintéticos es de una gran plasticidad, ya que permite analizar los fragmentos de las proteínas del microorganismo que son importantes en el reconocimiento de éste por las células del hospedero, para escoger los más apropiados y, a su vez, hacer sustituciones de aminoácidos para cambiar su capacidad de estimular el sistema inmune (péptidos análogos).

Tecnología por ADN recombinante

Una gran variedad de vectores virales, basados en ADN, retrovirus y ARN han sido usados para construir antígenos biológicamente importantes en humanos y animales. Se han considerado también varios sistemas de distribución dentro del organismo para los antígenos, tales como micropartículas, liposomas o vectores vivos atenuados. El virus de la Vaccinia fue el primer vector viral vivo empleado, luego fue la Yersinia, para distribuir subunidades de enterotoxinas de *E. Coliy V. cholerae*. Los transportadores bacterianos más usados han sido la BCG y la salmonela viva atenuada.

En el caso del esquistosoma se ha descrito un antígeno recombinante capaz de inducir infertilidad en el microorganismo.

Inmunización genética

Otro método que se ha utilizado en el desarrollo de vacunas es el de la inoculación del plásmido de ADN desnudo de ARN en las células musculares, o miocitos, capaz de expresar

La identificación de los factores de virulencia es necesaria para el desarrollo de nuevas vacunas.

el gene funcional del antígeno respectivo¹⁶. Potencialmente ofrece los beneficios de los vectores vivos recombinantes sin el riesgo asociado y sus restricciones.

Las vacunas ADN se caracterizan por inducir inmunidad, tanto celular como humoral. Generalmente, esta capacidad inmunomoduladora es parcial en otros métodos. Ambos tipos de inmunidad se han logrado con vacunas virales vivas atenuadas o con vectores recombinantes por ejemplo, vaccinia, adenovirus,

más que con organismos muertos o vacunas de subunidades recombinantes los cuales producen una respuesta de predominio humoral.

Uso de adyuvantes

Actualmente, se están desarrollando nuevos adyuvantes para facilitar y mejorar la respuesta inmune a través de diferentes funciones: la presentación física del antígeno dentro de una estructura multimérica organizada, la liberación lenta del antígeno, la atracción de células presentadoras apropiadas, el transporte a los órganos linfoides o la inmunomodulación apropiada¹⁷.



Diseño de medicamentos o vacunas

Enfermedades para las cuales no existen vacunas pueden llegar a eliminarse a través de estrategias medicamentosas globales, insecticidas o control de bancos de sangre (TDR).

Esto quiere decir que los medicamentos ocupan también un lugar muy importante. El diseño de medicamentos con la ayuda de las computadoras es una alternativa importante que también se utiliza en el diseño de vacunas sintéticas, creando moléculas que asuman ciertas tareas, como bloquear un sitio activo. Se trata de un enfoque evolutivo, basado en la selección secuencial no natural o la creación de nuevas moléculas con las características biológicas deseadas¹⁸.

La terapia génica con oligonucleótidos, *antisense* o "de sentido contrario" que inhiben los genes vitales para la supervivencia de los microorganismos, es una alternativa para esta nueva era en la terapia medicamentosa. Algunos grupos están realizando estudios de fase I de vacunas de VIH, usando esta metodología. Otras enfermedades, ya sean virales, o causadas por *Trypanosoma brucei* y *Plasmodium falciparum* son candidatas para la inhibición del crecimiento por drogas *antisense*, según resultados de ensayos *in vitro*¹⁹.

Conclusiones

El estudio del genoma de los microorganismos permitirá entender cómo interactúan los genes individuales para crear el complejo mundo de la especialización microbiana y establecer una íntima relación con nosotros y toda la vida del planeta.

La integración de la genética, la fisiología y la inmunología es necesaria para entender la patogénesis de las enfermedades. La identificación de los factores de virulencia es necesaria para el desarrollo de nuevas vacunas.

Cepas vivas atenuadas o antígenos heterólogos clonados, obtenidos mediante mutación y factores determinantes de la virulencia, especialmente las toxinas, podrán ser usadas como componentes de vacunas. Además se podrá estimular el sistema inmune, mediante estrategias desarrolladas a partir del conocimiento del órgano "blanco" de la infección.

A pesar de estos nuevos desarrollos persiste cierta incertidumbre. Generalmente, el diagnóstico y la conciencia de los problemas de salud toman diez años y el tiempo necesario para implementar las

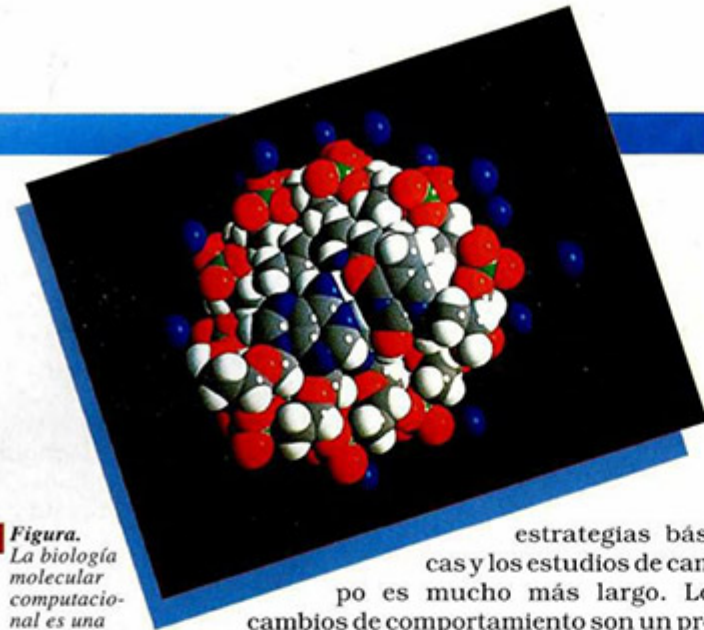


Figura.
La biología molecular computacional es una herramienta para el diseño de nuevos medicamentos y vacunas.

estrategias básicas y los estudios de campo es mucho más largo. Los cambios de comportamiento son un proceso de generaciones. El control de las enfermedades no depende sólo de la disponibilidad de vacunas, sino de los altos costos de producción a gran escala y especialmente de los sistemas de distribución. Una compañía deberá pensar no sólo en el número de individuos que necesita la vacuna en diez años sino en su capacidad adquisitiva²⁰. La recuperación de la inversión y los compromisos académicos con las compañías de drogas donantes son aspectos a tener en cuenta²¹.

Las intervenciones aisladas no curarán enfermedades con patogénesis complejas y serán necesarias otras estrategias que multipliquen su efecto, como educación, uso de toldillo, limpieza. Además, se requerirán poblaciones muy grandes e intenso trabajo en equipo para determinar la eficacia y efectividad de nuevas vacunas, en compromiso mancomunado y sostenido entre los científicos, el gobierno, la industria y la comunidad. Colombia ha sido modelo en este trabajo.

Es necesario aplicar el avance de la tecnología no solamente en la prevención o el tratamiento, sino también en el fortalecimiento de nuestras capacidades de diagnóstico. La pregunta que nos hacemos es si todo esto podrá implementarse en los países en desarrollo. En la reunión mundial sobre desarrollo social de 1996 se definió la necesidad de producir US\$30-40 billones adicionales necesarios para proveer servicios sociales básicos para los países en desarrollo para el año 2015. Estos servicios incluirán servicios de salud básicos y planificación familiar.

Puesto que las enfermedades tropicales están en todas partes no sólo en el trópico, un enfoque global para combatir la vulnerabilidad global debe ser objetivo de todos. ♦

Referencias

1. **Mahmoud AF M:** Tropical medicine. *Infect Dis Clin North Am* 9:265-75, 1995.
2. **Jong ECM:** Immunizations for international travelers *Med. Clin. North. Am.* 76:1277-93, 1992.
3. **Hill DRM:** Immunizations infect. *Dis. Clin. North. Am.* 6:291-311, 1992.
4. **Dittmann S, Kaufmann Stefan, editors:** Concepts in vaccine development. New York: Kaufmann Stefan; 1.3, Future immunization strategies-considerations from the public health view. p. 71-87, 1996.
5. **Ada G:** Strategies for exploiting the immune system in the design of vaccines. *Molecular Immunology* 28:225-30, 1997.
6. **Grossman M:** Immunization: *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 9:325-33, 1995.
7. **Klein DLH, Kaufmann Stefan, editors:** Concepts in vaccine development. New York: Kaufmann Stefan; 4, The New Pertussis: Vaccines. p. 89-110, 1996.
8. **Morein B KL, Cox J:** Modern adjuvants: Functional aspects. Concepts in vaccine development. Stefan H.E. Kaufmann, editors. Berlin, New York: p. 243-59, 1996.
9. **Jong ECM:** Immunizations for Internacional Travelers: *Med. Clin. North. Am.* 76 : 1277-93, 1992.
10. **Hill DRM:** Immunizations. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 6: 291-311, 1992
11. **Woodland D L, Doherty CG, Peter C:** Kaufmann Stefan H.E, editors. Concepts in vaccine development. Berlin New York; 2.2, Viral immunity and vaccine strategies. p. 141-60, 1996.
12. **Dobson M:** Vaccine, malaria, and a host of resistance *BMJ.* 313: 67-8, 1996.
13. **UNDP, World Bank, WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases:** Tropical Disease Research : Progress 1975-94: Highlights 1993-94 : Twelfth Programme Report of the UNDP / World Bank / WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Disease (TDR). Geneva: WHO; 1995.
14. **Graves P:** Human malaria vaccines. [Unpublished] 1996.
15. **Havard J:** World Summit on Social Development. *Lancet* ; 345 : 335-61, 1995.
16. **Shiver UJ, Donnelly J; Kaufmann Stefan H.E. Editors:** Concepts in vaccine development. Berlin New York: Kaufmann; 3.7, Naked DNA vaccination. p. 423-33, 1996.
17. **Berkelman RLHJ:** The conquest of infectious diseases: ¿Who Are We Kidding ?[editorial]: *Ann Intern Med*; 119:426-8, 1993.
18. **Amador R, Aponte JJ, Patarroyo ME; Stephen L. Hoffman, editors:** Concepts in vaccine development. New York Washington: Stephen L Hoffman. 9, Development and field testing of the synthetic SPf66 malaria vaccine. p. 229-44, 1996.
19. **Hoth DF, Bolognesi CL, Vermund SH:** NIH Conference. HIV Vaccine Development: A Progress Report: *Ann. Intern. Med.* 12: 603-11, 1994.
20. **Ma DT:** Antisense oligonucleotide Therapies: ¿Are they the magic bullets? *Ann. Intern. Med.* 120:161-3, 1994.
21. **Beaudry JG:** Directed evolution of an RNA enzyme: *Science*; 257:635-41, 1992.

PREMIO NACIONAL AL MERITO CIENTIFICO

1 9 9 8



PORQUE EL ESFUERZO SI SE PREMIA



ASOCIACION COLOMBIANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA
A.C.A.C.

CON EL AUSPICIO DE



Granahorrar
CORPORACIÓN GRANCOLOMBIANA DE AHORRO Y VIVIENDA

MAYORES INFORMES

A.C.A.C. Carrera 50 No. 27-70 Edificio Camilo Torres Bloque C Módulo 3. A.A. 92581 Santa Fe de Bogotá, D.C. Colombia
Tels.: 221 92 81 - 221 73 48 - 221 33 13 - 221 67 69 Fax: 221 69 50 e-mail: nehoyos@colomsat.net.co

ESPECIFICACIONES PARA LA PUBLICACION DE ARTICULOS

REVISTA
Innovación
y **Ciencia**

■ TEMAS

Ciencias naturales y sociales, tecnología, política científica y tecnológica.

■ LENGUAJE

- Claro, ágil y de fácil comprensión para el lector no especializado. Es importante que el título sea atractivo además de significativo.
- Los términos técnicos deben ir seguidos de una definición sencilla en paréntesis o entre comas; ejemplo: "...en general se registra taquipnea (respiración rápida), cianosis (coloración azulosa de mucosas y partes más claras de piel)...".
- Cuando se incluyan siglas o símbolos, la primera mención debe decodificarse; ejemplo: "En medicina humana se ha acuñado la expresión ARDS (del inglés: Adult Respiratory Distress Syndrome)".
- No deben usarse abreviaturas y expresiones matemáticas sólo si son estrictamente necesarias.

■ EXTENSION

Máximo 10 páginas, tamaño carta (21.5 x 27.5 cm), a doble espacio (excluyendo ilustraciones y cuadros).

■ FORMATO

Texto impreso y copia en diskette, indicando el software empleado.

■ MATERIAL GRAFICO

Es importante anexar el mayor número posible de ilustraciones, fotografías y diapositivas, acompañadas de notas explicativas y sugerencias para su ubicación en el texto.

El material será devuelto al autor una vez publicada la revista (favor marcarlo en la parte posterior).

■ REFERENCIAS

Para las referencias se usarán las siguientes normas:

1. Artículo de revista científica:

Lee, M.R.; Ho D.D.; Gurney, M.E. Functional interaction and partial homology between human immunodeficiency virus and neuroleukin. *Science* 237: 1047 - 1051; 1987.

2. Artículo de libro:

Day, R. A. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1990.

■ RESUMEN

Descripción breve (5 oraciones cortas) del tópico central del artículo, para su inclusión en el índice de la revista.

■ IDENTIFICACION DEL AUTOR

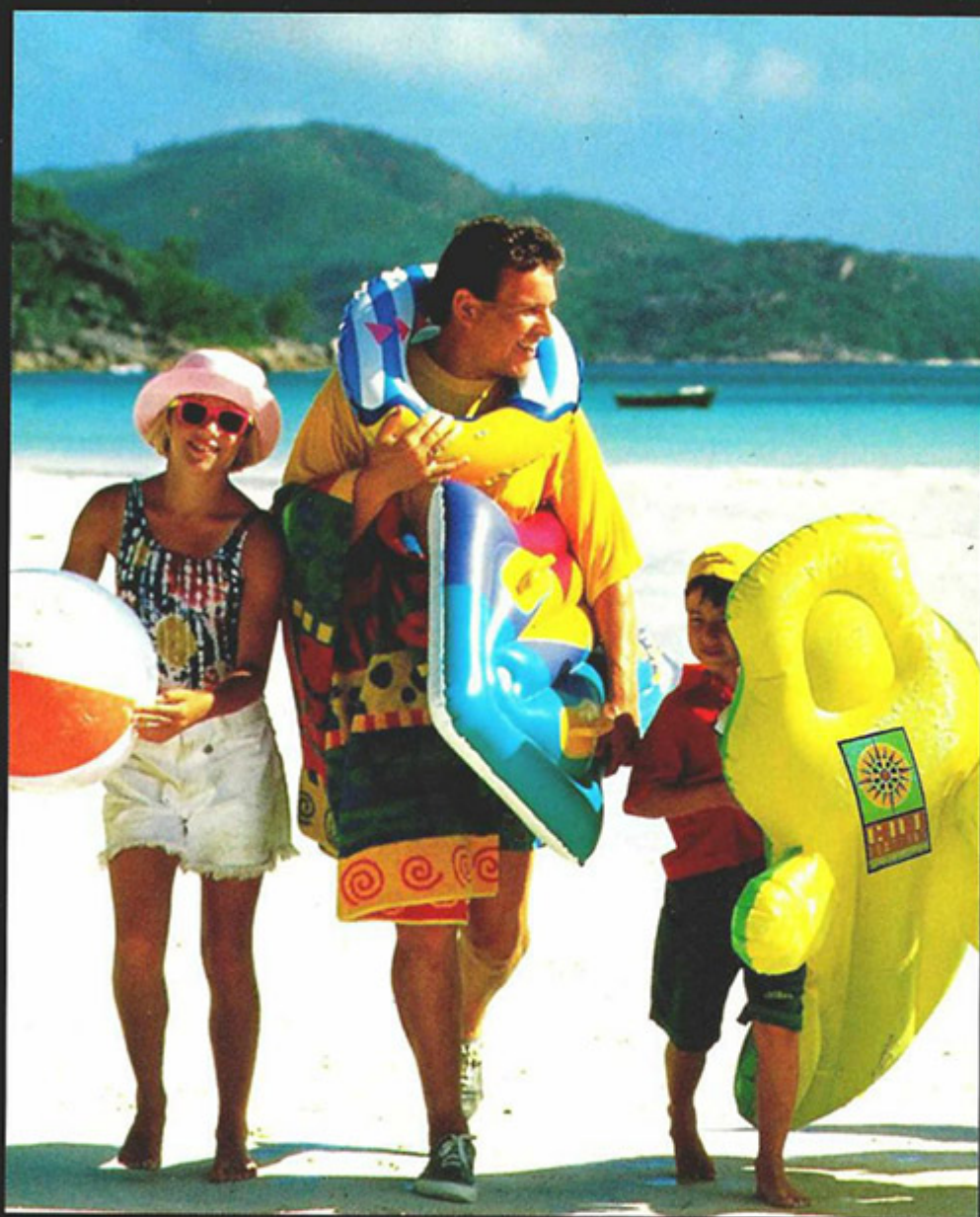
- Nombre
- Títulos
- Cargo actual

■ RESTRICCIONES

No serán aceptados para publicación:

- artículos con un enfoque muy especializado y/o temas de interés exclusivamente local
- artículos ya publicados
- informes de progreso de investigaciones en curso
- artículos escritos con el esquema usado para trabajos científicos
- material gráfico tomado de libros o revistas

El único CDT con RENTABILIDAD Y MAR INCLUIDO.



Diviértase con los delfines o váyase de compras en Isla Margarita. Viva una deliciosa aventura en Puerto La Cruz o en Cartagena con sólo abrir su CDT Destinos.

El único CDT que le ofrece una excelente rentabilidad y le entrega una semana de alojamiento en Isla Margarita, Puerto La Cruz o Cartagena para usted y 5 personas más.

Esta semana usted la pasa en acogedores hoteles con áreas de recreación, piscinas, restaurantes, zonas deportivas y mucho más.

Haga maletas. Venga por su CDT y váyase de vacaciones mientras su dinero produce.



CDT
DESTINOS
GRANAHORRAR



Granahorrar
CORPORACIÓN GRANCOLOMBIANA DE AHORRO Y VIVIENDA
Usted nos tiene a nosotros

de verdad