

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



VOLUMEN 14 Nº 2
MAYO-AGOSTO 2004

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Leishmaniasis

ARTÍCULO ORIGINAL

- Pénfigo foliáceo endémico y pénfigo vulgar en pacientes de edad pediátrica en Ucayali
- Esporotricosis cutánea en niños en un Hospital Regional del Perú
- Leishmaniasis en el Hospital Militar Central: Estudio clínico epidemiológico

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Verruga peruana
- Enfermedades por artrópodos. Parte I: Loxoscelismo cutáneo y cutáneo-visceral en el Perú

COMUNICACIONES BREVES

- Verruga peruana
- Lepra indeterminada

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

EDITORIAL

El trópico no puede ser considerado estáticamente como un territorio entre dos paralelos geográficos, sino el intercambio dinámico entre el clima y la geografía, lo que desencadena fenómenos atmosféricos particulares como lluvias, humedad, altas temperaturas, lo que a su vez favorece el desarrollo de una gran variedad de especies vegetales y animales que son reservorios y vectores de enfermedades. En este ambiente habita una población pobre, desnutrida e ignorante, presa fácil de las enfermedades propias o más frecuentes en estas áreas a las que conocemos como enfermedades tropicales.

Las enfermedades tropicales son un grupo de patologías en las cuales el ambiente propio de estas regiones influye en las características de las mismas, a pesar de que hay algunas que son cosmopolitas, pero que cuando se presentan en las zonas tropicales adquieren algunas particularidades especiales, como la lepra o el pénfigo foliáceo; sin embargo, hay otras enfermedades que son predominantes en estas zonas como la leishmaniasis y, por último, hay enfermedades exclusivas de áreas tropicales como la paracoccidiodomicosis.

Nuestro conocimiento de las enfermedades infectocontagiosas no debe circunscribirse al diagnóstico y tratamiento, se debe, también, establecer con claridad el mecanismo de transmisión en nuestra comunidad y comunicarlo a la población para lograr su colaboración en su control y erradicación, con mayor razón si se presentan con rasgos epidémicos o endémicos. Para su control se debe realizar cuantificaciones, análisis de impacto, investigación de vectores y hospederos, utilizando la más avanzada tecnología.

La medicina tropical se está renovando; el desplazamiento humano, las migraciones, la globalización con desarrollo económico asimétrico, la aparición de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes en un territorio inestable da lugar a grandes problemas de salud pública con alta prevalencia e incidencia de enfermedades casi erradicadas en el pasado y la aparición de otras.

Nuestro país, por estar situado en esta zona tropical y por ende afectado por estas enfermedades infectocontagiosas, ha mantenido siempre el interés de su comunidad médica en esta problemática, que se evidencia desde el sacrificio de Daniel Alcides Carrión al estudiar la verruga peruana, a la que se han sumado ilustres médicos tropicalistas como Alberto Barton, Oswaldo Herculles, Hugo Pesce y Manuel Cuadra, entre otros, quienes con su esforzada labor han colaborado para profundizar nuestro conocimiento de estas patologías.

En esa ruta la Sociedad Peruana de Dermatología, por intermedio de nuestra Revista, tiene el propósito de contribuir a la difusión de trabajos originales importantes, casos clínicos relevantes, actualización en diagnósticos y tratamientos de enfermedades tropicales propias de nuestro país y que presentan manifestaciones dermatológicas importantes.

El advenimiento del VIH-sida y los tratamientos inmunosupresores han permitido el resurgimiento de infecciones que anteriormente estaban casi controladas, inclusive con formas atípicas, que expresan una inmunidad deficitaria, como, por ejemplo, en la tuberculosis cutánea, una de sus formas más insólitas.

Cerca de la mitad de los receptores de trasplantes renales en países tropicales desarrollan serias infecciones y 20 a 40% de estos pacientes sucumben por estas infecciones, muchas de ellas endémicas en esta región. La tuberculosis se observa en 10 a 15% de receptores de trasplantes. Las manifestaciones proteiformes de las infecciones oportunistas y la carencia de pruebas diagnósticas adecuadas muchas veces demora el diagnóstico y la instauración del tratamiento.

Es claro que una enfermedad infecciosa de larga data es una importante causa de morbilidad y mortalidad en poblaciones que habitan en los trópicos. La exposición a muchos agentes infecciosos, por una multiplicidad de rutas es importante, pero la deficiencia nutricional subyacente juega un rol importante al aumentar la severidad de la enfermedad cuando



ocurre la infección. Se han realizado estudios en los cuales se ha vinculado la estación del año al momento del nacimiento, si es húmeda o seca, lo que dará peor o mejor inmunidad respectivamente, al parecer por las infecciones que sufre la madre durante el embarazo, que es mayor en las estaciones húmedas.

El avance tecnológico, la superación de los medios de transporte, el despegue de las comunicaciones, la internet, con el consecuente aumento de la cobertura de atención en salud, debería ser un limitante para la presentación de casos extremadamente avanzados de enfermedades prevenibles o por lo menos detectables tempranamente. Sin embargo, aún vemos lepras lepromatosas mutilantes, esporotricosis avanza-

das, oncocercosis extensas, larvas migrans de curso tórpido, leishmaniasis mucocutánea incapacitante, amebiasis de vida libre con curso mortal, lo que trasunta que a pesar de todo el avance que hemos tenido aún hay mucho que hacer por la salud en nuestro país.

Hay un amplio reconocimiento que las soluciones a los problemas de salud pública no son puramente técnicas, sino tienen implicancias sociales, con cambios políticos a todo nivel, desde el hogar, la comunidad, el país y el mundo, con la adaptación de enfoques antropológicos. Se debe capturar la dinámica de la transmisión de la enfermedad y el control reflexivo dentro de la comunidad, vía la participación directa.

Dr. José Hermoza-Rodríguez

LEISHMANIASIS

Leishmaniasis

Dres. Leonardo Sánchez-Saldaña¹, Eliana Sáenz-Anduaga², Julia Pancorbo-Mendoza³, Robert Zegarra-Del-Carpio³, Norma Garcés-Velasco³, Alberto Regis-Roggero³

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas, producidas por diferentes especies de protozoarios hemoflagelados del género *Leishmania*. La enfermedad es transmitida por insectos dípteros hematófagos, que corresponden a diferentes especies de flebotomos o lutzomyias, y el reservorio son animales vertebrados. Estas enfermedades se caracterizan por comprometer la piel, mucosas y vísceras, según la especie de leishmania y la respuesta inmune del huésped. Son enfermedades crónicas de patogenicidad baja y morbilidad relativa⁽¹⁻³⁾.

La leishmaniasis es una enfermedad de prevalencia alta en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo, tales como el este y sureste de Asia, Oriente Medio, norte y este de África, el sur de Europa (cuenca del Mediterráneo) y América Central y Sudamérica⁽⁴⁾. Es endémica en 88 países en áreas tropicales, 72 de los cuales están en vías de desarrollo. Descrita en 24 países de América, extendiéndose desde el sur de Estados Unidos (Texas) hasta el norte de Argentina^(3,5). Se estima que la leishmaniasis afecta a 12 millones de personas en el mundo, con 1,5 a 2 millones de nuevos casos cada año⁽⁶⁾. Existen 350 millones de personas expuestas al riesgo de infección⁽⁴⁾. La distribución geográfica de la leishmaniasis está limitada por la distribución del vector. El número de casos de leishmaniasis está aumentando debido principalmente a los cambios del medio ambiente generados por el hombre, lo que aumenta la exposición humana al vector⁽⁴⁾.

En el Perú, la leishmaniasis constituye una endemia que afecta a 12 departamentos, es la segunda endemia de tipo tropical y la tercera causa de morbilidad por enfermedades transmi-

sibles luego de la malaria y la tuberculosis^(1,6). Se reporta anualmente un promedio de 7 000 a 9 000 casos probados. Para 1997 se estimó que la población en riesgo de infección era de 1 187 104 habitantes⁽⁶⁾. La zona endémica comprende aproximadamente el 74% del área total del país (951 820 km²), se extiende a través de los Andes y los valles interandinos entre los 600 y los 3 000 metros sobre el nivel del mar, para la leishmaniasis cutánea, y a las zonas de selva alta y selva baja por debajo de los 2 000 metros, para la leishmaniasis mucocutánea⁽⁷⁾.

La importancia de la leishmaniasis en el Perú radica en que constituye una endemia de tipo tropical que produce un impacto negativo social y económico en la población económicamente deprimida. Además, las secuelas destructivas que ocasiona, particularmente, la forma mucocutánea provocan el aislamiento del individuo, por su irreversibilidad.

HISTORIA

La leishmaniasis en el Perú afecta ancestralmente a las poblaciones andina y selvática de nuestro país, desde antes de la llegada de los españoles. Un testimonio son los huacos antropomorfos encontrados en las zonas donde se desarrollaron las culturas Mochica (330 a.C.-500 d.C.) y Chimú (1000-1400 d.C.), que representan secuelas destructivas y deformantes de la leishmaniasis, como mutilaciones de los labios y de la nariz^(8,9). Figuras 1 y 2.

Las primeras descripciones clínicas de la leishmaniasis datan del siglo XVI, época de la conquista española. Fernando de Oviedo (1535), Pedro Pizarro (1571) y Fernando de Santillán (1572) describen una enfermedad que afecta a los indígenas en la ladera este de la Cordillera de los Andes, en los valles calientes y húmedos donde se cultiva la coca, enfermedad que destruye la nariz y las cavidades nasales. Las primeras descripciones de la presencia de la leishmaniasis en nuestro país se hacen en 1586, cuando Fray Rodrigo de Loayza hacía mención de la existencia de una enfermedad

Departamento de Dermatología del Hospital Militar Central (DDHMC)

1 Jefe del DDHMC

2 Médico Asistente del DDHMC

3 Residentes de Dermatología HMC.



Figuras 1 y 2

que afectaba la mucosa nasal de indios y españoles de los Andes, y hace referencia que la ocupación, el medio geográfico e, inclusive, la inmunidad racial podrían estar asociados con la enfermedad. Diego de Morales (1602), Reginaldo Lizárraga (1605), Bartolomé de la Vega y el médico cronista Cosme Bueno hablan de la existencia de esta enfermedad en el Antiguo Perú^(2,9). Cosme Bueno, en 1764, e Hipólito Ruiz, en 1777, identifican el rol que tienen los flebótomos en la transmisión de la enfermedad. Cosme Bueno, habla de una llaga corrosiva, que se llama uta, localizada especialmente en la cara, de difícil curación originada por un insecto. Estas descripciones las realizó en las zonas de Canta (Lima) y en otras provincias frías^(3,9). El médico José Julián Bravo (1852) asemeja la uta al botón de Alepo; le sigue la tesis (1886) de Minaya, Ugaz, Matto, las observaciones de Villar (1892), Barrós (1895) y Leonidas (1901)⁽¹⁰⁾.

A finales del siglo XIX se identifica la leishmaniasis americana en el botón de Oriente (Bravo, en 1852, y Cerqueira, en 1885). Cunningham (1885), en la India, fue el primero en observar el microorganismo en los mononucleares de los casos de kala-azar. Firth, en 1891, confirmó este descubrimiento. Tamayo (1908) parece haber sido el primero en identificar lesiones características de uta, denominación de la leishmaniasis cutánea andina en las cerámicas del Perú preinca. En 1900 y 1903, Leishman y Donovan descubren, con coloración de Giemsa, un parásito ovalado en macrófagos de pacientes con leishmaniasis visceral. Wright (1903) describe el primer caso de infección por *Leishmania trópica*; Roger (1904) cultiva por primera vez una leishmania a partir del bazo de un paciente con leishmaniasis visceral; Presat

(1905), por primera vez, sugiere que los flebótomos serían los transmisores del botón de Oriente; Nicolle (1908) cultivó *L. infantum* y *L. trópica* en el medio NNN (Nicolle Novy MacNeal) y, posteriormente, en el medio semisólido para leptospiros de Noguchi. Nicolle y Moncuex (1909) inician inoculaciones experimentales en monos, perros, ratas, pericotes y zorros, Lindenberg (1909) encontró leishmanias en úlceras de pacientes en Sao Paulo (Brasil). Nicolle y Sergent sugieren que el perro sería el reservorio.

Gaspar Vianna (1910) sugiere que la terapia con antimoniales es efectiva para el tratamiento de la leishmaniasis en el Brasil. Splendore (1911) diagnostica la forma mucosa de la enfermedad y obtiene cultivos positivos a partir de lesiones mucosas. Vianna (1911) propone el nombre de *Leishmania brasiliensis* para denominar al agente que produce la leishmaniasis tegumentaria americana, así la diferencia de la *L. trópica*. Pedroso, en Brasil (1913), reporta por primera vez un perro infectado por leishmania^(3,10). Montenegro, en 1924, demuestra la hipersensibilidad a la inyección intradérmica de una suspensión de leishmanias.

En el Perú, Escomel, en 1911, fue el primero que halló leishmanias en un caso de espundia y, en 1913, la Comisión de la Universidad de Harvard concluye que la uta es una leishmaniasis de variedad cutánea y la espundia, una de tipo mucocutáneo. Herrer y Battistine producen la primera infección experimental en perros⁽¹¹⁾. En 1940, Geiman publica los hallazgos de *Leishmania brasiliensis* en pacientes peruanos que presentaban uta y la inoculación en un perro reproduce la típica lesión. Walton y col., en 1977, caracterizan como *Leishmania brasiliensis* spp. a una cepa aislada de un paciente procedente de la región este del Perú que presentaba espundia. Lumbreras y Guerra (1985) escriben que la *L. brasiliensis* y la *L. brasiliensis guyanensis* son los agentes que causan la espundia. Llanos Cuentas y col. (1986) reportan la identificación de *Leishmania brasiliensis brasiliensis* en pacientes con espundia⁽³⁾. Lucas y col., en 1994, aíslan en el Perú la *Leishmania (viannia) lainsoni*⁽¹²⁾. Otros investigadores peruanos que han contribuido en el estudio de la leishmaniasis han sido Palma, Monge, Arce, Rebagliati, Escomel, Almenara, Pesce y Weiss. En la actualidad, diversos investigadores peruanos están caracterizando las áreas endémicas de leishmaniasis.

AGENTE ETIOLÓGICO

El agente etiológico de la leishmaniasis es un protozooario dimórfico del género *Leishmania*, que pertenece al reino Protista, subreino Protozoa, orden Kinetoplastida y a la familia Trypanosomatidae^(3,13). En la actualidad, el género *Leishmania* se divide en dos subgéneros, según su desarrollo en el intestino de los flebótomos vectores: *Leishmania*, en el intestino medio o anterior, y *Viannia*, en el intestino pos-



Figura 3. Promastigote

terior, medio y anterior de los flebótomos⁽¹³⁾. Morfológicamente las distintas especies de leishmania no se pueden identificar. Para llegar a la clasificación de las especies del género leishmania se debe considerar ciertas características: a) biológicas: morfología, tipo de desarrollo en el flebótomos vector, crecimiento en los medios de cultivo, desarrollo en el hospedador vertebrado; b) bioquímicas: electroforesis de isoenzimas, análisis del ADN del núcleo y del cinetoplasto; c) inmunológicas: reactividad del parásito con anticuerpos monoclonales y serotipificación del factor de excreción y taxonomía numérica para definir mejor la evolución molecular y la relación filogenética de los parásitos del género leishmania.

Las leishmanias se presentan bajo dos formas diferentes. Una, promastigota, que es móvil y flagelada, comúnmente encontrada en el vector invertebrado, libre, alargada, de 10 a 14 por 1,5 a 3,5 mm, se multiplica en el vector y migra a la parte anterior del mosquito y está allí hasta ser inoculada (Figura 3). Y la otra, amastigota, es inmóvil, intracelular, dentro de los macrófagos y otras células del sistema reticuloendotelial del huésped vertebrado, redondeada u ovoide, de 2,5 a 5,0 por 1,5 a 2,0 mm⁽¹⁴⁾.

En el Perú se han identificado cinco especies de leishmania: 1) *Leishmania (V) brasiliensis*; 2) *Leishmania (V) guyanensis*; 3) *Leishmania (V) peruviana*; 4) *Leishmania (V) lainsoni*; 5) *Leishmania (L) amazonensis*. En la amazonía se reconocen tres especies como agentes causantes de leishmaniasis llamada también leishmaniasis selvática o espundia: *L. (L) amazonensis*, *L. (V) guyanensis* y *L. (V) brasiliensis*. Esta última es la de mayor importancia en esta región (Figura 4).

Entre los 600 y 2 000 m snm (Ayacucho, Pasco, San Martín, Huánuco) se ha reportado la presencia de *L. (V) lainsoni*⁽¹²⁾. La forma cutánea andina, llamada uta, es causada por la *L. (V) peruviana*, que se desarrolla entre los 600 y 3 000 m snm⁽¹⁵⁾.

En América Latina, los subgéneros de *Leishmania* y *Viannia* contienen numerosas especies de las que sólo algunas infectan al hombre^(15,16):

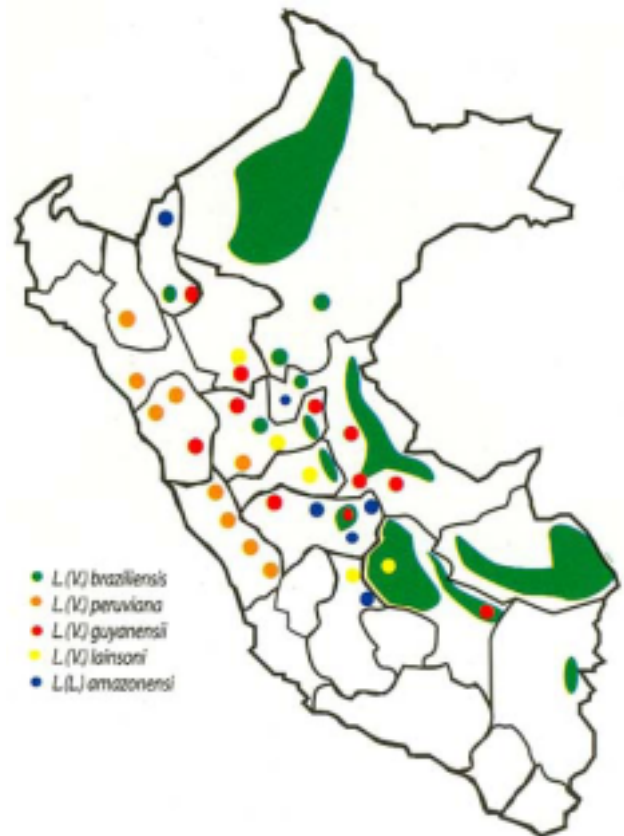


Figura 4. Distribución de las especies de Leishmania en el Perú.

Subgénero *Leishmania*

- *Leishmania (Leishmania) chagasi* *
- *L. (L) enrietti*
- *L. (L) mexicana* *
- *L. (L) pifanoi* *
- *L. (L) hertigi*
- *L. (L) amazonensis* *
- *L. (L) deanei*
- *L. (L) aristidesi*
- *L. (L) garhami* *
- *L. (L) venezuelensis* *
- *L. (L) forattinii*

Subgénero *Viannia*

- *Leishmania (Viannia) brasiliensis* *
- *L. (V) peruviana* *
- *L. (V) guyanensis* *
- *L. (V) panamensis* *
- *L. (V) lainsoni* *
- *L. (V) shawi* *
- *L. (V) naiffi* *
- *L. (V) colombiensis*
- *L. (V) equatorensis*

* Especies que infectan al hombre^(3,15,16)



CICLO BIOLÓGICO DE LA LEISHMANIA

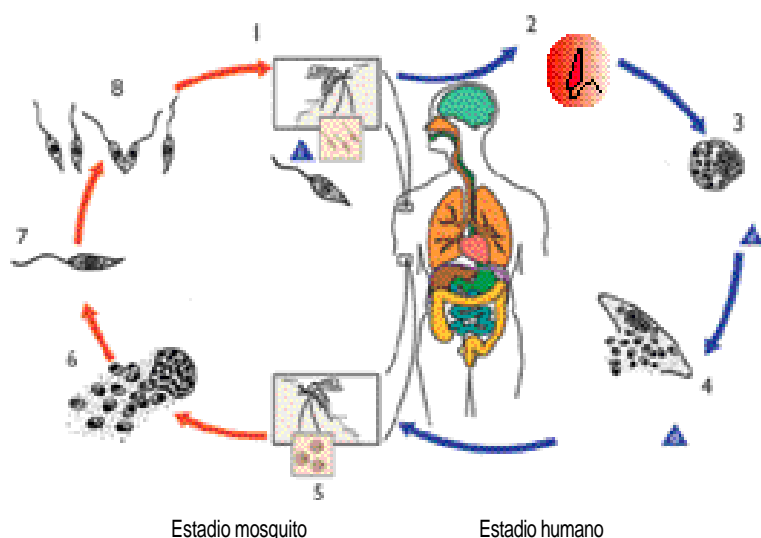
Todas las leishmanias presentan un ciclo de vida similar y es importante conocer cada una de las etapas para poder entender y aplicar ciertas medidas de control⁽³⁾. La leishmania es heterogénea y completa su ciclo biológico usando dos huéspedes. Se pueden producir diferentes ciclos (Figura 5): Uno, principalmente silvestre, en el que la leishmania circula entre los reservorios naturales, y mantiene el ciclo con la participación de los vectores propios de la zona endémica. En un segundo ciclo, los vectores infectados pueden atacar al hombre y a los animales domésticos o peridomésticos. Se puede producir un tercer ciclo, en el que el propio enfermo con leishmaniasis se constituye en reservorio⁽³⁾.

El ciclo empieza cuando el vector toma sangre de un vertebrado infectado, para alimentarse, e ingiere macrófagos infectados con amastigotes presentes dentro de la piel. La transformación del amastigote a promastigote ocurre dentro de las siguientes 24 a 48 horas. Los promastigotes se multiplican activamente por división binaria longitudinal. Algunos quedan libres desde el inicio en el lumen intestinal; otros se adhieren a la pared por hemidesmosomas. La localización del parásito en el intestino varía de acuerdo a cada especie de vector y de leishmania. Después de la replicación en el intestino, los promastigotes migran al esófago y la faringe. En el tubo digestivo de la hembra del vector, los promastigotes son estructuras piriformes o fusiformes que presenta la extremidad posterior más delgada que la anterior, su cuerpo es flexible y se mueve por la acción de un flagelo libre situado en la parte posterior que es casi de igual tamaño que el cuerpo; el

núcleo se localiza en el centro de la célula y el cinetoplasto entre el núcleo y la extremidad anterior somática; el rizonema parte del cinetoplasto y se continúa con el flagelo libre⁽¹⁴⁾.

Cuando el vector infectado pica a un huésped le inyecta entre 10 y 100 promastigotes presentes en la proboscis y que penetran en la dermis. La saliva del mosquito tiene un rol en el establecimiento de la infección, debido a que reduce la producción del óxido nítrico por los macrófagos activados^(14,17-19). En los vectores excesivamente infectados, la proboscis está congestionada, lo que hace difícil alimentarse, por lo que el mosquito realiza múltiples picaduras e inoculaciones. Los promastigotes no migran activamente hacia los macrófagos, permanecen en el espacio intercelular y activan el complemento por una vía alternativa, que inicia la acumulación de neutrófilos y macrófagos. Aunque muchos promastigotes son destruidos por los leucocitos polimorfonucleares, unos pocos se transforman en amastigotes en las células del sistema reticuloendotelial, en un periodo de 3 a 4 horas en promedio⁽¹⁷⁾, permanecen en estadio estacionario por 36 horas aproximadamente y, luego, empiezan a reproducirse.

La adhesión entre el parásito y los macrófagos es una etapa fundamental para la invasión de las células del huésped. Sobre la superficie de la Leishmania han sido identificados numerosos receptores, entre los más importantes la glicoproteína 63 (gp63) y el lipofosfoglicano (LPG), que son usados por los parásitos para adherirse a los macrófagos⁽²⁰⁾. Las especies de *Leishmania* han desarrollado varios mecanismos para resistir la actividad digestiva y antimicrobiana de las células fagocíticas. Los amastigotes son más resistentes que los



Estadio humano

1. El mosquito toma la sangre (inyecta el promastigote en la piel).
2. Promastigote es fagocitado por el macrófago.
3. El promastigote se transforma a amastigote en el interior del macrófago.
4. El amastigote se multiplica en las células de diversos tejidos (incluyendo los macrófagos).

Estadio mosquito

5. El mosquito toma la sangre (ingiere macrófagos infectados con amastigotes).
6. Ingestión de la célula infectada.
7. El amastigote se transforma a estadio promastigote en el intestino del mosquito.
8. Se divide en el intestino y migra hacia la proboscis.

i: Estadio infeccioso

d: Estadio diagnóstico

Fuente: Centers for Disease Control & Prevention National Center for Infectious Diseases. Division of Parasitic Diseases

Figura 5. Ciclo de vida de las leishmanias



promastigotes a los mecanismos antimicrobianos inducidos por citoquinas dependientes del oxígeno, lo que refleja una adaptación al crecimiento intracelular⁽²¹⁾.

El amastigote tiene forma ovalada o redondeada, carece de flagelos y de membrana ondulante y, por tanto, es inmóvil. En los preparados teñidos con Wright y Giemsa se observa una membrana citoplasmática, que le sirve de sostén y envoltura; un citoplasma azul claro y, ocasionalmente, un cariosoma central o excéntrico. En el citoplasma está incluido el núcleo de color rojo púrpura, de localización excéntrica, dirigido un poco hacia la extremidad posterior. El cinetoplasto, que se tiñe intensamente de rojo y que se ubica cerca y delante del núcleo, es una estructura mitocondrial especializada que contiene una cantidad sustancial del ADN extranuclear, contiene el corpúsculo parabasal y un blefaroplasto puntiforme. El axonema o rizonema es un filamento que parte del cinetoplasto y se dirige a la membrana celular.

Los amastigotes se multiplican por fisión binaria dentro de vacuolas parasitoforas de los macrófagos. Primero, inician la división del cinetoplasto, uno de los fragmentos conserva el rizonema, mientras que el otro forma su propia estructura flagelar. Luego, sigue la división del núcleo por mitosis y concluye con la del citoplasma, en sentido anteroposterior. La cantidad de amastigotes puede llegar hasta 200, lo que ocasiona la distensión y ruptura del macrófago. Los amastigotes libres entran en nuevas células del sistema fagocitario mononuclear, donde se multiplican de nuevo. El ciclo se reanuda cuando el flebótomo pica a un huésped para alimentarse de sangre^(3,13,19).

EL VECTOR

La leishmaniasis es transmitida por la picadura de flebotomos, pequeñas moscas que abundan todo el año en las zonas tropicales y en el verano, en las zonas templadas. Se reconocen cinco géneros de flebotomos principales: *Phlebotomus*, *Sergentomya*, *Lutzomyia*, *Warileya* y *Brumptomya*. Pero, se reconocen como vectores de la leishmania solo a dos: En Europa, Asia y África, el género *Phlebotomus*, y en América, el género *Lutzomyia*.

En el Perú, a la *Lutzomyia* se la conoce con el nombre de 'manta blanca' o 'titira'. Puede habitar en áreas desérticas, en la floresta y en áreas peridomésticas. Sin embargo, prefiere los lugares húmedos oscuros, en los que existe abundante vegetación. Descansa de día en los rincones, anfractuosidades de las piedras, muros o troncos de los árboles, y vuela al atardecer. Las hembras son las únicas hematófagas y más activas a la caída del día. La *Lutzomyia* es un mosquito pequeño, de 1,5 a 3 mm de tamaño, su cuerpo está cubierto de pelos y tiene las alas erectas en forma de 'V' (Figura 6). Su forma de vuelo es muy particular, a manera de brincos o sal-

tos y mantiene un vuelo bajo y silencioso. El área de su vuelo puede abarcar hasta 200 m de donde se cría; sin embargo, puede ser transportado por el viento a distancias mayores. Son, por lo general, de aparición vespertina entre las 18 y 20 horas y desaparecen progresivamente hacia la noche.

En el Perú se han descrito 131 especies de *Lutzomyia*, de las cuales cinco son vectores de la leishmaniasis tegumentaria. La especie que predomina es la *Lutzomyia peruensis*, que es vector de la leishmania en las provincias de Huarochirí, Otuzco y Bolognesi; *L. ayacuchensis*, en las provincias de Lucanas y Parinacochas; *L. verrucarum*, en las provincias de Bolognesi y Huarochirí, *L. tejadaí*, en las provincias de Ambo y Huánuco; *L. pescei* se correlaciona geográficamente con algunas áreas de leishmaniasis^(15,22-26) (Figura 7).

RESERVORIO

Existe una gran variedad de animales silvestres y domésticos que han sido implicados como reservorios de las especies de *Leishmania* en América. Es evidente la relación ecológica estrecha que existe entre los vectores de un parásito y su animal reservorio.

En las áreas andinas, se ha encontrado infectado naturalmente al perro doméstico (*Canis familiaris*), *Didelphys albiventis* y a una gran variedad de roedores, que incluye a la rata (*Rattus rattus*), entre otros. Se ha encontrado, en algunos estudios, que los parásitos aislados en el hombre y en la rata pertenecen a la misma especie. En la selva, aún no se ha podido determinar los reservorios^(1,3).

En Brasil se ha encontrado como reservorios de la *L. (L.) amazonensis* a los marsupiales y principalmente a los roedores *Proechymis* y al *Oryzomys*; de la *L. (V) guyanensis*, al perezoso (*Choloepus didactylus*), tamandúa (*Tamandúa tetradáctila*), marsupiales y roedores; de la *L. (V) brasiliensis*, a animales domésticos como perros, equinos, mulas y roedores domésticos^(27,28).



Figura 6. *Lutzomyia* spp.



El parásito como el huésped intervienen en el desarrollo de la infección causada por la leishmania. Las leishmanias poseen una serie de estrategias complejas para atacar, infectar y sobrevivir dentro de los macrófagos. El huésped falla para controlar la enfermedad debido a la habilidad que tienen algunas cepas de resistir a la acción microbicida de los macrófagos activados y a la caída de la respuesta inmunoprotectora del huésped⁽¹³⁾. En el humano hay fenotipos sensibles y resistentes. Las lesiones que curan espontáneamente están asociadas con una respuesta positiva de las células T antígeno específicas; las formas visceral y cutánea difusa, con una respuesta débil o ausente, y la forma mucocutánea, con una hiperrespuesta de las células T^(40,41).

Los promastigotes cuando son inoculados, para escapar de la respuesta inmune inespecífica del huésped, penetran en los macrófagos. Los promastigotes no migran hacia los macrófagos, sino que permanecen en el espacio intercelular y activan el complemento por la vía alterna, e inician la acumulación de neutrófilos y macrófagos.

La adhesión entre el parásito y los macrófagos es fundamental para la invasión de las células del huésped⁽²⁰⁾. La proteína sérica C3 del complemento se deposita en la superficie del protozoo y reconoce ciertos receptores de membrana del macrófago. Se han identificado otros receptores sobre la superficie de la leishmania, como la glicoproteína 63 (gp63) y el lipofosfoglicano (LPG), que son usados por los parásitos para adherirse a los macrófagos^(3,20). Una vez que los promastigotes se fijan al macrófago son englobados en una vacuola parasitófora, que se une a los lisosomas y contienen enzimas proteolíticas que pueden matar y digerir las leishmanias.

Sin embargo, las leishmanias se diferencian y se transforman en amastigotes que resisten a la agresión y se multiplican dentro de estas vacuolas hasta que los macrófagos infectados ya no pueden contener más leishmanias y las células mueren y liberan amastigotes que van a infectar otras células. Las leishmanias destruidas por los macrófagos liberan antígenos que son expresados en la membrana de los macrófagos y presentados a los linfocitos T CD4⁺ leishmania específicos. La actividad leishmanicida es debida al aumento de la capacidad de los macrófagos de producir oxígeno tóxico y radicales de nitrógeno en respuesta al interferón gamma (IFN- γ)^(3,40).

Los análisis del perfil de citoquinas sugieren que el sistema inmune del huésped tiene un rol inmunorregulatorio en la expresión de la enfermedad. Así, en la leishmaniasis cutánea localizada, las principales citoquinas producidas son la IL-2 e IFN- γ , y en la mucocutánea y la cutánea difusa, la IL-4 e IL-10. Esto se correlaciona con los estudios en modelos murinos en los cuales la producción de IL-2 e IFN- γ (Th1) interviene en la curación de la enfermedad, mientras que las IL-4, IL-5 e IL-10 (Th2) están asociados con la progresión

y diseminación de la enfermedad. Así dos subpoblaciones de células T *helper* en el sistema inmune murino son críticos en la inducción de la resistencia o la susceptibilidad a la infección^(37,40-45).

La importancia de la piel como sitio inmunorregulatorio en las tres formas clásicas de leishmaniasis y la vía de señal epidermal es crucial en la determinación de la respuesta inmune relacionada al tipo de citoquinas generado contra los parásitos de leishmania⁽³⁹⁾.

La resolución de la infección y la protección contra la reinfección en humanos y ratones están reguladas por la expansión de las células T *helper* CD4⁺ leishmania específicas tipo Th1 que producen IFN- γ . El IFN- γ activa a los macrófagos para la destrucción intracelular de los amastigotes. La IL-12 tendría un importante rol en promover el desarrollo de la respuesta Th1 protectora. En modelos de ratones, las células CD8⁺ leishmania específica secretan IFN- γ , que contribuye a la resolución de la infección por *L. donovani*⁽⁴²⁾.

En estudios de modelos en ratas se ha demostrado que durante las infecciones sistémicas progresivas hay expansión de células T CD4⁺ del tipo Th2 que secretan IL-4, pero no IFN- γ o IL-2 en respuesta a antígenos leishmaniales. La IL-4 suprime el desarrollo de la respuesta Th1 y la activación de los macrófagos por el IFN- γ . En pacientes con leishmaniasis visceral, la IL-10, más que la IL-4, es responsable de la supresión de la respuesta Th1. Las células CD8⁺ leishmania específicas han sido implicadas en la estimulación de la secreción de IL-10 por las células mononucleares de la sangre periférica. La naturaleza crónica de la leishmaniasis cutánea parece ser debida a la respuesta Th2 dominante en el sitio de infección de la piel⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

El mayor mecanismo de defensa inmune que tiene el huésped frente a la leishmania es la activación de los macrófagos por el IFN- γ derivados de las células T CD4⁺. La ausencia de IFN- γ es responsable del desarrollo de la leishmaniasis visceral y la leishmaniasis cutánea difusa. En la leishmaniasis cutánea americana, los linfocitos T producen IFN- γ en respuesta a antígenos de las leishmanias, y activan el macrófago para destruir a las leishmanias. Es posible que el desarrollo de la enfermedad dependa de la desregulación transitoria de la respuesta de las células T durante la fase inicial de la infección⁽⁴²⁾.

Recientes estudios están descubriendo la importancia de las interacciones entre los microorganismos y las células dendríticas (CD) y el rol central de estas células en la iniciación y regulación de la respuesta inmune antimicrobial. Las CD inmaduras en la piel captan el antígeno y lo procesan para su presentación a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Posteriormente, las CD migran por los nódulos linfáticos transportando el antígeno procesado a las áreas de las células T, diferenciándose en CD maduras con capacidad para estimular las células T en reposo,



que da lugar a la producción de citoquinas, como IL-1, IL-6 o IL-12, las que modulan el desarrollo del tipo de respuesta de células T. En la leishmaniasis, los protozoarios son fagocitados por macrófagos, CD, neutrófilos y fibroblastos. Solo las CD migran por los nódulos linfáticos y transportan el antígeno desde la piel infectada hacia las áreas de las células T y son capaces de proporcionar la principal señal para la iniciación de la respuesta primaria de las células T leishmania específica. Además, las CD retienen los antígenos del parásito de una forma inmunogénica por periodos prolongados, debido al aumento de la estabilidad de complejos péptidos del MHC de clase II, y así permitir la estimulación sostenida de las células T parásito específicas, que mantiene la inmunidad protectora frente a las leishmanias. Estos hallazgos sugieren que la interacción de la leishmania con las CD es enfocada como iniciadores y reguladores de la respuesta inmune específica. Se ha determinado que la IL-12 en un estadio temprano de la infección es crucial para la determinación de la inmunidad innata, la actividad de las células natural *killer* (NK) para producir IFN- γ y la respuesta adaptativa del huésped vía inducción selectiva de la diferenciación de las células Th1. Este hallazgo es la clave de las CD como reguladores de la inmunidad antiinfectiva y para la elaboración de estrategias para la obtención de vacunas⁽⁴⁶⁾.

Histopatología

El patrón histológico, tanto en la forma cutánea como en la mucocutánea, es el de una reacción inflamatoria granulomatosa crónica, y el aspecto microscópico varía de acuerdo a la antigüedad de las lesiones y a los factores del huésped. Las lesiones tempranas muestran un infiltrado granulomatoso dérmico intenso de linfocitos, macrófagos parasitados, células epitelioides, algunas células gigantes, células plasmáticas y, a veces, eosinófilos (Figura 8). En la dermis superior, el número de neutrófilos es variable. La epidermis muestra hiperqueratosis, acantosis y, a veces, atrofia, ulceración y abscesos intraepidérmicos. Las lesiones más antiguas muestran un granuloma de células epitelioides e histiocitos con células gigantes ocasionales y el número de macrófagos parasitados es reducido. La hiperplasia pseudocarcinomatosa aparece en las lesiones de larga duración⁽⁴⁷⁾.

ASPECTOS CLÍNICOS

Las manifestaciones clínicas son variables y están relacionadas a la cepa de leishmania infectante, el medio ambiente y a la respuesta inmune del hospedero. Se describen cuatro formas clínicas: 1) leishmaniasis cutánea; 2) leishmaniasis mucocutánea; 3) leishmaniasis cutánea difusa y 4) leishmaniasis visceral (Figuras 9-17). En el Perú, se reportan la forma cutánea andina o 'uta' y la forma mucocutánea o 'espundia'. Se estima que el 75% a 80% de los casos reportados corresponde a la forma cutánea y el 10% a 25%, a la forma mucocutánea.

Leishmaniasis cutánea

La aparición de las lesiones cutáneas algunas veces se encuentra asociada con la picadura del insecto vector en sujetos que viven en áreas endémicas, penetran y permanecen en el nicho ecológico por breves días y, luego, presentan la enfermedad. En promedio, se puede hablar de un periodo de incubación entre 2 y 3 semanas (de 2 semanas a 2 meses o más). Después aparece una pequeña lesión inicial frecuentemente visible, pero no siempre, que tiene asiento en las partes descubiertas, principalmente en la cara y en las piernas. El aspecto típico de la lesión inicial es un leve enrojecimiento circunscrito, frecuentemente pruriginoso, seguido, a los pocos días, por una leve infiltración papulosa de unos 3 mm de diámetro y con mucha frecuencia con una o dos diminutas vesículas; puede dar lugar a una diminuta excoriación por el rascado, que se transforma en una exulceración y posible punto de partida de un proceso ulcerativo. Pero, algunas veces, la lesión regresiona espontáneamente y origina una fase de silencio sintomático algo prolongado. Un trauma local puede activar una infección latente⁽¹⁰⁾.

Se ha observado como signo precoz en los casos de leishmaniasis cutánea la aparición de nódulos linfáticos, en la región correspondiente. El inicio de los signos linfáticos puede aparecer antes, al mismo tiempo o después de la ulceración, y, en casos muy raros, puede ser el único signo de infección de leishmaniasis^(3,10). Más raros, son diminutos cordones linfáticos infiltrados, perceptibles a la palpación, entre la lesión primaria y el ganglio infartado. Esto puede considerarse como un 'complejo primario' que la mayoría de veces pasa desapercibido por su escasa intensidad, o sea una verdadera, pero diminuta, úlcera primaria acompañada por la infiltración linfática regional correspondiente. Algunas veces se ha observado una lesión nodular de tipo subdérmico, sin lesión cutánea visible como punto de partida de un infarto ganglionar manifiesto. Esto indica que el complejo ganglionar es la regla en la enfermedad, aunque no siempre pueda ser evidenciable⁽¹⁰⁾.

Después de varios días, la lesión inicial se ulcera espontáneamente y se cubre de un exudado amarillento y adherente, que dará lugar a la costra. Debajo de la costra, la lesión se extiende en superficie y profundidad. Pueden aparecer lesiones satélites que al unirse a la inicial, originan una úlcera grande. La úlcera característica de la leishmaniasis es redondeada, indolora, con bordes bien definidos levantados y cortados en forma de sacabocado e indurada que recuerda la imagen de un cráter. Cuando se desprende la costra se observa un fondo granulomatoso, limpio, con exudado seroso no purulento, sin tendencia al sangrado, de color rojizo, a veces amarillento cuando hay depósito de fibrina. No hay signos inflamatorios, como edema o calor local. Si hay una infección bacteriana sobreañorada, la úlcera se torna dolorosa, exudativa y purulenta. La piel alrededor de la lesión presenta aspecto y coloración normales^(3,48-50) (Figura 10).

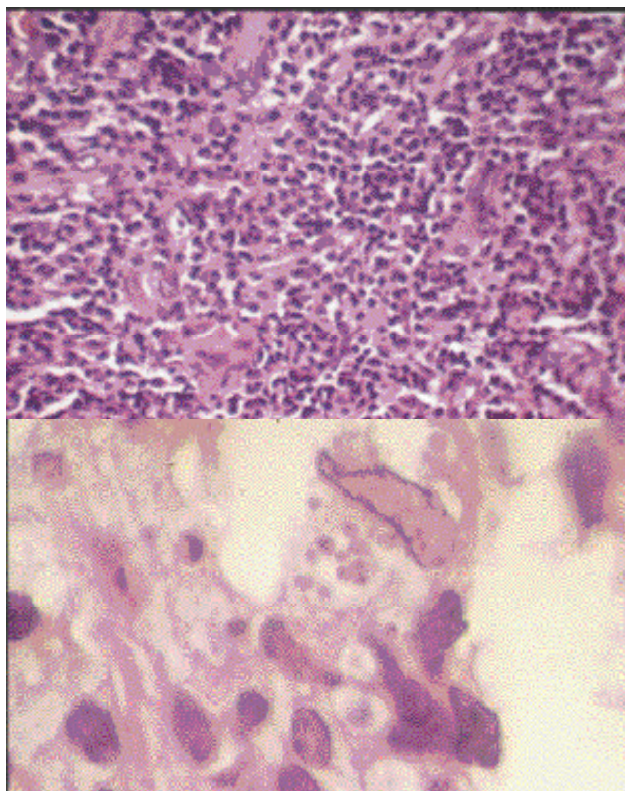


Figura 8. Arriba: Infiltrado granulomatoso dérmico intenso de células mononucleares. HE 10X. Abajo: Macrófago parasitado. HE 100X

La localización de la úlcera es más frecuente en las partes expuestas del cuerpo, especialmente las extremidades y cara. En los primeros meses de evolución, la úlcera tiende a crecer hasta un tamaño máximo que está en función de la respuesta inmune del huésped y de la especie de *Leishmania* infectante. Pasan



Figura 10. Úlcera característica de la leishmaniasis.

varios meses antes que la úlcera alcance varios centímetros de diámetro. Con frecuencia son afectados los ganglios linfáticos y se producen linfangitis y linfadenitis regionales. Las lesiones se estabilizan y a medida que empieza a prevalecer la respuesta inmune del huésped, la enfermedad tiende a evolucionar a la curación espontánea, en un periodo de seis meses a tres años⁽³⁾. Solo un escaso porcentaje tiene recidivas cutáneas o complicaciones mucosas de aparición más o menos tardía.

Las especies de leishmania infectante y la respuesta inmune del huésped determinan las características clínicas y la cronicidad de las lesiones. Las lesiones causadas por *L. (L) mexicana* tienden a ser pequeñas y menos crónicas que las causadas por *L. (V) brasiliensis*. La *L. (V) peruviana* presenta principalmente formas papulofoliculares y nodulares dérmicas; en la leishmaniasis causada por *L. (V) brasiliensis* predomina la forma

Figura 9. Leishmaniasis cutánea: lesiones exulceradas, algunas cubiertas por costra.



Figura 11. Forma impetiginóide de leishmaniasis cutánea





ulcerosa franca⁽¹⁰⁾. La leishmaniasis causada por *L. (V) guyanensis* origina úlceras múltiples, que sin tratamiento pueden extenderse por la cadena linfática de forma similar a la esporotricosis; en un porcentaje bajo muestra tendencia a la forma mucocutánea. La *L. (V) panamensis* produce lesiones ulcerosas que no tienden a la curación espontánea y afectación linfática en forma de rosario. La leishmaniasis producida por la *L. (L) amazonensis* rara vez produce enfermedad en el hombre y tiende a producir leishmaniasis cutánea difusa resistente a la curación. La *L. (V) lainsoni* produce principalmente lesiones cutáneas^(3,12).

Se ha descrito diversas formas clínicas de lesiones no ulceradas de leishmaniasis, como la papulosa, impetiginosa (Figura 11), verrucosa, nodular (Figura 12), vegetante y mixtas.

La leishmaniasis cutánea andina produce usualmente sólo lesiones cutáneas. Sin embargo, las membranas mucosas pueden estar ocasionalmente comprometidas, directamente relacionadas a la contigüidad de una lesión con la mucosa, en el caso de lesiones producidas en la cara.

Leishmaniasis mucocutánea (Figuras 13 y 14)

Las manifestaciones clínicas de la forma mucocutánea se presentan muchos meses o años después haber cicatrizado la forma cutánea; ocasionalmente aparecen cuando todavía existen las manifestaciones en la piel. Frecuentemente el enfermo ya no se encuentra en la zona donde contrajo la enfermedad. Tejada, en Cusco y Madre de Dios, encontró que el 48,8% de las manifestaciones mucosas se inició uno a dos años después de iniciada la enfermedad cutánea; el 24%, a los dos años, y 20%, entre los 3 y 5 años⁽⁵⁰⁾. Pessoa y col., en Brasil, afirman que el 70% de las lesiones surge en los primeros 5 años después de la aparición de la lesión cutánea. Se describe aparición de lesiones mucosas entre los 20 y 30 años después de la resolución de la lesión primaria. En un tercio de los casos, las manifestaciones mucosas son primarias, sin antecedente de lesión cutánea. Posiblemente la infección primaria ha sido inaparente o se ha manifestado como una lesión mínima que pasó desapercibida para el paciente.

Las lesiones mucosas se inician principalmente a nivel del tabique nasal cartilaginoso (septum cartilaginoso) y, raramente, en el piso de la nariz. Pero, pueden comenzar en otras partes de las vías aéreas superiores. Al inicio solo se aprecia una discreta secreción de moco, como si el enfermo tuviera una rinitis o un resfriado. Luego, se produce la inflamación de la mucosa, que se vuelve eritematosa, edematosa y dolorosa; la lesión se profundiza y produce una pericondritis. Hay hipertrofia vascular y de los orificios pilosebáceos, que produce abundante seborrea. Cuando las lesiones están avanzadas, se presenta exudación y ulceración de la mucosa. Luego, se compromete el cartílago y se produce la perforación del tabique, que si destruye parcial o totalmente el tabique determinará la

caída de la punta de la nariz. El eritema, edema y la infiltración producen aumento del volumen de la punta de la nariz y el ala, que puede sobrepasar el surco nasogeniano. A esta nariz grande de la leishmaniasis se la conoce con el nombre de 'nariz de tapir'. La perforación del tabique nasal y el achatación de la nariz sin ulceración son propias de la leishmaniasis mucocutánea (espundia) y no son observadas en la leishmaniasis cutánea andina, en la que, de preferencia, las alas de la nariz son carcomidas.

Los pacientes con compromiso nasal presentan, como sintomatología, catarro nasal, ardor, prurito y respiración forzada. Al examen, se aprecia la mucosa nasal congestionada, una costra hemorrágica o una úlcera granulomatosa infiltrada. Si hay infección sobreagregada, la secreción es purulenta. Si la enfermedad progresa y se profundiza, el proceso se extiende del vestíbulo al labio superior, paladar, pilares, úvula y la garganta. El labio superior suele ulcerarse y destruirse poco a poco y compromete parte de la nariz. Las lesiones del paladar son más frecuentemente proliferativas que destructivas; la úvula suele hipertrofiarse, ulcerarse o destruirse; pero, las lesiones linguales son muy raras. Cuando se afecta la garganta, la voz es ronca y hay dificultad para respirar y deglutir los alimentos. También se puede hallar compromiso gingival e interdentario. Las lesiones de la hipofaringe, laringe y tráquea se caracterizan por un compromiso de los pliegues aritepiglotícos y aritenoides, que dan lesiones hipertrofiadas que producen disfonía, afonía y asfixia. La epiglotis también puede estar comprometida y las cuerdas vocales infiltradas⁽³⁾. Si no hay tratamiento, la enfermedad puede llevar a la muerte.

La leishmaniasis mucocutánea, en los primeros años de su evolución, no afecta el estado general del paciente, el que puede realizar su labor normalmente. Sin embargo, cuando las lesiones mucosas están muy avanzadas y comprometen la mucosa de la boca y la laringe, la respiración y la alimentación, el estado general del enfermo se altera.

Leishmaniasis cutánea difusa

La leishmaniasis cutánea difusa ocurre en un huésped anérgico con pobre respuesta inmune celular. La enfermedad se inicia bajo la forma de lesiones localizadas, de aspecto nodular o en placa infiltrada, que poco a poco se diseminan a todo el cuerpo. La presencia de nódulos aislados o agrupados, máculas, pápulas, placas infiltradas, úlceras y, algunas veces, lesiones verrucosas de límites imprecisos, que se confunden con la piel normal, dan el aspecto de la lepra lepromatosa. La enfermedad no invade órganos internos^(41,49,51).

La leishmaniasis cutánea difusa puede ser causada por *L. aethiopica*. En América Central y Sudamérica es más comúnmente causada por la *L. mexicana amazonensis*⁽⁴¹⁾.



7.



Figura 12. Leishmaniasis cutánea nodular, en dorso de mano.

El examen histopatológico muestra frecuentemente atrofia de la epidermis y granulomas bien constituidos con predominio de células de citoplasma vacuolado llenas de parásitos, en la dermis⁽⁴¹⁾.

Las lesiones no curan espontáneamente y tienden a la recaída después del tratamiento⁽³⁾.

Leishmaniasis visceral

La leishmaniasis visceral es una enfermedad parasitaria sistémica que compromete la vida, causada por el complejo *L. donovani* y transmitida por mosquitos flebótomos. La enfermedad es endémica en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo. El complejo *Leishmania donovani* incluye a la *L. donovani* en el subcontinente Indio, Asia y África; a la *L. infantum*, en el mediterráneo y *L. chagasi*, en Sudamérica. En el Oriente medio se han encontrado cepas de *L. trópica* que causan enfermedad visceral. La leishmaniasis visceral ocurre esporádicamente en áreas endémicas rurales, pero epidemias en gran escala se han asociado al hambre, migraciones en masa y alteraciones ecológicas, las que han propiciado interacciones entre los reservorios, mosquitos y seres humanos.

Después de la picadura del vector, existe un periodo de incubación que varía de 4 a 10 meses. En muy pocos casos se encuentran lesiones en la puerta de entrada, ya que la mayoría de las veces pasa desapercibida y tiene una evolución crónica. La progresión a leishmaniasis visceral típica usualmente ocurre entre los 3 y 8 meses después de la infección; aunque se han reportado casos tempranos, como de dos semanas. Sin embargo, después de la infección la mayoría de los casos permanece asintomática o está asociada con síntomas leves que, eventualmente, se resuelven en forma espontánea.

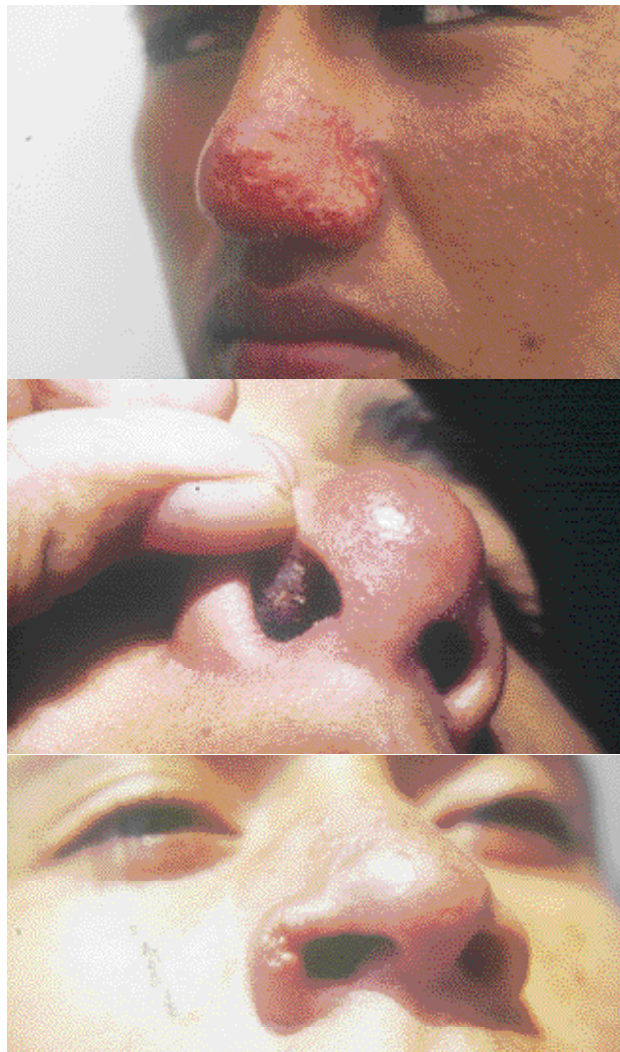


Figura 13. Diferentes estadios de leishmaniasis mucocutánea.



Figura 14. Lesión en mucosa labial



Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis visceral típica están asociadas con fiebre, la que casi siempre es progresiva y elevada, remitente o intermitente, que dura semanas y se alterna con periodos afebriles, que también duran semanas. Posteriormente, la fiebre se torna persistente y ondulante. Existe progresivo deterioro del huésped, palidez y hepatoesplenomegalia. En la fase crónica, la esplenomegalia es muy marcada y puede llegar hasta la fosa iliaca derecha, con abultamiento considerable del abdomen. Existe una lifadenopatía generalizada, en especial de los ganglios mesentéricos, epistaxis, hemorragia gingival, edema y ascitis. La leishmaniasis visceral a menudo es fatal si no se efectúa tratamiento adecuado. La piel se encuentra hiperpigmentada.

Los hallazgos de laboratorio incluyen anemia normocítica normocrómica, neutropenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia y elevación de las transaminasas.

Desde el punto de vista inmunológico, se ha establecido que la leishmaniasis visceral está asociada con anergia celular, tal como lo indican las pruebas cutáneas negativas a antígenos de leishmania. La inducción del factor de transformación del crecimiento-beta y la IL-10 con propiedades inactivantes de los macrófagos puede ser la clave de esto. El control de la leishmaniasis visceral depende de la magnitud de la respuesta Th1 y de las citoquinas liberadas tempranamente en el curso de la infección. Datos recientes indican que la susceptibilidad a la leishmaniasis está genéticamente determinada^(3,52-53).

DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS

La aproximación diagnóstica más exacta considera tres criterios que deberán abordarse en el siguiente orden:

1. Antecedentes epidemiológicos,
2. Cuadro clínico sugestivo de leishmaniasis, y
3. Exámenes de laboratorio: métodos directos e indirectos^(54,55).

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

Es importante conocer el lugar de procedencia del paciente, las residencias anteriores, la permanencia o la visita a áreas endémicas de leishmaniasis, los antecedentes ocupacionales relacionados, como el trabajo en los lavaderos de oro, la recolección de café o de cacao en la selva del Perú.

Además, es importante indagar sobre la presencia de lesiones cutáneas anteriores que puedan haber sido catalogadas como leishmaniasis o no, y que, con el antecedente de haber permanecido en un área endémica, demoraron en la cicatrización⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son variables y están relacionadas en parte a la especie de *Leishmania*, al medio ambiente y a la respuesta inmune del hospedero. Las formas clínicas ya descritas corresponden a: leishmaniasis cutánea, mucocutánea, cutánea difusa y visceral. La última aún no ha sido reportada en el Perú⁽⁵⁵⁾. La localización y el diagnóstico clínico precoz previenen la aparición de complicaciones y secuelas destructivas.

Definición de casos de leishmaniasis

- Caso probable. Caso de leishmaniasis diagnosticado bajo criterio clínico-epidemiológico, sin confirmación por exámenes de laboratorio⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.
- Caso confirmado. Caso probable que sometido a exámenes parasitológico, inmunológico e histopatológico o cultivo de muestra positividad a la infección por leishmania^(54,56).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Siempre se debe tener en cuenta que los procedimientos empleados en el diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) dependen, en gran parte, de la finalidad e infraestructura del laboratorio en que se trabaja. Por otro lado, se sabe que, debido al polimorfismo clínico de la LTA, la obtención de las muestras variará según los métodos de demostración y aislamiento de los parásitos⁽⁵⁶⁾. Los exámenes de laboratorio se agrupan en directos o parasitológicos e indirectos o inmunológicos.

Métodos directos o parasitológicos

En el diagnóstico parasitológico hay dos alternativas. La primera es demostrar que el paciente está albergando la leishmania, mediante la visualización, en el frotis o en la histopatología, de amastigotes en tejidos infectados. La segunda opción es intentar el aislamiento directo de los promastigotes en cultivos *in vitro* de las lesiones sospechosas^(54,55).

Otro método empleado es la inoculación de animales de laboratorio (hámsters dorados) y ratones isogénicos y no isogénicos^(57,58), a partir de los que se puede aislar y caracterizar a la *Leishmania* a través de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), anticuerpos monoclonales y/o electroforesis de isoenzimas⁽⁵⁹⁻⁶²⁾.

Investigación de amastigotes

- En las lesiones cutáneas

La úlcera es la más frecuente presentación clínica de la LTA. Independientemente de la especie de leishmania causante, las lesiones, por lo general, se encuentran contaminadas por hongos, bacterias o micobacterias. Por ello, se debe realizar una buena asepsia, previa a la toma de muestra⁽⁵⁶⁾. Cuando



los parásitos circulantes en el área endémica pertenecen al subgénero *Viannia*, la eficiencia de visualización y aislamiento es menor en los frotises si se compara con las leishmanias del subgénero *Leishmania*, debido a las densidades parasitarias de 18 a 52% y de 30 a 40%, respectivamente^(56,63).

La positividad de la histopatología con hematoxilina-eosina está alrededor del 48% en el Perú⁽⁵⁶⁾; sin embargo, existen reportes de que en Brasil solo se alcanza entre 18 y 28% en leishmaniasis cutánea⁽⁵⁸⁾. La técnica de inmunoperoxidasa indirecta (IMPI) es muy eficiente en la observación y localización del parásito, con 61% de positividad, y si la lesión tiene menos de 3 meses de evolución, puede alcanzar el 75%^(64,65).

- En las lesiones mucosas

En relación con las formas mucosas únicas o múltiples, los procedimientos generalmente utilizados son la biopsia con ayuda de pinzas cortantes especiales (*cutting biopsy punch*) y los frotises de las biopsias⁽⁵⁶⁾. La *L. (V) brasiliensis* es difícil de diagnosticar en los granulomas mucosos⁽⁶⁶⁾. Llanos-Cuentas en Perú, reporta 48% de positividad en lesiones mucosas únicas y 72,7% en lesiones múltiples⁽⁶⁴⁾, mientras que Cuba, en Brasil, halla 27,4% en los frotises de las biopsias y 16% en la histopatología⁽⁵⁶⁾. Estos resultados son opuestos a los de Dimier-David, en Bolivia, que publicó una positividad de 17,7% para los frotises y 28,4%, para la histopatología⁽⁶⁷⁾. Marsden llama la atención que es más fácil detectar los parásitos en lesiones mucosas múltiples, que en lesiones únicas de *L. (V) brasiliensis*, lo cual también fue reportado por Dimier-David⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Investigación de promastigotes

De las fases evolutivas de *Leishmania*, la forma promastigote es la más fácil de ser cultivada *in vitro*, en ella se hacen la mayoría de las investigaciones parasitológicas⁽⁵⁶⁾.

Ya en la década del 70, era opinión generalizada que los parásitos pertenecientes al hoy, subgénero *Viannia* (complejo *brasiliensis*), eran difíciles de cultivar. Este hecho era completamente opuesto a la facilidad con que se cultivaban las leishmanias del subgénero *Leishmania* (complejo mexicana) en cualquier medio agar sangre. Hoy sabemos que no existe un único medio de cultivo artificial capaz de reunir características tales que consiga cumplir los objetivos enunciados⁽⁵⁶⁾. Por tanto, es recomendable que cada área endémica de LTA, ensaye primero algunos medios conocidos por su sensibilidad. Esto permitirá una mayor eficiencia futura en el aislamiento de los parásitos que circulan en el foco de transmisión. Los medios de cultivo empleados pueden ser monofásicos (Eagle, MEM, 19TC, el medio RPMI 1640 y el Schneider), o bifásicos (Agar sangre-NNN, Agar sangre USAMRU, medio de Senekje)^(56,69,70).

Métodos de cultivo

- Aislamiento primario de las lesiones cutáneas

La sensibilidad del método está directamente relacionada con la correcta selección que hagamos del medio más apropiado y con la habilidad del investigador para escoger el lugar de la lesión que sea la de mayor actividad parasitaria (la que sólo surge después de años de experiencia y práctica)⁽⁵⁶⁾. Para la recolección de la muestra para el cultivo, podemos usar la técnica de aspiración de las lesiones por el procedimiento descrito por Hendricks⁽⁷⁰⁾ o a través de una biopsia punch y posterior triturado en una solución de suero fisiológico y antibióticos. Es importante señalar que la excesiva presencia de sangre en las muestras colectadas es perjudicial para el desarrollo del parásito. Según Evans⁽⁷¹⁾, la sangre contiene proteínas séricas altamente inhibitorias para el crecimiento de los promastigotes de leishmania.

- Aislamiento primario de las lesiones mucosas.

Es bastante difícil aislar *Leishmania* de los granulomas mucosos, en medios de cultivo, tanto por la contaminación de bacterias y hongos ambientales como del huésped. Por ello los cultivos deben contener antifúngicos (5-fluorocitosina) y antibióticos (gentamicina y estreptomina) a 4°C durante 24 horas. Esto se realiza previo a la inoculación de los tubos de cultivo. Sin embargo, la eficacia es poco significativa⁽⁵⁶⁾. El mejor hallazgo lo reporta Cuba en Brasil con 30%⁽⁷²⁾, mientras que Dimier-David,⁽⁶⁷⁾ en Bolivia, consiguió 23% de positividad en medio NNN complementado con Schneider y antibióticos.

- Uso de la inoculación en hámsters en el diagnóstico de LTA

Con el empleo de este método, Cuba reporta 60% de positividad en animales inoculados con la suspensión de la biopsia triturada, y de solo aproximadamente 35%, cuando proceden a aspirar con aguja y jeringa las lesiones e inmediatamente inoculan los animales⁽⁵⁶⁾. En Perú, Llanos-Cuentas reporta 69,9% de positividad⁽⁶⁴⁾. Para comprobar el parasitismo del hámster inoculado no basta hacer un simple frotis del lugar clínicamente positivo, es necesario cultivar, ello porque el frotis apenas demostrará 25% de animales con amastigotes⁽⁵⁶⁾.

En la leishmaniasis, tanto cutánea como mucosa, el éxito en el aislamiento es inversamente proporcional al tiempo de duración de la enfermedad⁽⁵⁶⁾. Se debe admitir que no existe una técnica de aislamiento que reúna todas las características necesarias a fin de diagnosticar parasitológicamente el 100% de los pacientes con LTA. La opinión generalizada es que el máximo rendimiento se consigue con la combinación de 2 ó 3 de ellas. Si a esto se asocian la prueba de Montenegro y la serología por Elisa, el diagnóstico laboratorial de LTA puede llegar al 90,0%⁽⁵⁶⁾.



Métodos inmunológicos

Se basan en la detección de la enfermedad a través de la respuesta inmune celular (intradermoreacción de Montenegro o leishmanina) y/o respuesta inmune humoral a través de anticuerpos específicos desarrollados como consecuencia de la enfermedad (Elisa/DOT Elisa, inmunofluorescencia indirecta (IFI)^(54,55).

Intradermoreacción de Montenegro

Es una reacción de hipersensibilidad tardía que evalúa la inmunidad mediada por células. Consiste en la aplicación de un antígeno extracto soluble preparado a partir de promastigotes procedentes de cultivo. Se aplica intradérmicamente en la cara anterior del antebrazo izquierdo del paciente y se hace la lectura a las 48 a 72 horas^(54,55). Se considera positiva si es mayor de 10 mm. La prueba aparece positiva 1 a 3 meses después de haber adquirido la infección y permanece positiva de por vida en pacientes con LCL y LCM, y es negativa en los pacientes con LCD, forma visceral y en inmunosuprimidos. Tiene un 96% de positividad en los tres primeros años de iniciada la enfermedad⁽⁵⁴⁾.

Inmunofluorescencia indirecta (IFI) y pruebas enzimáticas Elisa

Estas pruebas detectan anticuerpos antileishmania circulantes en el suero del paciente a títulos bajos. En las lesiones ulceradas por *L. (V) brasiliensis* la sensibilidad a la IFI está en torno del 70% dentro del primer año de iniciada la enfermedad. Algunos pacientes son persistentemente negativos^(56,57,73).

Las lesiones múltiples, tanto cutáneas como mucosas, están asociadas a títulos más altos. De otro lado, las lesiones mucosas presentan títulos más altos que las lesiones cutáneas y muestran títulos elevados persistentemente⁽⁵⁶⁾.

Después del tratamiento y la cura clínica en ambas formas de la enfermedad, los títulos caen o desaparecen completamente. Un tercio de los pacientes permanecen seropositivos después de los 30 años de enfermedad.

La primera muestra debe recolectarse en el primer contacto con el paciente, la segunda al mes, la tercera a los 3 meses, otra a los 6 y la última al año de la cicatrización de la lesión⁽⁷³⁾.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Es un método que se está usando rutinariamente para confirmar el diagnóstico de leishmaniasis. La identificación puede ser hecha de una biopsia sin requerir necesariamente un cultivo⁽⁵⁹⁾. Los resultados comparativos entre la PCR y los métodos de detección parasitológicos muestran una mejor sensibilidad del primero para fines de diagnóstico^(60,61).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante realizar un diagnóstico diferencial cuidadoso con otras entidades que pueden producir lesiones semejantes. Se debe considerar el medio geográfico donde se encuentra trabajando el paciente y cuales son las patologías más frecuentes en esa zona, que podrían confundirnos con leishmaniasis.

- Leishmaniasis cutánea andina: infecciones de piel ocasionadas por bacterias piógenas, úlceras por vasculopatía, lepra lepromatosa, tuberculosis, sífilis secundaria o terciaria, micosis superficiales, sarcoidosis y carcinomas de piel.
- Leishmaniasis mucocutánea: infecciones de mucosas ocasionadas por paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, tuberculosis nasal, sífilis terciaria, granuloma letal de la línea media, pian, hanseniasis y neoplasias⁽⁵⁶⁾.
- Leishmaniasis visceral: infecciones infantiles como malaria crónica, linfomas, esprue tropical y leucemias. En Perú no ha sido reportada esta forma clínica, pero existen en países limítrofes como Brasil, Bolivia y Colombia⁽⁵⁶⁾.

TRATAMIENTO

Gaspar Vianna, en 1909, inicia el tratamiento específico de la leishmaniasis utilizando tártaro emético y obtiene la cura de pacientes con leishmaniasis cutánea y/o mucosa. Este medicamento ocasionaba severos efectos colaterales. Bramachari, en 1920, sintetiza el primer antimonial pentavalente, pero los antimoniales trivalentes fueron las drogas utilizadas, con efectos colaterales menos intensos que el tártaro emético, presentando toxicidad cardíaca, hepática y del sistema nervioso central. En la década de los 40 entra en el mercado farmacéutico los antimoniales pentavalentes, el estibogluconato de sodio (Repodral®/Pentostan®) y N-metilglucamina (Glucantime®).

Los esquemas de tratamiento se aplican de acuerdo a la forma clínica de leishmaniasis. En el Perú se manejan dos líneas básicas de tratamiento: primera línea, con antimoniales pentavalentes, y segunda línea, con anfotericina B.

Para el tratamiento antileishmaniásico se están empleando esquemas de tratamiento alternativo y se están desarrollando nuevos medicamentos. Los esquemas utilizados son:

LEISHMANIASIS CUTÁNEA ANDINA O UTA

Droga de elección

Los antimoniales pentavalentes, a la dosis de 20 mg Sb/kg de peso/día, vía IV o IM, por 10 días, aplicación diaria. La experiencia que se tiene es con los antimoniales pentavalentes (N- metilglucamina); se presentan en ampollas de 1,5 g. Son empleados por vía IM, cada 12 horas, en ciclos de 10 días cada uno y descanso de una semana. Número de ciclos promedio tres con buenos resultados.



Drogas alternativas

- Rifampicina, 600 mg/día, vía oral, por 3 a 4 semanas
- Dapsona. 3 mg/kg de peso/día, vía oral, por 3 a 4 semanas
- Ketoconazol, 600 mg/día, vía oral, por 4 semanas

LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA O ESPUNDIA

Droga de elección

Antimoniales pentavalentes (antimoniato de N- metilglucamina, estibogluconato de sodio), a la dosis de 20 a 50 mg/kg de peso/día, IV o IM, por 30 días, aplicación diaria.

Droga alternativa

Anfotericina B, a la dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg de peso/día IV diluido en 500 mL de dextrosa al 5%, hasta un máximo de 50 mg/día y alcanzar la dosis acumulada de 2,5 a 3 g.

LEISHMANIASIS VISCERAL

Antimoniales pentavalentes (antimoniato de N- metilglucamina, estibogluconato de sodio), a la dosis de 20 mg Sb/kg de peso/día, IM o IV, por 30 días, aplicación diaria.

Antimoniales

Los antimoniales, desarrollados en 1940, continúan siendo las drogas de elección para el tratamiento de las leishmaniasis. Existen dos sales de antimonio pentavalentes disponibles: el antimoniato de N-metilglucamina y el estibogluconato de sodio. Ambas drogas son similares en eficacia y toxicidad. Sus mecanismos de acción no son bien conocidos, aunque ellos pueden inhibir la glicólisis y oxidación de los ácidos grasos de la leishmania.

El antimoniato de N-metilglucamina, es utilizado en la mayoría de países de América Latina y Francia. Es una droga hidrosoluble, se presenta en ampollas de 5 mL en solución al 30% que contiene 1,5 g de sal antimonial bruta que corresponde a 425 mg de antimonio. Existe controversias con la dosis y de los intervalos de aplicación. Se recomienda usar dosis de 20 mg/kg/día. Es una sustancia de eliminación rápida.

El estibogluconato de sodio, descubierto por Schmidt en 1936, es un gluconato pentavalente de sodio y antimonio, que contiene 30 a 34% de antimonio pentavalente. Es considerada la droga de elección para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral en los países de habla inglesa, incluyendo los Estados Unidos. Se presenta en ampollas de 2 mL/5 mL, que contienen 100 mg de antimonio en 1 mL. La dosis empleada es de 20 mg de antimonio/kg/día.

Entre los efectos adversos de los antimoniales se incluyen debilidad, anorexia, mialgias, artralgias, inapetencia, náuseas, vómitos, plenitud gástrica, epigastralgia, cefalea, ma-

reos, palpitaciones, prurito y cardiotoxicidad, especialmente asociada a dosis altas y tiempo prolongado. Las alteraciones de laboratorio incluyen leucopenia, trombocitopenia, elevación de amilasas, lipasas y de transaminasas hepáticas. El tratamiento debe ser monitorizado, pero la mayoría de las alteraciones se normalizan rápidamente al suspender el tratamiento. Las contraindicaciones incluyen embarazo, cardiopatías, nefropatías y hepatopatías⁽⁷⁴⁻⁷⁸⁾.

El antimoniato de meglumina también se ha empleado en forma intralesional, con buenos resultados en las formas cutáneas de leishmaniasis, lo que hace que exista un menor riesgo de complicaciones⁽⁷⁷⁾.

Anfotericina B

Es un antibiótico poliénico altamente lipofílico que actúa sobre los esteroides y fosfolípidos de las membranas celulares de las células; se emplea como droga de segunda línea en el tratamiento de leishmaniasis resistente a los antimoniales, especialmente en las formas mucocutánea y diseminada difusa.

La anfotericina B se presenta en frascos de 50 mg. Se comienza con 0,5 mg/kg/día y se aumenta gradualmente hasta 1 mg/kg/día en días alternos, sin sobrepasar la dosis de 50 mg por día. Se debe administrar hasta la cura clínica, lo que debe ocurrir cuando se llega a la dosis de 1 a 1,5 g en la forma cutánea y de 2,5 a 3 g en las formas mucosas y mucocutáneas. La anfotericina B se administra por vía IV diluida en 500 mL de dextrosa al 5%. El paciente debe estar en monitoreo clínico estricto, acompañado de pruebas de laboratorio que permitan evaluar la función renal, hepática, hematológica y cardíaca. Se excreta por vía renal.

Los efectos secundarios son variados, principalmente a nivel renal, anemia y convulsiones. Se presentan frecuentemente fiebre, anorexia, náuseas, vómitos y flebitis. La anfotericina B produce una hipopotasemia importante que puede agravar y contribuir al desarrollo de insuficiencia cardíaca.

La anfotericina liposomal es menos tóxica que la anfotericina B. Los transportadores liposomales de drogas son ideales para el tratamiento de la leishmaniasis, porque las leishmanias viven dentro de los macrófagos^(74,49). La anfotericina está contraindicada en gestantes, cardiopatías, neuropatías y hepatopatías.

Pentamicina

Es una diamidina con un amplio espectro de actividad antiparasitaria. Efectiva contra la leishmaniasis, tripanosomiasis y pneumocistosis. En la leishmaniasis actúa inhibiendo la replicación del cinetoplasto. Tiene alta afinidad por las proteínas titulares, se acumula en el hígado, riñones, glándulas suprarrenales y bazo. Se elimina por vía renal lentamente, hasta días después de finalizado el tratamiento.



La pentamicina es usada como un medicamento alternativo en los casos que no responden a los antimoniales pentavalentes. Se ha obtenido buenos resultados con bajas dosis en la *L. (V) guyanensis*. La dosis recomendada es de 4 mg/kg/día, vía intramuscular profunda de 2 / 2 días. La duración del tratamiento varía de 5 a más semanas, de acuerdo con la respuesta clínica. Se presentan en frasco ampolla de 300 mg, bajo la forma de dos sales: el mesilato y el isetionato. Se prefiere el isetionato por tener menos efectos colaterales.

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor, induración y abscesos estériles en el sitio de aplicación, además de náuseas, vómitos, mareos, adinamia, mialgia, cefalea, hipotensión, lipotimias, síncope, hiperglicemia e hipoglicemia. Debe ser administrado después de los alimentos, por su acción hipoglucemiante. Se recomienda, durante el tratamiento, realizar exámenes de laboratorio de funciones renal y hepática, glicemia y ECG. Contraindicaciones: gestantes, diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y enfermedades cardíacas⁽³⁾.

Aminosidina

El sultato de aminosidina es un aminoglucósido con actividad leishmanicida. Se ha probado su eficacia en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Fue recientemente usado en la India a la dosis de 16 a 20 mg/kg/día, por 21 días, con una cura del 97%⁽⁴⁾. Estudios realizados en áreas endémicas de *L. (V) brasiliensis*, han probado la eficacia parcial de la aminosidina a los dos años de seguimiento, por lo que esta droga puede convertirse en una alternativa para el tratamiento de la leishmaniasis. La dosis recomendada es de 16 mg/kg/día, por 21 días^(3,33).

Miltefocina

Se trata del primer fármaco oral para el tratamiento de la leishmaniasis visceral que cura un 95% de los casos. Probablemente sea la droga más barata que se utiliza en la actualidad y, además, la más sencilla en administrar. La dosis a usar es de 100 a 150 mg, por día, por 28 días. Los estudios han demostrado efectividad hasta del 100% y es una droga bien tolerada⁽³³⁾.

Interferón gama

En estudios realizados, la inyección diaria de interferón gama combinado con antimoniales pentavalentes ha mostrado aceleración de la respuesta clínica e induce respuesta a largo plazo en los dos tercios de los casos que no responden al tratamiento con antimoniales pentavalentes solamente. El IFN actúa como un coadyuvante. El costo limita su uso^(33,80).

Ketoconazol

Antimicótico imidazólico que inhibe la síntesis del ergosterol; ha sido empleado en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana con resultados contradictorios. La dosis es de 600 mg/día, por 28 días. En las formas mucosas el resultado ha sido pobre usando 400 mg, por día, por 3 meses^(13,55).

Itraconazol

Antifúngico triazólico como el anterior, actúa inhibiendo la síntesis del ergosterol y por lo tanto de la pared celular. Se ha comunicado resultados buenos en las formas cutáneas de la leishmaniasis tegumentaria americana. La dosis es de 200 a 400 mg/día de 2 semanas a 5 meses.

El fluconazol a la dosis de 200 mg/día, por 6 semanas, ha resultado efectivo en las formas de leishmaniasis cutáneas⁽⁸¹⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Programa de Control de Enfermedades Transmisibles. Control de Malaria y OEM. Doctrina, Normas y Procedimientos para el control de Leishmaniasis en el Perú. Lima 1995:1-66.
2. Sánchez L, Sáenz E, Chávez M. Leishmaniasis en el Perú. En: Sociedad Peruana de Dermatología: Infectología y Piel. Lima: Mad Corp Editores e Impresores, 2000:201-7.
3. Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. Lima, Perú. 2000:08-83.
4. Vidyashankar C, Noel GJ. Leishmaniasis. eMedicine Journal 2002; 3:1-19
5. Grimaldi G, Tesh R, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. Am J Trop Med Hyg 1989; 41:697-725.
6. Neyra D. Las leishmaniasis en el Perú. Folia Dermatol Peru 1997; 8:51-5
7. Lucas C, Franke A, Cachay M, et al. Geographic distribution and clinical description of leishmaniasis cases in Peru. Am J Trop Med Hyg 1998; 59:312-7.
8. León LA, León R. Las Rinopatías en la leishmaniasis tegumentaria americana. Quito: Ed. Universitaria, 1979:3-16.
9. León LA, León R. Paleopatología Dermatológica Ecuatoriana. Med Rev Mex. Separata 1973; 53:33-48.
10. Pesce H. Tropicales: Leishmaniasis tegumentaria. Separatas. 1995; 1-13.
11. Herrer A. Simposium sobre leishmaniasis tegumentaria americana en el Perú. Consideraciones sobre el reservorio. Rev Vier Med 1955; 6:22-35.
12. Lucas CM, Franke ED, Cachay MI, et al. Leishmania (viannia) lainsoni: first isolation in Peru. Am J Trop Med Hyg 1994; 51:533-7.
13. Bonfante R, Barruela S. Leishmanias y Leishmaniasis en América con especial referencia a Venezuela. Caracas: Tipografía y Litografía Horizonte C.A. 2002
14. De Gopugui MR, Ruiz R. Leishmaniasis: a re-emerging zoonosis. Int J Dermatol 2003; 37:801-14.
15. Lainson R, Shaw J, Silveira F, De Souza A, Braga R, Ishikawa E. The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 1994; 89: 435-43.
16. Lainson R. On Leishmania enriettii and other enigmatic Leishmania species of the neotropics. Memórias del Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 1997; 92: 377-387.
17. Hall LR, Titus RG. Sand fly vector saliva selectively modulates macrophage functions that inhibit killing of Leishmania major and nitric oxide production. J Immunol 1995; 155:3501-6.
18. Magill AJ. Epidemiology of the leishmaniasis. Dermatol Clin 1995; 13:505-23.
19. Pearson R, Queiroz Souza A. Especies de Leishmania: Leishmaniasis visceral, cutánea y mucosa. En: Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas, principios y practica. 4ta ed. Buenos Aires: Panamericana Ed, 1997:2724-35.
20. Tremblay M, Oliver M, Bernier R. Leishmania and the pathogenesis of HIV infection. Parasitol Today 1996; 12:257-61.
21. Hall BF, Gramiccia M, Gradoni L, et al. Strategies of obligate intracellular parasites for evading host defenses. Parasitol Today, 1991;12: A22-A27.
22. Herrer A. Lutzomyia peruensis (Shannon, 1929) Possible vector natural of the uta (leishmaniasis tegumentaria). Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1982; 24:178-82.
23. Tejada A, Cáceres A, Miranda J, y col. Vectores de la leishmaniasis tegumentaria en el valle del Rímac. An Fac Med 2003; 64:218-22.



24. Cáceres A. Especies de *Lutzomyia* (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) vectores de la uta en el Perú. *Rev Per Inf* 1995;38:23-26.
25. Cáceres A, Galato E, Pinto J, y col. Psychodidae (Diptera) del Perú: Phlebotominae en Huanuco, Pasco y Cusco, su relación con la enfermedad de Carrión y la leishmaniasis tegumentaria. *Rev Per Biol* 2000;7:27-43.
26. Salazar R, Salazar J, Durand W, y col. Distribución geográfica (Diptera: Psychodidae) en el ámbito de la Dirección Regional de Salud Ancash 2000-2001. *Rev Per Med Exp Salud Pública* 2002; 19-S17.
27. Ministerio de Salud de Brasil. Fundación Nacional de Salud. Guía de control de la leishmaniasis tegumentaria americana. Brasil. 1991.
28. Ministerio de Salud de Brasil. Fundación Nacional de Salud. Leishmaniasis tegumentaria americana en el Brasil. Cuaderno Informativo destinado a los trabajadores de salud. Brasil. 1996.
29. Roberts LJ, Hadman E, Foote SJ. Leishmaniasis. *Br Med J* 2000; 321:801-4.
30. World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Leishmaniasis control home page www.Who.int/health-topic/leishmaniasis.htm
31. Helburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:363-70.
32. Guthmann JP, Calmet J, Rosales E, y col. Las asociaciones de pacientes y el control de la leishmaniasis en el Perú. *Rev Panam Salud Pública / Pan Am J Public Health* 1998;3: 400-4.
33. Andersen EM, Burans J. Leishmaniasis research in Lima, Peru. *Navy Med* 2001; 92:6-10.
34. Bobbio M. Leishmaniasis cutáneo-andina en el distrito de Quinocay, provincia de Yauyos, Lima. *An Fac Med* 2000;61:1-4.
35. Stark CG, Wortmann G. Leishmaniasis. *eMed J* 2002;3:1-21.
36. Kenner JR, Kauh YC. Leishmaniasis. *eMed J* 2001;2:1-18.
37. Chávez MA, Sáenz EM. Estudio clínico epidemiológico de la leishmaniasis en el Hospital Militar Central, 1997-2000. Tesis para obtener Título de Segunda Especialización en Dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. Lima. 2002:1-60.
38. Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2003;12.
39. Diaz NL, Zerpa O, Ponce LV. Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterization of the lesion. *Exp Dermatol* 2002;11:34-41.
40. Farah F, Klaus N, Frankeburgs, et al. Infecciones por Protozoarios y Helminetos. En: Fitzpatrick T. *Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires: Ed. Med. Panamericana 1999; 3:2767-2777.
41. Grevelink S, Lerner E. Leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:257-70.
42. Pearson RD, De Quiroz Sousa A. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1996;22:1-13.
43. Novis P, Almeida RP, Bacellar O, et al. Down-regulation of Th1 type of response in early human American cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis* 1999;180:1731-4.
44. Bourreau E, Prévot G, Pradinaud R, et al. Interleukin (IL)-13 is the predominant cytokine in localized cutaneous leishmaniasis lesions and render specific CD4⁺ T cells unresponsive. *J Infect Dis* 2001;183:953-9.
45. Matte C, Oliver M. Leishmania-induced cellular recruitment during the early inflammatory response: Modulation of proinflammatory mediators. *J Infect Dis* 2002;185:673-81.
46. Moll H, Berberich Ch. Dendritic cell-based vaccination strategies: Induction of protective immunity against leishmaniasis. *Immunol* 2001;204:659-66.
47. Weedon D, Strutton G. Infecciones por protozoarios. En: Weedon, *Piel Patología* Ed. Madrid: Original Marban libros S.L. 2002: 2:605-610.
48. León LA. Formas clínicas de la leishmaniasis tegumentaria americana. *Rev Medi Mex* 1973;53:17-23.
49. Salazar M, Castro E. Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de Pucallpa de 1997-1999. *Dermatol Per* 2001;11:21-25.
50. Tejada A. Leishmaniasis tegumentaria en el Perú. Investigación epidemiológica-clínica de la leishmaniasis tegumentaria en Cusco y Madre de Dios. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1973.
51. Sanguenza OP, Sanguenza MI, et al. Mucocutaneous leishmaniasis. A clinico-pathology classification. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:297.
52. Haidar NA, Diab ABL, El-Sheikh AM. Visceral leishmaniasis in children in the Yemen. *Saudi Med J* 2001;22:516-519.
53. Maltezou HC, Sifias C, Mavrikou M, et al. Visceral leishmaniasis during childhood in southern Greece. *Clin Infect Dis* 2000;31:1139-43.
54. Ampuero JS. Leishmaniasis. Ministerio de Salud Perú, INS, 2000;39-50.
55. Rondón AJ. Leishmaniasis tegumentaria americana. En: Rondón Lugo AJ. *Temas Dermatológicos. Pautas diagnósticas y terapéuticas*. Caracas: Tipografía Olímpica CA. 2001:262-9.
56. Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana. *Rev Med Exp* 2000;17:39-51.
57. Lainson R, Shaw JJ. Leishmania and leishmaniasis of the New World with particular reference to Brazil. *Bull Pan Am Health Org* 1973;7:1-19.
58. Moriearty PL, Grimaldi G. Host and parasite factors influencing outcome of Leishmania mexicana mexicana infection in mice. VIII Reuniao annual de pesquisa básica em doenca de chagas. Caxambú. Brazil. 1980:1-44.
59. Smith AR, Connor MP, Beer TW, et al. The use of polymerase chain reaction in New world cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 1998; 139:539-40.
60. Hironori O, Chihiro M, Kumiko I, et al. A case of mucosal leishmaniasis: beneficial usage of polymerase chain reaction for diagnosis. *Int J Dermatol* 2001;40:765-7.
61. López M, Montoya Y, Arana M, et al. The use of nonradioactive DNA probes for the characterization of leishmania isolates from Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:308-14.
62. www.iqb.es/infección/leishmaniosis.htm
63. Lainson R, Shaw JJ. Some problems in studies on parasites of the Leishmania braziliensis complex. In *ecologie des leishmaniases. Colloques Internationaux au CNRS*. 239 Montpellier. 1967:83-86.
64. Llanos-Cuentas EA. Estudio clínico evolutivo da Leishmanose em area endêmica de Leishmania brasiliensis brasiliensis. Tres Bracos, Bahía, Brasil. Tese Mestrado. Universidade de Brasilia. Brasil 11984; 166.
65. Salinas GL, Valderrama G, Palma G, y col. Detección de amastigotes en leishmaniasis cutánea y mucocutánea por el método de inmunoperoxidasa, usando anticuerpo policlonal: sensibilidad y especificidad comparadas con métodos convencionales de diagnóstico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1989;84:53-60.
66. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis (espundia, Escome, 1911) *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80: 859-76.
67. Dimier-David L, David C, Revisse P, et al. Parasitological diagnosis of mucocutaneous leishmaniasis due to Leishmania (Viannia) brasiliensis in Bolivia. *Rev Soc Brasil Med Trop* 1991;24:231-234.
68. Walton BC, Shaw JJ, Lainson R. Observations on the in vitro cultivation of Leishmania brasiliensis. *J Parasitol* 1977;63:1118-9.
69. Childs GE, Foster KL, Mc Roberts MJ. Insect cell culture media for the cultivation of New World Leishmania. *Int J Parasitol* 1978;8:255-8.
70. Hendricks LD, Wright N. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis by in vitro cultivation of saline aspirates in Schneider's Drosophila medium. *Am J Trop Med Hyg* 1979;28:962-4.
71. Evans DA. Leishmania. In vitro methods for parasite cultivation. New York: Taylor AER & Baker Jr Eds. Academic Press, 1987:52-75.
72. Cuba CA, Llanos-Cuentas EA, et al. Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia, Brasil, an area of Leishmania brasiliensis brasiliensis. 1. Laboratorio diagnosis. *Rev Soc Brasil Med Trop* 1984; 17:161-167.
73. Jones T, Jonson D, Barreto A, et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to Leishmania brasiliensis brasiliensis. *J Infect Dis* 1987; 156:73-83.
74. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:363-70.
75. Palmer RA, Tran D, Hepburn NC, et al. The management of cutaneous leishmaniasis from Belize. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:16-20.
76. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, et al. Mucosal leishmaniasis (Espundia) responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 200;42: 321-5.
77. Mujtaba G. Weekly vs fortnightly intralesional meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1999;38:607-9.
78. Rodrigues MLO, Costa RS, Souza CS, et al. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1999; 41:33-7.
79. Gunduz K, Afşar S, Ayhan S, et al. Recidivist cutaneous leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Eu Acad Dermatol Venereol* 2000;14:11-13.
80. Kolde G, Luger T, Sorg C, et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis using systemic interferon-gamma. *Dermatology* 1996;192:56-60.
81. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, et al. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major. *N Engl J Med* 2002;346:891-995.

PÉNFIGO FOLIÁCEO ENDÉMICO Y PÉNFIGO VULGAR EN PACIENTES DE EDAD PEDIÁTRICA EN UCAYALI

Pemphigus foliaceus endemicus and pemphigus vulgaris in paediatric patients in Ucayali

Dres. Carlos Galarza^{1,2}, Alex Ortega², Willy Ramos^{1,2}, Jorge Hurtado^{1,2}, Gisella Lindo¹, Jack Ávila¹, Deny Gámez³, Gerardo Jiménez², Isabel Rojas⁴, María Vilcarromero⁵

RESUMEN

OBJETIVO: Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con pénfigo en edad pediátrica en Ucayali, Perú. **MÉTODOS:** Estudio transversal en el departamento de Ucayali (Perú) entre diciembre del 2002 y noviembre del 2003. La población estuvo constituida por pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de pénfigo foliáceo endémico (PFE) y pénfigo vulgar (PV), captados en el Hospital Regional de Pucallpa mediante búsqueda activa en las comunidades de Vista Alegre y la comunidad nativa de San Francisco. Se incluyó en el estudio a todo paciente pediátrico que presentó lesiones ampollares, costrosas y/o el signo de Nikolsky. **RESULTADOS:** Se reclutó un total de 12 casos, 3 con PV y 9 con PFE (*fogo selvagem*) en pacientes en edad pediátrica. La edad promedio de los pacientes con PFE fue 9,3 años y 11,6 años para PV. En ambos casos el género más afectado fue el masculino. Los casos de PFE procedían de áreas rurales y/o comunidades nativas mientras que los pacientes con PV, el 66,6% procedía de área urbana. En todos los casos la presentación clínica correspondió a una eritrodermia exfoliativa. La respuesta terapéutica a los corticoides sistémicos fue buena. **CONCLUSIONES:** El PFE constituye el tipo de pénfigo más frecuente en pacientes pediátricos del departamento de Ucayali, el sexo masculino es el predominante, el grupo etario más afectado está entre los 11 y 15 años. El pénfigo en edad pediátrica responde adecuadamente a la corticoterapia sistémica.

PALABRAS CLAVE: Pénfigo foliáceo endémico; Pénfigo vulgar

ABSTRACT

OBJECTIVE: to describe the clinicoepidemiologic characteristics of paediatric patients with pemphigus in Ucayali, Peru. **METHODS:** transversal study in Ucayali, Peru between December 2002 and November 2003. The population was patients less than 16 years old with the diagnostic of pemphigus foliaceus endemicus (PFE) or *fogo selvagem* and pemphigus vulgaris (PV), whose were evaluated at Hospital Regional de Pucallpa through active search in the natives communities of San Francisco and Vista Alegre. We included in this study all paediatric patients with blisters, crusted lesions and Nikolsky sign. **RESULTS:** we got 12 paediatric patients, 3 with PV and 9 with PVE in one year. The average age of PVE patients were 9,3 years old and 11, 6 for patients with PV. In both group of patients the male were more affected. The patients with PVE came from natives and/or rural communities, whereas those with PV came

from urban areas. In all cases, the clinic presentation belonged to an exfoliative eritrodermy. The therapeutic response to systemic corticosteroids was adequate. **CONCLUSIONS:** PVE constituted the pemphigus type more frequent in paediatric patients in Ucayali, Peru, male paediatric patients with pemphigus were more affected than female paediatric patients and the age group more affected was between 11 and 15 years old. Therapy with systemic corticosteroids was successful in paediatric patients with pemphigus.

KEY WORDS: Pemphigus foliaceus endemicus; Pemphigus vulgaris

INTRODUCCIÓN

El pénfigo es un grupo de desórdenes cutáneos autoinmunes y órgano específicos que incluyen al pénfigo vulgar (PV), al pénfigo foliáceo (PF), una forma endémica del PV, reportada en Brasil, conocida como *fogo selvagem* y el pénfigo paraneoplásico. Estas enfermedades se caracterizan por el desarrollo de ampollas y erosiones en piel y membranas mucosas, evento relacionado a la alteración de las uniones epidermales célula-célula y de la mucosa epitelial (acantólisis)^(1,2).

1 Instituto de Investigaciones Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
2 Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.
3 Hospital Regional de Pucallpa
4 Puesto de Salud de Pueblo Libre. Campo Verde, Perú
5 Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú



En todas las formas de pénfigo se hallan anticuerpos contra las caderinas desmosomales y células T CD4, que reconocen el dominio extracelular de las caderinas antes mencionadas: la desmogleína 3 en el PV y desmogleína 1 para el PF^(3,4).

El PV, más frecuente en judíos, es la forma más habitual y grave de los pénfigos. Según el nivel de la separación celular dentro de la epidermis, el PV es de localización profunda. Se caracteriza por la aparición de ampollas y costras con predilección por el cuero cabelludo, áreas de presión, axilas, ingle y mucosas. El signo de Nikolsky se hace muy patente en el periodo agudo de la enfermedad⁽⁵⁾. Kao y col. reportan un caso de PV en un niño de 13 años que cumplió con los criterios histopatológicos e inmunológicos. Estos investigadores concluyen que el PV es común en poblaciones de 50 a 60 años y es extremadamente raro en niños⁽⁶⁻¹¹⁾. Bjar-nason y Flosad reportan 46 casos de PV en infantes y 9 en neonatos; la proporción con respecto al sexo es muy similar en niños y niñas, el promedio de edad de presentación fue 12 años; 11 ocurrieron en menores de 10 años y sólo uno fue reportado como fatal. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo y su relación con el tratamiento temprano y resultados son desconocidos. A pesar de esto, el pronóstico en neonatos es excelente^(12,13).

El PF presenta ampollas superficiales subcorneales y autoanticuerpos de tipo IgG 4 que son específicos para la región extracelular de la glicoproteína desmosomal desmogleína 1, encargada de la unión entre las células epidérmicas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Existen dos formas de PF: una forma no endémica descrita por primera vez en París, en 1844, y una endémica descrita inicialmente en Brasil, en 1903. Ambas poseen similares características histológicas, clínicas e inmunológicas^(17,18). Sin embargo, existen características que son únicas de cada forma endémica, tales como las geográficas, antecedentes familiares, alta frecuencia en niños y jóvenes y una asociación con ciertos alelos HLA-DR^(19,20).

Varias características epidemiológicas del pénfigo foliáceo endémico (PFE) sugieren que la producción de estos autoanticuerpos está vinculada con la exposición a uno o más antígenos ambientales. Se encuentran en riesgo las personas de cualquier raza o género expuestas a la ecología de los sitios endémicos. La incidencia decrece dramáticamente cuando el área es urbanizada. No se han reportado casos de transmisión persona a persona y ningún agente etiológico ha sido identificado en las lesiones dérmicas^(5,16,21-23). La mayoría de pacientes vive en la vecindad de ríos o arroyos, entre los 500 y 800 m snm, a un radio de 10 a 15 km de donde se ha localizado mosquitos del género *Simullium*. Una hipótesis considera que el agente vector podría ser el *S. nigrimanum*⁽²⁴⁾. El factor antigénico que pre-

cipitaría esta enfermedad sería un componente antigénico de la saliva del mosquito o un virus, transportado por este insecto, que favorecería la formación de anticuerpos tipo IgG 4 en individuos genéticamente predispuestos^(24,25).

Individuos con predisposición genética al pénfigo desarrollarán la enfermedad sólo cuando uno o más factores adicionales están presentes. La naturaleza de estos factores es desconocida aún, pero ciertas drogas, como la penicilamina, captopril y rifampicina, son reconocidas como factores^(24,26).

El pénfigo, con la excepción de la forma endémica, es en general raro en la edad pediátrica. Solo se ha reportado, excluyendo la forma endémica, 11 casos de PF en edad pediátrica en el mundo. En el Brasil, donde hay más de 15 000 casos reportados de PFE, el 32,6% es menor de 20 años. Una revisión de 70 casos registrados entre los años 1990 y 2000, en la región oriental del Paraguay, encontró seis casos en menores de 19 años. Otra revisión, que incluyó a los pacientes de la revisión anterior más los casos de otros centros hospitalarios, con un total de 143 pacientes, 11 casos eran niños^(14,25,27-30).

Clínicamente, en el diagnóstico diferencial del PF se plantean varias entidades clínicas frecuentes en niños como impétigo ampollar, dermatitis seborreica, eritrodermia exfoliativa por medicamentos, eritema multiforme y dermatosis ampollar crónica de la infancia⁽³¹⁾.

En un estudio de Rybojad y col. se reportó dos casos de PF en niños con manifestaciones clínicas típicas. Uno de los casos fue una niña de 5 años que presentó una enfermedad vesiculoampollar que comprometía la cara y zonas periorificiales; la histología demostró acantólisis intramembranosa y las inmunofluorescencias directa e indirecta fueron positivas. El segundo caso fue un niño de 6 años que desarrolló una dermatosis eritematoescamosa a la edad de 18 meses; el examen histológico no fue contributivo, el diagnóstico de pénfigo fue obtenido al repetirse la inmunofluorescencia directa. En ambos casos la terapia sistémica con prednisona brindó resultados favorables^(14,23,32-37).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal en el departamento de Ucayali, en Perú, entre diciembre del 2002 y noviembre del año 2003.

La muestra estuvo constituida por pacientes menores de 16 años de edad con sospecha clínica de PF (endémico y no endémico) y PV que cumplieran con los criterios clínicos e histopatológicos, captados en el Hospital Regional de Pucallpa –el nosocomio más importante de la región–, el hospital de Yarinacocha y mediante una búsqueda activa.

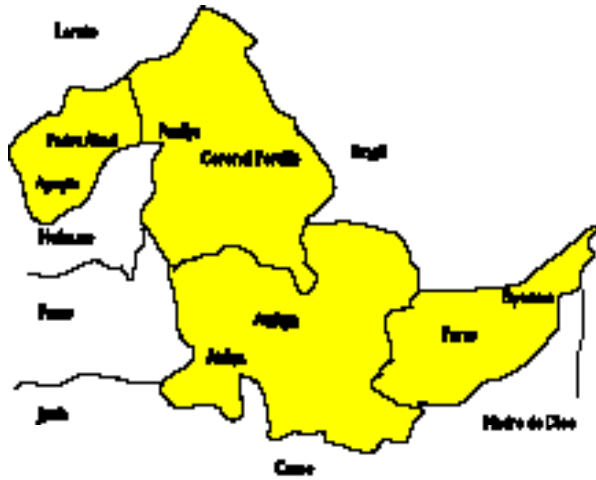


Figura 1. Mapa del departamento de Ucayali, en Perú

La búsqueda activa se realizó en las comunidades de Vista Alegre, ubicada a 6 km de Pucallpa, con una población de 536 habitantes; y la comunidad nativa de San Francisco, ubicada a orillas de la laguna de Yarinacocha, con una población de 1988 habitantes. Figura 1.

Se incluyó en el estudio a todo niño menor de 16 años, que presentara lesiones ampollares, costrosas y/o el signo de Nikolsky (desprendimiento de la epidermis a la presión manual) o eritrodermia.

RESULTADOS

Se captó un total de 12 casos, 3 de PV y 9 de PFE en pacientes en edad pediátrica, en el período de un año, 3 de los cuales mediante búsqueda activa.

La edad promedio de los pacientes con PFE fue de 9,3 años y en el PV de 11,6 años. El tiempo de enfermedad en los pacientes con PFE varió entre 3 y 18 meses, mientras que en los pacientes con PV fue de 8 meses a 4 años (Tabla 1).

Edad	PFE		PV	
	N	%	N	%
< de 6 años	1	11,2	0	0
6-10 años	3	33,3	0	0
11-15 años	5	55,5	3	100
Total	9	100	3	100

Tabla 2. Procedencia por distritos de los pacientes con PFE y PV

Procedencia	N
PFE	
- Comunidad Callería-Pucallpa	2
- Comunidad nativa San Martín Balta Purus	1
- Mi Perú. Bajo Ucayali	1
- Puerto Esperanza	1
- Campo Verde	1
- Yarinacocha	1
- Tierra Blanca-Sarayacu. Bajo Ucayali	1
- Nuevo San Martín-Cushabalay	1
Total	9
PV	
- Campo Verde	1
- Distrito de Contamana	1
- Caserío Garzo-Caña-Orellana	1
Total	3

En relación al género en el PFE el 44,4% correspondió al sexo femenino y el 55,6% al masculino. En el PV el 33,3% correspondió al sexo femenino y el 66,6% al masculino.

En cuanto a la procedencia el 22,2% procedían de la región de Callería. Todos los casos de PFE procedían de áreas rurales, de comunidades nativas ubicadas a orillas de la laguna de Yarinacocha, con saneamiento básico de agua y desagüe insuficientes. Para el PV el 66,6% procedía de área urbana y el 33,3% de área rural (Tabla 2).



Figura 2. Paciente mujer de 12 años con el diagnóstico de PFE.



Figura 3. Paciente varón de 11 años con el diagnóstico de PV.



Figura 5. Paciente varón de 11 años con el diagnóstico de PFE.

En todos los casos la presentación clínica correspondió a una eritrodermia exfoliativa; en el 100% de pacientes se encontró compromiso total de la piel. Desde el punto de vista histopatológico, las muestras fueron analizadas en el servicio de Patología del Hospital Dos de Mayo, encontrándose acantólisis subcorneal en las biopsias de los pacientes con PFE y acantólisis suprabasal en las biopsias de los pacientes con PV. El signo de Nikolsky estuvo presente en el 50% de los casos de PFE y en el 100% de casos de PV.

No se realizaron estudios de inmunofluorescencia ni dosaje de anticuerpos antidesmogleína dado que la región no cuenta con estas pruebas diagnósticas. La respuesta a la terapia con corticosteroides sistémicos fue buena en estos pacientes pediátricos, no reportándose ningún fallecimiento.



Figura 4. Paciente varón de 10 años con el diagnóstico de PFE.

DISCUSIÓN

El presente trabajo es la serie estudiada más grande de pacientes con pénfigo en edad pediátrica en el Perú. El pénfigo es una enfermedad frecuente en la adultez pero extremadamente rara en la edad pediátrica, a excepción del PFE. Se han publicado pocos casos de PV en niños, principalmente en la India^(7,8) y Tailandia⁽¹⁰⁾. Brasil es el país que reporta la mayor cantidad de casos de PFE, en donde el 35% de los casos registrados corresponde a menores de 20 años.

En el Perú los trabajos publicados acerca de pénfigo en edad pediátrica son escasos. En 1997, Castro R. y col. reportan dos casos de PF no endémico infantil y 9 casos de PFE, en el Instituto de Salud del Niño, ambos procedentes del departamento de Ucayali⁽³⁸⁾. Lo que reafirma la presencia de áreas endémicas de PFE en Ucayali, en acuerdo a lo descrito por Castillo y Maguiña, en 1993⁽³⁹⁾. En la serie reportada por Galarza y col., se encontró 7 casos en menores de 19 años, un 44% del total de casos⁽⁴⁰⁾. En la bibliografía internacional no se observa predominio de la enfermedad por algún sexo. En los pacientes pediátricos del presente estudio se observó un ligero predominio del sexo masculino (55,6%).

Creemos que el PFE es relativamente frecuente en la amazonía peruana, pero es subdiagnosticado debido a la ausencia de servicios de salud en las áreas endémicas, las que presentan características geográficas que dificultan su acceso. A su vez la no implementación de un programa para el PFE sería un factor agravante en su subregistro.

A nivel internacional, hasta setiembre de 1999, se había descrito 46 casos de PV en edad pediátrica, en el mundo⁽¹¹⁾. En el Perú éste sería el primer reporte. En nuestro estudio en-



contramos tres casos de PV en niños con una edad promedio 11,6 años. No se ha reportado predilección por sexo para esta enfermedad, a diferencia de nuestro estudio donde el 66,6% correspondieron al sexo masculino.

Cabe recalcar que, tanto para los casos de PFE como de PV, la respuesta a los corticosteroides sistémicos fue buena lográndose la remisión de la enfermedad, acorde con lo descrito por la bibliografía internacional.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El PFE (*fogo selvagem*) es el tipo de pénfigo más frecuente en pacientes pediátricos del departamento de Ucayali, Perú. El sexo masculino y el grupo etario entre los 11 y 15 años son los más afectados entre los pacientes pediátricos con pénfigo en el departamento de Ucayali. La procedencia para los pacientes pediátricos con PFE es eminentemente rural. El PV no es frecuente en menores de 10 años. El pénfigo en edad pediátrica responde adecuadamente a la corticoterapia sistémica

Los estudios posteriores en el Perú deberán incluir la prueba de inmunofluorescencia para IgG 4 o la detección de anticuerpos antidesmogleína para completar el criterio inmunológico en el diagnóstico del *fogo selvagem* y del PV.

Agradecimientos

A César Gutiérrez, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina-UNMSM, por la revisión crítica del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stanley JR. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. *J Clin Invest* 1989; 83:1443-8.
- Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and pemphigoid. *Lancet* 1999; 354:667-72.
- Korman NJ, Eyre RW, Zone J, et al. Drug-induced pemphigus. *J Invest Dermatol* 1991; 96:273-6.
- Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 117:505-10.
- Ferrández Foraster C. Enfermedades ampollares autoinmunes. En: *Dermatología Clínica*. Mosby. Doyma 1996. pp 187-90.
- HC Kao, JL Huang, LC Chen, Chseh. Pemphigus vulgaris. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1998; 39:404-5.
- Kanwar A, Kaur S. Pemphigus in children. *Int J Dermatol* 1991; 30:343-6.
- Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Further experience with pemphigus in children. *Ped Dermatol* 1994; 11:107-11.
- Sillevis Smitt JH. Pemphigus vulgaris in childhood: clinical features, treatment, and prognosis. *Ped Dermatol* 1985; 2:185-90.
- Wananukul S, Pongprasit P. Childhood pemphigus. *Int J Dermatol* 1999; 38:29-35.
- Bjarnason B, Skoglund C, Flosadottir E. Childhood pemphigus vulgaris treated with dapson: A case report. *Ped Dermatol* 1998; 15:381-3.
- Bjarnason B, Flosad E. Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus. *Int J Dermatol* 1999; 38:680-8.
- Antaya RJ, Prieto VG, Prose N. Mucosal erosions and bullae in a child. *Arch Dermatol* 2000; 136:665-70.
- Warren S, Lin MS, Giudice G, et al. The Prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. *N Eng J Med* 2000; 343:23-30.
- Emery DJ, Diaz LA, Fairley JA, et al. Pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies react with the extracellular domain of desmoglein-1. *J Invest Dermatol* 1995; 104:323-28.
- Schwartz RA. *Fogo selvagem*. Last updated March 27, 2002. <http://www.emedicine.com>.
- Cazonave P. Pemphigus chronique, general form rare de Pemphigus foliaceo. *Ann Mal Peu* 1844;1:208-10.
- Paes-Leme C. Contribucao ao estudo do Tokelau. Doctoral thesis. Rio de Janeiro, Brazil: Faculdade de Medicina 1903.
- Moraes JR, Moraes ME, Fernandez-Viria M, Diaz LA, et al. HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil. *Immunogenetics* 1991;33:388-91.
- Moraes ME, Fernandez-Viria, Lazaro A, et al. An epitope in the tirad hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antig* 1997; 49:35-40.
- Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Epidemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989; 92:4-12.
- Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil. *J Am Acad Dermatol* 1996; 107:68-75.
- Hans-Filho G, Dos Santos V, Katayama JH, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol* 1996; 107:68-75.
- Eaton DP, Diaz La, Hans-Filho G, et al. Comparison of black fly species (*D. simillidae*) on an Amerindian reservation with a high prevalence of fogo selvagem to neighboring disease of-free sites in Matto Grosso do Sul, Brazil. The Cooperative Group on Fogo Selvagem. *Research J Med Entomol* 1998; 35:120-31.
- Lombardi C, Borges PC, Chaul A, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Inv Dermatol* 1992; 98:847-50.
- Tur E, Brenner S. Contributing exogenous factors in pemphigus. *Int Dermatol* 1997; 36:888-93.
- Rosella M, et al. Pemphigus foliaceus in a child. *Ped Dermatol* 1996; 13:259-60.
- Aldama A. Pénfigo. Perfil Clínico, Epidemiológico y Laboral de 45 casos del Ho Nacional. Tesis, Universidad Nacional de Asunción, Asunción; 1997.
- Aldama A, Correa J, Rivelli V, Mendoza G. Tipos y variantes de Pénfigo en el Hospital Nacional de Paraguay. Revisión de 70 casos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2000; 28:2.
- Aldama A. Pénfigo Foliáceo. Situación en Paraguay (disertación). Asunción: 2° Congreso Paraguayo de Dermatología; 2000.
- Bean S, Jordon R. Chronic nonhereditary and blistering disease in children. *Arch Dermatol* 1974; 11:941-4.
- Rybajad M, Dudoy G, Reymond JL, et al. Sporadic superficial pemphigus in the child: 2 cases. *Ann Dermatol Venerol* 1999; 1:126.
- Sampaio SA, Rivitti EA, Aoki V, Diaz LA. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus or fogo selvagem (wild fire). *Dermatol Clin* 1994; 12:765-76.
- Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil. *J Am Acad Dermatol* 1996; 107:68-75.
- Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol* 1996; 107:68-75.
- Robledo MA, Prada S, Jaramillo D, Leon W. South american pemphigus foliaceus: study of an epidemic in El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986. *Br J Dermatol* 1988; 118:737-44.
- Morini JP, Jomaa B, Georgi Y, et al. Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Souse area of Tunisia. *Arch Dermatol* 1993; 129:69-73.
- Castro R, Velásquez A, Ballona R, et al. Pénfigo Foliáceo Infantil: Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Folia Dermatol Peru* 1997; 8.
- Castillo A, Maguiña C, y col. Pénfigo Foliáceo variedad fuego salvaje en la selva peruana. Provincias de Requena y Ucayali. *Bol Soc Per Med Intern* 1993; 6:65-67.
- Galarza C, Ronceros G, Mendoza D, y col. Pénfigo foliáceo endémico en el departamento de Ucayali-Perú. Reporte de 16 casos. *Dermatol Peru* 2001; 11.

ESPOROTRICHOSIS CUTÁNEA EN NIÑOS EN UN HOSPITAL REGIONAL DEL PERÚ

Cutaneous sporotrichosis in children at Regional Hospital in Peru

Dres. María García¹, Tito Urquiaga², Nicolás López³, José Urquiaga²

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La esporotricosis cutánea es una micosis profunda que afecta la piel y característicamente el tejido linfático, se presenta en forma endémica en algunas regiones de nuestro país. **OBJETIVO:** Demostrar la presentación de la esporotricosis en niños, sus manifestaciones clínicas, incidencia y tratamiento. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Regional de Cajamarca, Perú de 1999 al 2002. Estudio longitudinal, descriptivo y prospectivo; paquete estadístico SPSS 9.0 para Windows. **RESULTADOS:** Un total de 82 pacientes menores de 14 años, con el diagnóstico de esporotricosis fueron estudiados. Del total, 89,2% tuvo cultivo positivo, 8,5 % no tuvo cultivo y 2,4% fue negativo. En el año 1999 se encontró 19 pacientes; en el 2000, 21; en el 2001, 16; y en el 2002 hubieron 26. Por sexo, 63% fueron varones y 3% mujeres. El lugar de procedencia fue la ciudad de Cajamarca y zonas aledañas. El tiempo promedio de enfermedad fue de 77 días, con un máximo de 540 y mínimo de 7. Su localización en cara fue de 45; en miembros superiores, 31; en miembros inferiores, 4; con dos localizaciones, 2. El origen de la lesión se relacionó con trauma, picadura de insectos, contacto con plantas y tierra. El tratamiento fue con yoduro de potasio en 53, itraconazol en 22 y 7 no recibieron terapia. **CONCLUSIONES:** La ciudad de Cajamarca, sus zonas urbanomarginales y rurales cercanas, presentan las condiciones climatológicas propicias para la supervivencia del hongo *Sporothrix schenckii*. El modo de vida de la población parece ser el factor favorable para que se inocule el hongo, por lo que la esporotricosis cutánea es muy frecuente, especialmente en menores de 14 años. Por tal motivo, es necesario implementar medidas sanitarias adecuadas y oportunas para su control.

PALABRAS CLAVES: Esporotricosis; *Sporothrix schenckii*; Micosis profunda.

ABSTRACT

Cutaneous sporotrichosis is a deep-seated mycoses that involved skin and especially lymphatics, it's endemic in some regions of our country. **OBJECTIVE:** To demonstrate the presentation of Sporotrichosis in children, with the clinical features, incidence and treatment. **MATERIAL AND METHODS:** Patients attended in the Service of Dermatology of the Regional Hospital of Cajamarca, Peru, from 1999 to 2002. **RESULTS:** They were studied 82 patients younger than 14 years old with diagnosis of Sporotrichosis. Of the total of cases, 89,0% had culture positive, 8,5% were not cultured and 2,43% were negative. In the 1999 we found 19 patients, in 2000 were 21 cases, in 2001 were 16 and in 2002 were 26. By sex, 63% were male and 37% were females. The place of origin was the city of Cajamarca and surrounding area. The average of time of disease was 77 days with a maximum of 540 and a minimum of 7 days. Localization in

face were 45, in arms were 31, in legs were 4, in two sites were 2. The origin of the lesion was correlated with trauma, insect bite, contact with plants and dust. The treatment was with potassium iodide in 53 patients, itraconazole in 22 and 7 were not treated. **CONCLUSIONS:** The city of Cajamarca, and its surrounding rural areas present the environmental conditions to maintain the survival of the fungus *Sporothrix schenckii*; mood of life seems to be favorable to acquire the infection, that's why cutaneous sporotrichosis is very common, especially in children, younger than fourteen years old, it's necessary to make an improvement about hygienic conditions to get control of the disease.

PALABRAS CLAVES: Sporotrichosis; *Sporothrix schenckii*; Micosis profunda.

INTRODUCCIÓN

La esporotricosis cutánea es una micosis profunda producida por el hongo dimorfo *Sporothrix schenckii*, que tiene como reservorio habitual a los vegetales. Afecta la piel, los vasos linfáticos y, en raras ocasiones, los órganos internos. Es de

Hospital Regional de Cajamarca (HRC), Perú

1 Médico dermatólogo del HRC

2 Médico cirujano del HRC

3 Médico Jefe de Laboratorio Clínico del HRC



evolución subaguda o crónica. La vía principal de penetración a la piel es por inoculación directa⁽¹⁻⁶⁾.

La esporotricosis cutánea es de distribución universal, pero es más común en las zonas tropicales y subtropicales. Afecta por igual a ambos sexos y a todos los grupos etarios, pero es más frecuente entre los 16 y 30 años. Alrededor del 20% de los casos se presentan en niños menores de 10 años de edad, lo que la convierte en la micosis profunda más frecuente en los niños⁽¹⁻⁶⁾. Desde el año 1996 hasta terminar el presente estudio, se observó un aumento en el número de pacientes que consultaban por esta micosis en el Hospital Regional de Cajamarca (HRC). No existen estudios anteriores a 1996.

El distrito Cajamarca, de la provincia del mismo nombre, se encuentra ubicado en la latitud 07° 08', longitud 78° 29' y a una altitud de 2 620 m snm; su temperatura promedio mínima es de 2,7°C, en el mes de junio, a 8,8°C, en el mes de enero; la máxima promedio va de 19,4°C, en enero, a 22,4°C, en agosto⁽⁷⁾, con lluvias moderadamente intensas durante aproximadamente 6 meses del año. La flora es a base de eucaliptos, sauces, molles, árboles con espinas, cactus diversos y abundantes rosales en los jardines de las casas. Todo esto configura a Cajamarca como una zona propicia para que el suelo sea reservorio natural del hongo *S. schenckii*, del cual los niños fácilmente se infectan.

La esporotricosis cutánea se encuentra en todos los países de América Latina⁽¹⁻⁶⁾; en Perú es frecuente en Cusco, Puno, Ayacucho, Apurímac, La Libertad, Ancash, Lima y Cajamarca⁽⁸⁻¹²⁾. Según García y col.⁽¹²⁾ en un estudio de 85 casos, entre 1997 y 2000, en el HRC, se encontró que el 69,41% de casos de esporotricosis cutánea ocurrió en menores de 30 años y el 42,35%, en menores de 10 años.

Clínicamente la esporotricosis cutánea se clasifica en: linfática –la más frecuente–, localizada o fija y cutánea diseminada. Las localizaciones extracutáneas son raras, por lo general relacionadas a una inmunosupresión⁽¹⁻⁶⁾. El diagnóstico es básicamente clínico y se confirma mediante cultivo. También se puede realizar un estudio histopatológico o pruebas serológicas, como la fijación de complemento, inmunodifusión, inmunofluorescencia indirecta y seroaglutinación al látex⁽¹²⁻¹⁶⁾. El tratamiento clásico es con una terapia prolongada de yoduro de potasio, pero tiene efectos colaterales, por lo que últimamente se está usando derivados triazólicos, como el itraconazol y el fluconazol, o la terbinafina, con resultados exitosos^(1-6,17-20).

Son pocos trabajos sobre la esporotricosis cutánea en los niños, en especial en el Perú, y no se ha reportado ningún caso en Cajamarca. El presente estudio se realizó en el Servicio de Dermatología del Hospital Regional de Cajamarca, con el objetivo de conocer la incidencia, el comportamiento clínico y las opciones de tratamiento de la esporotricosis cutánea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo y prospectivo del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2002, en la consulta dermatológica del HRC, en la que se atendió a 115 pacientes menores de 14 años, con diagnóstico clínico de esporotricosis cutánea. El estudio incluyó a 82 pacientes: 73 (89,0%) tuvieron cultivo positivo; a 7 (8,5%) no se les hizo cultivo, por ser formas linfangíticas, y en 2 (2,4%), el cultivo realizado en un laboratorio fuera del HRC salió negativo, a pesar de lo que se les dio tratamiento y remitieron las lesiones. Fueron excluidos 33 casos, la mayoría de la forma cutánea localizada, unos por no tener cultivos y otros, por datos incompletos.

La información se registró en un 'Formato de recolección de datos', previo consentimiento informado del familiar acompañante durante la consulta, y se consignaron datos de edad, sexo, procedencia, inicio de la enfermedad, ubicación de las lesiones, formas de presentación, tratamiento y efectos colaterales del mismo; así como, si completó o abandonó el tratamiento.

El cultivo se realizó en el laboratorio del HRC, en agar Sabouraud; la muestra se obtuvo con aspiración de secreciones; se sembró por 3 a 5 días a temperatura ambiente para ver crecer colonias castaño oscuro; al examen microscópico se observaron hifas finas, septadas, con conidios en cachos; ésta es la forma micelial del hongo. Si se hubiera cultivado a 37°C se tornaría levaduriforme, por el carácter dimorfo del hongo⁽¹⁻⁶⁾.

A los familiares se les informó de los posibles efectos adversos y el costo de los medicamentos. Luego del consentimiento voluntario, en la mayoría de casos, se administró uno de los siguientes tratamientos, según su disponibilidad económica:

Yoduro de potasio

Según recomendación de Aldama y col.⁽⁴⁾, en el Laboratorio Clínico del HRC, se preparó una solución con 20 gramos de yoduro de potasio en 20 mL de agua destilada, para administrar por vía oral en gotas (10 gotas = 0,5 g de yoduro de potasio), en dosis progresivas para ingesta ambulatoria postprandial, tres veces al día por tres meses (tiempo promedio de administración: 2 meses), de acuerdo al siguiente esquema:

- Lactante mayor: al inicio, 3 gotas diarias, hasta un máximo de 1 gramo (20 gotas).
- Preescolares: al inicio, 4 gotas diarias, hasta un máximo de 1,5 gramos (30 gotas).
- Escolares: al inicio, con 5 gotas diarias, hasta una dosis máxima de 2 gramos (40 gotas).

Itraconazol

Vía oral a dosis de 6 mg/kg/día, es el medicamento más recomendado para lactantes menores. El tratamiento se administró en promedio por 4 a 6 meses.

Para la tabulación de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS 9.0.



Figura 1. Niña de 4 años con lesión ulcerocostrosa en zona malar, más nódulos linfáticos en margen nasal y región submaxilar derechos



Figura 2. Niño de 3 años con lesión localizada en hemicara izquierda

RESULTADOS

Se estudiaron 82 niños menores de 14 años con diagnóstico clínico de esporotricosis cutánea. En 1999 hubo 19 casos (23,2%); en el año 2000, 21 (25,6%); en el año 2001 disminuyeron a 16 (19,5%) y en el año 2002 se incrementaron a 26 (31,7%). Los meses de mayor consulta fueron julio con 11 pacientes, setiembre y octubre con 10 pacientes cada uno.

Por género, 52 (63,4%) fueron del sexo masculino y 30 (36,6%) del femenino, con una relación de 1,73/1 respectivamente. Del total, 31 (37,8%) estuvieron en el rango de 0 a 5 años; 38 (46,3%) de 6 a 10 años; y 13 (15,8%) de 11 a 14 años. La edad mínima fue de 4 meses y la máxima 14 años con una edad promedio de 6,93 años.

Según la procedencia, 48 (58,6%) provinieron de la ciudad de Cajamarca; 24 (29,3%), de centros poblados aledaños a Cajamarca; 4 (4,87%) del distrito de Jesús, 3 (3,6%) de los Baños del Inca, uno (1,2%) de Chetilla, uno (1,2%) de la provincia de San Pablo y uno (1,2%) de la provincia de San Miguel.

El tiempo de enfermedad promedio fue de 77 días, mínimo 7 y máximo 540 días. Según el tipo de lesión, 46 (56%) fueron linfangíticas; 32 (39%), localizadas, y 4 (4,87%), difusas. Todos los casos de esporotricosis difusa ocurrieron en el rostro.

La localización de la lesión fue 45 (54,9%) en cara, 31 (37,8%) en miembros superiores, 4 (4,9%) en miembros inferiores y 2 (2,4%) tuvieron dos localizaciones distintas: uno en mentón y rodilla izquierda y otro en zona frontal y pierna izquierda.

El origen de la lesión se relacionó con un trauma por vegetales en 19 casos (23,2%); a picadura de insectos en 16 (19,5%), contacto con tierra o piedras en 5 (6,1%), autorrasco en 2 (2,4%) y 40 (48,8%) no recordaron haber sufrido ningún trauma. Sin embargo, todos ellos habitaban en viviendas con pared de adobe, pisos de tierra (la mayoría), presencia intradomiciliaria de animales domésticos y vegetales.

En cuanto al tratamiento a 53 (64,5%) se les indicó yoduro de potasio, de ellos 31 (58,5%) retornaron a control por dos veces o más, con evidencia de mejoría a partir del primer mes; los 22 restantes (41,0%) no retornaron a control. De los que se controlaron hasta el segundo mes, sólo 3 (9,7%) pacientes refirieron dolor abdominal, náuseas y/o hiporexia de poca magnitud, que no obligó a suspender el tratamiento. El tiempo máximo de administración fue de dos meses; no se observó resistencia.

A 22 (26,8%) se les indicó itraconazol, de los cuales 20 se controlaron por dos meses o más y 2 no retornaron luego de indicado el tratamiento. Se evidenció mejoría clínica luego del segundo mes y en ningún caso se reportó molestias colaterales.

A 7 pacientes (8,5%) no se les indicó tratamiento ya que solo dejaron muestra para cultivo que salió positivo, y no retornaron a la consulta. A 14 pacientes (17%) se les hizo una visita domiciliaria y producto de ello, al parecer, persistieron en el tratamiento hasta concluirlo.



DISCUSIÓN

En los cuatro años, los 82 casos representan una tasa de 10,35 por mil atendidos en el consultorio de Dermatología del HRC, con un promedio de 180 pacientes nuevos por mes, 1980 por año y 7920 en 4 años. Los 82 casos que presentamos representan el 58,6% de los 140 casos totales, incluyendo adultos, que hubo en los 4 años de estudio. En un estudio anterior⁽¹²⁾ de 1997 a 1999 en el mismo hospital, encontramos que el 42,3% fueron menores de 10 años. La frecuencia en niños menores de 14 años, en el HRC es elevada, lo cual debe llevarnos a reflexionar y tomar medidas sanitarias adecuadas.

Consideramos que probablemente la incidencia real en niños y adultos sea mayor, debido a que la procedencia de los pacientes corresponden a poblaciones pobres o en extrema pobreza, y como la lesión generalmente es asintomática, no se sienten motivados a buscar atención médica. Sin embargo, los niños acuden a la consulta médica por exigencia de los maestros, quienes al ver las lesiones y considerando el acceso a una atención de salud para los niños, por intermedio del Seguro Integral de Salud, buscan alguna solución para el problema. Los adultos en cambio viven con su lesión, se automedican, pocas veces consultan y posiblemente algunos casos curen espontáneamente como refieren algunos estudios⁽¹⁻⁶⁾.

El hongo de la esporotricosis es de distribución mundial, especialmente en zonas tropicales, y normalmente vive en forma saprofita, en material vivo o muerto, como el heno, la madera, el musgo, la tierra^(1-6,8-12). Todas las formas de esporotricosis humana son ocasionadas por la especie *Sporothrix schenckii*, la forma cutánea ha sido reportada en zonas tropicales cuya altitud varía entre 890 y 3129 m snm, y entre 9 y 33°C de temperatura^(8,9,11,27-31).

El 87,8% de pacientes proceden de la ciudad de Cajamarca y centros poblados aledaños, zona climatológica propicia para el desarrollo del hongo y su diseminación favorecida por las condiciones de vida del lugar, con viviendas construidas informalmente en la zona urbana y periférica de la ciudad de Cajamarca, casas mayormente de adobe, pisos de tierra y siempre con animales domésticos, plantas, insectos, en un ambiente de hacinamiento y bajas condiciones de higiene.

Como refieren diversos estudios^(3-6,12), la esporotricosis cutánea es la micosis profunda más frecuente en niños y afecta por igual a ambos sexos. Sin embargo, en nuestro estudio la mayoría son varones (63,4%). Encontramos que la ubicación más frecuente de la lesión fue en la cara y luego miembros superiores, lo cual coincide con otros trabajos^(1-6,8-12). Para 51 pacientes (62,0%) el inicio de la lesión fue relacionado con un trauma por vegetales, arcilla o rocas, picadura de insectos o auto rasgado, lo cual es reportado también en diversos estudios^(1-6,8-14); 31 pacientes (38%) no encontraron relación con trauma.

Si bien es cierto que la inoculación puede ser a través de una puerta de ingreso en la piel ocasionado por trauma con vegetales, tierra o metales contaminados, también se describe que la transmisión del hongo puede ser por picadura de insectos o mordedura de perro, gato, caballo, animales silvestres, como armadillo y tejón o coatí, quienes pueden ser simples transportadores o incluso muchas veces estar infectados por el hongo^(1-6,17-19,22,28-30).

En el presente estudio, la procedencia de nuestros pacientes es de zonas donde no hay muchos insectos, a pesar de eso, se puede inferir que la picadura de insectos es uno de los posibles vehículos principales en la transmisión de la esporotricosis cutánea; la transmisión por mordedura de animales silvestres o de casa es poco probable, y necesita confirmarse en otros estudios. Además en Cajamarca el niño del campo, desde los 5 a 6 años ya está realizando alguna tarea como manipular vegetales, tierra o instrumentos punzocortantes; en otros estudios las heridas por espinas, paja, vegetales o metales contaminados son más frecuentes en adultos jardineros, carpinteros o agricultores^(1-6,8-13).

Se considera que la esporotricosis es una micosis subcutánea subaguda o crónica^(1-6,8-14). Ello lo confirmamos en nuestro estudio con el tiempo de enfermedad: promedio 77 días, mínimo una semana y máximo 18 meses.

Estudios similares reportan que en niños, la localización más frecuente es en cara^(1-6,10), lo cual coincide con nuestros hallazgos; sin embargo, además de los miembros superiores que le sigue en frecuencia, puede haber otras localizaciones como abdomen o pabellón auricular^(30,31). Las formas clínicas encontradas en nuestro estudio son similares a otras investigaciones^(1-6,8-13), en primer lugar las formas linfagíticas, seguida de las localizadas y por último las formas diseminadas.

Según estudios conocidos la forma linfagítica o linfocutánea comprende alrededor del 75% de todos los casos estudiados⁽¹⁻⁶⁾. Los pacientes presentan lesiones muy sugerentes y el diagnóstico puede ser realizado con mucha certeza. En esta forma clínica el primer signo que aparece, luego de una semana a varios meses del trauma, es un pequeño nódulo subcutáneo, duro, indoloro y móvil en el lugar de la inoculación; posteriormente el nódulo se ulcera y forma, lo que algunos llaman, un chancro esporotricótico. Luego de algunas semanas, la infección se disemina a lo largo de la cadena linfática y se forman múltiples nódulos subcutáneos o cadena de gomas eritematovioláceas no dolorosas que pueden ulcerarse⁽¹⁻⁶⁾.

La forma cutánea fija se manifiesta sólo en el lugar de la inoculación, sin afectar a los ganglios linfáticos; es frecuente en los lugares endémicos. Esta lesión se presenta como una sola placa infiltrante de forma semilunar, y puede adoptar diversas formas: verrucosa, ulcerativa, papulosa, acneiforme o



placa eritematosa rodeada de un halo eritematovioláceo. La forma linfagítica como la cutánea fija afectan más a la cara (en especial a niños) y a las extremidades superiores^(1-6,7-12).

La forma cutánea diseminada es rara, aparece en varias localizaciones subcutáneas, pero no hay compromiso sistémico; se puede desarrollar como resultado de la diseminación hematológica o linfática de lesiones primarias, por auto inoculación (rascado) o inoculación múltiple. Clínicamente se observan múltiples lesiones cutáneas en varias partes del cuerpo^(1-6,7-14). Cuatro pacientes fueron encontrados en nuestro estudio, dos sólo en cara y dos además en miembros inferiores, todos de condición socioeconómica baja y con escasa higiene, que bien pudieron auto inocularse por rascado o infestarse por otras vías. No hemos encontrado ninguna forma extra cutánea.

Es necesario tener en cuenta otras patologías para hacer el diagnóstico diferencial como el carbunco, la tularemia o infecciones bacterianas que podrían simular parte del cuadro clínico de la esporotricosis cutánea, pero estas suelen ser más agudas. También refieren que hay que descartar otras micosis como el micetoma, la cromoblastomicosis, la blastomicosis, la paracoccidioidomicosis y la tricofitosis granulomatosa, de las cuales no hemos tenido ningún caso en Cajamarca. Igualmente se debe descartar la sífilis gomosa, lesiones piógenas, infecciones por micobacterias atípicas, sarcoidosis, tuberculosis cutánea y linfática, bromoderma y linfangitis estafilocócica^(1-6,8-12). En la zona del presente estudio, las patologías con las que más frecuentemente se tiene que hacer el diagnóstico diferencial son leishmaniasis, linfadenitis estafilocócica y tuberculosis cutánea.

La mayoría de investigadores coinciden en que el diagnóstico se hace en base a los datos clínicos, el cultivo, la intradermorreacción y la histopatología^(1-6,8-15,17). En el presente estudio, el diagnóstico se realizó mediante la apreciación clínica, especialmente en la forma linfagítica, confirmado con cultivo; las muestras de los cultivos positivos fueron enviados al Instituto Nacional de Salud de Lima para su verificación. No usamos el examen directo por ser de muy poca ayuda, tampoco el histológico o pruebas serológicas.

Se reporta que el cultivo es el procedimiento más seguro para el diagnóstico; se puede sembrar el aspirado, raspado de la lesión o fragmentos de biopsia por 3 a 5 días, a temperatura ambiente, medio de Agar Sabouraud, si es positivo surgen colonias castaño negras características^(1-6,15). Las pruebas serológicas, como la seroaglutinación por látex (sensible y específica en el 100% de casos) y la reacción de esporotriquina puede ser positiva en individuos normales y negativa en formas diseminadas o extracutáneas. Sin embargo, estas pruebas pueden ser de ayuda^(3-4,10-14), lamentablemente, en el Perú no las tenemos.

Para algunos investigadores, el estudio histológico no es de mucha ayuda, considerando que rara vez se observa el hongo y que los cuerpos asteroides no son exclusivos de la esporotricosis⁽¹⁻⁶⁾. Sin embargo, otros investigadores consideran que el examen histológico, ayuda a establecer el diagnóstico cuando se encuentran en los cortes cuerpos asteroides o células levaduriformes, e incluso ambas estructuras junto a un infiltrado granulomatoso dispuesto en tres zonas: central o supurativa crónica, rodeada por la zona tuberculoide y esta, a su vez, por la zona sifiloide^(15,17).

La mayoría de nuestros pacientes fue tratada con yoduro de potasio, administrado en gotas por vía oral, la dosis se incrementó progresivamente según tolerancia. El tiempo de tratamiento promedio fue dos meses y se extendió, por lo menos, 2 a 3 semanas después de la curación clínica^(3,4,8,9,11,12,16,20). Los efectos colaterales del yoduro de potasio son gusto metálico, expectoración, rinitis y gastritis, eventualmente erupción acneiforme, ampollas y eritema nodoso^(3,4). En nuestro estudio el hallazgo de efectos colaterales no es elevado (5,3%). Sin embargo, pudo haber sido la causa por la que muchos de los pacientes no regresaron. No obstante que desde 1912 hasta la fecha, el yoduro potásico sigue siendo el tratamiento de primera elección, se desconoce su mecanismo de acción; algunos sugieren que refuerza la proteólisis y la depuración de residuos creados por las enzimas proteolíticas^(4,18), otros que estimula la mieloperoxidasa u otro halógeno para poner en marcha el poder de los leucocitos o tal vez el efecto directo que pueda ejercer el yodo sobre los hongos^(4,16,18).

En caso de intolerancia al yoduro de potasio o existir contraindicaciones (hipertiroidismo, embarazo, a veces lactantes menores), resistencia, casos diseminados o sistémicos, otras alternativas serían la anfotericina B (más en casos extracutáneos) o derivados triazólicos como el itraconazol, fluconazol más fluorocitosina, terbinafina, sulfas e inmunoterapia con esporotriquina^(1-6,12,21-26).

En nuestro estudio tuvimos un paciente de 4 meses y dos de un año de edad, a quienes les indicamos itraconazol a dosis de 6 mg/kg de peso por día. En todos los casos en que se usó itraconazol hubo buena tolerancia, ninguno refirió molestias colaterales, se observó mejoría clínica a los dos meses y el tratamiento lo hemos mantenido máximo hasta el cuarto mes con buenos resultados, lo que es similar a otros reportes^(10,12,21-26). En este grupo de pacientes no hemos usado terbinafina u otros medicamentos.

El pronóstico en las formas cutáneas es bueno; en las infecciones tempranas no complicadas, el calor puede resolver la enfermedad, con ventajas sobre el uso del yoduro potásico al no tener efectos colaterales y actuar más rápidamente^(4,19). Este hongo no puede crecer a temperaturas cercanas a 38,5°C, por lo tanto la aplicación directa de calor inhibiría su crecimiento



en los tejidos y además al aumentar la circulación local, facilitar la acción fagocitaria^(4,19).

El calor local puede aplicarse y mantenerse el mayor tiempo posible. Sin embargo, se reporta que hay resultados clínicos aplicando calor local superior a 42°C, dos veces por día, durante 30 minutos^(4,19). En nuestro estudio no se usó la termoterapia sola, pero si como acompañante de las terapias, ya sea con yoduro de potasio o itraconazol. En futuros estudios se debe investigar más sobre el beneficio de usar solo este recurso terapéutico.

Se reportan buenos resultados con la aplicación de una inyección subcutánea de esporotriquina como vacuna, a modo suplementario para pacientes que no responden bien a los tratamientos^(4,19). No hemos usado este producto.

CONCLUSIONES

- La provincia de Cajamarca es una zona endémica de esporotricosis cutánea.
- La esporotricosis tiene una frecuencia elevada en niños, afecta más al rostro y los miembros superiores, mayormente bajo las formas linfangíticas y localizadas.
- Es necesario establecer programas de vigilancia epidemiológica y realizar trabajos, para determinar la incidencia y prevalencia real en toda Cajamarca, así como hacer campañas de información, capacitación y educación a la población a fin de prevenir y tratar oportunamente esta enfermedad.
- El Seguro Integral de Salud debe incluir medicamentos como yoduro de potasio y derivados triazolicos, para atender a pacientes con esta enfermedad.
- Se deben buscar alternativas de bajo costo, como el uso del calor local.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Padilla M, Novales C, Zuloeta E. Esporotricosis cutánea fija. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2002; 11:122-5.
2. Padilla M, Saucedo A. Esporotricosis de doble inoculación. Comunicación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2001; 10:25-30.
3. Aldama A, Correa J, Rivelli V, y col. Dermatología tropical en la infancia. *Pediatría* 2001; 28: 15-16.
4. Aldama A, Correa J, Rivelli V, y col. Esporotricosis en niños. Comunicación de tres casos con localización facial. *Pediatría* 2000; 2:32-6
5. Sampaio P, Rivitti E. *Dermatología*, 2ª ed. S. Paulo: Artes Médicas, 2000:548-552.
6. López R. Infecciones micóticas profundas. En: Ruiz Maldonado R, Parish LCh, Beare JM. *Tratado de Dermatología Pediátrica*. México: Interamericana. McGraw-Hill, 1992:555-571.
7. Ministerio de Agricultura, Perú: *Boletín Estadístico Mensual del Sector Agrario*. 2000.
8. Galarza MC. Enfoque de las micosis profundas en el Perú. *Libro de Resúmenes del VI Congreso Peruano de Dermatología* 1996; 39-40.
9. Cáceres H, Silva J, Tejada E, y col. Esporotricosis infantil tratada con itraconazol. *Dermatol Peruana*, Edición especial, 1996; 67-68.
10. Flores A, Indacochea S, De la Fuente J, y col. Esporotricosis en Abancay, Perú. *Rev Per Epidemiol* 1991; 4:5-10.
11. García M, Urquiaga T, López N. Esporotricosis cutánea en Hospital Regional de Cajamarca. *Dermatol Peru* 2001; 11:87-91.
12. Vélez H, Santamaría L, Guzmán G, y col. Esporotricosis. Estudio comparativo de los antígenos miceliar y levadura de *S. schenckii* mediante pruebas cutáneas. *Acta Med Colomb* 1984; 9: 150-6.
13. Albornoz B, Blumer S, Kaufman L, y col. Diagnóstico serológico de la esporotricosis cutánea: estudio comparativo entre diferentes técnicas y antígenos. *Invest Clin* 1987; 28:87-97.
14. Uribe F, Zuluaga-de-Cadena A, León W, y col. Aspectos histológicos de la esporotricosis y búsqueda del agente etiológico por métodos inmunoenzimáticos. *Acta Med Colomb* 1985; 10:65-74.
15. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. México: Interamericana McGraw-Hill, 1993:145-151.
16. Novales J, Navarrete G, Ramos A. Esporotricosis. Aspectos histológicos, análisis de 50 casos. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1995; 4:149-52.
17. Lieberman J, Kumick NB. Induction of proteolysis within purulent sputum by iodides. *Clin Res* 1963; 2: 81.
18. Mackinnon JE, Conti-Diaz A. The effect of temperature on sporotrichosis. *Sabouraudia* 1962; 2:56-59.
19. Urabe H, Honbo S. Sporotrichosis. *Intern J Dermatol* 1986; 25:255-7.
20. Hull R, Vismar J. Potential use of terbinafine in the treatment of cutaneous sporotrichosis. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8:343-7.
21. Saul A. Tratamiento de algunas micosis superficiales y profundas con ketoconazol. *Dermatol Rev Mex* 1981; 25:441-56.
22. Martins E, Mendonca R, Cuce C. Tratamiento de la esporotricosis con ketoconazol. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ Sao Paulo*, 1982; 37:92-4.
23. Meneses G, Bustamante B, Holgado W, y col. Itraconazol en el tratamiento de la esporotricosis subcutánea. *Bol Soc Peru Med Intern* 1992; 5:2-3.
24. Negroni R, Robles M, Arechavala I, y col. Experiencia terapéutica con el fluconazol en las micosis. *Rev Argent Micol* 1990; 13:26-32.
25. Hull R, Vismar P. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. *J Dermatol Treat* 1992; 3:35-38.
26. Kudoh K, Kamei E, Terunuma A, y col. Successful treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. *J Dermatol Treat* 1996; 7:33-35.
27. Millington R, Leite V. Esporotricosis humana provablemente transmitida por mordedura de rato. *Rev Bras Clin Ter* 1981; 10:389-94.
28. Carrillo E, Rizo M, Porta J, y col. Esporotricosis cutánea fija por arañazo de gato en una niña. *Rev Argent Dermatol* 1990; 71:107-9.
29. Mariat F. Esporotricosis accidental adquirida en el laboratorio. Descripción de nuevos casos. *Dermatol Rev Mex* 1981; 25:361-70.
30. Silva M, Silva C, Gomes C. Esporotricosis. Relato de um caso de localización abdominal. *An Hosp Sider Nac* 1984; 8:40-1.
31. Severo C, Gutiérrez J. Esporotricosis auricular em criança. *An Bras Dermatol* 1985; 60:347-8

LEISHMANIASIS EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL: ESTUDIO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO

Leishmaniasis at the Hospital Militar Central: clinical and epidemiological study

Dres. Eliana Sáenz-Anduaga¹, Miguel Chávez-Mancilla²

RESUMEN

Las leishmaniasis son zoonosis silvestres de presentación frecuente en la Amazonía Peruana, causadas por un protozoo intracelular obligado del género *Leishmania*. Constituyen un problema de tratamiento por las recaídas o reinfección y por la presentación de cuadros clínicos más severos. **OBJETIVO.** Determinar las características clínicas y epidemiológicas, particulares o generales de la leishmaniasis en población militar del Ejército Peruano. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se estudiaron 284 pacientes con diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria en el Hospital Militar Central (HMC) entre enero 1997 y diciembre 2000. El estudio fue retrospectivo, descriptivo longitudinal en la población militar del Ejército Peruano hospitalizada en el Servicio de Dermatología y Medicina Interna o atendida por consultorios externos. Se incluyó a todo paciente atendido en HMC con diagnóstico de leishmaniasis hecho en base a los criterios epidemiológico, clínico, histopatológico, parasitológico o inmunológico, con datos completos en su historia clínica. **RESULTADOS.** Hubo mayor frecuencia de leishmaniasis en 1999 (40,5%) y 2000 (34,5%), El promedio de edad fue 20,8; la tropa la más afectada (81,3%); Junín (43,7%) y Loreto (36,3%), los lugares de contagio más frecuentes; el tiempo de permanencia en el lugar de contagio, de 1 a 2 meses (29,2%); el factor desencadenante mayor, la picadura de insecto (16,9%); una minoría tuvo antecedente de leishmaniasis (19,4%). Predominó la forma de leishmaniasis cutánea (LC) pura (88,4%), la localización en la pierna-pie (37,2%), la lesión única (65,1%), el tipo ulcerativo (76,6%), la localización de la lesión mucosa en el septo (42,4%). La leishmania se encontró en la biopsia en el 46,5% de los casos. Se empleó Glucantime intramuscular en el 58,5% y la permanencia hospitalaria en la mayoría de casos, de 1 a 2 meses (50%). **CONCLUSIONES.** Los departamentos de Loreto, Junín y Cusco son focos endémicos de leishmaniasis. Las características clínicas y epidemiológicas en las poblaciones militares son las mismas que en la población general. Las áreas expuestas son los lugares más afectados por las leishmaniasis de localización cutánea, con lesiones preferentemente únicas y ulcerativas; las lesiones mucosas se localizan preferentemente en el septo. El estudio histopatológico de la lesión entre el primer y cuarto mes tiene un valor preponderante para la ayuda diagnóstica y el inicio temprano de la terapéutica. El tratamiento con anfotericina prolonga las estancias hospitalarias

PALABRAS CLAVES. Leishmaniasis; Leishmaniasis tegumentaria; Leishmaniasis cutánea; Leishmaniasis mucocutánea

SUMMARY

Leishmaniasis are wild zoonosis that are often present in the Amazon jungle, caused by an intracellular protozoan of the genus *leishmania*. They set up a problem about treatment due to relapses and diseases with clinical features more serious. **OBJECTIVE.** Determine particular and general clinical features and epidemiological of leishmaniasis in the soldiers of the Peruvian Army. **MATERIAL AND METHODS.** They were studied 284 patients diagnosed of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis at the Hospital Militar Central between January 1997 to December 2000. The study was retrospec-

tive, longitudinal descriptive in the group of soldiers of the Peruvian Army that were hospitalized in the Department of Dermatology and Internal Medicine or were attended in the consulting rooms of the hospital. The criterion of inclusion was: every patient attended at HMC with diagnosis of leishmaniasis made by epidemiological, clinical, histopathological, parasitological or immunological criteria with a complete expedient. **RESULTS.** There were more frequency of leishmaniasis in 1999 (40,5%) and 2000 (34,5%). The average of age was 20,8, the soldiers were more affected (81,3%). The places of infection more common were: Junin (43,7%) and Loreto (36,3%). The time of staying in the place of infection between one to two months (29,2%) was more often, the insect bite was the main factor in 48 cases (16,9%), time of disease at the moment of diagnosis was from one to two months (38%). Cases

1 Médico Dermatólogo Asistente del Departamento de Dermatología, Hospital Militar Central, Lima, Perú.

2 Médico Dermatólogo Hospital Regional "Santa Rosa", Puerto Maldonado.



isolated had background of leishmaniasis (19,4%). Cutaneous leishmaniasis was predominant (88,4%), the site was on the leg-foot (37,2%), like only sore (65,1%) and like ulcer (76,6%). The affection on mucosa was predominant in septum (42,4%). Leishmaniasis was founded in biopsies in 46,5% cases. The treatment more prescribed was Glucantime IM (58,5%) and the staying at hospital was from one to two months (50%). The use of amphotericin increased the staying at hospital (20 cases). CONCLUSIONS. Endemic areas of leishmaniasis are departments of Loreto and Junin with more frequency in mucocutaneous leishmaniasis. Clinical features and epidemiology in soldiers are the same than other people. Skin exposed are more affected by cutaneous leishmaniasis, lesions are usually solitary ulcer and the mucosal lesion affects nasal mucosa of septum. Histopathology is very important between first and fourth month for diagnosis and the beginning of therapy.

KEY WORDS. Leishmaniasis; Cutaneous leishmaniasis; Mucocutaneous leishmaniasis

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son zoonosis silvestres de presentación frecuentes en la Amazonía Peruana, que constituyen un problema de tratamiento por las recaídas o reinfección, y que por la presentación de cuadros clínicos más severos originan importantes problemas de salud pública y producen un gran impacto social. Este aspecto es más latente en poblaciones militares expuestas a zonas endémicas, con la consecuente repercusión laboral y económica, por los altos costos que ocasionan la hospitalización y el tratamiento. Los continuos operativos militares para combatir el narcotráfico y la subversión aumentan la exposición humana al vector, por la incursión en zonas endémicas. En los últimos cuatro años del siglo XX se notó un aumento considerable del número de casos, presumiblemente debido al desplazamiento de unidades militares a zonas endémicas, lo que motiva al estudio de las características particulares, si las tuviera, de la leishmaniasis en esta población.

Las leishmaniasis han sido estudiadas mundialmente. Se estiman 12 millones de casos en el mundo, con un aproximado de 1,5 a 2 millones de casos nuevos que ocurren anualmente, 1 a 1,5 millones de casos corresponden a leishmaniasis cutánea y 500 000, a leishmaniasis visceral⁽¹⁾. Afecta principalmente a las poblaciones andina y selvática (Brasil, Colombia, Bolivia, Ecuador, Venezuela y Perú). Es endémica en áreas tropicales de 88 países, 72 de los cuales están en vías de desarrollo. El 90% de las formas cutáneas ocurre en Afganistán, Algeria, Brasil, Irán, Perú, Arabia Saudita y Siria. El 90% de las formas mucocutáneas ocurre en Bolivia, Perú y Brasil⁽¹⁾. El Ministerio de Salud del Perú⁽²⁾ reportó 2 690 casos confirmados para el año 1999; 3 504 casos acumulados de leishmaniasis cutánea; 237 casos confirmados y 284 casos acumulados de leishmaniasis mucocutánea. El Programa de Vigilancia de Enfermedades Zoonóticas notifica un aumento de casos de leishmaniasis en la última década; por ejemplo, en 1995 reportó 2 271 casos;

en 1996, 2 424 casos; en 1997, 2 240 casos; en 1998, 2927 casos y en 1999, 3 153 casos⁽³⁾. En el Perú se ha notado un aumento sostenido en el número de casos registrados de leishmaniasis desde 1994, se triplicó la incidencia de casos de leishmaniasis de 1994 a 1995 y se alcanzó un dramático aumento del número de notificaciones en el año 1999⁽²⁾. Los departamentos más afectados son Cusco, Huánuco, Loreto, Madre de Dios, Junín, Ancash, Piura, La Libertad, Ucayali, Ayacucho, Apurímac, Amazonas, Cajamarca y San Martín.

La importancia de la leishmaniasis en el Perú radica en que constituye la segunda endemia de tipo tropical y la tercera causa de morbilidad por enfermedades transmisibles, después de la malaria y la tuberculosis, con un reporte anual de 7 000 a 9 000 casos probados⁽⁴⁾. La tasa de morbilidad nacional permanece estacionaria en el periodo de 1950 a 1980, pero aumentan en el periodo 1984 a 1994, de 12,64 a 40,02 por 100 000 habitantes⁽⁴⁾, se desconoce la verdadera prevalencia de la enfermedad. Ocupa el cuarto lugar⁽⁴⁾ entre las enfermedades que producen impacto negativo (social, psicológico, ocupacional-laboral, económico) relacionado a los años de vida ajustados a discapacidad. Los factores de riesgo en la transmisión de la leishmaniasis son múltiples, se piensa que se debe en parte a los cambios ambientales provocados por el hombre con una mayor exposición humana al vector sin adecuado conocimiento de medidas preventivas de protección. La incidencia se mantiene a pesar de la participación de organismos como el Ministerio de Salud u ONG.

No existen estudios nacionales previos publicados sobre leishmaniasis en las poblaciones militares. Es necesario determinar las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad en esta población, aunque puede presumirse que son las mismas de la población general. Las Fuerzas Armadas deben mantener a su población permanentemente operativa y productiva, de ahí la importancia de conocer la magnitud del problema en relación al grado de afectación clínica del paciente, estancia hospitalaria que inhabilita temporalmente a la población militar afectada y permanencia hospitalaria prolongada.

El término leishmaniasis se refiere colectivamente a varios síndromes clínicos causados por un protozooario intracelular obligado del género *Leishmania*, orden Kinetoplastida⁽⁵⁾. Endémica en múltiples sistemas ecológicos: trópicos y subtropicos, se le considera una zoonosis que afecta típicamente a roedores, pequeños mamíferos, canes y accidentalmente al hombre. En humanos la leishmaniasis resulta de la infección de los macrófagos en la piel y a través del sistema mononuclear fagocito en las membranas mucosas. La edad depende de factores como la endemidad de la leishmaniasis en áreas geográficas específicas, la conducta del vector, la conducta del huésped y su inmunidad⁽⁵⁾. Las diversas manifestaciones clínicas son dependientes de las especies infectantes de leishmania y de la respuesta inmune del huésped. Se conocen tres formas principales⁽⁶⁻⁸⁾:



LEISHMANIASIS CUTÁNEA (LC)

Conocida con el nombre de leishmaniasis andina, ‘uta’, o ‘úlceras del chichero’. Produce lesiones cutáneas principalmente en la cara, los brazos y las piernas. Aunque frecuentemente se resuelve, puede crear serias discapacidades y cicatrices permanentes. Luego de un tratamiento exitoso, la leishmaniasis cutánea induce inmunidad para reinfección por las especies de *Leishmania* que causaron la enfermedad⁽⁹⁾. Se conocen dos variantes:

Leishmaniasis cutánea difusa

Se desarrolla en el contexto de anergia específica a *Leishmania* y es manifestada por lesiones cutáneas, crónicas, no ulcerativas. Histológicamente se observan abundantes parásitos pero pocos linfocitos. Difícil de tratar debido a lo diseminado de las lesiones que semejan a la lepra y no curan espontáneamente. Relacionada a un sistema inmune defectuoso y caracterizada por recaídas luego del tratamiento.

Leishmaniasis recidivante

Síndrome en el cual las lesiones cutáneas en cara o zonas expuestas de extremidades crecen lentamente, tienden a curar en el centro, y persisten por muchos años. El examen de biopsia revelan cambios inflamatorios crónicos y los amastigotes están dispersos.

LEISHMANIASIS MUCOSA (LM)

Llamada “espundia”, produce lesiones deformantes de la cara, destruye membranas mucosas de nariz, faringe o laringe, ocurre meses a años después de la lesión cutánea primaria, produce una intensa reacción inflamatoria debido a respuesta inmune hiperérgica⁸

Leishmaniasis visceral

Conocida como kala-azar, es endémica, esporádica o epidémica. Caracterizada por fiebre irregular, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y anemia. Es la forma más severa de leishmaniasis y de curso fatal si no es tratada; el periodo de incubación puede ser de meses a años y a diferencia de las formas cutáneas, afecta órganos internos. Luego del tratamiento y de la recuperación los pacientes pueden desarrollar leishmaniasis cutánea crónica (leishmaniasis dérmica postkala-azar). No existe en Perú.

En el Perú, la leishmaniasis tegumentaria presenta dos formas de importancia epidemiológica: la cutánea andina y las leishmaniasis selváticas cutánea y mucocutánea. La leishmaniasis cutánea del viejo mundo es producida por *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopicum*. La leishmaniasis cutánea del nuevo mundo es producida por microorganismos del complejo *Leishmania mexicana* y por las especies agrupadas en el subgénero *Viannia* (*Leishmania brasiliensis*, *Leishmania*

guyanensis, *Leishmania panamensis*, *Leishmania peruviana*). La leishmaniasis mucosa es producida por los organismos del último grupo⁽⁵⁾. En el Perú se han identificado 5 especies: *Leishmania (V) brasiliensis*, *Leishmania (V) guyanensis*, *Leishmania (V) peruviana*, *Leishmania lainsoni*, *Leishmania amazonensis*⁽¹⁰⁾ de las cuales *L. brasiliensis* se asocia frecuentemente con lesiones cutáneas, mucosas y cutáneas mixtas, y la *L. peruviana*, *L. guyanensis*, *L. lainsoni*, con lesiones cutáneas. *L. amazonensis* ha sido aislada en lesiones cutáneas localizadas, mucosas y formas cutáneas difusas. Seminario y col. encontraron en todos sus cultivos de LMC, *L. brasiliensis*⁽¹¹⁾.

La leishmaniasis es transmitida por la picadura de la hembra de un mosquito flebótomo (género *Phlebotomus*, en el viejo mundo o género *Lutzomyia*, en el nuevo mundo). En el Perú se han identificado cinco especies de *Lutzomyia*, mosquitos antropofílicos (‘titira’, ‘manta blanca’): *Lutzomyia peruensis*, *L. ayacuchensis*, *L. verrucarum*, *L. noguchii* y *L. cayennensis*⁽¹²⁾, de los cuales se ha logrado aislar *Leishmania peruviana*.

El mosquito, cuando intenta alimentarse, regurgita la forma flagelada del parásito (promastigote) a la piel del huésped mamífero. Los promastigotes se unen a los receptores sobre los macrófagos, son fagocitados y se transforman dentro de los fagolisosomas en la forma no flagelada del parásito (amastigote), donde se multiplican por fisión binaria. Luego de la ruptura del macrófago infectado, los amastigotes son fagocitados por otros macrófagos. Si son ingeridos por otros mosquitos, los amastigotes se transforman en promastigotes y requieren por lo menos de 7 días para ser infectantes. Se ha aislado del extracto de glándulas salivales del mosquito de *Lutzomyia longipalpi*, el maxadilán⁽¹³⁾, un péptido nuevo con actividad vasodilatadora potente que permite al mosquito una mejor succión sanguínea al alimentarse por la picadura y puede tener propiedades inmunosupresoras. Esto explicaría por qué la saliva del mosquito es clave en la transmisión de la leishmaniasis.

La leishmaniasis se caracteriza por un espectro de fenotipos que se corresponden con la fuerza de la respuesta inmune mediada por células por parte del hospedero. Dentro de las poblaciones humanas existen fenotipos susceptibles y resistentes. La enfermedad varía desde formas caracterizadas por pocas lesiones que curan espontáneamente a enfermedad interna o externa hasta un severo compromiso de membranas mucosas. Las lesiones que curan espontáneamente están asociadas con una respuesta positiva de la célula T antígeno específica, las formas visceral y cutánea difusa con una respuesta débil o ausente de la célula T y la enfermedad mucocutánea con una hiperrespuesta de la célula T^(7, 14). El sistema inmune del hospedero tiene un rol inmunorregulatorio en la expresión de la enfermedad. En la leishmaniasis cutánea lo-



calizada las principales citoquinas producidas son la IL-2 y el interferón gama y en la mucocutánea y la cutánea difusa, la IL-4 y la IL-10. Esto se correlaciona bien con estudios en modelos murinos, en los que la producción de IL-2 e interferón gama (TH1) interviene en la curación de la enfermedad, mientras que la de IL-4 y IL-10 (TH2) está asociada con progresión y diseminación de la enfermedad. Así, dos subpoblaciones de células T *helper* en el sistema inmune murino son críticos en la inducción de la resistencia o la susceptibilidad a la infección: TH1 y TH2^(5,7,14).

La leishmaniasis cutánea presenta un periodo de incubación promedio de una semana a tres meses⁽¹⁴⁾. Un trauma local puede activar una infección latente. La primera manifestación es una pápula que evoluciona a lesiones nodulares o ulcerativas, con depresión central y rodeadas por un borde indurado, elevado, que llevan a cicatrices atróficas⁽¹⁵⁾, aunque algunas persisten como nódulos o placas. Puede haber múltiples lesiones primarias, lesiones satélites, adenopatía regional (linfangitis), nódulos subcutáneos como en la esporotricosis, prurito en la lesión; raras veces, dolor, y puede coexistir con una infección bacteriana secundaria⁽¹⁶⁾. La resolución espontánea de las lesiones puede requerir semanas, meses o años. La leishmaniasis mucosa puede presentarse con manifestaciones como epistaxis, eritema, y edema de mucosa nasal, que llevan a la destrucción progresiva ulcerativa nasofaríngea. Las lesiones cutáneas y mucosas pueden existir simultáneamente o pueden aparecer después de varios años de la curación de las lesiones originales no tratadas o inadecuadamente tratadas^(5,7,8,17).

En el diagnóstico clinicoepidemiológico de la leishmaniasis cobra gran importancia la procedencia de una zona endémica. Pero, el diagnóstico definitivo de leishmaniasis requiere la demostración del parásito. Con una coloración adecuada (Giemsa o Romanovsky), visto con aceite de inmersión; aunque se puede encontrar patrones compatibles en lesiones de meses de evolución con infiltrado granulomatoso de linfocitos, células epiteloides y células gigantes multinucleadas y en el que disminuye la posibilidad de encontrar amastigotes⁽¹⁶⁾. Por cultivos *in vitro* en medio NNN (Novy-MacNeal-Nicolle), inoculación en animales; uso de técnicas moleculares, como la PCR, análisis de isoenzimas de promastigotes cultivados, o por anticuerpos monoclonales. Los métodos inmunológicos indirectos incluyen pruebas serológicas, como la inmunofluorescencia indirecta, y las pruebas para la inmunidad mediada por células *Leishmania* específicas, como la leishmanina (prueba de Montenegro)^(5,7,8). López y col.^(18,19) muestran una técnica simplificada de la PCR, mencionan que resultados comparativos entre el PCR y procedimientos convencionales de detección del parásito indican que la detección de la aproximación del ADN es, por lejos, más sensitiva para propósitos diagnósticos. De ahí que es interesante considerar esta prueba simplificada para efectos diagnósticos en zonas alejadas.

La leishmaniasis cutánea debe plantear diagnósticos diferenciales con lesiones ulcerativas tropicales y traumáticas, reacciones a cuerpo extraño, picaduras de insectos sobreinfectadas, miasis, impétigo, úlceras por vasculopatía, infecciones micobacterianas, sífilis secundaria o terciaria, micosis superficiales, sarcoidosis, neoplasias¹⁵. La leishmaniasis cutánea mucosa plantea diagnósticos diferenciales con micosis profundas como paracoccidiodomicosis, histoplasmosis, además de tuberculosis, granuloma letal de la línea media y otras neoplasias.

El objetivo principal del tratamiento es la administración oportuna y completa para prevenir secuelas, complicaciones clínicas, incapacidades funcionales, reducir la falta de respuesta terapéutica a antimoniales y coadyuvar al control de la transmisión de la enfermedad. En la leishmaniasis los medicamentos de primera línea son los antimoniales pentavalentes: estibogluconato de sodio (*Pentostan*[®]: 100 mg/mL de antimonio pentavalente) y el antimoniato de n-metilme glucamina (*Glucantime*[®]: 85 mg/mL de antimonio pentavalente), a dosis de 20 mg de antimonio pentavalente por kilo de peso por día, intramuscular o endovenosa por 28 días^{20,21}. La dosis diaria máxima no debe exceder de 1 250 mg. En la leishmaniasis mucosa los antimoniales pentavalentes son medicamentos relativamente poco eficaces y sus efectos terapéuticos dependen probablemente del estado inmunológico de los pacientes²². En casos severos, falta de respuesta a antimoniales pentavalentes, se usa anfotericina B²³, 1 mg/kg hasta completar una dosis máxima acumulada de 30 mg/ kg de peso. El problema con la anfotericina es la nefrotoxicidad, aunque Llanos y col.²⁴ demostraron que la frecuencia y severidad de nefrotoxicidad disminuyen con suplementación de sales. Una alternativa es la anfotericina B-complejo lipídico, que reduce su toxicidad y mejora su índice terapéutico²⁵. Se ha descrito tratamiento tópico con paromomicina al 20% en ungüento por cuatro semanas como una terapia efectiva en LC^{26,27}. Hay otras terapias menos usadas para la leishmaniasis: pentamidina, interferón gama, alopurinol, ketoconazol, Itraconazol (alternativa efectiva y bien tolerada en el tratamiento de leishmanias mucocutánea)²⁸, rifampicina, dapsona, crioterapia, liposomas^{14,29,30}. La inmunoterapia emplea una sola inyección intradermal aplicada cada 6 semanas³¹.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo descriptivo longitudinal en población militar del ejército peruano con diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria, hospitalizada en el Servicio de Dermatología y Medicina Interna o atendida por consultorios externos del Hospital Militar Central (HMC), en el periodo comprendido entre enero 1997 y diciembre 2000, para determinar las características clínicas y epidemiológicas de la Leishmaniasis en población militar del Ejército Peruano. El criterio de inclusión fue: todo paciente



atendido en Hospital Militar Central con diagnóstico leishmaniasis tegumentaria (Leishmaniasis cutánea o Leishmaniasis mucocutánea), u otra de sus formas clínicas, en base a los criterios epidemiológico, clínico, histopatológico, parasitológico o inmunológico, con datos completos en la historia clínica. El total de pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis fue 331. Se excluyeron 47 pacientes que no contaron con datos completos requeridos, consignados en la historia clínica.

Las variables del estudio fueron: año de diagnóstico, factor desencadenante (picadura de insecto, traumatismo, punción con espina, accidente por mordedura de artrópodos: garrapata, sanguijuela), edad, sexo, grado militar (oficiales, suboficiales y técnicos (subalternos), tropa), lugar de contagio, tiempo de permanencia en el lugar de contagio, antecedentes de leishmaniasis y tratamiento recibido, tiempo de enfermedad, formas clínicas (cutáneas puras, mucosas puras o mucocutáneas), número de lesiones, localización de lesión, tipo de lesiones cutáneas (úlceras, placa, nódulo, linfonodular, pápula), síntomas y/o signos asociados a lesión cutánea (dolor, prurito, ardor, linfadenopatía regional), localización de lesión mucosa (cornetes, alas, septo, faringe, paladar-úvula, labios), síntomas y/o signos asociados a lesión mucosa (prurito nasal, ardor-dolor, dificultad ventilatoria nasal, rinorrea, disfonía, epistaxis, eritema-edema, lesión granulomatosa, erosión-ulceración, perforación), métodos diagnósticos (biopsia y test de leishmanina), tratamiento recibido (*Glucantime*[®], anfotericina B) y vía de administración, estancia hospitalaria. La recolección de datos se hizo mediante la revisión del libro de estancias hospitalarias, fichas epidemiológicas del Programa de Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas del Departamento de Epidemiología del HMC y la revisión de historias clínicas, los cuales fueron vaciados en las ficha de recolección de datos y posteriormente introducidos al Programa SPSS 10 para el procesamiento y análisis estadísticos. En el análisis estadístico se emplearon frecuencias cuando se requirió realizar comparación de grupos y la prueba estadística de chi cuadrado para ver la relación entre variables en los casos necesarios se aplicaron media, mediana y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando $p < 0,005$.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Se utilizó la empleada por la Doctrina, Normas y Procedimientos para el control de las Leishmaniasis en el Perú⁽⁴⁾. En el estudio de las formas clínicas de leishmaniasis adoptamos lo establecido por Tejada y col.⁽³²⁾: leishmaniasis cutánea pura (LC), leishmaniasis mucosa pura (LM) y leishmaniasis mucocutánea (LMC):

Leishmaniasis cutánea (LC)

Toda persona con cuadro clínico caracterizado por una o múltiples lesiones cutáneas que inicia en forma de nódulo pruriginoso o no, con progresión a lesiones ulcerativas o ulcerocostrosas, de aspecto redondeado, bordes bien definidos y signos inflamatorios, con falta de respuesta al tratamiento convencional o con antecedentes de procedencia o residencia en zonas endémicas de leishmaniasis.

Leishmaniasis mucocutánea (LMC)

Toda persona con cuadro clínico caracterizado por lesiones granulosas elevadas o ulcerosas de la mucosa nasal, boca, paladar blando, faringe, laringe o tráquea con o sin antecedentes de leishmaniasis cutáneas ulcerativas, o cicatrices previas, procedencia o residencia en zonas endémicas de leishmaniasis.

Caso confirmado

Todo caso probable que sometido a exámenes parasitológico, inmunológico, histopatológico o cultivo demuestra positividad a infección por leishmaniasis.

Caso probable

Todo caso diagnosticado de leishmaniasis bajo criterio clinicoepidemiológico, sin confirmación por exámenes de laboratorio de infección por leishmaniasis.

Brote epidémico

Aumento del número de casos de leishmaniasis en forma súbita e inusual en áreas endémicas de transmisión no dependiente de búsqueda activa de casos, en lugar y tiempo determinado, o la notificación de la aparición de casos de leishmaniasis en áreas que anteriormente no han reportado casos, requieren de una intervención oportuna.

Estudio histopatológico positivo para leishmaniasis

Corte histológico que tiene como patrón una dermatitis granulomatosa supurativa con presencia de histiocitos, linfocitos y células plasmáticas, con o sin presencia del parásito.

Frotis positivo para leishmaniasis

Hallazgo de los parásitos en frotis con coloración de Giemsa a partir de la lesión.

Test de leishmanina

Inyección intradérmica de 0,1 mL de una suspensión de antígeno preparado de promastigotes muertos, leída a las 72 horas, que presenta nódulo de 5 mm de diámetro con halo eritematoso.

Población militar

Aquella población que sirve al Ejército Peruano en cualquiera de sus Unidades y que adoptan un grado militar.



RESULTADOS

Se registraron 331 pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis entre los años 1997 y 2000. Se incluyeron para el estudio 284 pacientes con diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria con datos completos para el análisis. Se excluyeron 47 pacientes que no contaron con datos completos. El análisis de las frecuencias estudiadas arrojó los siguientes resultados: ocurrieron en sujetos varones (100%) entre 14 y 53 años (promedio: 20,8 años).

El mayor número de casos de leishmaniasis se presentó en 1999 (115; 40,5%), en menores de 20 años (173; 60,9%) y en personal de la tropa (231; 81,3%) (Tabla 1). Todos los pacientes atendidos fueron del sexo masculino.

Cuando se estudió el lugar de contagio, fueron sitios importantes por su frecuencia: Satipo (Junín), con 75 casos; Nueva Barranca (Loreto), con 26 casos; Pichanaqui (Junín), con 17 casos; Cabalcocha (Loreto), con 15 casos; Pichari (Cusco), con 13 casos; Mazamari (Junín), con 12 casos; Somaveni (Junín), con 11 casos; Iquitos (Loreto), Andoas (Loreto), Gueppi (Loreto), Bagua (Amazonas), Patoja (Loreto), Vizcatán, Sargento Puño (Loreto), Jaén (Cajamarca), Leoncio Prado (Huánuco), Anca (Loreto), Tingo María (Ucayali) y otros. Cuando los lugares de contagio se agruparon por departamentos, Junín fue el departamento más afectado, con 124 casos (Tabla 1). Respecto al tiempo de permanencia en el lugar de contagio, la mayoría, 83 casos (29,2%), tuvo permanencia de 1 a 2 meses (Tabla 1).

En cuanto al factor desencadenante de la lesión, la picadura de insecto fue un factor referido sólo en 48 casos (16,9%) casos. Al analizar el tiempo de enfermedad se encontró que la mayoría, 108 casos (38%), presentó un tiempo de enfermedad de 1 a 2 meses al momento del diagnóstico. Un total de 55 casos tuvo antecedente de leishmaniasis, de los cuales 27 recibieron tratamiento completo con glucantime, 10 tratamiento incompleto y 2 tratamiento con anfotericina. Sobre las formas clínicas observadas, de los 284 casos, la mayoría (88,4%) presentó la forma de leishmaniasis cutánea pura (LC). (Tabla 1).

La localización de las lesiones cutáneas fue más frecuente en pierna-pie (37,2%), (Tabla 2).

Tabla 1. Característica de los pacientes con leishmaniasis en el HMC, durante el período 1997 al 2000

Año	Frecuencia	%
Total	284	100,0
Leishmaniasis por año		
• 1997	53	18,7
• 1998	18	6,3
• 1999	115	40,5
• 2000	98	34,5
Leishmaniasis según edad		
• < 20	173	60,9
• 20 a < 30	88	31,0
• 30 a 40	22	7,7
• > 40	1	0,4
Leishmaniasis según grado militar		
• Oficiales	25	8,8
• Subalternos	28	9,9
• Tropa	231	81,3
Lugar de contagio (departamento)		
• Junín	124	43,7
• Loreto	103	36,3
• Amazonas	14	4,9
• Cusco	13	4,6
• Ayacucho	7	2,5
• Huánuco	7	2,5
• Cajamarca	5	1,8
• San Martín	5	1,8
• Madre de Dios	3	1,0
• Cerro de Pasco	3	1,0
Tiempo de permanencia en el lugar de infección		
• < 1	12	4,2
• 1 a 2	83	29,2
• > 2 a 4	44	15,5
• > 4 a 6	42	14,8
• > 6 a 12	64	22,5
• > 12	39	13,7
Frecuencia del tiempo de enfermedad (en meses)		
• < 1	10	3,5
• 1 a 2	108	38,0
• > 2 a 4	84	29,6
• > 4 a 6	51	18,0
• > 6 a 12	28	9,9
• > 12	3	1,1
Frecuencia de las formas clínicas		
• Leishmaniasis cutánea pura	251	88,4
• Leishmaniasis mucosa pura	23	8,1

Tabla 2. Frecuencia de la localización de lesiones cutáneas de leishmaniasis en el HMC, en el periodo 1997 al 2000

Localización de lesiones cutáneas	Frecuencia	%
• Cara y cuello	35	13,4
• Mano y antebrazo	59	22,6
• Pierna y pie	97	37,2
• Muslo	16	6,1
• Brazo	8	3,1
• Otros *	11	4,2
• Mano, antebrazo, pierna y pie	11	4,2
• Mano, antebrazo y muslo	3	1,1
• Pierna, muslo y brazo	1	0,4
• Pierna y brazo	2	0,8
• Cara y pierna	3	1,1
• Cara y mano	9	3,4
• Cara, mano y pierna	3	1,1
• Pierna y otros	2	0,8
• Mano, brazo y pierna	1	0,4
Total	261	100,0

*Otros: cicatrices, costras



Tabla 3. Características de las lesiones mucosas

	Frecuencia	%
Total	261	100,0
• Frecuencia del tipo		
– Úlcera	200	76,6
– Placa	19	7,3
– Linfonodular	7	2,7
– Úlcera-nódulo	3	1,1
– Úlcera-placa	7	2,8
– Úlcera linfonodular	6	2,3
– Úlcera-otros	3	1,1
– Nódulo	3	1,1
• Frecuencia de los síntomas y signos		
– Dolor	6	2,3
– Prurito	118	45,2
– Ardor	1	0,4
– Linfadenopatía regional	10	3,8

En el análisis de frecuencias del número de lesiones cutáneas predominó la lesión única (65,1%), una minoría (1,1%) tuvo más de 5 lesiones (Tabla 3). Según el tipo de lesión cutánea, predominó el tipo ulcerativo (76,6%). Se encontraron lesio-

Tabla 4. Frecuencia de la localización de las lesiones mucosas

Localización	Frecuencia	%
• Cornetes	5	15,2
• Alas	5	15,2
• Septo	14	42,4
• Alas-septo	3	9,1
• Cornetes-septo	3	9,1
• Septo-paladar-úvula	1	3,0
• Cornetes-alas	1	3,0
• Alas-paladar-úvula	1	3,0
Total	33	100,0

Tabla 5. Tratamiento y su relación con el tiempo de permanencia hospitalaria

Permanencia hospitalaria (meses)	Tratamiento			Total 142
	G-IM	G-EV	A	
• < 1	21	26		47
• 1 a 2	93	35	14	142
• > 2 a 3	31	12	7	50
• > 3	11	2	20	33
• No hospitalizado	10	2		12
Total	166	77	41	284

P= 0,000
G-IM =Glucantime intramuscular; G-EV =Glucantime endovenoso; A = Anfotericina

nes combinadas (úlceras y nódulo, úlcera y placa, úlcera y linfonodular, entre otras) en lesiones múltiples (Tabla 3). El tamaño de la lesión cutánea fue mayoritariamente de 1 a 2 cm (46%), (Tabla 3). En relación a los signos y síntomas asociados a lesión cutánea, el prurito fue el principal síntoma referido por los pacientes (45,2%), (Tabla 3).

Cuando se estudió las lesiones mucosas, y dentro de ellas la localización de la lesión, se vio que la más frecuente fue el septo (42,4%), (Tabla 4). Los síntomas asociados a lesión mucosa fueron preferentemente más de 3 síntomas (prurito nasal, rinorrea, dificultad ventilatoria nasal y epistaxis) sin perforación (42,4%). Cuando se analizó el estudio histopatológico de las muestras tomadas de la lesión, en la mayoría (46,5%) se encontró la leishmania presente.

El test de leishmanina se realizó en 59 casos y fue positivo en el 9,5%. La mayoría fue tratada con glucantime intramuscular (58,5%) y tuvo una permanencia hospitalaria de uno a dos meses (50,0%). Tabla 5. Cuando se cruzaron las variables antece-

Tabla 6. Antecedente de leishmaniasis y su relación con la forma clínica de leishmaniasis

Antecedente	Formas clínicas			Total
	IM	LC	LMC	
Sin antecedente	217	6	6	229
Con antecedente	34	17	4	55
Total	251	23	10	284

P= 0,000



Tabla 7. Tiempo de permanencia en el lugar de contagio (cutáneas puras) y su relación con el estudio histopatológico

	Estudio histopatológico			Total
	C	NC	LP	
Tiempo de permanencia				
< 1	3	1	7	11
1 a 2	26	5	48	79
> 2 a 4	9	8	23	40
> 4 a 6	18	4	12	34
> 6 a 12	23	14	16	53
> 12	14	2	18	34
Total	93	34	124	251

P=0.003
C = compatible; NC No compatible; LP = Leishmania presente

dente de leishmaniasis y formas clínicas se observó que la leishmaniasis mucosa ocurrió más frecuentemente en pacientes con antecedentes (17 casos) que en aquellos sin antecedente, resultado estadísticamente significativo ($p = 0,000$) (Tabla 6).

El tiempo de permanencia en el lugar de contagio cruzado con la variable biopsia demostró que a mayor tiempo de permanencia, mayor de 12 meses, y menor tiempo de permanencia, menor de 1 mes, el resultado del estudio histopatológico fue más posible que fuera no compatible ($p = 0,0003$) (Tabla 7).

Al enfrentar tiempo de enfermedad con biopsia (estudio histopatológico) se demostró que en tiempo de enfermedad de 1 a 2 meses, el agente se encontró con mayor frecuencia (60 casos). Conforme el tiempo de enfermedad fue mayor de 6 a 12 meses o mayor de 12 meses, disminuye la posibilidad de encontrar el agente. El resultado fue estadísticamente significativo ($p = 0,001$) (Tabla 9). Al enfrentar lugar de contagio con formas clínicas de leishmaniasis no se obtuvieron resul-

Tabla 8. Tiempo de enfermedad y su relación con el estudio histopatológico de la leishmaniasis

Tiempo de enfermedad (meses)	Estudio histopatológico (biopsia)			Total
	C	NC	IP	
< 1 Mes	4	6	10	
1 a 2 meses	31	17	60	108
> 2 Meses a 4 Meses	32	7	45	84
> 4 Meses a 6 Meses	22	13	16	51
> 6 Meses a 12 Meses	16	7	5	28
> 12 Meses	3			
Total	3			
P = 0.001	108	44	132	284

Tabla 10. Lugar de infección (Loreto) y su relación con la forma clínica de la leishmaniasis

Lugar de contagio	Formas clínicas			Total
	LC (Pura)	LM pura	LMC	
• Alto Amazonas	1			1
• Anca	3			3
• Andoas	5	1	1	7
• Arica	1			1
• Barranca	23	3		26
• Caballococha	15			15
• Gueppi	5	1		6
• Iquitos	5	2		7
• Maynas	1	1		2
• Miraflores	1			1
• Nva Barranca	1			1
• Pantoja	3	1		4
• Pebas	1			1
• Requena	1			1
• Río Cunamayo	1			1
• Río Marañón	1			1
• Río Morona	10	2	1	13
• Río Napo	1	1	1	3
• Río Putumayo	2			2
• Sgto Puño	4			4
• Shapaja	1			1
• Tte López	2			2
Total	84	14	5	103

P=0.002

tados estadísticamente significativos pero cuando individualizamos los departamentos con mayor frecuencia de leishmaniasis como Loreto se vio que las LM fueron más frecuentes (14 casos) y LMC (5 casos), que corresponden a la mayoría de casos de leishmaniasis mucosas y mucocutáneas, lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0,002$) (Tabla 10).

Tabla 10. Tratamiento y su relación con el tiempo de permanencia hospitalaria de la leishmaniasis

Tiempo de permanencia hospitalaria (meses)	Tratamiento			Total
	AM	IM	AM EV Anf	
0	10	2		12
<1	21	26		47
> 1 a 2	93	7	45	84
< 2 a 3	31	12	7	50
>3	11	2	20	33
Total	186	77	20	284

P=0.000

AM IM = Antimonio de n-metilglucamina intramuscular

AM EV = Antimonio de n-metilglucamina endovenosa

Anf= Anfotericina



El cruce de variables tratamiento y permanencia hospitalaria demostró que el tiempo de permanencia con antimonio de n-metilglucamina intramuscular fue de 1 a 2 meses y con anfotericina, más de 3 meses, resultados con significación estadística ($p = 0,000$) (Tabla 11).

DISCUSIÓN

Las primeras descripciones de la leishmaniasis cutánea se remontan al siglo IX⁽¹⁶⁾ y desde entonces permanecen como uno de los mayores problemas de salud en el mundo. En el Perú ha sido estudiada por diversos autores, desde la identificación de los vectores transmisores de la enfermedad⁽¹²⁾ y especies de *Leishmania* que predominan⁽¹⁰⁾, su distribución geográfica y clínica⁽¹⁰⁾, hasta la evaluación de la respuesta terapéutica al uso de diferentes medicamentos antiparasitarios⁽²²⁾. Se han reportado a nivel nacional un incremento de casos en el Perú, en el año 1999, con un total de 3 153 casos⁽²⁾, de los que 115 casos corresponden a nuestro estudio, que coincide con la mayor frecuencia reportada por el Minsa.

Los estudios clínicos epidemiológicos nos permiten señalar factores de riesgo de exposición a la enfermedad y diseñar estrategias de prevención. La edad y el sexo, constituyen factores de riesgo para leishmaniasis, pues, las personas jóvenes, o adultos jóvenes, principalmente varones, incursionan mayormente en áreas endémicas exponiéndose al vector transmisor, nuestro estudio no permite obtener conclusiones generales por tratarse de una población sesgada joven menores de 40 años (y en su totalidad varones). Existen estudios⁽³³⁾ que demuestran que la población mayormente afectada son menores de 35 años (84,8%), varones^(10,33). Otros estudios de Lucas C. y col⁽¹⁰⁾ reportan edades entre los 10 y 51 años y Tejada V. y col⁽³²⁾ encontraron que el 57,14% correspondieron a menores de 20 años de edad, comparado con el 60,9% de nuestra población, resultados casi similares. Ese mismo estudio encontró que el 52,9% fueron del sexo masculino y 47,1% del sexo femenino. Salomón y col.⁽³⁴⁾ no encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres (9:6) y el promedio de edades fue 35,4 para hombres y 20,3 para mujeres, nosotros tuvimos un promedio de edades de 20,8. Seminario y col.⁽¹¹⁾ encontraron que 39,3% de las leishmaniasis cutáneas tuvieron entre 20 y 29 años y 40,6% de leishmaniasis mucocutáneas entre 30 y 39 años, con predominancia en varones. Resultados que se correlacionan con los mencionados aunque no se estudiaron de acuerdo a la forma clínica. La leishmaniasis mucocutánea es posible que ocurra a mayor edad por el hecho de desarrollarse posteriormente a una presentación cutánea.

La predominancia de leishmaniasis en personal de tropa (81,3%) se explica por el hecho de que son ellos quienes mayoritariamente se desplazan a zonas endémicas, por otro

lado la población militar está conformada principalmente por ellos, es posible que el estado de inmunidad también esté venido a menos, en todo caso, no se puede determinar como factor de riesgo por que se desconoce cuanto de la población de oficiales, subalternos o tropa se movilizó a áreas endémicas y cuantos de ellos desarrollaron la enfermedad.

En el Perú, 12 departamentos son endémicos de leishmaniasis, entre 1 000 y 3 000 msnm^(4,10), diversos estudios señalan característicamente los departamentos de Ancash, Ucayali, Junín, Loreto, San Martín, Amazonas, Ayacucho, Cajamarca, Cuzco, Huánuco, Cerro de Pasco y Madre de Dios, aunque difieren en la frecuencia con la que se presenta en cada uno de ellos. Nuestro estudio reporta más frecuentemente a Junín como lugar de contagio (43,7%), con focos endémicos en Satipo, Pichanaqui, Somaveni y Mazamari; le sigue Loreto con focos endémicos de Leishmaniasis cutánea en Nueva Barranca seguido de Caballococha, la mayoría de LMC corresponden a este departamento; en tercer lugar Amazonas; luego Cusco donde se señala como foco endémico a Pichari. En el estudio de Seminario y col., 46,4% de LC procedían de Ucayali y el 53,1% de LM de Madre de Dios. El Minsa^(2,3) reporta, en 1999, 560 casos de LC en Ancash, seguido de 471 casos en Lima (probablemente por encontrarse los hospitales referenciales y no por ser foco endémico), 313 casos en Junín, 279 casos en Loreto; para LM reporta mayores casos en Junín (51 casos) seguido de Loreto (47 casos). En el estudio de Salazar y col.⁽³⁵⁾ se encontró que el 74% de los pacientes adquirieron la enfermedad en Ucayali y sólo un 13% en Loreto, resultados similares presentan Escate y col, en el HCPNP⁽³⁶⁾, 70% para Ucayali y 12% para Loreto. La población del HCPNP es similar a la del HMC, pero difieren en la mayor frecuencia del lugar de contagio, Junín para el HMC y Ucayali para el HCPNP, pero, en ambos estudios, Loreto ocupa el segundo lugar.

El tiempo de permanencia en el lugar de contagio no fue evaluado por los autores de nuestras revisiones bibliográficas, nosotros encontramos que permanencias prolongadas aumentan la posibilidad de contraer la enfermedad, resultado estadísticamente significativo que demuestra que en permanencias entre 1 y 4 meses, la posibilidad de encontrar la leishmania en el estudio histopatológico es mayor, esto en relación al tiempo de enfermedad; cuanto mayor es el tiempo de demora del diagnóstico, mayor la posibilidad de no encontrar el agente y de que el estudio histopatológico sea no compatible.

La literatura reporta que las lesiones se producen principalmente posteriores a picadura de insecto, pero existen algunos hechos aislados en que el desencadenante de la lesión es un trauma, o posterior a accidentes por artrópodos como la garrapata. Sería interesante realizar una evaluación de estos hechos.

El tiempo de enfermedad fue un indicador importante para el diagnóstico preciso con la presencia de la leishmania en el tejido biopsiado, en nuestro estudio se encontró la leishmania más frecuentemente cuando el tiempo de enfermedad fue 1 a 2 meses (38%). Tejada y col (33%)⁽³²⁾ reportan mayormente un tiempo de enfer-



edad menor a un año, no en meses, no pudiéndose comparar sus resultados. En el estudio de Salazar⁽³⁵⁾ el tiempo de enfermedad de 1 a 3 meses al momento del diagnóstico fue lo más frecuente (67%).

El antecedente de leishmaniasis constituye un importante indicador en pacientes que desarrollan leishmaniasis mucocutánea, lo cual tiene que ver con la respuesta inmunológica y los mecanismos complejos en torno a la fisiopatogenia de la leishmaniasis, mecanismos que no son completamente entendidos y que probablemente constituyen la base para el ensayo de terapéuticas futuras como la inmunoterapia⁽³¹⁾.

En nuestro estudio, se puede decir que todos los casos de leishmaniasis fueron de la forma clínica selvática, principalmente la forma cutánea y en menor frecuencia, la mucocutánea. La LC se presenta más frecuentemente: 88,4% en el HMC y 94% en el HCPNP⁽³⁶⁾. La LMC se presentó en 3,5% en el HMC y en 4% en HCPNP. En el HCM, la LM pura correspondió al 8,1%. Estos resultados son comparables con los reportados por Tejada⁽³²⁾. No hubo casos de LCD en el HMC.

Todos los estudios clínicos epidemiológicos coinciden en señalar que las localizaciones preferentes de las lesiones cutáneas son en miembros inferiores (pierna y pie), 37,2% en nuestro estudio comparable con 38,8% reportado por Salomón y col⁽³⁷⁾, 43% reportado por Salazar⁽³⁵⁾ entre otros estudios⁽³⁸⁾. Las lesiones únicas y ulcerativas son de largo las más frecuentes, con tamaño de 1 a 2 cm, diversos autores así lo demuestran⁽³²⁻³⁸⁾. La LM tienen una localización preferente en el septo (42,4%), lo que se corresponde con lo encontrado por otros autores, aunque en el HCPNP correspondió al 100% de los casos, quizás porque la frecuencia de LMC fue sólo 4%.

El test de leishmanina fue positivo en 27 casos (47,4%) de 59 que se hicieron a diferencia de otros estudios que reportan 85% de positividad de la prueba⁽³⁹⁾. Esta no es una prueba específica que determine si hay o no enfermedad sólo revela la exposición o no al parásito, no es de ayuda diagnóstica, pero si permite determinar el grado de hipersensibilidad o anergia del huésped.

Nosotros empleamos como tratamiento principalmente el antimonio de meglumina preferentemente si fueron LC. La anfotericina se prefirió usar en casos de LMC, y la estancia hospitalaria fue mayor, no evaluamos retrospectivamente la eficacia del medicamento utilizado. El manejo de la leishmaniasis es, sin duda alguna, un reto terapéutico, la utilidad de éste debe ser valorado 6 semanas después de completarse el tratamiento y los pacientes deben ser seguidos hasta 6 meses después, lo cual normalmente no ocurre por las dificultades económicas, geográficas y sociales del país.

Este estudio contribuye a confirmar las características generales clínicas y epidemiológicas ya estudiadas por otros autores en diferentes regiones del país, pero sobre todo es una motivación para investigar en el futuro aspectos relacionados con la biología del vector

y el medio ambiente, pero sobre todo la respuesta inmunológica de nuestra población (mezcla de diferentes razas, por lo tanto con genética compleja) a las diferentes especies de *Leishmania*.

CONCLUSIONES

1. Existen áreas endémicas de Leishmaniasis en el Perú que requieren la atención de los programas de salud y elaboración de medidas preventivas eficaces sobre todo por el aumento de la frecuencia de presentación de casos en los últimos años.
2. Existen focos endémicos en los departamentos de mayor frecuencia de presentación de leishmaniasis, Nueva Barranca y Caballococha en Loreto, Satipo, Pichanaqui, Somaveni y Mazamari en Junín; Pichari en Cuzco.
3. El departamento de Loreto presenta alta frecuencia de presentación de casos leishmaniasis mucocutánea, por lo tanto tiene mayor posibilidad de presentar formas clínicas más severas con secuelas destructivas o deformantes.
4. Las poblaciones militares y policiales son poblaciones de alto riesgo para contraer la leishmaniasis, por lo tanto deben elaborar y aplicar programas preventivos en sus guarniciones y destacamentos.
5. Se hace necesario evaluar posibles nuevos vectores en la transmisión de la enfermedad.
6. Es posible encontrar un tiempo de enfermedad menor a un mes en cuadros de leishmaniasis y no necesariamente tiempo mayor de un mes como lo menciona la literatura.
7. Las características clínicas y epidemiológicas en poblaciones militares son las mismas de la población general, no encontrándose diferencias sustantivas.
8. Las áreas expuestas son los lugares preferentemente afectados por las leishmaniasis de localización cutánea, las medidas preventivas entre otras cosas deben dirigirse a proteger primariamente esas zonas.
9. Las lesiones cutáneas son preferentemente únicas, ulcerativas, con diámetros entre 1 y 2 cm y el prurito es un síntoma característico en la lesión.
10. Las lesiones mucosas se localizan preferentemente en el septo y los síntomas acompañantes mayoritariamente son más de 3, destacan el prurito nasal, rinorrea, dificultad ventilatoria nasal y epistaxis; la perforación o destrucción de tejidos mucosos y con ello las secuelas deformantes, no es frecuente en población militar, quizás por que cuentan con la atención médica y hospitalaria oportuna.
11. Pacientes con antecedente de leishmaniasis cutánea tienen mayor riesgo de desarrollar la forma mucocutánea por lo que requieren seguimiento prolongado posterior al tratamiento
12. El estudio histopatológico de la lesión entre el primer y cuarto mes tiene una significancia preponderante para la ayuda



diagnóstica y el inicio temprano de la terapéutica.

13. La leishmaniasis es una enfermedad que ocasiona altos costos a las fuerzas armadas por que su manejo es derivado al hospital de referencia y conlleva a estancias hospitalarias prolongadas e incapacidades temporales, sin mencionar los costos terapéuticos.
14. Los antimoniales pentavalentes siguen siendo los medicamentos de primera línea en el manejo de las leishmaniasis cutáneas. La anfotericina se prefiere en el caso de leishmaniasis mucocutáneas
15. El tratamiento con anfotericina prolonga las estancias hospitalarias y con ello, la incapacidad laboral temporal productiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. *Leishmaniasis and Leishmaniasis HIVCO-infection. Report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases*. Jun 2001, 10 <http://www.int.healthytopics/leishmaniasis.htm>
2. Ministerio de Salud: Programa de Fortalecimiento de Servicios de Salud. Notificaciones por diagnóstico y por tiempo. Oficina de Estadística Informática. Jun 2001. file://A:leishma cut-peru.htm
3. Ministerio de salud. Reporte de vigilancia de enfermedades zoonóticas y regionales: 1999- 1er semestre 2000. OGE/OEVEE/Renace. Jun 2001.
4. Programa de Control de Enfermedades Transmisibles. Control de Malaria y OEM. Doctrina Normas y Procedimientos para el control de las leishmaniasis en el Perú. Oct. 1995.
5. Herwaldt BL. *Leishmaniasis. Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th Edition. McGraw-Hill. 1998, 217: 1-7
6. Organización Mundial de la Salud. *Las leishmaniasis. Informe de un Comité de Expertos*. Ginebra 1984, 10-19.
7. Farah F, Klaus N, Frankerburg S, Klion A, Nutman T. Infecciones por Protozoarios y Helminthos. En Fitzpatrick T. *Dermatología en Medicina General*. Cuarta Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid 1997 pp:2882-88
8. Pearson R, Queiroz Souza A. *Clinical spectrum of Leishmaniasis. Clinical Infections Diseases* 1996, 22: 1-13.
9. Davies CR, Llanos-Cuentas A, Sharp SJ, Canales J, León E, Alvarez E, et al. Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: Factors associated with variability in clinical symptoms, response to treatment and parasite isolation rate. *Clin Infect Dis* 1997, 25: 302-310.
10. Lucas C, Franke B, Cochay M, Tejada A, Cruz M, Kreutzer R, Barker D, Mc Cam S, Watts D. Geographic distribution and clinical description of Leishmaniasis cases in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1998, 59 (2): 312-317.
11. Seminario NV, Palomino F, Maita R, Torres E, Carrión E, Diaz D, Lucas C, Escalante I, Victoria J, Rivera M. *Leishmaniasis tegumentaria: aspectos clínico-epidemiológicos, etiológicos e inmunopatológicos. Folia Dermatol Per* 1995, 6 (2): 10-18.
12. Davies CR, Llanos-Cuentas EA, Campos P, Monge J, Villaseca P, Aye C. *Cutaneous Leishmaniasis in the Peruvian Andes: Risk factors identified from a village cohort study. Am J Trop Med Hyg* 1997; 56 (1): 85-95.
13. Lerner FA. *Vector biology in leishmaniasis transmission: new findings. Dermatology Progress and Perspectives the Proceedings of the 19th World Congress of Dermatology Edited by WHC. Burgdorf and SI Kats. 1993: 396-98.*
14. Gevelink G, Lerner G. *Leishmaniasis. JPAD* 1996; 34 (2): 257, 271.
15. Herwaldt B. *Leishmaniasis. Lancet* 1999; 354 (2): 1191-99.
16. Hepburn NC. *Cutaneous leishmaniasis. Clin Exper Dermatol* 2000; 25: 363-70.
17. Roberts LJ, Handman E, Foote ST. *Leishmaniasis. Br Med J* 2000; 321 (30): 801-804.
18. López M, Inga R, Congalaya M, Echevarria J, Llanos-Cuentas A, Orrego C, Arciolo J. *Diagnosis of leishmaniasis using the polymerase chain reaction: a simplified procedure for field work. Am J Trop Med Hyg* 1993; 49(3): 348-356.
19. López M, Inga R, Cueva N, Alvarez E, Arévalo J. PCR: a tool for diagnosis of american tegumentary leishmaniasis in a health post of rural endemic areas. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1993; 70 (3-4): 499-504.
20. Rosenblatt JE. *Antiparasitic Agents. Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1161-75.
21. Ministerio de Salud. *Aplicación y uso del antimonial pentavalente-stibogluconato de sodio en el tratamiento de la Leishmaniasis. Directiva DGSP- PNCMOEM N° 004-2001.*
22. Llanos-Cuentas EA. *Tratamiento de leishmaniasis mucosa: Análisis de los factores asociados con la respuesta terapéutica a los antimoniales, pentavalentes. Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina, UPCH. Escuela de postgrado 'Víctor Alzamora Castro'. 1991.*
23. Echevarria J. *Anfotericina B: Indicaciones actuales. Diagnóstico* 1995; 34 (2): 23-32.
24. Llanos A, Cieza J, Bernardo J, Echevarria J, Biaggioni I, Sabra R, Branch R. *Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. Kidney Intern* 1991; 40: 302-308.
25. Prescott L. *New formulation effective for mucocutaneous Leishmaniasis. Dermatology Times* 1993, 9.
26. Klaus SN, Kafka D. *Topical paromomycin: a safe and effective therapy for cutaneous leishmaniasis. Dermatol Progr Perspect Proceed of the 19th World Congress of Dermatology. Edited by WHC. Burgdorf and SI Kats. 1993: 410-11.*
27. Hepburn NC. *Management of cutaneous leishmaniasis. Curr Op in Infect Dis* 2001; 14: 151-54.
28. Amato VS, Padilha AR, Nicodem AC, Duarte MI, Valentini M, Uip DE, et al. *Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: A pilot study. Int J Infect Dis* 2000; 4: 153-57
29. Modabber F. *Leishmaniasis: will new technology provide a breakthrough. WHO Drug Information* 1999; 13, 3: 150-51.
30. Ramos JM, Segovia M. *Estado actual del tratamiento farmacológico de la leishmaniasis. Primera revisión de la Rev Esp Químico file://Aleishmaniasis Farmacolo.htm*
31. Rondón AJ, Convit J. *Immunotherapy of leishmaniasis. Dermatology Progress and Perspectives the Proceedings of the 19th World Congress of Dermatology Edited by WHC. Burgdorf and SI Kats. 1993: 412-14.*
32. Tejada A, Tejada O, Zorrilla V. *Leishmaniasis tegumentaria en Ambo Huánuco. Rev Per Enf Infec Trop* 2001, 1 (1): 21-8.
33. Benavides A, Muñoz A, Bacca P, Claudio C, Claudio R. *Leishmaniasis en Contamana-Ucayali-Loreto. Dermatología Peruana. Edición Especial. Libro de Resúmenes del XVII Congreso Nacional de Dermatología. 2002, 6: 86.*
34. Salomón O, Bogado M, Verri M, Verri V. *Study of a cutaneous leishmaniasis outbreak in general vedia, province of Chago 1996. Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2001; 43 (2): 99-104.
35. Salazar M, Castro E. *Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de Pucallpa de 1997 a 1999. Dermatol Per* 2001; 11 (1): 21-25.
36. Escate M, Paredes G, Saavedra M. *Leishmaniasis en efectivos policiales: revisión clínica de casos en el HCPNP de 1995 a 2001. Dermatol Per Edición Especial. Libro de Resúmenes de XVII Congreso Peruano de Dermatología* 2002; 6: 86.
37. Salomón O, Zaidenberg M, Burgos R, Heredia V, Caropresi L. *American cutaneous leishmaniasis outbreak, Tartagal city, province on Salta, Argentina, 1993. Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2001; 43 (2): 105-108.
38. Weigle K, Escobar M, Arias A, Martínez F, Rojas C. *A clinical prediction rule for American cutaneous leishmaniasis in Colombia. Int J Epidemiol* 1993; 21 (3): 548-57.
39. Paz L, Alvarez E, Llanos-Cuentas A. *Parasitological diagnosis in cutaneous leishmaniasis for field workers. Arens Inst Pasteur Tunis* 1993; 70 (3-4): 791

VERRUGA PERUANA

Peruvian verrucae

Dr. Arturo Saettone-León*

RESUMEN

La verruga peruana es una enfermedad infecciosa causada por una bacteria gramnegativa, la *Bartonella bacilliformis*, transmitida por un vector, un mosquito del género *Lutzomyia*, que puede presentarse en dos fases: un proceso febril agudo, potencialmente letal y una fase eruptiva crónica. Se presenta en Perú, Ecuador y Colombia, preferentemente entre los 800 m snm y los 3 000 m snm. Se revisa los aspectos históricos, las características de la bacteria, los aspectos epidemiológicos, clínicos, pruebas de laboratorio, histopatología y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Verruga peruana; Enfermedad de Carrión; Bartonelosis

SUMMARY

The Peruvian verrucae is an infectious disease caused by a gram negative bacteria, *Bartonella bacilliformis*, transmitted by a mosquito of *Lutzomyia* genus and has two phases: an acute febrile illness, potentially lethal, and a chronic eruptive phase. It is present in Peru, Ecuador and Colombia between 500 m and 3 000 m of altitude. Historical, bacteriological, epidemiological, clinical, laboratory tests, histopathological and therapeutically aspects are revised.

KEY WORDS: Peruvian verrucae; Carrion's disease; Bartonellosis

INTRODUCCIÓN

La verruga peruana (VP) es una enfermedad histórica de la medicina peruana, que ha estado ligada a grandes investigadores médicos del país así como al héroe de la medicina peruana Daniel Alcides Carrión, quien perdiera la vida al tratar de demostrar la unidad de las dos fases de la enfermedad. Es una enfermedad infecciosa, no contagiosa, causada por la *Bartonella bacilliformis*, una bacteria gramnegativa, que determina un proceso potencialmente letal, que se presenta en tres países sudamericanos: Perú, Ecuador y Colombia. Tiene dos fases bien definidas: un proceso febril agudo, potencialmente mortal y una fase crónica caracterizada por

la erupción de lesiones denominadas verrugas⁽¹⁻³⁾; ambas fases están separadas por un periodo llamado intercalar. No necesariamente se presentan estas dos fases ya que puede ser posible presentarse tan sólo una u otra de ellas. Antes de la era antibiótica los que padecían la fase febril aguda alcanzaban tasas muy altas de letalidad cercanas al 90%.

Recientemente se ha renovado el interés en su estudio, tanto en nuestro medio como a nivel internacional, por varias razones: se está produciendo un incremento en su incidencia y ha comenzado a presentarse en lugares antes no reportados, incluyendo la costa peruana; el interés en el estudio de otras enfermedades causadas por otras bartonelas; y la aparición de una nueva entidad, la angiomatosis bacilar, como consecuencia de la epidemia de sida, que comparte con la VP algunas característica histopatológicas; entre otras razones.

HISTORIA

La VP es conocida desde la época precolombina. Los incas la denominaron 'sirki' que significa 'verruca de sangre' en idioma quechua⁽⁴⁾ e incluso las lesiones se encuentran representadas en diversos ceramios preincas⁽⁵⁾, así como otras manifestaciones culturales como los monolitos⁽⁶⁾. Al parecer el ejército del antepenúltimo inca, Huayna Cápac, fue diezmado por una epidemia de VP al igual que los conquistado-

* Médico dermatólogo. Clínicas Maison de Santé



res españoles⁽⁷⁾; en 1630 un médico peruano, Gago Vadillo, se refiere a la enfermedad y posteriormente no se le menciona hasta 1764 en que el médico aragonés Cosme Bueno se refiere a ella como “enfermedad muy molesta y peligrosa” y describe parcialmente el cuadro clínico indicando que tiene dos fases. En 1800 Martín Delgar, médico francés establecido en el Perú, publica un libro de Medicina y Cirugía en el que también se refiere a esta enfermedad. Durante las campañas por la independencia del Perú, el capitán O'Connor y otros soldados patriotas contraen la VP durante su estadía en la provincia de Huaylas, departamento de Ancash (Perú) mencionándola en sus escritos como ‘verruca de los libertadores’⁽⁶⁾.

En 1870, durante la construcción del ferrocarril de Lima a La Oroya (ciudad de la sierra central del Perú a 187 km de la capital), que alcanza en algunos puntos altitudes superiores a los 5 000 metros, se desencadenó una grave epidemia de una enfermedad caracterizada por fiebre y anemia grave y que produjo la muerte de 7 mil de los diez mil trabajadores que construían dicha vía; a esta enfermedad se le denominó Fiebre de La Oroya. Algunos de los sobrevivientes desarrollaron un cuadro eruptivo angiomatoso similar al que presentaban en alguna oportunidad muchos habitantes de la zona⁽⁸⁾. Esto originó dos corrientes de opinión entre los médicos peruanos: aquellos que sostenían que se trataba de dos enfermedades distintas y los que sostenían que eran dos manifestaciones o fases de la misma enfermedad; Esta discusión se prolongó hasta 1885 en que un estudiante de medicina, Daniel Alcides Carrión, se inoculó voluntariamente extractos de las lesiones verrucosas de un paciente y desarrolló un cuadro febril y anémico grave, cuya sintomatología fue anotando cuidadosamente hasta que se produjo su deceso. Así, se confirmó la unidad etiológica de ambas manifestaciones, tal como el mismo Carrión había sostenido. Por tanto, en su homenaje, a la verruga peruana también se denomina enfermedad de Carrión⁽⁹⁻¹³⁾. Murillo y col.⁽¹²⁾ publicaron, el 2002, un análisis crítico de la experiencia de Carrión, tanto en su contexto histórico, político como económico, cultural, étnico y científico, valora la verdadera dimensión de los hechos, los desmitifica y los relaciona con su proyección futura para la medicina peruana.

En 1905, Alberto Barton comunicó que había identificado al agente causal de la enfermedad, después de pacientes observaciones de la sangre de varios enfermos en fase febril que presentaban microorganismos de forma abastionada en los glóbulos rojos y que después adoptaban morfología cocobacilar al pasar a la etapa eruptiva, denominándolos ‘cuerpos endoglobulares’. En 1909 publicó estos hallazgos en la ‘Crónica Médica’, revista médica de la época; posteriormente, estos agentes fueron denominados *Bartonella bacilliformis* en su honor.

En 1913, Townsend identifica al vector de la enfermedad. Se trataba de un mosquito que los lugareños llamaban ‘titira’, al que se denominó *Phlebotomus* y actualmente, *Lutzomyia*. Battistini en colaboración con Noguchi en el laboratorio del Instituto Rockefeller fue el primero en cultivar con regularidad la bacteria en 1926.

Otro hito importante lo constituyen los estudios de carácter epidemiológico que Pedro Weiss realizó entre 1926 y 1956 y que han sido fundamentales para comprender la dinámica de propagación de esta afección⁽¹⁴⁾.

ETIOLOGÍA

El agente etiológico de la enfermedad es la *Bartonella bacilliformis*, un germen gramnegativo, pleomórfico (bacilo, cocobacilo, cocoide), aeróbico, oxidasa negativo, de 2 a 3 mm de largo por 0,2 a 0,5 mm de ancho, de localización intracelular facultativa, y que se clasifica en el subgrupo a 2 de las bacterias, clase Protobacteria, género *Bartonella*. A la clase Protobacteria también pertenecen los géneros *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Brucella*, *Afipia* y *Agrobacterium*, que han evolucionado de un antecesor común⁽¹⁵⁾. El género *Bartonella* fue creado agrupando los géneros *Rochalimae* (*B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. clarridgeiae* y *B. vinsonii*), *Grahamella* (*B. talpae*, *B. peromysci*, *B. grahamii*, *B. taylorii* y *B. doshiae*), con la única especie del antiguo género *Bartonella*, la *B. bacilliformis*, reagrupación que se basó en datos de hibridación de ADN-ADN y comparación de secuencia de genes 16SARNr⁽¹⁶⁾. Últimamente se ha aislado algunas especies en animales domésticos o salvajes, tales como *B. tribocorum*, *B. alsatica*, *B. weissii*, *B. washoensis* y *B. koehlereae*.

B. quintana es el agente causal de la fiebre de las trincheras, así como de la angiomatosis bacilar en el inmunodeprimido, endocarditis y bacteriemia; *B. henselae* puede ser el causante de angiomatosis bacilar, enfermedad de arañazo de gato, endocarditis, bacteriemia, meningitis aséptica, síndrome de Parinaud y peliosis hepática; *B. clarridgeiae* puede dar lugar a enfermedad por arañazo de gato; *B. elizabethae* y *B. vinsonii* subespecie *verkhoffii* pueden causar endocarditis; *B. vinsonii* subespecie *arupensis* fue aislado en un paciente con fiebre y valvulopatía; y *B. grahamii* puede causar uveítis⁽¹⁷⁾.

A pesar de pertenecer al mismo género la *B. bacilliformis* tiene diferencias fenotípicas con los otros miembros del género: posee de 2 a 16 flagelos polares que le dan gran motilidad y cuyo componente principal es una proteína de 42 kDa llamada flagelina (sólo *B. clarridgeiae* es también flagelada), crecimiento óptimo entre 25° y 28° (las otras requieren entre 34° y 37°) no necesita CO₂ en el medio de cultivo e infecta eritrocitos.

La *B. bacilliformis* crece lentamente, en 5 a 30 días, en medios especiales que contienen agar semisólido, suero y he-



moglobina de conejo. Las colonias son muy finas, como gotas de rocío. Por inmunoprecipitación y Western blot se ha determinado hasta 24 antígenos, de 16 a 170 kDa, siete de los cuales son específicos (11, 18, 26, 36, 48, 65 y 75 kDa)^(18,19). Han sido identificados hasta 14 proteínas de la membrana externa de la bacteria cuyos pesos varían entre 11,2 y 75,3 kDa⁽²⁰⁾. Además se ha identificado una lipoproteína inmunogénica homóloga de las lipoproteínas bacterianas⁽²¹⁾.

Al microscopio electrónico, se constata una gran variabilidad en el tamaño entre las formas cocoides, ovoides, cocobacilares y bacilares cuando está localizada en el hematíe: desde 310 hasta 1 630 nanómetros (nm) de diámetro mayor y de 220 hasta 420 nm de diámetro menor. La pared celular de la bartonela tiene un espesor promedio de 20 nm y tres hojas: una intermedia y dos extremas de mayor densidad electrónica que la intermedia; algunos organismos mostraron además microcápsulas de 5 nm de espesor. En el citoplasma se aprecia gránulos osmofílicos de 10 nm de diámetro y membrana citoplasmática algo más gruesa que la microcápsula; en algunos casos existe un espacio de menor densidad electrónica entre ambas. También se aprecian zonas irregulares de naturaleza fibrilar, de menor densidad electrónica que el citoplasma y sin membranas limitantes; no es posible aquí apreciar flagelos. En el verrucoma las dimensiones son menores, también variables y las características son similares excepto porque la pared bacteriana es más delgada (10 nm)⁽²²⁾. Arias-Stella describe flagelos polares en sus observaciones al microscopio electrónico de *B. bacilliformis* obtenida de cultivos, mas no se encuentra flagelos en muestras de la bacteria en los tejidos⁽²³⁾. (Figura 1)

El genoma de las diferentes especies de *Bartonella* ha sido estimado de 1,6 a 2,0 x 10⁶ pares de bases de longitud y hasta la fecha no han sido descritos plásmidos en ellas (Figura 2).



Figura 1

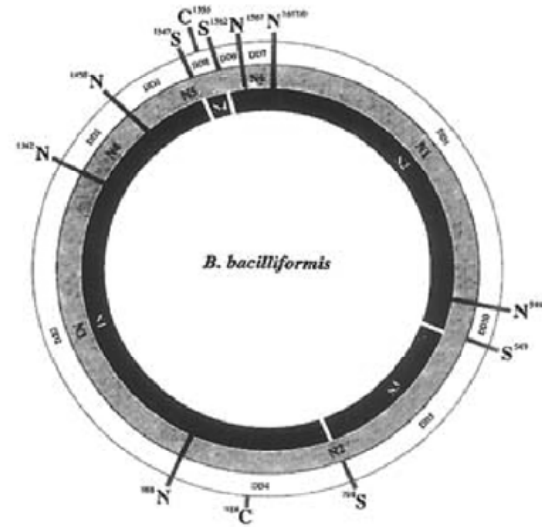


Figura 2

El contenido en guanina-citosina está entre 39% y 41%. Un bacteriófago ha sido identificado tanto en la *B. bacilliformis* como en la *B. henselae*, tiene tres proteínas mayores y fragmentos de 14 kb de ADN bicatenario con un diámetro de 40 nm; sería el vehículo de intercambio genético entre los miembros del género. Se ha realizado secuenciamientos de los genes de 16S, 5S y 23S rARN así como de las regiones intergénicas de ellos y que son útiles para la tipificación de cepas y comparaciones filogenéticas^(16,24). También se puede usar el análisis de la reacción de polimerasa en cadena- polimorfismo de longitud de fragmento restringido (con las enzimas de restricción TaqI y AclI) de la secuencia parcial del gen sintetasa de citrato de las bacterias (RPC-PLFR) (PCR-RFLP por sus siglas en inglés)⁽²⁵⁾, el PCR del gen de la sintetasa de riboflavina⁽²⁶⁾ y la comparación del secuenciamiento parcial de genes^(27,28) para este propósito. *B. bacilliformis* también exhibe variantes intraespecie y se viene realizando estudios para tipificarlas ya que pueden tener significación epidemiológica y patológica⁽²⁹⁾.

Las relaciones filogenéticas entre las diferentes especies de bartonelas son ilustradas en la Figura 3, tomada de Breitschwerdt y Kordick⁽³⁰⁾.

En el Perú, Padilla y Ventura, con el uso de la amplificación de secuencias intergénicas de consenso repetitivas de enterobacteriáceas (ERIC-PCR) y la amplificación de elementos palindrómicos extragénicos repetitivos (REP-PCR), tipificaron diez genotipos de *B. bacilliformis* en tres áreas endémicas: A, D, E y H, en Cusco; B, C, G, J e I, en Lima; y A y F, en Ancash⁽³¹⁾.

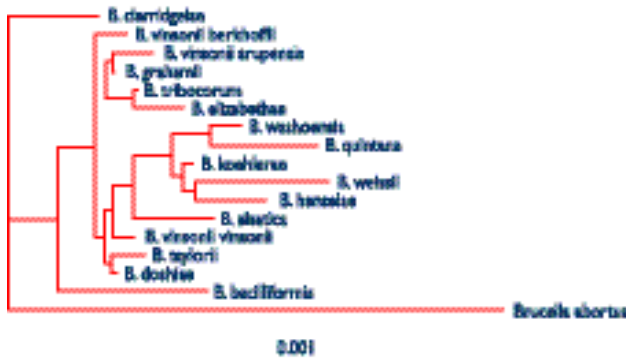


Figura 3

EPIDEMIOLOGÍA

La verruga peruana está exclusivamente limitada a áreas localizadas del Perú, Ecuador y Colombia. En el Perú se distribuye entre los 5° y 15° 20' 12" de latitud sur; en la vertiente occidental de los Andes está presente entre los 800 m snm y los 3 000 m snm; en los valles interandinos entre los 800 m snm y los 3 200 m snm; y en los valles orientales del norte, en la selva alta, entre los 800 m snm y los 2 400 m snm. A partir de 1993 se ha informado de nuevas áreas en zonas de selva alta y hay reporte de casos en 12 de los 24 departamentos del Perú. En Ecuador la enfermedad fue reportada desde 1910 y ha sido informada en Zumba, en Chinchipe y, en 1997, en Manabí; en Colombia los primeros reportes fueron, en 1936, en Nariño; en 1941, en Cauca y reportado por última vez, en 1988, también en Cauca^(19,32,33).

Se consideran zonas endémicas en el Perú algunas zonas de los departamentos de Piura, La Libertad, Ancash, Lima, Cajamarca, Amazonas, Junín y Huancavelica. Se han reportado casos en Ayacucho y el valle del Mantaro. La mayor zona de endemia la constituye el departamento de Ancash, especialmente el callejón de Huaylas y el de Conchucos⁽³⁴⁾. El departamento de Ancash continúa ocupando el primer lugar en incidencia. Según datos de la Oficina General de Epidemiología del Ministerio de Salud, para el período comprendido entre 1943 y 2000, el 71% de los casos de VP corresponde al departamento de Ancash; 10,4%, al de Cajamarca; 6,5%, al de Amazonas; 4,5%, al de Lima; 3,3%, al de Cusco y 4,3%, a los otros departamentos. Se reportan casos en lugares en que antes no se había detectado la enfermedad como San Ignacio, en Cajamarca; Churuja, en Amazonas, y en los valles de Urubamba, Calca y Quillabamba, en Cusco^(32,35). Asimismo, también se ha informado de casos en las provincias de Jaén, Cajamarca y Cajabamba, además de San Ignacio, en el departamento de Cajamarca⁽³⁶⁾; en el valle del Monzón, provincia de Huamalíes, en el departamento de Huánuco, ha vuelto a reaparecer la enfermedad⁽³⁷⁾, se han re-

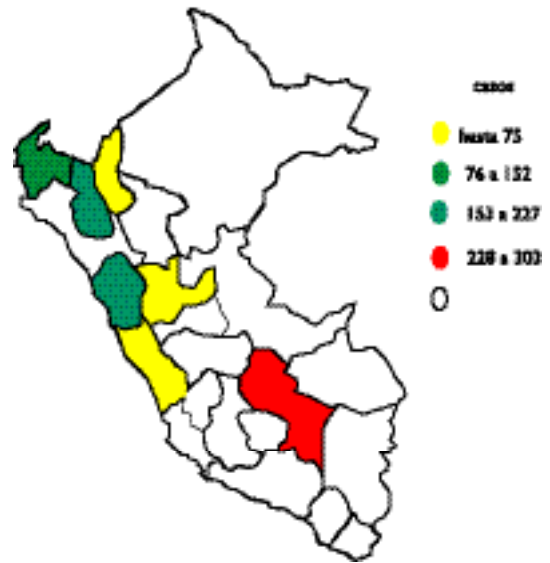


Figura 4

portado casos en San Pedro de Quinocay provincia de Yauyos, Lima⁽³⁸⁾, en Pichanaki, Chanchamayo, Junín⁽³⁹⁾, en la provincia Antonio Raimondi de Ancash, donde antes no se informaba de su presencia⁽⁴⁰⁾. Incluso ya ha sido reportado casos en la costa peruana, entre otros Chíncha en el departamento de Ica y Hualar en el departamento de Lima⁽⁴¹⁾. Las cuencas endémicas son: en la vertiente oriental de los Andes la de los ríos Marañón, Chichipe, Huallaga y Mantaro; y en la vertiente occidental los ríos Santa, Santa Eulalia y Pativilca. (Figuras 4 y 5).

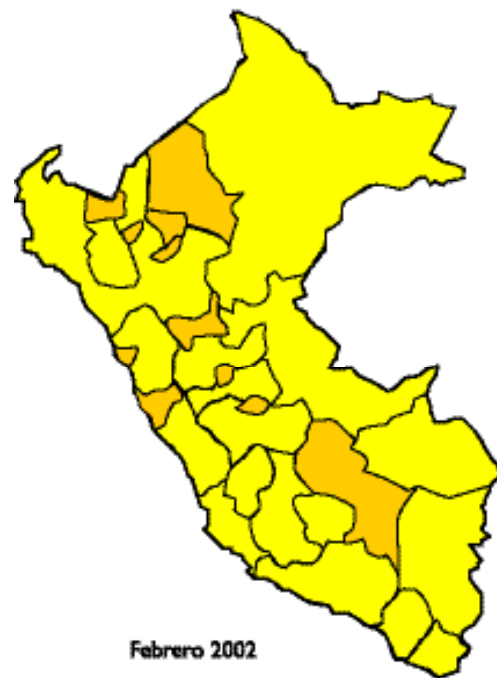


Figura 5



Después de las grandes epidemias como la ocurrida en el siglo XIX durante la construcción del ferrocarril Lima-La Oroya que ocasionara el deceso de 7 000 de los 10 000 trabajadores de dicha obra, la incidencia ha sido decreciente hasta hace 30 años, pues tenemos que durante el periodo 1945-1969 la tasa de incidencia descendió de 9,60 a 0,25 por 100 000 habitantes; estabilizándose entre 1969 y 1974 en 0,25 a 0,33 por 100 000 y notándose un incremento progresivo a partir de dicha fecha, pues en el periodo 1974-1994 la incidencia es de 3,34 por 100 000 habitantes. Se reportan entre 500 y 700 casos por año y alrededor de 1 500 en épocas epidémicas, considerándose que debe ser mucho mayor por haber un marcado subregistro; en un brote epidémico en 1992 la incidencia se elevó a 106,7 por 100 000 habitantes⁽³⁸⁾ (Figura 6).

En cuanto a la prevalencia, un estudio prospectivo que usó anticuerpos de fluorescencia indirecta (IFA por sus siglas en inglés) encontró en Caraz (Ancash, Perú), que el 45% de pobladores aparentemente sanos era seropositivo⁽⁴²⁾. Otro estudio prospectivo, realizado entre enero de 1997 y febrero de 1999, también en Caraz, con estudios estadísticos rigurosos, en 690 voluntarios, encontró que la prevalencia también era 45%, y la bacteriemia asintomática, 0,5%. La incidencia de nuevos casos durante los 25 meses de estudio fue de 12,7/100 personas-año, y fue mayor en las épocas de lluvia. El 11% presentó la fase febril aguda y el 89% restante, la fase eruptiva crónica de la verruga peruana. En cuanto a los factores de riesgo, se encontró que la incidencia decrecía de 38/100 personas-año en menores de 5 años a 1/100 personas-año en mayores de 60; que había mayor frecuencia en integrantes del mismo grupo familiar. En los análisis estadísticos se halló como factores de riesgo confirmados: la edad, ausencia de infección anterior, inmigración reciente a la comunidad y número mayor de habitantes en una misma casa⁽⁴³⁾.

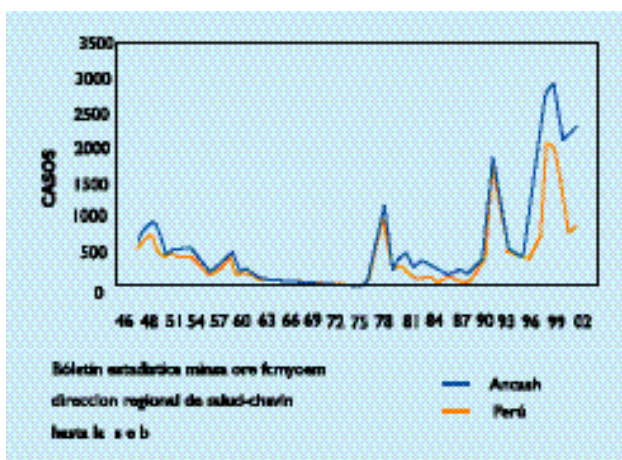


Figura 6. Casos de enfermedad de Carrion (1945-2001). Reproducida con permiso de C. Maguiña



Figura 7. *Lutzomyia*

El único reservorio conocido es el ser humano y se transmite por la picadura de un vector, un mosquito. Este insecto al picar a un ser humano infectado adquiere la *B. bacilliformis* y al picar a otro ser humano susceptible lo infecta con la bacteria. Estos mosquitos son llamados por los habitantes de las zonas endémicas 'titira' o 'manta blanca' y vive en las oquedades de las rocas. Son artrópodos de la clase Insecta, orden Díptera, grupo Ortorrafos, suborden Nematóceros, familia Psychodidae, género *Phlebotoma* (*Lutzomyia*). Son dípteros muy pequeños, de 2 a 3 mm de largo, con vellosidades y pelos erectos que les confieren un aspecto característico. Metamorfosis completa (holometábolos), con estadios de huevo, larva, pupa y adulto. Las alas son membranosas (Figura 7), tienen una inervación peculiar, de forma lanceolada y recubiertas de pilosidades. Son de color oscuro y patas largas, delgadas y frágiles⁽⁴⁴⁾. Se distinguen por la manera como pliegan sus alas en V sobre sus cuerpos; viven en los trópicos y los subtropicos. Son malas voladoras (de 50 a 200 m); el vuelo se inhibe si el viento tiene una velocidad de 4 a 5 m por segundo.

El principal vector de la VP es la *Lutzomyia verrucarum townsendi*, pero también son vectores de menor importancia *L. peruensis*⁽⁴⁵⁾, *L. bicornus*, *L. blancasqui*, *L. cabelleroi*, *L. gorbitizi*, y *L. serrana*. En Ecuador también se ha identificado como vector a *L. neveis* y en Colombia a *L. columbiana*⁽¹⁹⁾. Estos insectos tienen un periodo de vida de tres meses y pasan por los estadios antes mencionados de huevo, larva, pupa y adulto, este último con una duración de diez a quince días; los machos y las hembras no fecundadas son fitosucívoros (se alimentan de sabia y néctar) mientras las hembras fecundadas se vuelven hematófagas y se desplazan a centros poblados para picar al hombre en su domicilio; se multiplican



abundantemente durante las épocas de lluvias (enero a marzo) que coincide con el aumento en la incidencia de la enfermedad⁽⁷⁾. Las hembras, después de haber chupado sangre, depositan de 40 a 60 huevos, blanquecinos que miden entre 300 y 500 micrómetros, sobre suelos húmedos, ricos en detritos orgánicos de los que se alimentan las larvas; los adultos se refugian en cuevas, oquedades y rincones oscuros. Se están haciendo estudios filogenéticos para relacionar las diferentes especies de vectores utilizando el análisis de secuencias del ADN ribosomal⁽⁴⁶⁾.

En el Perú se han identificado hasta la fecha 131 especies de Lutzomyia. Cinco de las cuales están en relación con leishmaniasis (*L. peruensis*, *L. ayacuchensis*, *L. tejadai*, *L. pesce*, *L. verrucarum*) algunas como *L. noguchi* solo pican a roedores⁽⁴⁷⁾. Además de las Lutzomyias vectores de verruga peruana nombradas anteriormente, se debe agregar *L. robusta* y *L. maranonensis*⁽³²⁾. Una extensa relación de especies de flebotominos incriminados o sospechosos de ser vectores de leishmaniasis y VP ha sido reportado en el 2001⁽⁴⁸⁾.

PATOGENIA

Después de la inoculación de la *B. bacilliformis* por el vector, los bacilos infectan las células endoteliales de los vasos capilares (células de Strong) las que luego liberan a las bartonelas a la sangre 'parasitando' los glóbulos rojos, que a su vez estimulan a los macrófagos a fagocitarlos y producen anemia severa; paralelamente se produce una hiperplasia del sistema reticuloendotelial que se traduce en linfadenomegalia, hepatomegalia y esplenomegalia. Unas semanas o meses después se desarrolla la forma cutánea de la enfermedad, apreciándose en las 'verrugas' proliferación endotelial e hiperplasia histiocítica. Al final de la fase febril, frecuentemente se produce una disminución temporal de la inmunidad que ocasiona el desarrollo de infecciones secundarias con diversos gérmenes patógenos.

Las dos formas clínicas, fiebre de La Oroya y la fase eruptiva crónica (denominada también verruga peruana), pueden ocurrir secuencialmente, muchas veces con un periodo intercalar silente, o pueden presentarse una u otra forma solamente.

La invasión masiva de los eritrocitos por las bartonelas con la consiguiente eritrofagocitosis y anemia grave caracteriza a la primera forma clínica o fase aguda de la enfermedad. Llama la atención la habilidad de las bacterias para invadir casi el 100% de los hematíes. Los eritrocitos carecen del citoesqueleto de actina necesario para introducir a la bacteria mediante endocitosis, y mediante diversos experimentos se ha demostrado su rol pasivo en este evento; es la *B. bacilliformis* la que desempeña un rol activo y este fenotipo de invasividad al eritrocito le es conferido por el gen del 'locus asociado a invasividad' (Ial por sus siglas en inglés),

específicamente IalB. Mientras IalA codifica una hidrolasa de polifosfato de dinucleósido importante en la supervivencia de la bacteria, IalB, que tiene una secuencia de señal secretoria de 22 aminoácidos, codifica una proteína que posee 60% de aminoácidos similares a los determinantes de virulencia de *Yersinia enterocolitica* y *Salmonella entérica var. tiphimurium*, que en éstas se localiza en la superficie bacteriana. Sin embargo, esta proteína se le encuentra en la parte interna de la membrana de *B. bacilliformis* y, por tanto, su función sería como transductor de señal o transportador de alguna molécula efectora; lo comprobado es que alterando su secuencia la adherencia e invasividad a los eritrocitos disminuyen en un 47 a 53%⁽⁴⁹⁾. La adherencia a los eritrocitos es el primer paso y está mediado por proteínas de la superficie bacteriana. En 1981, Walker y Winkler describieron dos tipos de colonias obtenidas en medios de cultivo sólido, los denominaron T1 y T2 y encontraron que la adherencia al eritrocito era doble en las bacterias de la colonia T2⁽⁵⁰⁾. Después la bacteria secreta un factor soluble extracelular, una proteína de 130 kDa denominada deformina o factor deformante que induce su invaginación intraeritrocítica, habiéndose comprobado que produce indentaciones, hoyos y surcos en la superficie del glóbulo rojo⁽⁵¹⁾, movilizadas mediante los flagelos unipolares que posee, después es observada en estructuras vacuolares al interior de los eritrocitos^(15,52). Los hematíes parasitados son destruidos por los macrófagos y otras células fagocíticas del paciente produciéndole una severa anemia hemolítica que puede conducirle a la muerte.

En la otra fase de la enfermedad, la *B. bacilliformis* invade las células endoteliales y causa la formación de pápulas o nódulos semejantes a hemangiomas, llamadas verrugas y que pueden persistir hasta por un año. La internalización de la bacteria en la célula endotelial puede efectuarse en forma individual y en pequeños o grandes grupos. A diferencia de lo que sucede con los glóbulos rojos, en esta etapa se requiere el concurso activo de la célula a parasitar. Después de la adhesión a la célula endotelial la bacteria es internalizada mediante un proceso de endocitosis que requiere el reordenamiento del citoesqueleto de actina de la célula endotelial el cual es regulado en parte por pequeñas proteínas unidas a GTP de la familia Rho. Estas proteínas son activadas por las bacterias extracelulares ya sea mediante interacción con receptores específicos o por transferencia de proteínas al citoplasma de la célula huésped y se sabe que la bacteria posee uno o más genes relacionados con transportadores dependientes de ATP. Rho-GTP activado por la bacteria es trasladado a la membrana celular causando protrusiones en ella que engullen a la bacteria mediante fagocitosis dependiente de actina. Los cambios morfológicos de las células infectadas con la bacteria incluyen la aparición de vesículas internas y lo-



calización perinuclear de las bacterias⁽⁵³⁾. Una vez dentro de la célula endotelial forma grandes masas intracitoplasmáticas conocidas como inclusiones de Rocha-Lima e induce el incremento de la proliferación de las células endoteliales, la producción de activador de plasminógeno tisular y la angiogénesis⁽⁵⁴⁾. La proliferación endotelial sólo se puede relacionar con incremento de la multiplicación celular o con reducción de la muerte celular (efecto antiapoptótico) habiéndose descrito un factor antiapoptótico⁽⁵⁵⁾. En 1990 se reportó el hallazgo de un factor de 12 a 14 kDa obtenido de *B. bacilliformis* que induce angiogénesis⁽⁵⁶⁾. Más recientemente se ha identificado que posee una proteína de 61 kDa, GroEL, factor proliferativo que actúa posiblemente mediante la estimulación de la síntesis de citoquinas angiogénicas por la célula endotelial que actuarían en forma autocrina⁽⁵⁷⁾. Además de la proliferación endotelial se ha observado estímulo de la migración de las células endoteliales *in vitro*, esta habilidad sobre las células endoteliales es exclusiva del género *Bartonella*⁽¹⁶⁾.

CUADRO CLÍNICO

La verruga peruana presenta una amplia gama de formas, desde un estadio de portador asintomático hasta una infección clínicamente fatal. En las zonas endémicas hay personas aparentemente saludables, pero con frotis sanguíneo positivo, que constituyen probablemente uno de los reservorios de la enfermedad. El otro reservorio es el paciente en fase eruptiva⁽⁵⁸⁾.

Después de la inoculación de la bacteria por una *Lutzomyia* se necesita un tiempo variable para el inicio del cuadro agudo de la enfermedad. Este tiempo de incubación es de 61 días de promedio pero puede oscilar entre 10 y 270 días. El cuadro clínico es muy variable, la enfermedad puede cursar con muy pocas molestias o ser tan grave que lleva a la muerte. Los nativos de las zonas endémicas cursan con cuadros clínicos leves o asintomáticos incluso, pero es frecuente que los sujetos provenientes de áreas no afectadas por la enfermedad presenten la forma grave. El cuadro florido, etapa febril aguda, fiebre anemizante o fiebre de La Oroya, se inicia con fiebre, malestar general, cefalea, hiporexia, decaimiento, dolores osteomioarticulares, lumbalgia y somnolencia; al examen físico se constata palidez, temperatura mayor de 38°C, hepatomegalia, soplos cardiacos, ictericia, linfadenopatía, taquicardia y esplenomegalia⁽⁵⁹⁾. Ocasionalmente se puede presentar derrame pericárdico, anasarca y convulsiones. Conforme la enfermedad progresa pueden aparecer una serie de complicaciones (superinfecciones) y en otros, fallas multiorgánicas; el paciente luce séptico, con gran palidez, icterico, disneico, con derrame pericárdico, miocarditis, edema agudo de pulmón, anasarca, convulsiones, coma, delirio. Las gestantes afectadas presentan frecuentemente aborto, parto prematuro, óbito fetal, transmisión trasplacentaria e incluso muerte materna⁽¹⁹⁾.

Las complicaciones infecciosas se presentan frecuentemente al final de esta primera fase y durante el periodo intercalar; más del 30% de pacientes tuvieron sobreinfección con salmonellas no tíficas: *S. tiphimurim*, *S. dublín*, *S. anatum*, *S. enteritidis*, *S. cholerae suis*; *S. tphi*; histoplasmosis diseminada; sepsis debido a *S. aureus*, *Enterobacter spp*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa*; neumocistosis, malaria, reactivación de tuberculosis, entre otros⁽¹⁹⁾. Se ha reportado reactivación de toxoplasmosis⁽⁶⁰⁾. Según Cuadra⁽⁶¹⁾ la inmensa mayoría de infecciones secundarias son causadas por *Salmonellas spp* y aconseja tratar la enfermedad con cloranfenicol, ya que en aquella época (1957) era el único antibiótico eficaz contra ambas infecciones.

Las tasas de mortalidad en la fase aguda y la intercalar complicada eran muy altas, hasta 90%, en la era preantibiótica, pero aún ahora la tasa de letalidad es del 8,8%⁽³⁵⁾.

La fase febril dura de dos a cuatro semanas, la mayoría de los tratados adecuadamente se recupera, algunos fallecen y alrededor del 5% desarrolla la fase eruptiva en semanas o meses^(15,19).

La fase crónica eruptiva se presenta mayormente en población en edad pediátrica y se caracteriza por la erupción de lesiones cutáneas angiomatosas, exofíticas, proliferantes que pueden confundirse con granuloma piogénico, angiomatosis bacilar, sarcoma de Kaposi, hemangioma e incluso con varicela, molusco contagioso, nevo de Spitz, fibrosarcoma, entre otros⁽⁶²⁾. Las lesiones se localizan preferentemente en cara, extremidades superiores e inferiores, infrecuentemente, alrededor de 4%, se reporta casos de localización en mucosas⁽⁶³⁾. Las verrugas pueden ser escasas o muy abundantes en número y se han clasificado en tres tipos: miliar (pequeña), mular (grande) y nodular (subdérmica). Figuras 8 y 9. La forma miliar, frecuentemente múltiple, consiste en pequeñas pápulas, menores de 3 mm, globulosas, de color rojo vivo y a veces pruriginosas. La forma mular la constituyen tumoraciones mayores de 5 mm, eritematosas, mayormente sésiles y erosionadas. La forma nodular está conformada, por nódulos profundos sin cambios en la piel suprayacente⁽¹⁹⁾. La forma miliar se localiza en la dermis papilar y media, y la nodular y mular pueden extenderse hasta la hipodermis. En un trabajo realizado entre 1970 y 1992 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Perú, se estudiaron 145 pacientes, de los cuales 77 presentaban la fase eruptiva crónica; tan sólo el 5% tuvieron proceso infeccioso general previo y se encontró en frecuencia decreciente, además de las lesiones cutáneas, sangrado de las mismas en 66%, fiebre en 57%, artralgias en 47%, palidez leve en 47%, anorexia en 40%, linfadenomegalia en 29% mialgias en 26%, cefalea en 25%, hepatomegalia en 9% y esplenomegalia en 6%. También refieren que hubo infección secundaria en 12%⁽⁶⁴⁾. En un estudio prospectivo, realizado entre 1991 y



Figura 8. Verruga miliar

1992 en un área endémica del Perú (Caraz) se confirmó que la forma más frecuente era la miliar, la edad pediátrica la más comprometida, tuvieron cuadro eruptivo previo el 36%, el cual remitió en uno a cuatro meses sin dejar cicatriz a pesar de que sólo el 36% recibió tratamiento y la sintomatología asociada fue similar a lo ya reportado; algo que llamó la atención de los autores fue la persistencia de artralgias, hiporexia y desnutrición en el 27% y que consideran pueda estar en relación al síndrome de artralgias reactivas tal como se ha descrito en la brucelosis⁽⁶²⁾. La desaparición de las lesiones se inicia con su reblandecimiento primero y su reabsorción posteriormente; las verrugas más superficiales se esfacelan sin dejar cicatriz. Se ha reportado que en ocasiones las lesiones eruptivas pueden recurrir ya sea en las mismas localizaciones o en diferentes áreas, lo que es más frecuente en aquellos que adquirieron la enfermedad y no son residentes en áreas endémicas y que no regresaron a dichas zonas por lo que no se podría pensar en reinfección⁽⁵⁸⁾.



Figura 9. Verruga nodular

En lo referente a los aspectos inmunológicos se encuentra que en la fase aguda febril se produce una discreta linfopenia en cifras absolutas y relativas, una significativa disminución absoluta y relativa de los linfocitos T y cifras normales de linfocitos B. Se ha demostrado la existencia de una depresión transitoria de la inmunidad celular, y muchos pacientes presentan disminución de linfocitos T CD4+ (linfocito cooperador) y una elevación de linfocitos T CD8+ (linfocito supresor) y por ello se explica la alta frecuencia de infecciones oportunistas. Durante la fase eruptiva se observa valores normales de los leucocitos, tendencia a la linfocitosis y valores absolutos y relativos casi normales de los linfocitos B y T⁽¹⁹⁾.

EXÁMENES DE LABORATORIO

En la fase febril aguda se encuentra anemia muy intensa que puede llegar a cifras de 1 000 000 de hematíes por mm³, leucocitosis con desviación izquierda y raras veces leucopenia. La anemia es del tipo hemolítico, macrocítica e hipocrómica, con aumento de reticulocitos y normoblastos. Las bilirrubinas y transaminasas pueden estar elevadas. El frotis sanguíneo, que constituye una importante ayuda diagnóstica, coloreado con derivados del Romanovski, como Giemsa o Wright, muestra parasitación de los hematíes en porcentaje variable, hasta el 100%, por formas bacilares inicialmente y cocoides en estadios posteriores (Figura 10). Constituyen también importantes pruebas de laboratorio de ayuda para el diagnóstico las aglutinaciones, la inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemaglutinaciones, Elisa, Western blot, PCR, entre otras. El hemocultivo constituye una prueba muy importante.

En la fase eruptiva crónica se aplican las pruebas serológicas mencionadas anteriormente así como el cultivo de biopsias de las lesiones verrucosas. En el estudio electroforético de pacientes que padecieron de VP en esta fase se encontró que los niveles de albúmina, globulinas a1, a2 y b estaban en lí-

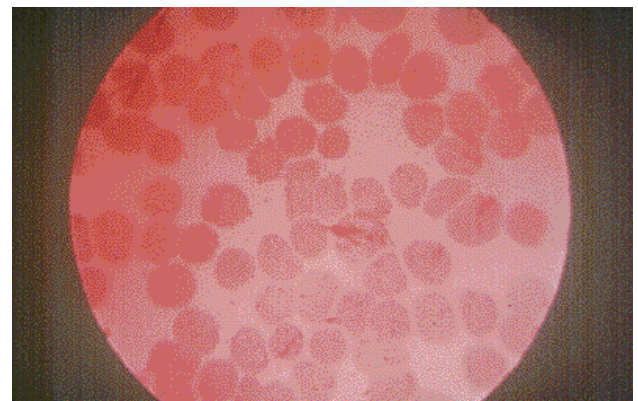


Figura 10.



mites normales en cambio las g globulinas estaban cercanas al límite máximo o elevadas⁽⁶⁵⁾. Solano⁽⁶⁶⁾ refiere que usó antígenos de bartonela para realizar exámenes de aglutinaciones y encontró pruebas sumamente confiables, con títulos bajos de 1/20 en pacientes en fase aguda y de 1/320 en pacientes en fase crónica. En cuanto a la prueba de Western blot, que se viene utilizando en el Perú, se ha reportado como de mucha utilidad, tanto en la fase aguda como crónica, con una positividad de 97% en casos confirmados por biopsia cutánea⁽⁶²⁾. Asimismo, en el año 2000, se reportó una prueba de inmunoblot sonicada que es más simple de preparar y, por tanto, pasible de ser empleada, tiene una sensibilidad de 70% en la fase aguda y de 94% en la fase crónica de la bartonellosis humana, con una especificidad del 100%⁽⁶⁷⁾. También se ha descrito un método serológico de diagnóstico que utiliza una prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA por sus siglas en inglés) y toma como valores diagnósticos títulos de 1/256 o mayores, con una sensibilidad de 82% en la fase aguda de la enfermedad y 93% en la etapa de convalecencia⁽⁶⁸⁾.

En cuanto a la PCR se viene aplicando los métodos descritos en la sección de etiología^(16,24-29).

HISTOPATOLOGÍA

Al examen histopatológico, las lesiones de la fase eruptiva se sitúan en diferentes niveles, según sean de tipo miliar, nodular o mular. La miliar se localiza en las dermis papilar y media y las nodular y mular se extienden hasta la hipodermis. La reacción histológica inicial está caracterizada por la proliferación de células endoteliales, monocitos y macrófagos; figuras mitóticas en número variable, a veces numerosas y asociadas a atipia que pueden confundir con una neoplasia maligna. Las coloraciones de Warthin Starring revelan la presencia de bacterias diseminadas individualmente y sin tendencia a agregarse⁽⁶⁹⁾. La coloración con Giemsa pone de manifiesto las clásicas inclusiones de Rocha Lima. Las células endoteliales proliferantes muestran lúmenes incipientes que les confieren un aspecto semejante al granuloma piogénico. Asimismo, pueden adoptar una disposición nodular o tomar una apariencia compacta. La forma de las células es variable: cuando bordean los lúmenes son hipertróficas y las que están localizadas extravascularmente presentan un gran núcleo oval o alargado y un citoplasma abundante con tendencia a la eosinofilia; entremezcladas con estas células se observa células de la línea monocito-macrófago, con núcleo más grande y basófilo. Linfocitos, mastocitos y células plasmáticas son encontradas raramente. La asociación de células endoteliales y dendrocitos, así como la escasez de mastocitos, linfocitos y células plasmáticas son comunes a los tres tipos de verrugas⁽⁸⁾ (Figura 11).

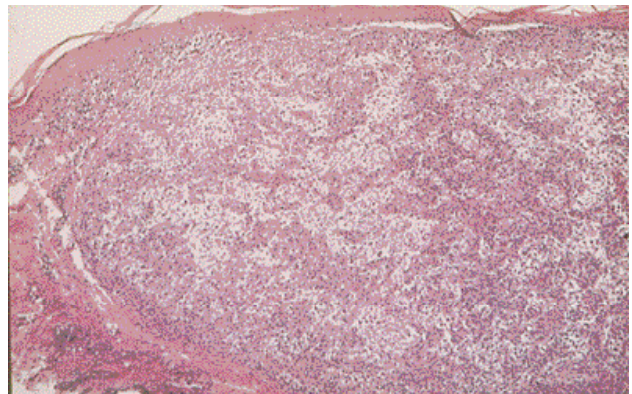


Figura 11.

Con técnicas inmunohistoquímicas se ha determinado que las verrugas están compuestas de dos poblaciones celulares: las células endoteliales, positivas al factor von Willebrand y Ulex Europaeus lectin I, y los dendrocitos dérmicos que expresan antígenos para el factor XIIIa, HLA-DR, CD68 y receptor del factor de crecimiento epidérmico. Ambas poblaciones son positivas al antígeno γ 2-macroglobulina. El dendrocito es una célula presentadora de antígenos, expresa moléculas de adhesión y su asociación con las células endoteliales en la verruga da la imagen denominada angiomatosis dendrocítica al igual que la angiomatosis bacilar; y también como las células endoteliales, fagocitan bartonelas⁽⁸⁾. Arias-Stella describe tres tipos de respuesta tisular en la fase eruptiva de la VP: el modelo angiomaso o de capilares abiertos con sus variantes tipo 'granuloma piogénico' y tipo 'hemangioma epitelioides'; el modelo trabecular o cordoniforme, que a veces también puede asimilarse al 'hemangioma epitelioides';

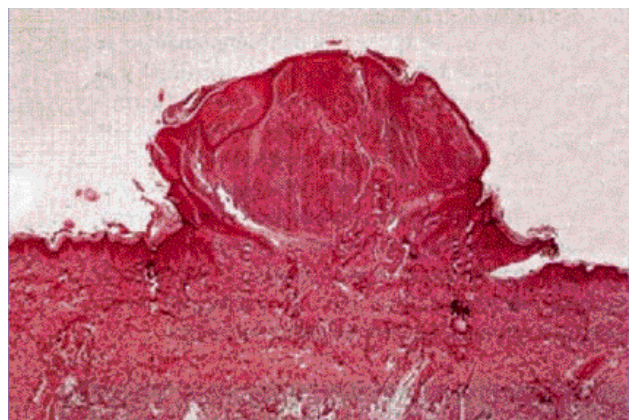


Figura 12. Vista panorámica de una verruga miliar. Se hace evidente el origen en el segmento papilar del plexo vascular superficial. Reproducida con permiso de Arias-Stella.

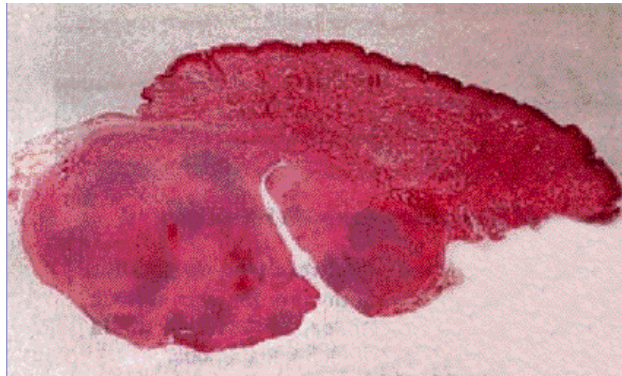


Figura 13. Vista panorámica de una verruga nodular profunda. El asiento es la dermis reticular y el subcutáneo, y el origen, el segmento papilar del plexo vascular profundo. Reproducida con permiso de Arias-Stella.

y el modelo compacto o sólido tipo 'hemangioendotelioma epitelioide'. Asimismo, explica que la presencia de uno u otro modelo está determinado por el plexo vascular donde se origina la erupción, el grado tensional tisular de la zona topográfica tisular y por la cantidad de microorganismos; así el modelo angiomatoso con neocapilares más o menos abiertos asientan en el plexo vascular superficial en tejidos laxos con baja tensión tisular, el modelo trabecular o compacto con espacios vasculares menos visibles en cambio asienta en el plexo vascular profundo, en zonas de mayor presión tisular; la cantidad de gérmenes influye en el grado de proliferación de las células endoteliales⁽⁷⁰⁾. Figuras 12, 13 y 14.

En otra comunicación, el mismo autor destaca que en el modelo angiomatoso, los neocapilares abiertos están bien constituidos, incluso dilatados, y su similitud con el granuloma piogénico y el hemangioma capilar es ostensible. Cuando estos capilares muestran células endoteliales de citoplasma amplio, poligonal o cúbico, la morfología corresponde al llamado 'hemangioma histiocitoide' o 'hemangioma epitelioide'.

Las verrugas miliare y nodulares superficiales presentan frecuentemente el modelo histológico 'hemangioma histiocitoide'. En las formas mulares, la parte superficial dérmica también muestra el patrón 'hemangioma epitelioide' y el componente dérmico profundo, el modelo compacto. En el modelo trabecular o cordoniforme los capilares no forman espacios abiertos y los lúmenes vasculares no están definidos, por lo que pueden asimilarse al 'hemangioma epitelioide', y se presentan en las formas miliare, nodulares superficiales y profundas. Finalmente, en el modelo compacto, la proliferación endotelial forma mantos celulares densos con escasa o nula separación ente células, citoplasmas eosinófilos amplios, núcleos voluminosos, vesiculares, redondea-

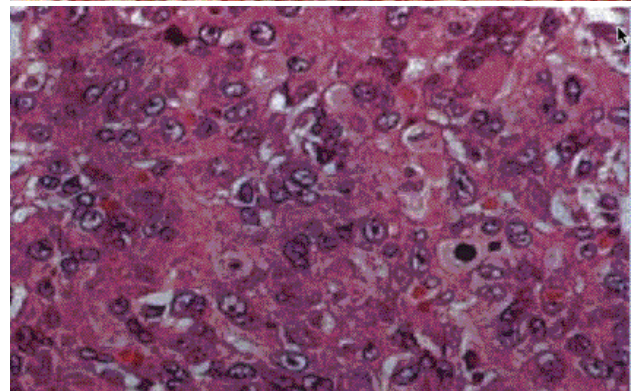
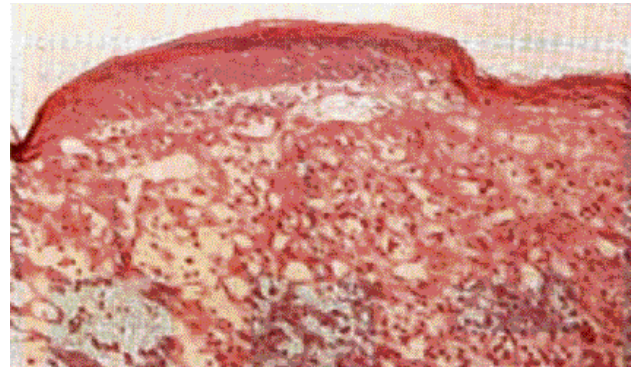
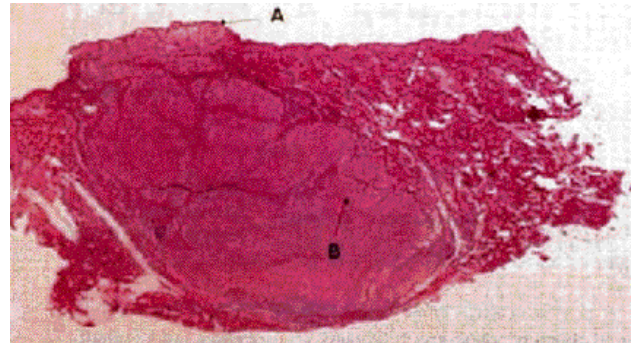


Figura 14. Arriba: Vista panorámica de una verruga mular, con dos zonas marcadas (A y B). La zona A está inmediatamente por debajo de la epidermis y con un aspecto laxo. La zona B está en la dermis reticular profunda y en el subcutáneo y es de apariencia compacta o sólida.

Al medio: Vista a mediano aumento de la zona A, un modelo 'angiomatoso' de la verruga peruana. Los neocapilares son muy visibles. El aspecto sugiere un angioma o un granuloma angiogénico.

Abajo: Vista a mayor aumento de la zona B, un modelo 'sólido' o 'tipo hemangioendotelioma epitelioide' de la verruga peruana. Proliferación sólida de células endoteliales. No se visualizan espacios capilares definidos.

Reproducidas con permiso de Arias-Stella.

dos o lobulados y figuras mitóticas, lo que lo hace indistinguible del hemangioendotelioma epitelioide y es característico de las lesiones mulares; puede ser confundido con neoplasias. En el modelo compacto se visualizan más frecuentemente los cuerpos de Rocha Lima^(23,71).



Las llamadas inclusiones de Rocha-Lima o 'clamidozoarios', descritas en 1913, son en realidad masas de bartonelas parcialmente degradadas y entremezcladas con sustancia fundamental intersticial e incorporadas en cisternas citoplasmáticas formadas en las células endoteliales del verrucoma^(23,72). En los cortes coloreados con hematoxilina-eosina y con Giemsa no es posible visualizar los microorganismos; con la técnica de Warthin-Starry se les encuentra en gran cantidad en los intersticios y sobre la superficie de las células endoteliales. Se pueden ver formas bacilares y cocoides. En los nódulos en resolución inicial el número de bacterias intersticiales disminuye y en las lesiones en resolución avanzada no se encuentra gérmenes. Con esta coloración los cuerpos de Rocha-Lima toman una coloración marrón oscura⁽⁷³⁾. Una de las características de la fase de resolución de las lesiones, sobre todo nodulares, es la progresiva infiltración por células linfocíticas que van reemplazando al componente angiomatoso y llegan a conformar conglomerados linfoproliferativos densos que pueden ser confundidos con un linfoma y que, a veces, requieren de la tipificación inmunohistoquímica para reconocer el carácter policlonal del infiltrado y descartar la posibilidad de esa neoplasia⁽⁷⁴⁾.

DIAGNÓSTICO

En la fase febril aguda de la enfermedad, el diagnóstico presuntivo se hará considerando:

1. El antecedente epidemiológico: paciente que es nativo y reside en una zona verrucosa o que ha viajado a dicha zona.
2. Cuadro clínico de un proceso infeccioso general grave, con anemia hemolítica importante.
3. Frotis sanguíneo, coloreado con un derivado de Romanovsky en donde se observa hematíes parasitados por bacilos, cobacilos o formas cocoides.

En la fase eruptiva de la enfermedad, se sospechará la enfermedad si:

- a. Existe el antecedente epidemiológico referido anteriormente.
- b. Presencia de lesiones cutáneas de tipo angiomatoso ya sea pequeñas (miliares) o más grandes (nodulares y mulares) en cualquier cantidad.
- c. Examen histopatológico de biopsia de las lesiones con las características descritas en la sección de histopatología.

El diagnóstico definitivo está dado por la identificación del agente causal que se puede hacer mediante cultivo e identificación de la bartonela (hemocultivos en fase aguda y cultivos de las biopsias de las lesiones en la fase eruptiva), empleando los medios de cultivo adecuados, a la temperatura y tiempo ya mencionados; o también utilizando las técnicas de

PCR con los cebadores adecuados (del espacio intergénico 16S-23S o para el gen de la sintetasa de citrato entre otras).

Son de mucha ayuda en los lugares donde no es posible efectuar algunas de las técnicas antes mencionadas. Muchas de ellas son de utilidad mayor en la fase crónica o eruptiva pues su sensibilidad y especificidad son muy altas en esa etapa, aunque también son de utilidad en la fase aguda; otro de sus usos es en estudios epidemiológicos, detección de población oligosintomática así como reservorios asintomáticos. Algunas de las más importantes pruebas serológicas son: las aglutinaciones, inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemaglutinaciones, Elisa, Western Blot, inmunoblot sonificado (ya se comentó que alcanza una sensibilidad de 70% en fase aguda y 94% en fase crónica con una especificidad del 100% para ambas fases), anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA), con 82% y 93% de sensibilidad en fases aguda y crónica, respectivamente.

Para el diagnóstico diferencial se tomará en cuenta en la fase febril aguda todas aquellas enfermedades que cursan con fiebre y mal estado general; es decir con los diversos procesos que presentan un cuadro sintomático de tipo infeccioso general. sea de etiología viral, bacteriana, micótica, o parasitaria. Así, por ejemplo, fiebre tifoidea (que además puede complicar la enfermedad de fondo), procesos septicémicos, malaria (que además produce anemia hemolítica), candidemias y otras septicemias micóticas, tifus exantemático y brucelosis, las cuales deben ser descartadas empleando los métodos diagnósticos auxiliares necesarios.

En la fase eruptiva crónica se deberá tener en cuenta el granuloma piogénico, la angiomatosis bacilar, el molusco contagioso, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma, el nevo de Spitz, el fibrosarcoma e incluso la varicela, entre otros, los que serán descartados por sus características clínicas y por los exámenes histopatológicos.

TRATAMIENTO

La *Bartonella bacilliformis* es una bacteria sensible a numerosos antibióticos. Los estudios *in vitro* han determinado que es altamente susceptible a la mayoría de betalactámicos (con excepción de oxacilina, cefalotina y cefotetán), aminoglucósidos, macrólidos, doxiciclina y rifampicina; su alta susceptibilidad a penicilina G y relativa resistencia a cefalotina es compartida con otras especies de bartonelas; la clindamicina tampoco previene su crecimiento; en cuanto a las fluoroquinolonas, esparfloxacin y ciprofloxacino son las más efectivas; vancomicina también es efectiva, pero colistina no⁽⁷⁵⁾.

En la fase aguda se ha usado con éxito penicilina G, cloranfenicol, tetraciclinas diversas y eritromicina. Sin embargo, debido a la frecuente sobreinfección con *Salmonella spp.*, se



ha preferido el uso de cloranfenicol. En la fase eruptiva crónica ni la penicilina G ni el cloranfenicol son efectivos e incluso su uso durante la fase aguda febril no previenen la aparición posterior de las verrugas cutáneas, habiéndose preferido antes la estreptomycinina a razón de 2 mg/kg/día por 10 días, y posteriormente la rifampicina, ciprofloxacino, eritromicina y roxitromicina⁽⁷⁵⁾.

El cloranfenicol, usado en la etapa aguda por la frecuente complicación salmonelósica, se dosifica a razón de 50 mg/kg/día hasta que la fiebre remita y se continúa con la mitad de la dosis hasta completar 10 a 14 días; se puede agregar dexametasona parenteral durante 3 días en los pacientes en coma^(76,77). Actualmente se usa ciprofloxacino en adultos, 500 mg, cada 12 horas, por 10 días.

En la fase eruptiva se viene usando rifampicina oral, 10 mg/kg/día, durante 14 a 21 días, en lugar de la estreptomycinina⁽⁶⁹⁾ así como también la ciprofloxacino⁽⁶²⁾. En un reporte se informa que evolucionó bien el 80% de pacientes tratados con rifampicina, 15% tuvo respuesta parcial y sólo en 4% la respuesta fue pobre⁽⁵⁹⁾. En los casos con deficiente respuesta se ha empleado exitosamente eritromicina, azitromicina y ciprofloxacino y en las lesiones severas, combinaciones de ciprofloxacino o rifampicina con azitromicina, con buenos resultados⁽⁵⁸⁾. Asimismo, se reporta el uso de sultamicilina, 25 mg/kg/día, por vía oral, durante 10 días, en una niña de 12 años con cuadro febril y lesiones eruptivas de VP, a la que al quinto día se agregó deflazacort, 0,7 mg/kg/día, por 5 días; se consiguió una disminución de las lesiones en un 50%. Cinco días después de finalizado el tratamiento se administró un curso adicional de 5 días de deflazacort, con un 90% de reducción de las lesiones. El razonamiento para el uso de deflazacort se basó en que en la fase eruptiva de verruga peruana hay un notable estímulo de la proliferación vascular y que los esteroides tiene la capacidad de inhibir los efectos proliferativos de FGFb y otros factores angiogénicos⁽⁷⁸⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Odom R, James W, Berger T. *Andrews Dermatología Clínica*. Edición en español 9ª edición; Madrid: Marban SL, 2003:345.
2. Weinberg A, Swartz M. *Infecciones por cocos y bacilos gram negativos*. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, Austen KF. Eds. *Dermatología en Medicina General*. Edición en español. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 1988:2372-73.
3. Baughman R. *Systemic bacterial and nonvenereal spirochetal infections*. In: Moschella S, Hurley H Eds. *Dermatology 2ª Edition*; Philadelphia: W.B. Saunders Company 1985:660-62.
4. Lanfranco C. *Notas biográficas de Daniel A. Carrión 1885-1985, Centenario de su inmolación*. *Diagnóstico* 1985; 16:88-96.
5. García-Cáceres U. *Historiografía de la enfermedad de Carrión. Ideas e imágenes de la enfermedad de Carrión. Análisis historiográfico de la iconografía de la bartonelosis humana. I parte. Folia Dermatol Peru* 1998; 9:47-54.
6. Maguiña C, Maguiña T. *Nuevos aportes sobre la historia de la verruga peruana o enfermedad de Carrión*. *Diagnóstico* 1984; 13:47-51.
7. Cáceres H, Rodríguez-Tafur J, Bravo F, Maguiña C. *Aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Carrión. Una angiomatosis endémica*. *Bol Soc Per Dermatol* 1996; 17:5-9.
8. Arrese J, Maguiña C, Piérard GE. *La verruga peruana: pasado, presente y futuro*. *Piel* 1992; 7:350-3.
9. Lanfranco C. *Daniel Alcides Carrión. Sinopsis biográfica*. *Carrion* 1985; 1:3-4.
10. Carrión DA. *Apuntes sobre la verruga peruana*. *Carrion* 1985; 1:27-34.
11. Alarcón J. *Carrión como científico: Análisis metodológico del experimento de Carrión*. *An Fac Med (Peru)* 1998; 59:202-6.
12. Murillo J, Salaverry O, Mendoza W, Franco G, Calderón W, Rodríguez-Tafur J. *Daniel Alcides Carrión y su contribución al imaginario cultural de la medicina peruana*. *An Fac Med* 2002; 63:141-159.
13. Perales A. *Evaluación ética de la autoexperimentación de Daniel A. Carrión y su perfil de personalidad*. *An Fac Med (Peru)* 2003; 64:180-98.
14. Murillo J. *La obra de Pedro Weiss sobre la enfermedad de Carrión: una contribución al pensamiento epidemiológico nacional*. *Rev Peru Epidemiol* 1995; 8:42-51.
15. Walker D, Guerra H, Maguiña C. *Bartonelloses*. En: Guerrant R, Walker D, Sélter P. *Tropical Infectious Diseases. Principles, pathogens, & practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone 1999:492-97.
16. Anderson B, Neuman M. *Bartonella spp. as emerging human pathogens*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:203-19.
17. Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. *Natural history of Bartonella infections (an exception to Koch's postulate)*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:8-18.
18. Maguiña C. *Contexto histórico de la bartonelosis en el Perú y su impacto en la salud pública*. *Bol Epidem Sem* 2004, N° 9.
19. Maguiña C. *Las viejas y nuevas bartonellas: una enfermedad emergente mundial*. *Acta Med Peru* 2001; 18:122-32.
20. Minnik MF. *Identification of outer membrane proteins of Bartonella bacilliformis*. *Infect immune* 1994; 62:2644-48.
21. Padmalayan I, Kelly T, Baumstark B, Massung R. *Molecular cloning, sequencing, expression, and characterization of an immunogenic 43-kilodalton lipoprotein of Bartonella bacilliformis that has homology to NlpD/lppB*. *Infect Immun* 2000; 68:4972-79.
22. Takano J. *Enfermedad de Carrión (Bartonellosis humana). Estudio morfológico de la fase hemática y del periodo eruptivo con el microscopio electrónico*. *Carrion* 1985; 1:85-105.
23. Arias-Stella J. *Bartonellosis. De epidemia regional a infección emergente mundial. Conferencia en la Academia Nacional de Medicina, 16 de abril de 1998, Lima*. *Act Med Per* 1999; 17: 43-54.
24. Houplikian P, Raoult D. *16S/23S rRNA Intergenic spacer regions for phylogenetic analysis, identification, and subtyping of Bartonella species*. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2768-78.
25. Joblet C, Roux V, Drancourt M et al. *Identification of Bartonella (Rochalimae) species among fastidious Gram-negative bacteria on the basis of the partial sequence of the citrate-synthase gene*. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1879-83.
26. Johnson G, Ayers M, McClure SC, et al. *Detection and Identification of Bartonella Species Pathogenic for Humans by PCR Amplification Targeting the Riboflavin Synthase Gene (ribC)*. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1069-72.
27. Zeaiter Z, Liang Z, Raoult D. *Genetic classification and differentiation of Bartonella species based on comparison of partialftsZ gene sequences*. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3641-7.
28. Padmalayan I, Anderson B, Kron M, et al. *The 75-kilodalton antigen of Bartonella bacilliformis is a structural homolog of the cell division protein FtsZ*. *J bacterial* 1997; 179:4545-52.
29. Birtles R, Fry N, Ventosilla P, et al. *Identification of Bartonella bacilliformis genotypes and their relevance to epidemiological investigations of human bartonelosis*. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3606-12.
30. Breitschwerdt E, Kordick D. *Bartonella infections in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection*. 2000; 13:428-38.
31. Padilla C, Ventura G. *Genotipificación de aislamientos de Bartonella bacilliformis por amplificación de elementos repetitivos mediante el uso de REP-PCR y ERIC-PCR*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2003; 20:128-31.
32. Cáceres A, Quate L, Troyes L, y col. *Bartonellosis humana en Amazonas, Perú. Aspectos entomológicos*. *Folia Dermatol Peru* 1998; 9:33-5.
33. Alexander B. *A review of bartonelosis in Ecuador and Colombia*. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52:354-9.
34. Maguiña C, Pérez E. *La enfermedad de Carrión y leishmaniasis andina en la*



- región de Conchucos, distrito de Chavín, San Marcos y Huantar, provincia de Huari, departamento de Ancash. *Diagnóstico* 1985; 16:5-12.
35. Maguiña C, Henríquez C, Hinojosa J y col. Reporte de un caso inusual de bacteriemia persistente en un paciente esplenectomizado y estudios por PCR Western Blot. *Folia Dermatol Peru* 2002; 13:36-42.
 36. Cáceres A, Vizcarra H, Arrunátegui J y col. Bartonellosis humana en Pomahuaca, Jaén, Cajamarca, Perú. *Folia Dermatol Peru* 1999; 10:35-36.
 37. Tejada A, Vizcarra H, Pérez J y col. Estudio clínico epidemiológico de bartonelosis humana en el valle del Monzón, Huamalíes, Huánuco. *An Fac Med* 2003; 64:211-17.
 38. Bobbio M. Aislamiento de Bartonella bacilliformis a 2652 m snm en el distrito de San Pedro de Quinocay, provincia de Yauyos, Lima. *An Fac Med (Peru)* 2000; 61:219-22.
 39. Maco V, Maguiña C, Tirado A, y col. Carrion's disease (Bartonella bacilliformis) confirmed by histopathology in the high forest of Peru. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2004; 46:171-4.
 40. Chávez M, Zorrilla L, Casas G, Maguiña C. Brote de la enfermedad de Carrion en la provincia Antonio Raimondi, Ancash, Perú. *Rev Per Enf Infec Trop* 2001; 1:38-48.
 41. Maguiña C, Sánchez, E, Gotuzzo E, y col. Estudios de nuevas zonas endémicas de bartonelosis humana o enfermedad de Carrion en el Perú. *Acta Med Peru* 2001; 18:22-7.
 42. Chamberlin J, Laughling L, Gordon S, et al. Serodiagnosis of Bartonella bacilliformis infection by indirect fluorescence antibody assay: test development and application to a population in an area of bartonelosis endemicity. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4269-71.
 43. Chamberlin J, Laughling L, Romero S, et al. Epidemiology of endemic Bartonella bacilliformis: a prospective cohort study in a Peruvian mountain valley community. *J Infect Dis* 2002; 186:983-90.
 44. Neghme A, Reyes H. Mosquitos, flebotomos y jejenes. En: Antonio Atias Ed. *Parasitología Clínica*. 3a. Edición. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo 1991:486-496.
 45. Villaseca P, Padilla C, Ventura G, y col. Importancia de la Lutzomyia peruensis en la transmisión de la enfermedad de Carrion en el Valle Sagrado de los Incas. Urubamba-Cusco, Perú. *Rev Med Exp* 1999; 15:28-30.
 46. Beati L, Cáceres A, Lee J, Munstermann E. Systematic relationship among Lutzomyia sand flies (Diptera: Psychodidae) of Peru and Colombia based on the analysis of 12S and 28S ribosomal DNA sequences. *Int J Parasitol* 2004; 34:225-34.
 47. Tejada SA, Cáceres A, Miranda J y col. Vectores de leishmaniasis tegumentaria en el valle del Rímac. *An Fac Med* 2003; 64:218-27.
 48. Cáceres A, Galati E. Lista de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) para el Perú y especies consideradas como vectores naturales e incriminadas en la transmisión de patógenos de la leishmaniasis tegumentaria y la enfermedad de Carrion (Verruga peruana). *Rev Med Exp* 2001; 18:101-6.
 49. Coleman S, Minnick M. Establishing a direct role for the Bartonella bacilliformis Invasion-associated locus B protein in human erythrocyte parasitism. *Infect Immun* 2001; 69:4373-81.
 50. Walker TS, Winkler HH. Bartonella bacilliformis: colonial types and erythrocyte adherence. *Infect Immun* 1981; 31:480-6.
 51. Mernaugh G, Garret I. Deformation factor: an extracellular protein synthesized by Bartonella bacilliformis that deforms erythrocyte membranes. *Infect Immun* 1992; 60:937-43.
 52. Benson LA, Kar S, McLaughlin G, Ihler G. Entry of Bartonella bacilliformis into erythrocytes. *Infect Immun* 1986; 54:347-53.
 53. Verma A, Davis G, Ihler G. Infection of human endothelial cells with Bartonella bacilliformis is dependent on Rho and results in activation of Rho. *Infect Immun* 2000; 68:5960-69.
 54. García FU, Wojta J, Hoover RL. Interactions between live Bartonella bacilliformis and endothelial cells. *J Infect Dis* 1992; 165:1138-41.
 55. Kirby J, Nekorchuk D. Bartonella-associated endothelial proliferation depends on inhibition of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99:4656-61.
 56. García FU, Wojta J, Broadloey KN, et al. Bartonella bacilliformis stimulates endothelial cells in vitro and is angiogenic in vivo. *Am J Pathol* 1990; 146: 1125-35.
 57. Minnick M, Smitherman L, Samuels DS. Mitogenic effect of Bartonella bacilliformis on human vascular endothelial cells and involvement of GroEL. *Infect Immune* 2003; 71:6933-42.
 58. Maguiña C, Cok J, Gilman R, y col. Estudio prospectivo de la verruga peruana recurrente. *Dermatol Peru* 2003; 3:189-94.
 59. Maguiña C, García P, Gotuzzo E, Spach D. Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era. *Clin Infect Dis* 2001; 33:772-9.
 60. Maguiña C, Gotuzzo E, Álvarez H y col. Toxoplasmosis en bartonelosis humana. *Rev Med Hered* 1998; 9:14-20.
 61. Cuadra M. Infecciones secundarias en la verruga peruana. *Carrion* 1985; 1: 73-84.
 62. Maguiña C, Romero I, Sato N, y col. Historia natural de la fase eruptiva y la importancia de la prueba de Western blot, reporte preliminar. *Folia Dermatol Peru* 2002; 13:36-42.
 63. Torres R, Ballona R, Cáceres H, y col. Verruga peruana: compromiso de mucosas. Revisión de la literatura. *Folia Dermatol Peru* 1996; 7:55-8.
 64. Maguiña C. Estudio clínico de 145 casos de Bartonellosis en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Tesis doctorado; Universidad Peruana Cayetano Heredia 1993.
 65. Maguiña C. Estudio electroforético en suero de 16 pacientes portadores de bartonelosis humana en fase eruptiva. *Diagnóstico* 1986; 17:88-90.
 66. Solano L. Investigación de anticuerpos antibartonella en la enfermedad de Carrion o bartonelosis humana. *Diagnóstico* 1985; 16:97-110.
 67. Mallqui V, Speelman E, Verástegui M, et al. Sonicated diagnostic immunoblot for bartonelosis. *Clin Diag Lab Immun* 2000; 7:1-5.
 68. Chamberlin J, Laughlin L, Gordon S, et al. Serodiagnosis of Bartonella bacilliformis infection by indirect fluorescence antibody assay: test development and application to a population in an area of bartonelosis endemicity. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4269-71.
 69. Maguiña C, Gotuzzo E. Bartonellosis. *New and old. Infect Dis Clin N Am* 2000; 14:1-23.
 70. Arias-Stella J, Arias-Stella J. Factores que tienen influencia en los modelos histológicos de la verruga peruana. *Folia Dermatol Peru* 1998; 9:29-33.
 71. Arias-Stella J, Arias-Stella J. Formas histológicas de la verruga peruana. *Folia Dermatol Peru* 1997; 8:15-20.
 72. Arias-Stella J, Lieberman PH, Erlandson R, Arias-Stella J. Histology, immunohistochemistry and ultrastructure of the verruga in Carrion's disease. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:595-610.
 73. Arias-Stella J, Arias-Stella J. Identificación de la Bartonella bacilliformis a la microscopía de luz en la verruga peruana. *Folia Dermatol Peru* 1998; 9:16-21.
 74. Arias-Stella J, Ortiz H, Paredes W y col. Verruga peruana nodular en resolución pseudolinfomatosa. Tipificación inmunohistoquímica de la reacción celular. *Folia Dermatol Peru* 1997; 8:21-25.
 75. Sobraques M, Maurin M, Birtles L, Raoult D. In vitro susceptibilities of four Bartonella bacilliformis strains to 30 antibiotics compounds. *Antimicrob Ag Chemother* 1999; 43:2090-92.
 76. Maguiña C. Verruga peruana o enfermedad de Carrion. En: Meneghelo J, Fanta E, Paris E, Puga T. *Pediatría Meneghelo*. 5ª. Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1996:930-32.
 77. Llanos LA, Maguiña C, Warrell DA. Bartonellosis. En: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. *Oxford Textbook of Medicine*. Third edition. Oxford: Ed. Oxford University Press, 1996:773-6.
 78. Gutiérrez Z, Luna S. Verruga peruana tratada con sultamicilina y deflazacort. *Dermatol Peru* 1998; 8:43-46.

ENFERMEDADES POR ARTRÓPODOS. PARTE I: LOXOSCELISMO CUTÁNEO Y CUTÁNEO-VISCERAL EN EL PERÚ

Diseases by arthropods Part I: Cutaneous and visceral cutaneous loxoscelism in Peru

Drs. *Ciro Maguiña-Vargas*¹, *Juan C. Hinojosa*², *Raúl Gutiérrez*², *César Henríquez*³, *César Ugarte*⁴

RESUMEN

Se presenta una revisión actualizada de la clínica y epidemiología, tanto cutáneo como cutáneo-visceral del accidente producido por el *Loxosceles laeta*. Se compara las últimas series peruanas con otras similares de Chile y Brasil. También se revisa la terapia actualizada de ambos cuadros clínicos.

PALABRAS CLAVE: Artrópodos; Loxoscelismo

SUMMARY

Updated review on clinical and epidemiology, cutaneous and cutaneous-visceral of accident by *Loxosceles laeta*, the recent Peruvian series are compared with other similar accidents occurred in Chile, Brazil. The updated therapy of both clinical entities are also reviewed.

KEY WORDS: Arthropods; Loxoscelism

INTRODUCCIÓN

Entre las principales enfermedades producidas por los artrópodos destacan las mordeduras de arañas. En este número se presenta una revisión actualizada de los últimos trabajos realizados en el Perú y América Latina y se comparte la experiencia adquirida en el manejo de estos accidentes⁽¹⁾.

Las mordeduras de arañas a nivel mundial son una gran preocupación no sólo por los problemas clínicos cutáneos y sistémicos que produce, sino, en especial, porque causa numerosas muertes. Entre las especies de arañas más peligrosas descritas está la *Astrax robustus* de Australia que puede matar en pocos minutos a una persona, por su potente efecto neurotóxico.

Los accidentes más importantes en el humano causados por arañas son el loxoscelismo, latrodectismo, phonetrismo, lycosismo y el accidente causado por la tarántula. A ello se suma la aracnofobia, otro síndrome clínico muy difundido en la población general.

Accidente por loxoscelismo

El veneno de la *L. laeta* posee un fuerte poder citotóxico y proteolítico, causa severa alteración de los endotelios vasculares, hemólisis y pueda matar a un ser humano.

Accidente latrodéctico

El veneno de la *Latrodectus* posee potente acción neurotóxica, no causa lesión local cutánea y, clásicamente, hay dolor intenso, contracturas musculares, sudoración, salivación y puede llevar a la parálisis respiratoria y la muerte.

Accidente por phonetrismo

El veneno de la *Phonetria* posee acción neurotóxica y cardiotoxica. Hay dolor intenso en la zona de mordedura, puede existir edema, eritema, caída de párpados, vómitos, sialorrea, priapismo, hipotensión arterial, edema pulmonar y muerte. Los casos son frecuentes en Brasil y, últimamente, en el Perú.

Accidente por lycosismo

El veneno de la *Lycosa* posee acción necrosante y proteolítica. Los cuadros cutáneos de tipo necrótico son leves y no hay reportes de muerte.

1 Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatología. Profesor Principal UPCH, Subdirector del Instituto Medicina Tropical Alexander von Humboldt (IMT-AH), UPCH

2 Médico Infectólogo Centro Médico Naval

3 Médico cirujano, miembro correspondiente del IMT-AH, UPCH

4 Interno de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH)



En el Perú, entre las arañas venenosas más frecuentes que producen accidentes en el ser humano, las más peligrosas son dos: la *Loxosceles laeta* (araña casera) y la *Latrodectus mactans* (viuda negra o 'willca'). El aracnidismo (o aracnoidismo) por *L. mactans* (latrodectismo) es un evento poco frecuente, predominantemente rural, en la costa y sierra peruanas⁽²⁾.

En esta revisión se presenta los principales estudios sobre el problema de loxoscelismo realizados en Chile, Brasil y Perú.

LOXOSCELISMO

Epidemiología

En América destacan varias especies de arañas venenosas. El género *Loxosceles*, que cuenta con más de 70 especies, es el más importante. En América Latina la especie más difundida es la *Loxosceles laeta*, aunque también se encuentran otras como *L. rufipes*, *L. gaucho*, *L. intermedia*, *L. arizonica* y *L. rufenses*; en EE UU la especie más difundida es la *L. reclusa* y, últimamente se ha introducido, la *L. laeta*⁽¹⁻⁷⁾.

El loxoscelismo es el envenenamiento causado por la araña del género *Loxosceles*, y constituye un serio problema de salud por su ocurrencia frecuente, en especial, en la época de calor. Este accidente puede producir lesiones cutáneas severas, deformantes, destructivas y, a veces, invalidantes. Pero, lo más peligroso es el cuadro cutáneo-sistémico o visceral, que es potencialmente mortal y requiere una atención médica inmediata.

Las especies *L. laeta* y *L. rufipes* se encuentran fundamentalmente a lo largo de la costa y sierra peruana. Son más abundantes en las áreas urbanomarginales y en las zonas rurales, en las que se les encuentra en lugares secos sombreados y pedregosos, debajo de piedras, troncos de árboles y cortezas. Estas arañas son tímidas, solitarias, activas de noche, usualmente son habitantes de la casa, por lo que se les conoce también como 'arañas caseras o del rincón'. Se encuentran, sobre todo, en los rincones oscuros de las habitaciones, bodegas, detrás de los cuadros y muebles, en los entretechos y los guardarropas, en los que pueden esconderse en las ropas, para después morder al hombre accidentalmente mientras se viste. Tejen una telaraña laxa, algodonosa y sucia que les sirve de refugio durante el día. Durante el verano se reproducen y en épocas de frío disminuyen su actividad^(1,2,4,8,9). Poseen tres pares de ojos, el cuerpo de la hembra es de 8 a 15 mm de largo y 42 mm con las patas extendidas, su color es amarillento pardo o marrón oscuro, y el abdomen es más oscuro que el cefalotórax. Al igual que otras arañas, la *Loxosceles laeta* posee un aparato venenoso constituido por un par de glándulas ubicadas en el interior del cefalotórax y un par de piezas huecas llamadas quelíceros, los que a su vez están formados por un segmento basal relativamente grueso y por una finísima garra o uña queliceral aguda, en la que desembocan las glándu-

las a través de sendos conductos. Estas glándulas producen un veneno poderoso que tiene cuatro propiedades biológicas bien definidas: cutáneo necrotizante, hemolítica, vasculítica y coagulante; se han identificado también varias enzimas (hialuronidasa, ATPasa y proteasas) y dos componentes peptídicos sin actividad enzimática responsable de la necrosis (esfingomielinasa D) y con actividad coagulante *in vitro*^(1,3,8-14).

La mordedura de araña fue descrita por primera vez, en 1937, por Macchiavello, en Chile, en su artículo⁽¹⁵⁾ 'La *Loxosceles laeta* causa del aracnoidismo cutáneo o mancha gangrenosa de Chile'. Posteriormente se han descrito casos en toda América, en Perú, Argentina, Brasil, Uruguay, Chile, Paraguay, Ecuador y EE. UU.^(1,2,15-27). En el Perú, los primeros trabajos sobre loxoscelismo datan de 1953, cuando Yzu realiza su tesis de medicina sobre loxoscelismo⁽¹⁶⁾. En 1954, Pesce, Lumbreras y Vellard publican también artículos sobre loxoscelismo en Lima⁽¹⁷⁾. Posteriormente ha sido publicada una serie de estudios sobre el loxoscelismo tanto en Lima⁽²⁸⁻³¹⁾, como en otras ciudades (Trujillo, Ica, Arequipa)⁽²⁸⁾.

En el caso del loxoscelismo, en la mayoría de los hospitales de Lima se registran casos cutáneos y sistémicos, pero no se tiene cifras exactas. En el Hospital Nacional Cayetano Heredia son tratados aproximadamente 40 casos anuales; 10 de ellos con cuadro cutáneo-sistémico o viscerohemolítico. Los casos se detectan más en el verano (enero a abril), época de mayor reproducción de esta araña venenosa.

CLÍNICA Y TERAPIA

Los cuadros clínicos principales son dos: cutáneo y cutáneo-sistémico o viscerohemolítico^(1,2,7,31-34,38). El cutáneo se caracteriza porque el paciente presenta dolor leve a severo, tipo urente o lancetazo, que en ocasiones causa insomnio. En las primeras horas se nota la presencia en la piel de una mácula de apariencia equimótica-violácea, en esta lesión al inicio se observa una zona pálida (no en todos los casos) de bordes bien delimitados, a esta lesión (pálida- equimótica) la han denominado en otras publicaciones como 'placa liveloidé'^(31,35). Otras lesiones frecuentes son un edema leve indurado en la zona de mordedura; en la cara, el edema puede ser muy extenso y severo en pocas horas y causar obstrucción de las vías aéreas. La lesión inicial se acompaña al segundo o tercer día, en ocasiones, de flictenas o ampollas seroamarillentas. En otras ocasiones, el paciente presenta una erupción cutánea local o sistémica con prurito. Los siguientes días la lesión puede progresar a una costra superficial o una escara negruzca de tamaño variable, la cual puede sobreinfectarse con posterior desarrollo de una úlcera. Para poder entenderla mejor se ha construido una tabla didáctica basada en nuestra experiencia (Tabla 1), y se presenta fotos (Figuras 1 al 5).



Tabla 1. Síntomas y signos del loxoscelismo cutáneo

Tipo de lesión	Días de presentación	Duración (sem)
• Dolor en zona de mordedura	primeras horas a 5 días	
• Insomnio	1 a 5 días	
• Mácula equimótica violácea (placa lividoide)	pocas horas a 7 días	
• Ampollas o flictenas	2 día en adelante	
• Edema local	1 a 3 día	
• Eritema local	1 a 3 día	
• Erupción local	primeras horas	
• Erupción generalizada	primeras horas	
• Escara necrótica		desde semana 2
• Úlcera cutánea		desde semanas 2-3

En las últimas publicaciones realizadas en Chile, Brasil, EE UU y Perú, algunos signos y síntomas se presentan en forma muy parecida^(6,7,31,32,36,38). Tabla 2.

Entre las arañas que causan necrosis cutánea, además de la *Loxosceles*, están la *Lycosa spp*, Lampona de Australia, *black widow* de Australia y *Sycarius spp*, entre otras.

El diagnóstico diferencial del loxoscelismo incluye enfermedades infecciosas y no infecciosas, que son enumeradas en la Tabla 3. Las más frecuentes son las piodermitis por *Staphylococcus aureus* o estreptococo. La lesión tiene una evolución variable entre 6 semanas y algunos meses. Puede formarse una costra superficial o una úlcera profunda que afecta el tejido celular subcutáneo y otros tejidos adyacentes, la que va a requerir el uso de cirugía plástica reparadora y otras medidas, como el uso del oxígeno hiperbárico^(6,30,31).



Figura 2.

Se ha ensayado diversos tratamientos clásicos a base de antihistamínicos, corticoides, colchicina, antiinflamatorios no esteroideos, cirugía precoz, aplicación de pentoxifilina, parches de nitroglicerina, diversos antibióticos y suero antiloxosceles, entre otros. Hemos probado con éxito en las formas cutáneas precoces sin daño visceral, el uso de la dapsone (DDS), a dosis de 100 mg, por vía oral^(7,23,24,31,33), usada a partir del segundo día y con una duración entre 5 y 7 días, con lo cual las lesiones cutáneas tienden a presentar menos necrosis. Cuando existe infección secundaria usamos cefalosporina de primera generación (cefradina, cefadroxil, cefalexina), penicilina oral o clindamicina. Al formarse la escara de menos de 5 cm realizamos escarectomía precoz y aplicación tópica de azúcar todos los días, con lo que las úlceras tienden a granular más rápidamente y, por lo general, no requieren cirugía plástica^(31,33). El uso de azúcar es de gran



Figura 1.



Figura 4.



Figura 3.

utilidad, por su fácil aplicación, costo bajo y uso domiciliario, que disminuyen los costos en el manejo de manera significativa e, incluso, evita la aparición de resistencia antibiótica.

La otra forma más grave y mortal es el cuadro cutáneo-sistémico o visceral. Se presenta en pocas horas (por lo general



Figura 5.

entre 12 y 36 horas) y, además de la lesión cutánea, el paciente puede presentar: fiebre, escalofríos, palidez progresiva (por hemólisis), orina oscura (hemoglobinuria), ictericia, coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica, especialmente insuficiencia renal aguda (la más frecuente), la que de no tratarse lleva a un síndrome de hipercatabolia y a la muerte del paciente. En esta forma se ha usado el suero

Tabla 2. Últimos estudios comparativos en América Latina

	Chile Serie A	Brasil Serie B	Perú Serie C	Perú Serie D
• Autores	Schenone*	Varios Mangiante	Maguiña* Osorio	Maguiña
• Años	1955-2000	2002	1970-1990	1996-2001
• Numero	56	359	89	26
• Lesión cutánea	38/56 (67,0%)	96,4%	39 (43,8%)	69%
• Otras molestias				
– Insomnio	11 (28,9%)			
– Fiebre	10 (26,3%)		55 (61,8%)	
– Intranquilidad	7 (18,4%)			
– Malestar general	7 (18,4%)		32 (35,9%)	
– Astenia	4 (10,5%)			
– Náuseas, vómitos	3 (7,7%)		23 (25,8%)	
– Exantema	2 (5,3%)		3 (3,4%)	
– Asintomáticos	10 (26,3%)			
– Dolor	52 (92,0%)	274 (76%)	69 (77,5%)	97%
– Eritema	10 (17,9%)	259 (72%)	83 (93,2%)	69%
– Edema + induración	49 (87,5%)	236 (66%)	85 (95,5%)	72%
– Equimosis + violácea (placa liveloide)	46 (82,1%)	139 (39%)	51 (53,9%)	36%
– Necrosis		122 (34%)	8 (8,9%)	31%
– Ampollas		51 (14%)	37 (41,6%)	31%
– Úlceras		5%		

* en niños

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del loxoscelismo cutáneo

	Frecuente	Ocasional
• Erisipela (estreptococo grupo A)		+
• Celulitis (<i>Staphylococcus aureus</i>)	++++	
• Piodermitis	++	
• Ántrax o carbunco cutáneo		+
• Vasculitis		+
• Herpes zoster		+
• Pioderma gangrenosa		+
• Lipoidosis diabética		+
• Necrólisis epidérmica		+
• Eritema nodoso		+
• Eritema polimorfo		+
• Eritema crónico migratorio		+
• Fascitis necrotizante		+
• Trauma o golpe cutáneo		+
• Picadura de otro insecto		+
• Úlcera infecciosa	+	
• Úlcera tropical (ej: leishmaniasis cutánea)	+	
• Reacción adversa medicamentos		+
• Ofidismo cutáneo		+
• Otra arañas (<i>Sycarius</i> , <i>Lycosa</i> , <i>Phonetria</i>)		+
• Deficiencia de alfa-antitripsina		+

**Tabla 4.** Compromiso cutáneo-visceral en las diferentes series

	Serie A (Chile)	Serie B (Brasil)	Serie C (Perú)	Serie D (Perú)
• Daño visceral	18/56 (32%)	12/359 (3%)	50/89 (56,2%)	11/26 (31%)
• Ictericia	88,9%	100%	33,7%	82%
• Fiebre	88,9%	61,8%	73%	
• Orina oscura	0%		40,4%	55%
• Compromiso de conciencia	8%	0%	19,1%	
• Dolor abdominal		4,5%		
• Malestar general		35,9%		
• Hemoglobinuria	100%			
• Hemólisis		4 (1%)		
• Mortalidad	22,2%	0%	9/50 (18%)	0%

antiloxosceles –en las primeras 12 horas, con resultados variables y contradictorios– y una hidratación enérgica. En el manejo de las complicaciones se emplea transfusión sanguínea, corticoides y, en caso de insuficiencia renal y de síndrome de hipermetabolismo, hemodiálisis precoz^(1,4,5,7,9,26,27,32,34-36).

En la Tabla 4 se presenta una serie comparativa de América Latina. En las dos series pediátricas la mortalidad es alta: 22% en Chile⁽³²⁾ y 18% en Perú⁽³⁶⁾. En cambio, la última serie peruana en adultos⁽³⁴⁾ y la de Brasil⁽⁷⁾ no hubo ningún caso mortal. La serie de Brasil incluyó pocos pacientes con compromiso sistémico (5%), mientras que en las otras series es frecuente (entre 31% y 56,2%). Los signos varían entre las publicaciones, la ictericia y la fiebre son los más comunes, salvo en una serie peruana en la que el compromiso de conciencia fue importante en las dos series pediátricas (8% y 19%). Otros síntomas no fueron descritos en todas, por lo que no son comparables.

Una serie del Perú (serie C) incluyó un total de 89 pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) entre los años 1970 y 1990 (34 pacientes) y en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 1980 y 1990 (55 pacientes). La finalidad del estudio fue establecer las características clínicas y epidemiológicas del accidente loxoscelico en la población pediátrica hospitalaria. Cincuenta (56,2%) pacientes eran de sexo masculino y 39 (43,8%) del femenino; el principal grupo etario afectado es el de 5 a 10 años (38,2%); el rango de edades varía entre 15 días y 14 años; en la mayoría de los casos se logró observar a la araña por el paciente o sus familiares, pero no fue identificada por personal médico en ninguno de ellos. En el 41,6% de los casos el accidente ocurrió en el hogar, sobre todo en el dormitorio, a pesar que en el 51,6% de los casos no se consignó en las historias clínicas el lugar donde ocurrió el accidente. En el 17,9% de los casos el accidente ocurrió durante el sueño y en el 52,8% no se precisó la actividad durante el accidente. Las regiones corporales más

frecuentemente comprometidas son la cabeza y el cuello (32,6%), seguidas de los miembros superiores (26,9%), miembros inferiores (23,6%), tórax y abdomen (12,4%) y genitales (4,5%). Los signos y síntomas locales tienden a aparecer durante las primeras 24 horas; los más frecuentes a las 48 horas son: fiebre (61,8%), hematuria (40,4%), malestar general (35,9%), ictericia (33,7%), náuseas y vómitos (25,8%) y compromiso de conciencia (19,1%). Las complicaciones sistémicas más frecuentes son: anemia hemolítica (49,4%) e insuficiencia renal aguda (37,1%). Treinta y nueve (43,8%) pacientes presentaron la forma cutánea y 50 (56,2%) la forma viscerohemolítica. Los posibles factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la forma viscerohemolítica son: mordedura en tórax y abdomen e inicio de fiebre, náuseas y vómitos en las primeras 24 horas de evolución. De los 89 pacientes, 9 (10,1%) fallecieron. Entre los pacientes con la forma viscerohemolítica, la mortalidad es 18% (9/50). El único factor de riesgo para mortalidad fue la edad menor de un año.

Antes de ser hospitalizado ningún paciente recibió suero antiloxoscelico, pero el 21,3% lo recibió durante la hospitalización: 3 (7,6%) de los pacientes con la forma cutánea y 16 (32%) con la forma viscerohemolítica.

En la otra serie peruana (serie D)⁽³⁴⁾ se incluye 26 pacientes adultos mayores de 14 años con loxoscelismo hospitalizados en el HNCH, entre 1996 y 2001. Quince casos fueron cutáneos y 11, cutáneo-sistémicos. Solo cinco pacientes recibieron suero antiloxosceles, 4 de ellos con cuadro de ingreso tipo cutáneo-sistémico. En los casos cutáneo-sistémicos, las complicaciones más frecuentes fueron: anemia hemolítica (64%) e insuficiencia renal (45%), al ingreso, y anemia hemolítica, hemorragia digestiva alta, infección de catéter y epistaxis (9%), durante la evolución. El 97% (35/36) recibió clindamicina como antibiótico principal. Entre los pacientes sólo con loxoscelismo cutáneo, el 60% usó dapsona, vía oral; 3 fueron sometidos a cirugía y escarectomía; uno a limpieza quirúrgica y otro a fasciotomía. Entre los cuadros cutáneo-sistémicos, uno fue dializado, otro sometido a escarectomía y dos recibieron transfusiones sanguíneas. La letalidad en estos años de estudio fue del 0%.

Según cifras del Ministerio de Salud del Perú, el 2001, a nivel nacional, se reportaron 1 523 casos de mordedura de arañas, con una tasa de incidencia de 6 por cada 100 000 habitantes. El 38% corresponde a los accidentes por *Loxosceles* y el 6%, a los accidentes por *Latrodectus*. El 2003, de 1 471 casos, 431 fueron debido al *Loxosceles sp.* y 100, al *Latrodectus*⁽³⁷⁾.

En un estudio realizado en Perú (Trujillo), en 2003, Valverde⁽³⁵⁾ reporta 20 pacientes con loxoscelismo: 12 cutáneos y 8 cutáneo-sistémicos o viscerales. El 55% (11/20) recibió suero antiloxosceles. Nueve de ellos en las primeras 24 horas, con una evolución favorable; 7 presentaron úlcera necrótica y uno insuficiencia renal aguda (5%), no hubo casos mortales.



CONCLUSIONES

El loxoscelismo es una patología muy importante en el Perú, afecta niños y adultos, y presenta dos formas clínicas: la cutánea y la forma cutánea sistémica o visceral. La cutánea presenta dolor, edema, eritema y placa violácea-equimótica, entre otros; por lo que puede ser confundida con otras enfermedades cutáneas infecciosas y no infecciosas, y que puede progresar a una escara negruzca y úlcera secundaria. La forma cutánea sistémica es peligrosa y puede causar la muerte del paciente en los primeros dos días, por ello el manejo adecuado, precoz y agresivo puede disminuir en forma importante la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zavaleta A. Loxoscelismo: Un problema de salud en el Perú. *Bol Of Sanit Panam* 1987; 103: 378-86.
- Vellard J. Distribución geográfica de las arañas en el Perú, y seroterapia del aracnismo. *Rev Viemes Med* 1956; 7:150.
- Zavaleta A, Benavente L, Lumbreras H, Castro de la Mata R. Veneno de los xosceles: Una revisión sobre la bioquímica, farmacología y sus principales efectos en el hombre y animales experimentales. *Rev Cuerpo Med Hospital Central Nº 1 (IPSS Lima)* 1983; 10:319-96.
- Schenone H, Saavedra T, Rojas A, Villaroel F. Loxoscelismo en Chile. *Estudios Epidemiológicos, Clínicos y experimentales*. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1989; 31: 403-15.
- Sanabria H, Maguiña C, Guerra J, y col. Aspectos clínicos epidemiológicos del loxoscelismo. *Libro de resúmenes de las IV Jornadas científicas de la UPCH* 1986; 8-19: 305.
- Goddard J. Loxoscelism (correspondence). *N Eng J Med* 1998; 339:26
- Malague C, Castro-Valencia J, Cardoso J, Franca F, Barbaro K, Fan H. Clinical and Epidemiologic Features of Definitive and presumed Loxoscelism in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2002; 44:1-12.
- Sanabria H, Zavaleta A. Aspectos epidemiológicos del loxoscelismo. *Diagnóstico* 1987; 20:54-57.
- Schenone H, Rubio S, Villaroel F, Rojas A. Epidemiología y curso clínico del loxoscelismo. Estudio de 133 casos causados por la mordedura de la araña de los rincones. *Bol Chil Parasitol* 1975; 30:6-17.
- Zavaleta A, Castro de la Mata O, y col. Proyecto cooperativo interuniversitaria UPCH-UNMSM. Loxoscelismo experimental: aspectos farmacológicos y anatomopatológicos. *Diagnóstico* 1984; 14:163-173.
- Yarlequé A, Heredia V, Arbaiza E, Zavaleta A. Estudios electroforéticos y acción procoagulante del veneno de *Loxosceles laeta*. *Diagnóstico* 1986; 17:39-45.
- Yarlequé A, Heredia V, Arbaiza E, Campos S, Zavaleta A. Contenido proteico y actividades enzimáticas presentes en el veneno de la araña casera (*Loxosceles laeta*). *Diagnóstico* 1985; 17:5-9.
- Heredia V, Arbaiza E, Venegas J, Yarlequé A, Zavaleta A. Apartes al estudio de las acciones proteolítica, procoagulante y caracterización electroforética de las proteínas de dos extractos tóxicos de veneno de *Loxosceles laeta*. *Bol Chil Parasitol* 1989; 44:8-16.
- Elgert K, Ross M, Campbell B, Barret J. Immunological studies of brown recluse spider venom. *Infect Immun* 1974; 10:1412-19.
- Macchiavello A. La *Loxosceles laeta* causa del aracnoidismo cutáneo o mancha gangrenosa de Chile. *Rev Chil Hist Nat* 1937; 41:11.
- Yzu W. Aracnismo por *Loxosceles laeta* en el Perú: Estudio clínico y experimental. Tesis de Bachiller en Medicina. Lima: UNMSM 1953.
- Pesce H, Lumbreras H. Aracnoidismo en Lima por *Loxosceles laeta*. *Rev Med Per* 1954; 31:3.
- Vela J, Hemoza M, Meléndez A. Loxoscelismo en niños: Algunos aspectos clínicos y epidemiológicos en el HGRBDT 1964-1979. Trabajo de investigación al I Congreso Regional de Medicina. Trujillo, Perú. 1979.
- Cardoso LC, Franca FD, Eickstedt VR, von Borges I, Nogueira MT. Loxoscelismo: estudio de 242 casos (1980-1984). *Rev Soc Bras Toxicol* 1988; 1:58-60.
- Félix R, Alavena R, Mayorga G, García C, Prialé C. Mordedura de araña *Loxosceles* en pacientes pediátricos. *Rev San F Polic* 1984; 48:43-46.
- Bahamondes A, Lopera Q, Alaiza M. Loxoscelismo en el Hospital 'Honorio Delgado' de Arequipa, Perú. *Bol Per Parasitol* 1980; 2:27-32.
- De Lozier J, Reaves L, King LL, Rees R. Brown recluse spider bites of the upper extremity. *South Med J* 1988; 81:181-4.
- King L, Rees R. Dapsone treatment of a brown recluse bite. *JAMA* 1983; 250:648-9.
- Rees R, Campbell D, Rieger E, King LL. The diagnosis and treatment of brown recluse spider bites. *Ann Emerg Med* 1987; 16:945-6.
- Barreto O, Cardoso J, De Cillo D. Viscerocutaneous form of loxocelism and erythrocyte glucose 6 phosphate deficiency. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1985; 27:264-7.
- Gingsburg CM, Weinberg AG. Hemolytic anemia and multiorgan failure associated with localized cutaneous lesion. *J Ped* 1988; 112:496-9.
- González D, García Z, Chang F, Situ R, Torres Z. Compromiso renal en loxoscelismo. *Diagnóstico* 1982; 9:42-46.
- Zavaleta R, Alvarado G. Loxoscelismo en niños: algunos aspectos clínicos y epidemiológicos en el Hospital Belén de Trujillo. *Diagnóstico* 1987; 20:84-86
- Maguiña C, Alavez H, Terashima A, Falconi E, y col. La dapsone (DDS) en loxoscelismo cutáneo. *Diagnóstico* 1987; 20:58-64.
- Sánchez T, Carranza F, Guerrero H. Aracnoidismo en el Hospital Regional Base Docente de Ica. *Acta Med Peru* 1985; 12:47-49.
- Kemper R. Insuficiencia renal aguda por loxoscelismo. Tesis de bachiller en Medicina. Lima: UPCH 1987.
- Zavaleta A, Maguiña C, Clínica y Terapéutica del Loxocelismo en el Perú www.venenonemia.org.
- Schenone H, Rubio S, Saavedra T, Loxoscelismo en Pediatría. *Rev Chil Ped* 2001; 72:100-109
- Maguiña C, Gotuzzo E, Álvarez H. Nuevos esquemas terapéuticos en loxoscelismo cutáneo en Lima, Perú. *Folia Dermatol Peru* 1997; 8:23-30.
- Maguiña C, Osorio R, Hinojosa JC, Guerra O. Aspectos clínicos del loxoscelismo en pacientes internados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. XXII Congreso Nacional de Medicina Interna, Libro de resúmenes, octubre 2002, resumen 374.
- Schenone H. A propósito del Loxoscelismo en Chile, Clinical diagnosis and treatment of loxocelism. *Rev Med Chile* 2004; 132:121-2
- Maguiña C, Mangiante R, Hernández H. Loxoscelismo en niños. *Rev Med Exp (Lima, Perú)* (en Prensa).
- Ministerio de Salud (Minsa). Manual de Animales Ponzofiosos, 2003. Lima, Perú.
- Valverde J. Aspectos clínicos y epidemiológicos del loxoscelismo, Hospital Regional Docente de Trujillo, enero 2001 a noviembre 2003. *Folia Dermatol Peru* 2003; 14:15-19.

VERRUGA PERUANA

Peruvian verrucae

Drs. Zélka Kumakawa¹, Carlos Galarza², Mónica Rueda³, Dante Mendoza⁴, Alfredo Mayhua¹, Carmen Antón¹

RESUMEN

La verruga peruana constituye la fase crónica eruptiva de la enfermedad de Carrión. Es una enfermedad histórica en la medicina peruana cuyo agente etiológico es la *Bartonella bacilliformis* que se encuentra presente en las regiones andinas del Perú, Ecuador y Colombia, correspondiente a una altura de 500-3200 m snm. Existen 3 formas clínicas definidas: miliar, nodular y tumoral o mular. Se presenta dos casos de verruga peruana con énfasis en las formas clínicas; ambos pacientes recibieron tratamiento con rifampicina con buenos resultados.

PALABRAS CLAVE: Verruga peruana; Enfermedad de Carrión; Bartonelosis

SUMMARY

Verruga Peruana is the eruptive chronic phase of the Carrión's disease. It is an historical disease in Peruvian medicine which etiologic agent is *Bartonella bacilliformis* that is found in the Andean regions of Perú, Ecuador and Colombia. There are three defined clinical forms: miliar, nodular and tumoral or mular. We report two cases of Verruga peruana making emphasis in the clinical forms, both patients received rifampicin with good results.

KEY WORDS: Verruga peruana, Carrión's disease, bartonellosis

INTRODUCCION

La Verruga Peruana constituye la fase crónica eruptiva de la Enfermedad de Carrión. Esta enfermedad ha sido objeto de una serie de trabajos, esfuerzos y contribuciones científicas en el transcurso de los años de la historia de la medicina peruana. No podemos de dejar de nombrar a Daniel Alcides Carrión, cuya obra médica comienza a mediados de 1881 cuando recoge la historia clínica de un trabajador del ferrocarril de La Oroya con Fiebre de la Oroya y culmina con la valiosa demostración que la Verruga Peruana y la llamada Fiebre de la Oroya constituían

una sola enfermedad⁽¹⁾. Desde 1886 se le conoce por eso con el nombre de «enfermedad de Carrión», la que causó más de siete mil muertos entre los años 1870 y 1896⁽²⁾.

En 1905, Alberto Barton descubrió el germen causante de la enfermedad, el que después recibió el nombre de *Bartonella bacilliformis*, por lo que a la enfermedad se la denomina también bartonelosis⁽³⁾. Las descripciones de Odriozola en 1898 definieron la formas clínicas de la forma eruptiva verrucosa, y posteriormente Arce precisó la existencia de presentaciones clínicas como la miliar, nodular superficial, profunda y mular o tumoral^(1,4). Nosotros reportamos dos casos clínicos de Verruga Peruana que ilustran sus formas clínicas y además se hace una breve revisión de esta entidad.

CASO CLÍNICO 1

Paciente varón, de 44 años, natural y procedente de Ancash, con 5 meses de enfermedad caracterizada por anemia marcada e ictericia. Fue diagnosticado de anemia hemolítica autoinmune Coombs negativa, recibió tratamiento con prednisona. Luego de 3 meses presenta lesiones nódulo tumorales angiomatosas en miembros superiores, inferiores y pabellón auricular izquierdo (Figura 1). Negaba otros antecedentes de importancia. Al examen físico paciente en buen estado general, buen estado de nutrición. No se encontró palidez de

1 Médico Residente de Dermatología, UNMSM. Hospital Nacional Dos de Mayo.

2 Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

3 Médico Asistente de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

4 Presidente del Comité de Dermatología Unidad de Postgrado, UNMSM. Dermatopatólogo.



Figura 1. Caso 1. Arriba: lesiones tumorales angiomasos costrosas ('mulares') y nodulares superficiales en ambas piernas. Al medio: lesión tumoral angiomasosa en pabellón auricular izquierdo. Abajo: Lesiones nodulares profundas subcutáneas en antebrazo.

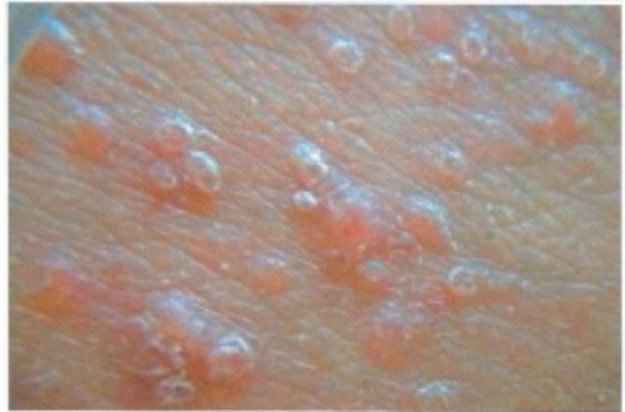


Figura 2. Caso 2. Arriba: múltiples lesiones micropapulares eritematosas angiomasos en escroto. Abajo: vista a mayor aumento

Figura 2. Caso 2. Arriba: múltiples lesiones micropapulares eritematosas angiomasos en escroto. Abajo: vista a mayor aumento

piel ni de mucosas, tampoco ictericia. Se apreciaron lesiones nódulo tumorales angiomasos algunas costrosas en cara anterior de ambas piernas, antebrazos y pabellón auricular izquierdo. Resto del examen físico sin alteraciones.

CASO CLÍNICO 2

Paciente varón de 17 años, natural de Lima, que viajó y permaneció por días en Ancash (Caraz) hace 6 meses. Refirió una enfermedad de un mes y medio caracterizada por lesiones pruriginosas en los miembros inferiores, las que se fue-

ron extendiendo paulatinamente y comprometieron el área escrotal, muslos y glúteos. El paciente se automedicó con corticoides de depósito, vía intramuscular, en 4 oportunidades, sin mejoría. Niega otros antecedentes de importancia. Al examen: paciente en buen estado general y nutrición. Presenta múltiples lesiones micropápulas eritematosas angiomasos, discretamente queratósicas, de forma redondeada, en los muslos, área escrotal y glúteos. (Figura 2).

EXÁMENES AUXILIARES

A los dos pacientes se les realizó hemograma, velocidad de sedimentación, bioquímica sanguínea, funciones renal y hepática y perfil de coagulación, con resultados normales. La radiografía de tórax fue normal y la ecografía abdominal mostró al hígado, bazo, páncreas y riñones dentro de los límites normales. La biopsia de piel llegó a la conclusión diagnóstica de verruga peruana (Figura 3).

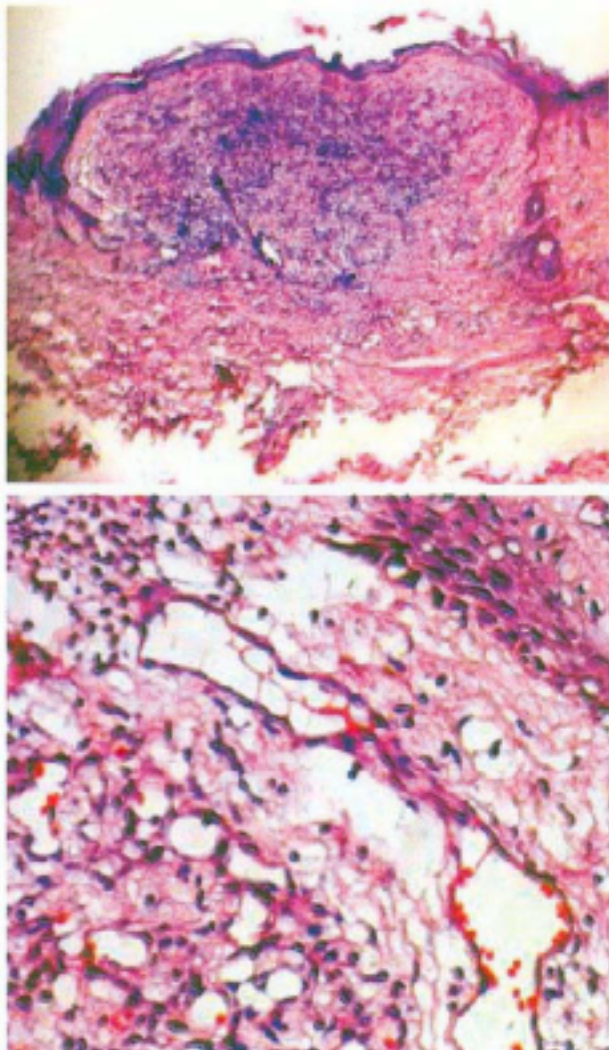


Figura 3. Proliferación de neovasos muy definidos, histiocitos, linfocitos y células plasmáticas escasas. Arriba: vista panorámica. Abajo: a mayor aumento.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Carrión afecta a las poblaciones de las vertientes occidentales de la cordillera de los Andes y algunos valles interandinos y orientales de nuestro país desde tiempos ancestrales⁽⁵⁾. Es causada por la *Bartonella bacilliformis*, una bacteria gramnegativa pleomórfica intracelular flagelada. En su forma bacilar y cocoide se encuentra dentro de los eritrocitos en la fase aguda de la enfermedad; también es hallada en los nódulos verrucosos (verrucomas) de la fase eruptiva, en las células endoteliales y el sistema retículo endotelial durante la fase intercalar o asintomática. Es transmitida por la picadura de insectos hematófagos hembras del género *Lutzomyia* (Diptera: Psychodidae), siendo el hombre el único reservorio identificado⁽⁶⁻⁸⁾. La *Lutzomyia verrucarum* es el vector principal, distribuido fundamentalmente en los valles occidentales y algunos valles interandinos

y orientales, entre los 500 y 3 200 m snm⁽⁹⁾. En las provincias de Jaén, San Ignacio y Utcubamba, norte del Perú, Cáceres y col. identificaron hasta 11 especies de *Lutzomyia*, y establecen el posible rol de *Lutzomyia maranonensis* y *Lutzomyia robusta* como vectores de bartonelosis en estas zonas^(10,11).

Otras especies implicadas en la transmisión de la *Bartonella bacilliformis* son *Lutzomyia serrana*, *L. blancasi*, *L. pescei*, *L. peruensis*, *L. caballeroi*, *L. maronensis*, *L. tejada*; cuyo nicho ecológico está comprendido entre los 2° latitud Norte y 13° latitud Sur y una altura entre 500 y 3 200 m snm correspondiendo a los países de Perú, sur de Colombia, Ecuador, excluyendo a Bolivia y Chile^(2,6,12).

En los últimos años se ha notificado la existencia de nuevas áreas endémicas de bartonelosis y nuevos vectores de esta enfermedad, tanto en zonas de selva alta como en algunas provincias de la Región nororiental del Marañón y en el Cusco^(10,13). Por otro lado, Rebagliati menciona la presencia de esta enfermedad en la confluencia de los ríos Huallaga y Monzón⁽¹⁴⁾. En 1997, Tejada señala la presencia de un brote de bartonelosis en el Valle del Monzón⁽¹⁵⁾, con un predominio de la fase aguda de la enfermedad sobre el periodo verrucoso, similar a lo observado en el Valle Sagrado de los Incas, Cusco^(13,16). El género *Bartonella* comprende 15 especies, 8 de las cuales infectan al hombre, entre ellas: *Bartonella henselae* (angiomasosis bacilar y enfermedad del arañazo de gato), *Bartonella quintana* (fiebre de las trincheras), *B. clarridgeiae*, *B. elizabethae* (endocarditis) y *Bartonella bacilliformis* (enfermedad de Carrión o verruga peruana). Las cuatro primeras presentan amplia distribución mundial y son transmitidas por artrópodos como pulgas y piojos, mientras que *B. bacilliformis*, transmitida por flebotominos del género *Lutzomyia*, se restringe al Perú, Ecuador y Colombia⁽⁶⁾. Investigaciones microbiológicas y moleculares han estudiado la estructura antigénica de *Bartonella bacilliformis* y se ha detectado 24 antígenos de pared. También se ha identificado proteínas como la flagelina, ial Bb, deformina, RhoA, que permiten comprender mecanismos patogénicos sobre la invasión eritrocitaria de la bacteria⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Fisiopatológicamente la *Lutzomyia* inocula bartonelas a las células endoteliales de vasos capilares, y después de un periodo de incubación de aproximadamente 60 días se pueden producir las 3 fases de la enfermedad⁽¹⁾:

- Fase aguda hemática (fiebre de La Oroya)
- Fase intercalar.
- Fase crónica eruptiva (verruga peruana)

La enfermedad de Carrión se caracteriza por presentar diferentes cuadros clínicos, según la fase de la enfermedad. La fase aguda febril y anémica es la que puede ser fatal. En cuanto al cuadro clínico de la verruga peruana se describe la presen-



cia de lesiones angiomasas denominadas: miliar, nodular superficial, nodular profunda o subcutánea y tumoral o mular⁽⁴⁾. Nosotros pudimos observar todas estas formas clínicas en los dos pacientes reportados en el caso 1: las formas nodular superficial, profunda, tumoral o mular y algunas miliares. Este paciente presentó la fase aguda hemática confundida con el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, posteriormente se desarrolló la fase eruptiva motivo por el cual nuestro servicio fue consultado y concluyó que el paciente presentaba un cuadro de enfermedad de Carrión en la fase de verruga peruana. En el caso 2 fundamentalmente se encontraron formas miliares que habían sufrido una discreta modificación por el uso de corticoides de depósito. Se debe recordar que en áreas endémicas de nuestro país 5-10% de personas son bacteriémicas sin expresión clínica⁽¹²⁾.

El diagnóstico diferencial debe ser hecho con granuloma piógeno, angiomatosis bacilar, sarcoma de Kaposi, hemangiomas, nevus de Spitz, hiperplasia angiolinfoide, entre otras.

El diagnóstico de verruga peruana se efectúa por la clínica, datos epidemiológicos, histología, ya sea con hematoxilina eosina o con coloración de Warthin-Starry. Con la última se evidencian las bartonelas. Algunos autores han usado marcaciones inmunohistoquímicas para células endoteliales, microscopía electrónica, cultivo y Western Blot. Se han realizado estudios para identificar las formas histológicas de la verruga peruana, que se caracteriza por una reacción de células endoteliales acompañada por la presencia de histiocitos, linfocitos, células dendríticas, cebadas y polinucleares en grado variable; Arias-Stella reportó tres modelos histológicos básicos denominados 'angiomaso', 'trabecular o cordoniforme' y 'compacto' o del tipo hemangioendotelio epitelioide⁽⁴⁾. Nosotros realizamos el diagnóstico basados en los hallazgos clínicos, datos epidemiológicos y la histopatología.

El tratamiento de la enfermedad de Carrión depende de la fase en que se encuentre. En la fase aguda la droga de elección es el cloranfenicol, 50 mg/kg/d, hasta ceder la fiebre, y, luego, 25 mg/kg/d. Otras opciones son norfloxacin, 400 mg, y ciprofloxacino (IV u oral), 2 veces al día, por 10 días⁽²¹⁾.

Durante la fase eruptiva se utiliza rifampicina, 10 mg/kg/día, por 14-21 días, o estreptomycin, 15 mg/kg/d, por 10 días; ciprofloxacino, 500 mg, cada 12 horas, por 7 a 10 días. Otras opciones son eritromicina y azitromicina⁽²¹⁾. Es fundamental realizar además vigilancia epidemiológica y entomológica para prevenir la aparición de nuevos casos. La enfermedad

de Carrión es una enfermedad oriunda del Perú que merece investigarse para controlar su diseminación y la aparición de nuevos brotes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rebagliatti R. Verruga peruana (enfermedad de Carrión). *Carrión* 1985;1:55-66.
2. Herrero A. *Epidemiología de la verruga peruana*. Lima: Editorial Gonzales Mugaburu, 1990.
3. Vizcarra H, Alberto Barton. Su vida, sus trabajos científicos y la repercusión de su imagen en la medicina mundial. Lima: Editorial Book Xpress 2001.
4. Arias-Stella J, Arias-Stella J. Formas histológicas de la verruga peruana. *Folia Dermatol Peru* 1997;8:15-20.
5. Herrero A. Verruga y uta en el valle de Huayllacayán (Ancash). Determinación de límites altitudinales y la incidencia de ambas enfermedades. *Rev Med Exp* 1957; 11:40-51.
6. Maurin M, Birtles R, Raoult D. Current knowledge of *Bartonella* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:487-506.
7. Solano L, Solano L. La enfermedad de Carrión y la biología de *Bartonella bacilliformis*. *Rev Per Med Trop UNMSM* 1991; 7:13-25.
8. Solano L, Roel S, Miranda J, Solano L. Cultivo y viabilidad de *Bartonella bacilliformis*. *Rev Per Med Trop UNMSM*. 1994; 8:7-11.
9. Cáceres A. Distribución geográfica de *Lutzomyia verrucarum* (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) vector de la Bartonelosis Humana en el Perú. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1993; 35:485-90.
10. Cáceres A, Galati E, Le Pont F, Velásquez C. La fauna flebotómica (Diptera: Psychodidae) de tres provincias de la Región Nor Oriental del Marañón, Perú. *Rev Soc Bras Med Trop* 1995; 28: 215-21.
11. Cáceres A, Galati E, Le Pont F, Velásquez C. Possible role of *Lutzomyia maranonensis* and *Lutzomyia robusta* (Diptera: Psychodidae) as vectors of human bartonellosis in three provinces of Región Nor Oriental del Marañón, Perú. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1997; 39:51-2.
12. Groot H. Human bartonellosis or Carrión's disease. En: Gradwohl RBH, Benitez-Soto, Jelsenfeld O (eds). *Clinical Tropical Medicine*. St Louis: CV Mosby, 1951:615-40.
13. Ventosilla P, López M, Antúnez A, Birtles R, Guerra H, Merello J, et al. *Bartonella bacilliformis* in the Sacred Valley of the Incas, Cusco, Perú, 1998; EUWOG-ASR joint meeting, Marseille, France 1999; p. 79.
14. Rebagliatti R. *Verruga peruana*. Lima: Ediciones UNMSM. 1940.
15. Tejada A. Verruga peruana: más zonas endémicas. *Gaceta Sarmarquina* 1998; 8(32).
16. Cáceres A, Galati E, Pinto J, Paredes R, Reátegui R, Pérez J, y col. Psychodidae (Diptera) del Perú I: Phlebotominae en Huánuco, Pasco y Cusco, su relación con la enfermedad de Carrión y la leishmaniasis tegumentaria. *Rev Per Biol* 2000; 7:27-43.
17. Chamberlin J, Laughlin L, Gordon S, Romero S, Solórzano N, Regnery R. Serodiagnosis of *Bartonella bacilliformis* infection by indirect fluorescence antibody assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4269-71.
18. Birtles R, Fry N, Ventosilla P, Cáceres A, Sánchez E, Vizcarra H, et al. Identification of *Bartonella bacilliformis* genotypes and their relevance to epidemiological investigations of human bartonellosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3606-12.
19. Maguifa C. Contexto histórico de la Bartonellosis en el Perú y su impacto en la salud pública. Ministerio de Salud. Oficina Nacional de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2004.
20. Maguifa C, Gotuzzo E. Bartonellosis new and old. *Emerging and re-emerging diseases in Latin America*. *Infect Dis Clin N Am* 2000;1-22.
21. Scott G. Bartonellosis. En: Gordon C. Cook (ed) *Manson's Tropical Diseases 20 edition* 1996. London: WB Sanders Company Ltd, pp. 895-96.

LEPRA INDETERMINADA

Leprae

Dres. Florencio Cortez-Franco, Lourdes Ángeles-Paredes*

RESUMEN

La lepra es una enfermedad crónica, infectocontagiosa, causada por el *Micobacterium leprae*, que afecta principalmente piel y nervios periféricos, para su con contagio requiere contacto prolongado con la fuente de infección. Se presenta el caso de un paciente de 17 años, natural de Iquitos, que se manifiesta como una mácula hipocrómica mal definida, única, con sensibilidad disminuida, y estudio histopatológico de engrosamiento del nervio, examen de frotis positivo y respuesta a terapia múltiple

PALABRA CLAVE: Lepra cutánea

SUMMARY

The leprosy is a chronic illness, infectocontagious. It is caused by the *Mycobacterium leprae* that affects mainly skin and perypheric nerves. Leprosy infection requires longering contact with the infection source. The case of a 17 years old patient is presented, who was burn in Iquitos. He has a stain hipocromic, not well defined, diminished sensibility and histopathologic study of widened of the nerve, positive frotis and answer to multiple therapy.

KEY WORDS: Leprae

INTRODUCCIÓN

La lepra, o enfermedad de Hansen, es una enfermedad crónica, contagiosa, con distribución mundial⁽¹⁾. Se estima que hay entre 10 y 15 millones de personas afectadas, principalmente en los países en desarrollo^(2,3). La lepra es endémica en la India, África subsahariana y América del Sur (Brasil). El 90% de los casos en EE UU son importados.

El agente etiológico del lepra es el *M. leprae*, descubierto por Amauer Hansen, en 1873. Fue uno de los primeros microorganismos asociados a enfermedad en humanos, pero los estudios de laboratorio han sido difíciles por la incapacidad de cultivarlos *in vitro*⁽⁴⁾.

En 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció como meta para el año 2000, en su sétimo informe de

1997⁽⁵⁾, reducir la prevalencia de la lepra a un nivel inferior de un caso por 10 000 habitantes.

La lepra tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, afecta la piel y los nervios periféricos y depende de la respuesta inmune celular⁽⁶⁾. Se define los tipo de enfermedad tuberculoide, *borderline*-tuberculoide, *borderline*, *borderline*-lepromatosa, lepromatosa e indeterminada.

La lepra indeterminada se caracteriza por una lesión tipo mácula hipocrómica o eritematosa, con hipoestesia o anestesia local (táctil, térmica y dolorosa). La histopatología presenta infiltrado inflamatorio inespecífico que puede o no afectar filetes nerviosos; puede curar espontáneamente; o evolucionar a una de las formas polares, según la capacidad de respuesta contra el *M. leprae*.

ANAMNESIS

Varón de 17 años, estudiante, natural de Iquitos, procedente de La Perla, Callao; con un tiempo de enfermedad de 7 años, de inicio insidioso y curso progresivo.

La enfermedad se inicia con 'prurito' ocasional en la región lateroexterna de muslo derecho, la que aumenta en intensidad y en el área comprometida, a lo largo de los años. Hace un año se añade una lesión descamativa, hiperpigmentada, de bordes no bien definidos y con pérdida de sensibilidad. El paciente fue tratado con emolientes (urea, al 10%) con mejo-

Méicos del Servicio de Dermatología Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao



Tabla 1. Clasificación clínica de la lepra

	Lepromatosa	Indeterminada	Tuberculoide
• Lesión cutánea	Nódulos infiltrados	Mácula hipopigmentada o eritematosa	Mácula o placa elevada marginalmente
• Número	Múltiple	Única	Única
• Simetría	Sí	No	No
• Límites	Imperceptible	Mal definida	Bien definida
• Sensibilidad	Disminuida moderamente	Disminuida levemente	Disminuida moderamente
• Baciloscopia	Positiva	Negativa	Negativa
• Lepromina	Negativa	3 a 5 mm o negativa	Mayor de 10 mm
• Histopatología	Macrófagos espumosos Vacuolas intracitoplasmáticas	Inespecíficos Algún bacilo dentro de nervios	Granulomas Células epitelioides y de Langhans

ría de la lesión cutánea, pero con persistencia del trastorno sensitivo.

Como antecedentes personales presenta *pectum excavatum*, dextroposición cardíaca, xifoescoliosis cervicotorácica y como antecedentes familiares, su bisabuelo cursó con enfermedad semejante.

Examen físico

Hipotrofia muscular, presencia de vello; hipoestesia en área de 30 cm (Figura 1); máculas hipocrómicas e hipotróficas; termoanalgesia en área 10 cm (Figura 2).

Exámenes auxiliares

Bioquímica sanguínea normal. Biopsia, con histopatología que muestra infiltrado, inflamatorio e inespecífico (Figura 3); engrosamiento neural e infiltrado linfocitario (Figura 4); reacción Mitsuda (lepromina), positivo 10 mm. Muestra de linfa del lóbulo derecho: baciloscopia, positiva (+), y Ziehl Nielsen, negativo (-).

DISCUSIÓN

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa crónica, que constituye un grave problema de Salud Pública, debido a que causa incapacidad física permanente⁽⁷⁾ y porque presenta altos niveles endémicos con distribución variada en diferentes regiones lo que dificulta su control epidemiológico. El comportamiento epidemiológico de la lepra en el Perú se circunscribe a las zonas endémicas, con una tasa de prevalencia de 0,5% por 10 000 habitantes. La lepra no representa un problema de Salud Pública nacional, pero sí, regional⁽⁸⁾.

El agente etiológico *M. leprae* es un bacilo ácido-alcohol-resistente transmisible, que requiere condiciones especiales para manifestar su patogenicidad. No crece *in vitro* porque requiere de una célula huésped, para obtener sus nutrientes esenciales⁽⁹⁾, y de temperaturas inferiores a 37°C, para desarrollarse⁽¹⁰⁾, como en las regiones más frías del cuerpo (lóbulo de la oreja, nariz, testículo, nervios).



Figura 1.

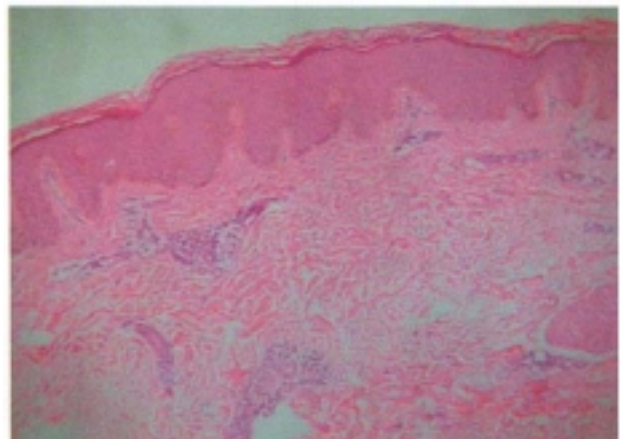


Figura 2.

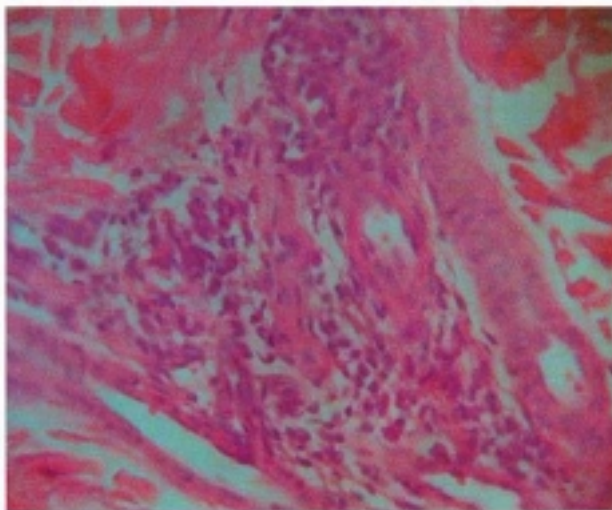


Figura 3.

El periodo de incubación es variable y multifactorial y es aún controversial su modo de transmisión, aunque los factores más importantes son:

1. Perfil inmunológico. Depende de la respuesta mediada por células (tipo IV), en especial de macrófagos y linfocitos T, que son evaluados por la reacción de Mitsuda. También hay respuesta humoral caracterizada por niveles elevados de anticuerpos específicos antiPGL-1 a glicolípidio fenólico^(11,12).
2. Frecuencia y duración de las exposiciones. Se requiere que la exposición con la fuente de infección sea prolongada, en promedio 5 años, como en el caso presentado.
3. Susceptibilidad al contacto. Los niños son aparentemente más fáciles de infectarse que los adultos, sobre todo en los leprosorios.
4. Las condiciones socioeconómicas bajas, con inadecuada salubridad, pobre nutrición y escasa educación. Esto tie-



Figura 4.

ne su apoyo en la casi desaparición de la enfermedad en ciertas áreas de Europa.

5. La puerta de entrada predominantemente es transcutánea y mucosa. Nunca se ha documentado como vectores a los insectos.

La lepra se presenta con un amplio espectro, basado en sus características clínicas, bacteriológicas, inmunológica e histopatológica⁽¹³⁾. Se reconocen cuatro formas clínicas básicas, según el grado de compromiso del sistema inmunológico: las formas polares (tuberculoide-lepromatosa), estables y mutuamente incompatibles, y otros grupos interpolares e inestables (indeterminada y dimorfa o *borderline*).

El diagnóstico es establecido por la tinción Fite-Faraco de la lesión de la piel o del nervio y por el estudio de la secreción del lóbulo de oreja y de la nariz, mediante tinciones y recuento e índice bacilares (número de bacilos por campo), e índice morfológico que sirve para el control de la eficacia del medicamento, porque cambia pronto.

Con fines terapéuticos y según la baciloscopia se distingue dos formas: la lepra multibacilar (MB), que incluye todo enfermo con baciloscopia positiva en algún frotis y recibirá terapia triple; y la lepra paucibacilar (PB), cuando los frotises son negativos en cualquier área estudiada y recibirá terapia doble.

El caso presentado se trata de una lepra indeterminada al que, por ser clasificado como MB, se le administró terapia triple y se obtuvo una buena respuesta en los controles de seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suárez G, Lombardi C. Estimado de prevalencia de lepra. *Int J* 1997; 22: 31-34.
2. OMS. Comité de Expertos de la OMS en lepra, 7º informe. Ginebra 1998.
3. Roman J, et al. Epidemiología de la lepra a través del estudio de la frecuentación del Hospital Especializado de Trillo. *Rev Esp Salud Publ* 1997; 71: 472-477.
4. Shetty V, Wakade A, Anita NH. A high incidence of viable *Mycobacterium leprae* in post MDT recurrent lesions in tuberculoid leprosy patients. *Lep Rev* 2001; 72: 337-340.
5. OPS/OMS. Situación de los programas de control de la lepra en la Americas. *ENSP/88*. 1988:14.
6. Ottenhoff THM. Immunology of leprosy lessons from and for leprosy. *Int J Lep* 1994; 62: 108-21.
7. Chicon M, y col. Conocimiento, actitudes y creencia del personal de salud acerca del mal de Hansen.
8. Perú: Ministerio Salud: Actualización al Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Lepra en el Perú. Lima, marzo 2002.
9. Colston MJO. *Mycobacterium leprae* genome sequence a landmark advent. *Lep Rev* 2001; 72: 385-6.
10. Desikan KV. Viability of *M. leprae* outside the human body. *Lep Rev* 1997; 48: 231.
11. Foss NT, Callera F, Alberto F. Anti-PGL-1 levels in leprosy patients and their contacts. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26: 43-5.
12. Mahan AC, Nurlign A, Kebede B, Becx- Bleismink. Urinary phenolic glycolipid I in the diagnosis and management of leprosy. *J infect Dis* 1991; 63: 643-646.
13. Foss NT. Hanseniasis: Aspectos clínicos, inmunológicos e terapéuticos. *An Bras Dermatol* 1999; 74: 113-119.



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA