UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
UNIVERSIDAD DE BARCELONA
VICERRECTORADO
CENTRO PSICOPEDAGÓGICO Y DE INVESTIGACIÓN EN EDUCACIÓN SUPERIOR

CO-INFECCIÓN DE LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA Y HELMINTOS EN COMUNIDADES RURALES DE LA AMAZONIA, PANDO-BOLIVIA

2013-2014

Tesis presentada al Programa de Posgraduación en Salud Internacional de la Universidad de Barcelona en convenio con la Universidad Mayor de San Andrés para la obtención del grado de Magister en Medicina Tropical y Salud Internacional.

AUSPICIO:

ROBERTH CRISTIAN SORUCO GOMEZ

LA PAZ- BOLIVIA
2014

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
UNIVERSIDAD DE BARCELONA
VICERRECTORADO
CENTRO PSICOPEDAGÓGICO Y DE INVESTIGACIÓN EN EDUCACIÓN SUPERIOR

CO-INFECCIÓN DE LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA Y HELMINTOS EN COMUNIDADES RURALES DE LA AMAZONIA, PANDO-BOLIVIA

2013-2014

Tesis presentada a la Universidad de Barcelona en Convenio con la Universidad Mayor de San Andrés para la obtención del grado de Magister en Medicina Tropical y Salud Internacional en las Bioregiones Bolivianas.

Maestrante: Roberth Cristian Soruco Gómez

Tutores: Alessandra Queiroga Gonçalves (Universidad de Barcelona, España)

Simone Ladeia Andrade (Fundação Oswaldo Cruz, Brasil)

LA PAZ - BOLIVIA
2014

Al presentar esta tesis como uno de los requisitos previos para la obtención del Grado Académico de Magister en Medicina Tropical y Salud Internacional de la Universidad de Barcelona previo convenio con la Universidad Mayor de San Andrés, autorizo al Departamento de Salud Pública de la U.B. o a la Biblioteca de la Universidad, para que se haga de esta tesis un documento disponible para su lectura según las Normas de la Universidad.

Asimismo manifiesto mi acuerdo en que utilice como material productivo, dentro del Reglamento de Ciencia y Tecnología, (convenio interuniversitario) siempre y cuando esta utilización no suponga ganancia económica, ni potencial.

También cedo a la Universidad de Barcelona los derechos de publicación de esta Tesis; o de parte de ella, manteniendo mis derechos de autor, hasta un periodo de 30 meses después de su aprobación

Maestrante: Roberth Cristian Soruco Gómez

La Paz, octubre de 2014

AGRADECIMIENTOS

A la Cooperación Española que a través de la Universidad de Barcelona en coordinación con la Universidad Mayor de San Andrés y el Ministerio de Salud, por hacer posible la realización de esta Maestría.

Al CEPIES por acogernos en sus aulas y brindarnos su apoyo material y logístico.

Al equipo de la U.B.: Dr. Carlos Ascaso Terren por su apoyo, paciencia y su incansable trabajo.

A la coordinación del programa Dra. Judith Caballero por su permanente y comprometido apoyo.

A mis tutores: Alessandra Queiroga y Simone Ladeia por compartir sus conocimientos, experiencias y guiarme en mis primeros pasos en la investigación, a Rosa Abellana por sus observaciones y recomendaciones.

A mis docentes Nacionales, Latinoamericanos y Europeos quienes nos ilustraron y compartieron un mundo de conocimientos.

A mis compañeros de la maestría por su amistad.

Al SEDES-PANDO por su comprensión y apoyo.

A mi familia por su amor y cariño que son la inspiración y la fuerza de seguir adelante.

A todos los que compartieron en esta experiencia inolvidable…Muchas Gracias!

DEDICATORIA

A Dios por darme la oportunidad de existir y disfrutar la vida.
A mi familia por su comprensión, apoyo incondicional y constante.
A todos los que hacen de la investigación una pasión única e incansable.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las infecciones por helmintos son muy frecuentes en zonas tropicales y además, su distribución coincide con las áreas donde la leishmaniasis es endémica.

OBJETIVO: Definir la asociación entre la infección por Leishmaniasis Tegumentaria Americana y la infección por helmintos intestinales (co-infección), a través del diagnostico coprológico de helmintos en pacientes con leishmaniasis Cutánea en los municipios rurales del departamento de Pando-Bolivia, en la gestión 2013.

MÉTODOS: Se realizo un estudio transversal de casos y controles pareados 1:2 por sexo, edad y "lugar de domicilio". Para confirmar la leishmaniasis, se realizó Frotis o examen parasitológico directo. Se rellenó un cuestionario epidemiológico. Se hizo el diagnostico de parasitosis intestinal previa obtención de las muestras con las técnicas de Ritchie y Kato Katz y copro parasitológico seriado.

RESULTADOS: La proporción de helmintiasis es superior en los pacientes con leishmaniasis 74%, que en los individuos sin leishmaniasis 26% (p= 0.000), con una diferencia de proporciones entre los que tuvieron leishmaniasis y los que no, de un 48% (IC 95%; 0,305 a 0,635) y un (Ods Ratio= 8.1) Del total de individuos en estudio, 42,6% presentaron helmintiasis. Los más frecuentes fueron los *A. lumbricoides* 23,3% y los anquilostomas 22,6%. La proporción de pacientes que presentaron *anquilostomas* es superior en los pacientes con leishmaniasis (p=0,001) (OR=19.94). Lo mismo se observa con el *A. lumbricoides* (p= 0,009) (OR=2.75). En cuanto al número de lesiones 78% presentaron una única lesión de los cuales 69.2% tenían helmintos El tamaño de la lesión para helmintos positivos fue de 2 (2;4) (p=0.646).

CONCLUSIONES: Existe una fuerte asociación de los helmintos en pacientes con Leishmaniasis Cutánea Americana dentro del contexto geográfico rural y amazónico del departamento de Pando-Bolivia.

PALABRAS CLAVES: Helmintos, leishmaniasis, Co-infección, Amazonia, Bolivia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The helminth infections are very common in tropical areas and also its distribution coincides with areas where leishmaniasis is endemic.

OBJECTIVE: To define the association between infection Leishmaniasis Tegumentary American and intestinal helminth infection (co-infection), through the stool helminth diagnosis in patients with Cutaneous leishmaniasis in rural municipalities of the department of Pando, Bolivia, management 2013.

METHODS: 2 by sex, age and "place of residence": a cross sectional study of cases and controls matched 1 was conducted. To confirm leishmaniasis, smear or direct parasitological examination was performed. An epidemiological questionnaire was filled. The diagnosis of intestinal parasitosis after obtaining samples with techniques Ritchie and Kato Katz and copro serial parasitological was made.

RESULTS: The proportion of helminth infections is higher in patients with leishmaniasis 74%, than in individuals without leishmaniasis 26% (p = 0.000), with a difference of proportions among those with leishmaniasis and no, 48% (95% CI 0.305 to 0.635) and a (Ods Ratio = 8.1) the total number of individuals in the study, 42.6% had helminthiasis The most frequent were A. lumbricoides and hookworm 23.3% 22.6%. The proportion of patients with hookworm is higher in patients with leishmaniasis (p = 0.001) (OR = 19.94). The same is observed with A. lumbricoides (p = 0.009) (OR = 2.75). As the number of injuries 78% had a single lesion of which 69.2% had helminth The size of the lesion to positive helminths was 2 (2; 4) (p = 0.646).

CONCLUSIONS: There is a strong association of helminths in patients with American cutaneous leishmaniasis in the rural and Amazon geographic context of Pando, Bolivia.

KEYWORDS: Helminths, leishmaniasis, Co-infection, Amazonia, Bolivia.

AMUY CH'UMSTAYAWI

QALLTA: junt'u uraqinakan wa l utji jiphill laq'u usu (helminto) piykatirinakaxa, ukat juk'ampis kawkhanti x (leishmaniasis) lurarawinakax wasitan wasitanaw utji kikipt'iw jalanuqatanakapaxa.

AMTAWI: Leishmaniasis Tegumentaria Americana piykatir usu t'aqanakat qhana uñacht'ayañawa, ukhamaraki (co-infección),jiphill laq'u (helmintos) piykatir usunakata, coprológicos uksatuq uñakipañaw jiphill laq'unakax leishmaniasis Cutánia usun usut jaqinakarux khaysa Bolivia jach'a Suyu Pando uraqinakana, pä waranq tunka kimsani (2013) marana.

THAKIÑCHAWI: Akanakatx maysat maysat yatxatawinakaw lurasiwayi, ukkhamarak utawjan, ukat chacha warmi , mara, 1:2 chik chik uñakipataw utjawayi. Ukhamat chiqpach Jiphill laq'un utjatapax yatxatasi, jiphill laq'u (leishmaniasis) chiqaw sañataki. Aka piykatir usut qullt'añatakix mä qillqat jiskt'aw jiskt'aruw phuqhantasiwayi, Ritchie ukat Kato Katz yänakampi, ukhamarak copro parasitológico t'aq t'aqa jiphillan jakir laqúnakaw wali sum uñtáñatakiw uñakipatanakax utjawayi.

QHANAÑCHATANAKA: Leishmaniasis usut sipans wallja jaqiw jiphill laq'u (helmintiasis)uka usunipxi, 26%(p=0.0000) ukha jaqinakaw jan leishmaniasis usunipkiti, mayjt'wix utjiw mä vhikat jaqix leishmaniasis uka usuni ukat yaqhip jaqix jan kuna usuni,mä 48%(IC95%,0,305 a 0635) ukatx mä (Ods Ratio=8.1)ukha jaqinakaruw yatxatatask, 42,6%jaqinakaw helmintos. Walja usut jaqinakaw anquilostomas usunipxi leishmaniasis (p=0,001) (OR=19.94)usut sipanxa, jilpachax A uka usunakaw uñakipt'atax utjaraki, lumbricoides 23,3%(p=0,009) (OR=2.75). Jakthapitanx 78% ukha jañchi usuchjatat uñacht'ayapxi ukanx maya sap usuchjatax 69.2%ukhaniw helmintos usunipxäna Helmintos posetivos ukanaktakix 2(2;4) (p=0.646) ukchaw usuchjataxa.

TUKT'AYA: utjiw helmintos wali ch'amamp mayachthapita kawkir jaqinakatix usutaki Leishmaniasis Cutánia Americana Bolivia jach'a Suyu Pando junt'u Laya suyunakana.

QHANAÑCHIR ARUNAKA: helmintos,leishmaniasis. Co-enfección, Amazonia, Bolivia.

RESUMO

INTRODUCCIÓN: As infecções por helmintos são muito frequentes nas zonas tropicais e ademais, sua distribuição coincide com as áreas onde a leishmanioses é endémica.

OBJETIVO: Definir a associação entre a infecção por Leishmanioses Tegumentária Americana y a infecção por helmintos intestinais (coinfecção), através do diagnóstico copropasitológico de helmintos em pacientes com leishmanioses Cutânea nos municípios rurais do departamento de Pando-Bolívia, na gestão 2013.

MÉTODOS: Se realizou um estudo transversal de casos e controles pareados 1:2 por sexo, idade e "lugar de domicilio". Para confirmar a leishmanioses, se realizo **Frotis** ou exame parasitológico direto. Se preencheu um questionário epidemiológico. Se realizou o diagnóstico de parasitoses intestinal previa obtenção das amostras com as técnicas de Ritchie y Kato Katz y copropasitológico seriado.

RESULTADOS: A proporção de helmintíases é superior nos pacientes com leishmanioses 74%, do que nos indivíduos sem leishmanioses 26% (p= 0.000), com uma diferença de proporções entre os que tiveram leishmanioses e os que não, de um 48% (IC 95%; 0,305 a 0,635) e um (Ods Ratio= 8.1) do total de indivíduos em estudo, 42,6% presentaram helmintíases. Os mais frequentes foram os *A. lumbricoides* 23,3% y os anquilostomas 22,6%. A proporção de pacientes que presentaram anquilostomas é superior em os pacientes com leishmanioses (p=0,001) (OR=19.94). O mesmo se observa com os A. *lumbricoides* (p= 0,009) (OR=2.75). E quanto ao número de lesões 78% presentaram uma única lesão as quais 69.2% tinham helmintos. O tamanho da lesão para helmintos positivos foi de 2 (2;4) (p=0.646).

CONCLUSIONES: Existe uma forte associação dos helmintos em pacientes com Leishmanioses Cutânea Americana dentro do contexto geográfico rural y amazónico do departamento de Pando-Bolívia.

PALABRAS CLAVES: Helmintos, leishmanioses, Coinfecção, Amazônia, Bolívia.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS iv
DEDICATORIA v
RESUMEN vi
ABSTRACT vii
AMUY CH'UMSTAYAWI viii
RESUMO ix

1. INTRODUCCIÓN 1
2. JUSTIFICACIÓN 3
3. MARCO TEÓRICO 4
3.1. Leishmaniasis 4
3.1.1. Generalidades 4
3.1.2. Agente Causal 7
3.1.3. Morfología 8
3.1.4. Ciclo biológico de la Leishmania 9
3.1.5. Clasificación del parasito 10
3.1.6. Posición taxonómica del agente etiológico de la leishmaniosis 10
3.1.7. Vector de transmisión 11
3.1.8. Reservorio 12
3.1.9. Patogenia 13
3.1.10. Leishmaniasis Cutánea 16
3.1.11. Respuesta inmunológica 17
3.1.12. Tratamiento 18
3.2. Helmintos 20
3.2.1. Generalidades 20
3.2.2. Agente Causal 22
3.2.2.1. Phylum Platyhelminthes 23
3.2.2.2. Phylum Aschelminthes (Nemátodos) 26

4. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN 38
4.1. Aspectos físicos geográficos de Bolivia 38
4.2. Aspectos físicos geográficos del departamento de Pando 40
4.2.1. Ubicación geográfica 40
4.2.2. Características físicas: (clima, hidrografía, biodiversidad) 40
4.2.3. División Política 41
4.2.4. Aspectos Económicos 42
4.2.5. Aspectos productivos 42
4.2.6. Características socioculturales 43
4.2.7. Cultura y Educación 43
4.2.8. Desarrollo Humano 44
4.2.9. Pobreza 44
4.2.10. Diagnóstico situacional de salud 44
4.2.11. Morbilidad general 45
4.2.12. Mortalidad general 45
4.2.13. Enfermedades Prevalentes 46
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 47
5.1. Hipótesis 47
5.2. Objetivo general 47
5.3. Objetivos específicos 47
6. MATERIAL Y MÉTODOS 48
6.1. Diseño del estudio 48
6.2. Definiciones 50
6.3. Área de estudio 51
6.4. Análisis estadístico 52
7. RESULTADOS 52
8. DISCUSIÓN 58
9. CONCLUSIONES 61
10. RECOMENDACIONES 61
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 62
12. ANEXOS 72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Especies de *Leishmania* spp reconocidas en Latino América.....11
Tabla 2: Unidad de Planificación SEDES Pando.....41
Tabla 3. Rango de edad por grupos ..... **¡Error! Marcador no definido.**
Tabla 4. Características clínicas de los 50 casos de leishmaniasis según su localización y la cantidad de lesiones (ulceras)..... **¡Error! Marcador no definido.**
Tabla 5. Distribución de parásitos por rangos de edad y sexo **¡Error! Marcador no definido.**
Tabla 6. Carga parasitaria y clasificación ..... **¡Error! Marcador no definido.**
Tabla 7. Proporción de helmintos en pacientes con leishmaniasis **¡Error! Marcador no definido.**
Tabla 8. Proporción de parásitos intestinales por grupo de estudio y asociación con la infección por leishmaniasis..... **¡Error! Marcador no definido.**
Tabla 9. Características clínicas de la leishmaniasis en presencia de helmintos 56
Tabla 10. Características de la vivienda de infectados por helmintos **¡Error! Marcador no definido.**
Tabla 11. Leishmaniasis v/s visita área de foresta..... **¡Error! Marcador no definido.**

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Endemicidad global de la leishmaniasis cutánea 4
Figura 2: Tasa de Incidencia de Leishmaniasis 5
Figura 3: Tasa de Incidencia de Leishmaniasis 6
Figura 4: Leishmania sp. Promastigotes en cultivo WHO/TDR/Summers 8
Figura 5: Leishmania sp. Amastigotes en macrófago.CDC/NCID/DPD. 8
Figura 6: Representación de Leishmania en forma promastigote y amastigote 10
Figura 7: Leishmania spp. Promastigote. CDC/ Dr. Mae Melvin. 12
Figura 8: Lutzomyia longipalpis. WHO/TDR/Stammers 12
Figura 9: Mecanismos de respuesta inmune a Leishmania spp. El papel del complemento, la respuesta inflamatoria local y los macrófagos como células presentadoras de antígeno en la resolución de la infección o el desarrollo de la enfermedad 15
Figura 10: Fotos de pacientes incluidos en la investigación con lesiones ulcerosas y diagnostico positivo para Leishmaniasis. 17
Figura 11: Perfiles epidemiológicos Fuente de las enfermedades desatendidas y otras infecciones relacionadas con la pobreza en América Latina y el Caribe 21
Figura 12: Gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides* 27
Figura 13: Huevos fértiles de *Ascaris lumbricoides* 27
Figura 14: Gusanos adultos de *Trichuris trichiura* 29
Figura 15: Huevos de *Trichuris trichiura* 29
Figura 16: Gusanos adultos de *Uncinaria sp.* 32
Figura 17: Huevo fértil de *Uncinaria sp.* 32
Figura 18: Gusano adulto de *Enterobius vermicularis* 34

Figura 19: Huevos de *Enterobius vermicularis* 35
Figura 20: Larva rhabditiforme de *Strongyloides stercoralis* 37

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: CUESTIONARIO (HELMINTOS-LEISHMANIASIS) 72
Anexo 2: TÉCNICAS DE DIAGNOSTICO PARA LA LEISHMANIASIS CUTANEA 73
Anexo 3: TÉCNICAS DE DIAGNOSTICO PARA HELMINTOS 75
Anexo 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....80

ABREVIATURAS

ATP	Adenosin trifosfato
CDC	Centros para el control la prevención de enfermedades
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GTP	Guanosin trifosfato
IC	Índice de Confianza
IFN-g	Interferón gamma
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IQR	Rango intercuartílico
INE	Instituto Nacional de Estadística
LC	Leishmaniasis Cutánea
LCL	Leishmaniasis cutánea localizada
L sup	Limite Superior
L inf	Límite Inferior
LPG	Lipofosfoglucano
Max	Máximo
Min	Mínimo
msnm	Metros Sobre el Nivel del Mar
MHC II	Complejo mayor de histocompatibilidad II

NBI	Necesidades Básicas Insatisfechas
NTDs	Enfermedades Tropicales Descuidadas
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Odds ratio
Sbv	Sales de antimonio pentavalente
SEDES	Servicio Departamental de Salud
TEC	Traumatismo Encéfalo Craneano
Th	Células T colaboradoras
TNF-a	Factor de Necrosis Tumoral
X2	Chi Cuadrado

1. INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, aproximadamente 1500 millones de personas, casi el 24% de la población mundial, está infectada por helmintos transmitidos por el suelo. La mayor parte ampliamente distribuidas por las zonas tropicales y subtropicales, especialmente en el África subsahariana, América, China y Asia oriental. Son transmitidas por los huevos de los parásitos eliminados con las heces fecales de las personas infestadas, los que a su vez contaminan el suelo en zonas donde el saneamiento es deficiente. Las principales especies de helmintos transmitidos por el suelo que infectan al hombre son la ascáride (*Ascaris lumbricoides*), el tricocéfalo (*Trichuris trichiura*) y el anquilostoma *(Necator americanus*) y (*Ancylostoma duodenale*)[1]. Esta enfermedad afecta principalmente a las poblaciones de bajos ingresos, produciendo enfermedades crónicas, problemas de aprendizaje, la reducción de productividad y capacidad de generación de ingresos en la edad adulta. Organización Mundial de la Salud llama a estas infecciones un problema generalizado de salud pública. De hecho, algunos expertos han llamado a los parásitos intestinales "las infecciones más comunes entre los pobres de las Américas".

La prevalencia de la infección por geohelmintos en Bolivia es estimado en torno al 35%[2]. Sin embargo, la geográfica distribución y carga de las infecciones por helmintos transmitidos por el suelo no está bien documentado. Esta distribución coincide estrechamente con las áreas donde la leishmaniasis es endémica.

Los helmintos poseen la habilidad de manipular (modular) la respuesta inmune del huésped, provocando un efecto antiinflamatorio en el huésped, asegurando de esta manera su permanencia, evitando ser eliminados o expulsados del hospedero[3].

Hay evidencia de que una respuesta inmune Th1 exacerbado con alta producción de IFN-γ y TNF-α, así como una falta de respuesta reguladora, se asocia con el desarrollo de lesiones en la leishmaniasis cutánea y la leishmaniasis mucosa [4]. Esto ha permitido

determinar, que la respuesta mediada por anticuerpos (respuesta inmune humoral) no confiere protección y puede exacerbar la infección[5].

Los estudios de pacientes con infecciones concurrentes de *L. braziliensis* y una infección por helmintos han demostrado que estos pacientes tienden a presentarse con úlceras más pequeñas que los pacientes sin infecciones por helmintos. Sin embargo, el tiempo para la lesión de cicatrizar fue aproximadamente el doble en pacientes co-infectados[6].

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 [7]. Las infecciones de protozoos del genero *Leishmania* presentan un serio problema de salud, con 12 millones de casos a nivel mundial [8]. Existen 350 millones de personas expuestas al riesgo de infección [9].

Los últimos datos son de 2010 y se diagnosticaron 1.810 casos, la mayoría en el norte paceño. La incidencia es 17,36 por 100.000 habitantes[10]. El área endémica de la leishmaniasis en Bolivia se extiende por más del 70% del territorio [11]. Actualmente, siete de los nueve departamentos administrativos del país son endémicas de Leishmaniasis Tegumentaria Americana excepto Oruro y Potosí [12]. Esta enfermedad está presente en comunidades rurales de la amazonia de Pando, con una mayor incidencia en los municipios de Filadelfia, Puerto Rico, Nueva Esperanza, Bolpebra y Santos mercado.

Si el entorno geográfico y las condiciones socioeconómicas son favorables para que ambas parasitosis sean endémicas, entonces pretenderemos demostrar esta asociación. Además, a nivel mundial, pocos estudios sobre la coinfección entre Leishmaniasis y helmintos intestinales fueron realizados hasta la fecha.

2. JUSTIFICACIÓN

La compleja situación de los helmintos y su relación con las condiciones socioeconómicas de la población, que además su distribución coincide con las áreas en las que la leishmaniasis son endémicas, esto nos plantea, conocer su relación entre ambas parasitosis (coinfección).

Estudios anteriores demuestran que los helmintos influyen tanto en el resultado clínico y la respuesta inmune de los pacientes con CL. Estos resultados pueden tener implicaciones clínicas para la atención de pacientes con CL causadas por *Leishmania braziliensis*, porque la detección y el tratamiento de helmintos pueden mejorar la respuesta al tratamiento y, posiblemente, reducir la riesgo de progresión a enfermedad de las mucosas [5].

El problema radica en que se trata de dos enfermedades que producen altos índices de morbilidad por el contacto con tierra, agua y alimentos contaminados con heces, así como las migraciones a estas regiones amazónicas, especialmente en la época de safra, además de ser lugares endémicos por la exposición a vectores. Este problema, aumenta cuando los costos del tratamiento para la LC son altos y prolongados y más aun cuando existe aparente resistencia a los antimoniales por causas no bien definidas.

De ahí la importancia de estudiar este problema, ya que por medio de esta investigación pretendemos contribuir con la determinación de los helmintos y su frecuencia en pacientes con *leishmaniasis* en áreas donde los dos tipos de parásitos co-existan habitualmente, con el propósito de buscar asociación entre estas infecciones y aportar con este conocimiento.

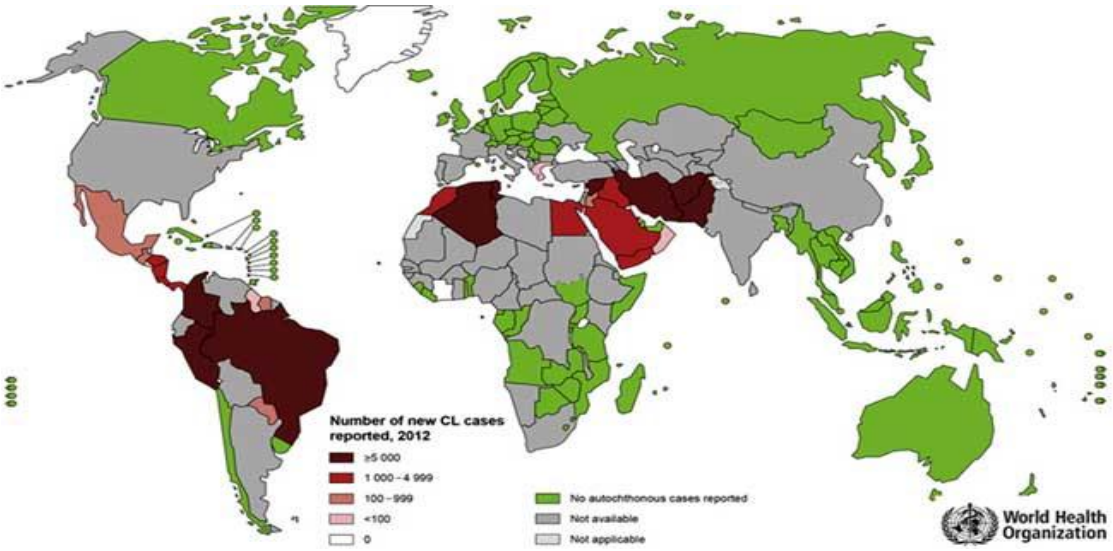
3. MARCO TEÓRICO

3.1. Leishmaniasis

3.1.1. Generalidades

La leishmaniosis es una enfermedad causada por un protozoo intracelular obligado que se transmite mediante un vector y se caracteriza por una gran diversidad y complejidad. La leishmaniosis es endémica de áreas tropicales, subtropicales y del sur de Europa, en zonas que van desde los bosques americanos hasta desiertos en el oeste asiático y desde zonas rurales a zonas periurbanas.[13] Esta parasitosis se contempla dentro del grupo de enfermedades tropicales descuidadas y olvidadas (NTDs - por las siglas en inglés). Es prevalente en 98 países, 3 territorios y 5 continentes. Se estiman unos 1.3 millones de casos nuevos al año, aunque en realidad solamente se reporta la mitad. Unos 300 000 casos corresponden a la forma visceral (90% en Bangladesh, Brasil, Etiopía, India, Nepal, Sudán del Sur y Sudán) y 1 millón a la forma cutánea (principalmente en Afganistán, Algeria, Brasil, Colombia, Irán, Pakistán, Perú, Arabia Saudita, Siria y Túnez) o a la mucocutánea (sobre todo en Brasil, Perú y Bolivia).[14]

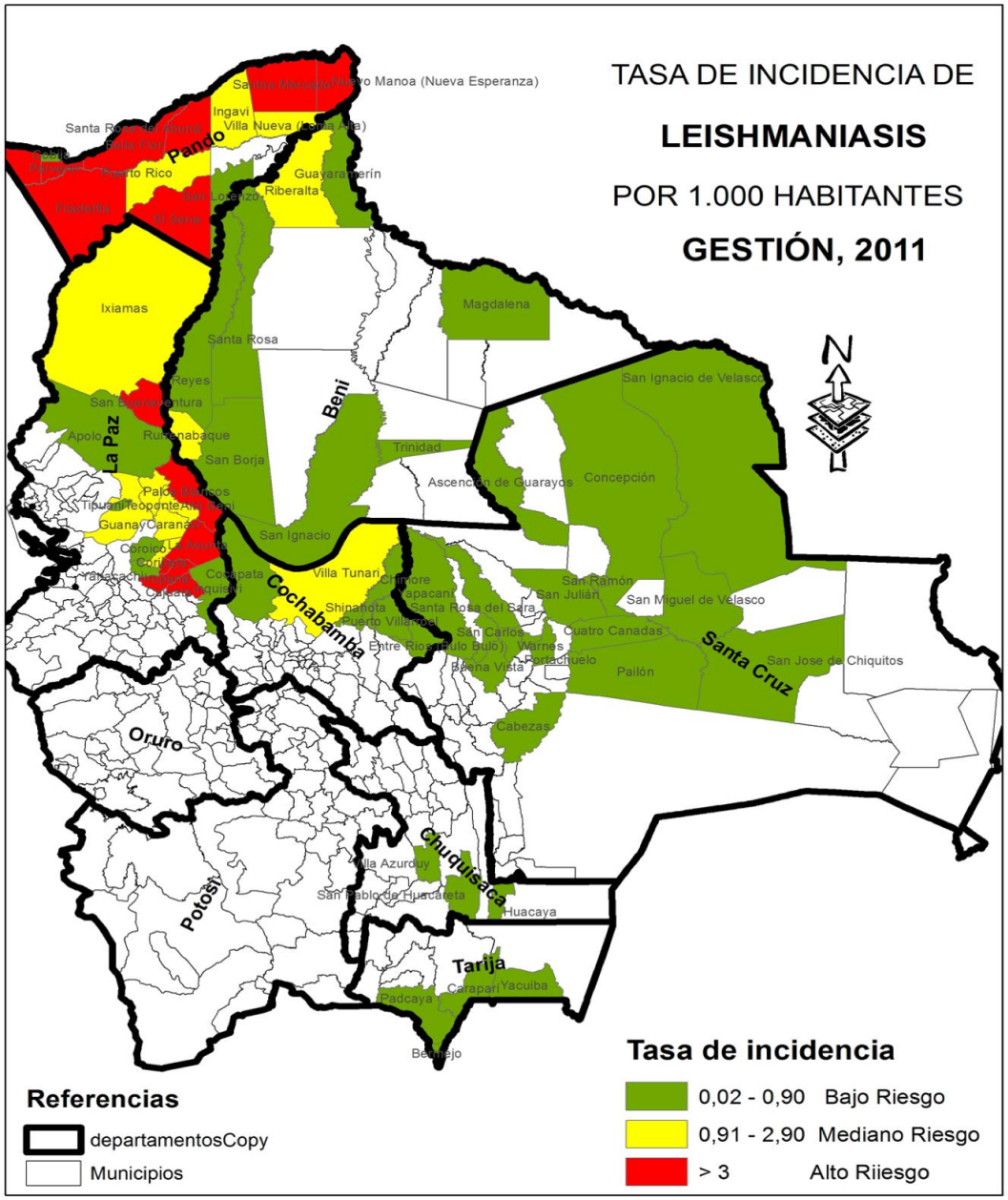
Figura 1: Endemicidad global de la leishmaniasis cutánea



Fuente: World Health Organization Map Production: Control of neglected Tropical Diseases (NTD). WHO. 2012.

En Bolivia la leishmaniasis es endémica en seis de los nueve departamentos. En la actualidad, la leishmaniasis muestra un patrón creciente en las tierras bajas tropicales y subtropicales que son aptas para la agricultura y la ganadería y otros emprendimientos[15].

Figura 2: Tasa de Incidencia de Leishmaniasis

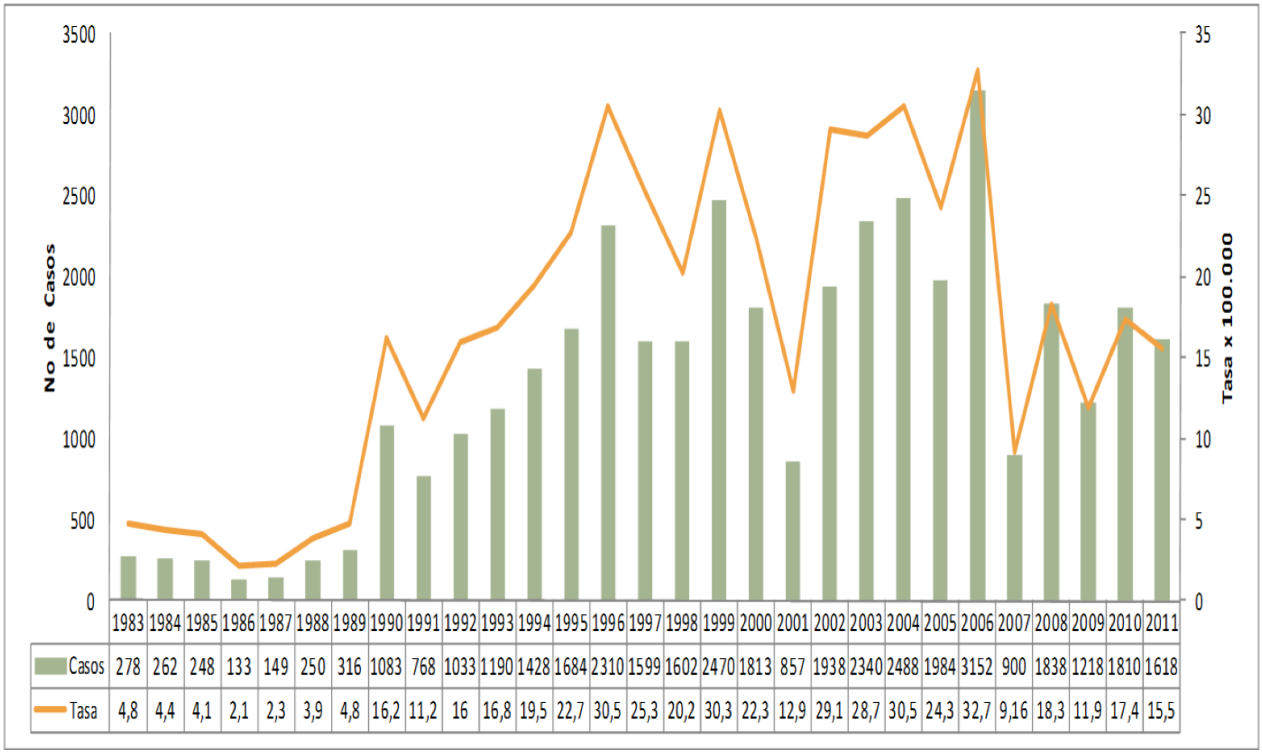


Fuente: Programa Nacional de Leishmaniasis, 2011

En el análisis de los Municipios con más alta transmisión hay un claro predominio del departamento de Pando con 10 municipios, el departamento de La Paz tiene 9 Municipios y uno del Beni. En algunos de estos municipios (Pando, Beni) no se tiene una información adecuada, teniéndose solo referencia de nuevos asentamientos humanos, en zonas geográficas tropicales vírgenes con características bio ecológicas adecuadas, donde se desarrolla el ciclo biológico del parásito [16].

En los últimos 24 años (1983-2007), se registraron en el país 34.528 casos sospechosos de leishmaniasis tegumentaria americana, menos de 10 casos de *leishmaniasis visceral* y 4 casos de *leishmaniasis cutáneo difusa*. La tendencia secular de las leishmaniasis está en aumento de 278 casos el año 1983 a 3.153 casos el año 2007 (tasa por 100.000 habitantes de 4.8 el año 1983, que pasa a 16,8 el año 1993 y alcanza 32,7 el año 2007).

Figura 3: Tasa de Incidencia de Leishmaniasis



	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Casos	278	262	248	133	149	250	316	1083	768	1033	1190	1428	1684	2310	1599	1602	2470	1813	857	1938	2340	2488	1984	3152	900	1838	1218	1810	1618
Tasa	4,8	4,4	4,1	2,1	2,3	3,9	4,8	16,2	11,2	16	16,8	19,5	22,7	30,5	25,3	20,2	30,3	22,3	12,9	29,1	28,7	30,5	24,3	32,7	9,16	18,3	11,9	17,4	15,5

Fuente: Programa Nacional de Leishmaniasis, 2011.

3.1.2. Agente Causal

Cunningham, en 1885 identifica a los parásitos como causantes de la enfermedad y Borowsky en 1898 distingue núcleo y kinetoplasto dentro de los amastigotes. En 1903, Leishman y Donovan, en la India, describen el protozoario causante del kala - azar, Wright también en el mismo año, lo describe a partir de una úlcera en un niño armenio y Ross establece el género *Leishmania*. El agente etiológico es un protozoario dimórfico. La forma promastigote; es flagelada, alargada y extracelular, se desarrolla en el tracto digestivo del vector invertebrado. Sus medidas varían dependiendo de la etapa en que se encuentre durante la división; de 10-20 x 1.5-3 µm, el flagelo es más largo que el cuerpo. La forma de amastigote, es redondeada u ovalada, se desarrolla en el fagolisosoma de los macrófagos y prolifera a pesar de la presencia de enzimas lisosomales del hospedero vertebrado, sus medidas son entre 2,5 x 1,5 y 6,8 x 4,5 µm dependiendo del tipo de células parasitada [17].

En América las leishmaniasis cutánea localizada son causadas por múltiples especies de los subgéneros *Leishmania* y *Viannia*: *L. mexicana, L. braziliensis, L. panamensis, L. guyanensis*, y *L. peruviana*. La enfermedad mucocutánea (también conocida como espundia, uta), se asocia con mayor frecuencia a *L. braziliensis* y *L. panamensis*, aunque otras especies pueden estar involucradas. *L. infantum* (sín. chagasi), da lugar a la enfermedad visceral.

Estudios epidemiológicos previos basados en la electroforesis de enzimas y la identificación molecular de parásitos han descrito un complejo de distribución de las diferentes especies de Leishmania entre la zona endémica del departamento de La Paz: *Leishmania (Viannia) braziliensis* [18,19]. *Leishmania (Leishmania) chagasi* [18,19]. *Leishmania (Leishmania) amazonensis* [20] y *Leishmania (Viannia) lainsoni* [20,21]. Por lo tanto, genotipificación y análisis de la variabilidad genética del parásito se esencial para identificar las especies y las variantes intra-especies, para aclarar muchos aspectos de estas infecciones, tales como su epidemiología y su relación con las formas clínicas [22].

3.1.3. Morfologia

Figura 4: Leishmania sp. Promastigotes en cultivo WHO/TDR/Summers

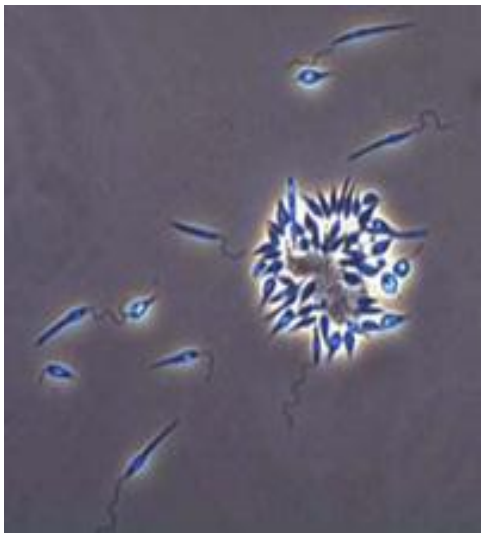
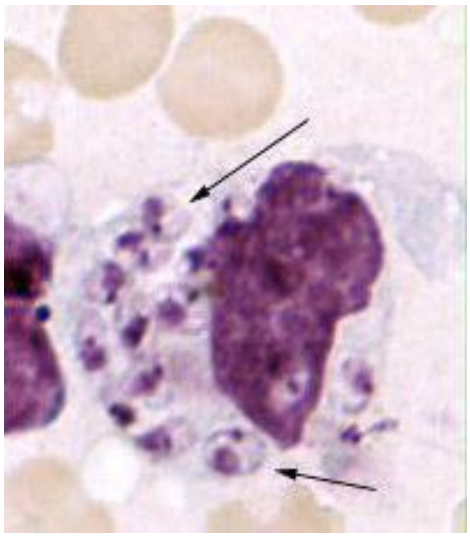


Figura 5: Leishmania sp. Amastigotes en macrófago.CDC/NCID/DPD.



Leishmania es un protozoo intracelular obligado dimórfico; en los hospederos mamíferos se localiza en macrófagos y células dendríticas (células de Langerhans en la piel). El promastigote(metacíclico), la forma infectante, elongado, extracelular, se desarrolla y multiplica en el tracto digestivo de los insectos transmisores, pertenecientes al género Lutzomyia en América y Phlebotomus en el Viejo Mundo. Mide 10 - 20 µm, sin contar la longitud de un único flagelo, cuyo tamaño oscila entre 15 - 25 µm; presenta un gran núcleo central, ribosomas, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, vesículas y una mitocondria. El cinetoplasto aparece como una banda granular electrodensa dentro de la extensión de la mitocondria, localizado a 1 - 2 µm del extremo anterior del parásito, de donde emerge el flagelo. El axonema que se origina en el cuerpo basal está contenido dentro del bolsillo flagelar. El amastigote, la forma replicativa, redondo u oval, intracelular, reside y se multiplica en fagolisosomas dentro de fagocitos mononucleares de los hospederos, aunque se ha documentado la presencia de amastigotes en neutrófilos y fibroblastos en lesiones de piel[23]. Mide 2 - 4 µm; con tinción giemsa se aprecian un gran núcleo y un cinetoplasto pequeño, ambos de color púrpura,

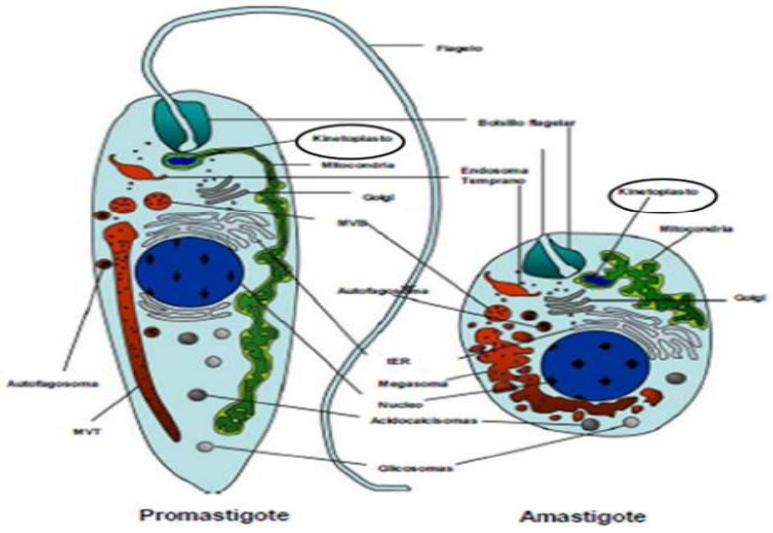
y un filamento delgado que une cinetoplasto y cuerpo basal, éste último apenas un punto visible. El cinetoplasto es una subestructura de la mitocondria, con DNA único y se encuentra asociado estrechamente al bolsillo flagelar y al cuerpo basal del flagelo. La presencia del cinetoplasto da el nombre al grupo de protozoos incluidos en el orden Kinetoplastida.

3.1.4. Ciclo biológico de la Leishmania

El ciclo empieza cuando el vector toma sangre 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. La localización del parasito en el intestino varía de acuerdo a cada especie de leishmania. Después de la replicación en el intestino, los promastigotes migran al esófago y la faringe [24]. En el tubo digestivo del vector hembra, 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. Cuando el vector pica a un huésped, le inocula entre 10 y 100 promastigotes presentes en la proboscis y que penetra en la dermis.

El parasito en el hospedador vertebrado, es fagocitado por el macrófago que lo engloba en una vacuola parasitófora para tratar de eliminarlo mediante metabolitos, entre los que destacan el oxido nítrico y la liberación de hidrolasas lisosomales que son vertidas en el espacio intravacuolar [25]. Las células infectadas se rompen finalmente y los amastigotes se diseminan, de acuerdo a factores del parásito y del hospedero, entre otros, hacia diferentes tejidos.

Figura 6: Representación de Leishmania en forma promastigote y amastigote



Fuente: Mc.Conville et al.2002

3.1.5. Clasificación del parasito

La clasificación del género *Leishmania*, establecido por Ross en 1903, estas diferentes clasificaciones siguen el sistema de Linneo basados en características biogeográficas y clínicas hasta 1961, luego posteriormente, se van añadiendo aspectos de comportamiento del parásito en vectores, cultivos y animales de experimentación.

3.1.6. Posición taxonómica del agente etiológico de la leishmaniosis

Reino: ***Protista*** Haeckel, 1866

Sub-reino: ***Protozoa*** Goldfuss, 1817

Filo: ***Trypanosomatina*** Kent, 1880

Sub-fi lo: ***Sarcomastigophora*** Honigberg & Balamuth, 1963

Clase: ***Mastigophora*** Deising, 1866

Orden: ***Zoomastigophorea*** Calkins, 1909

Sub-orden: ***Kinetoplastida*** Honigberg, 1963, *emend.* Vickerman, 1976

Familia: ***Trypanosomatidae*** Dofein, 1901, *emend.* Grobben 1905

Género: ***Leishmania*** Ross, 1903

Tabla 1: Especies de *Leishmania* spp reconocidas en Latino América

Subgénero *Leishmania*	Saf´janova	1982
Leishmania (Leishmania) chagasi	Cunha & Chagas	1937 *
L. (L.) enrietti	Muñiz & Medina	1948
L. (L.) Mexicana	Biagi	1953, Garnham, 1962 *
L. (L.) pifanoi	Medina & Romero	1959, Medina & Romero 1962*
L. (L.) hertigi	Herrer	1971
L. (L.) amazonensis	Lainson & Shaw	1972 *
L. (L.) deanei	Lainson & Shaw	1977
L. (L.) aristidesi	Lainson & Shaw	1979
L. (L.) garnhami	Scorza y col.	1979 *
L. (L.) venezuelensis	Bonfante-Garrido	1980 *
L. (L.) forattinii	Yoshida y col.	1993
Subgénero *Viannia*	Lainson & Shaw	1987
Leishmania (Viannia) braziliensis	Vianna	1911, Matta 1916 *
L. (V.) peruviana	Velez	1913 *
L. (V.) guyanensis	Floch	1954 *
L. (V.) panamensis	Lainson & Shaw	1972 *
L. (V.) lainsoni	Silveira y col.	1987 *
L. (V.) shawi	Lainson y col.	1989 *
L. (V.) naiffi	Lainson & Shaw	1989 *
L. (V.) colombiensis	Kreutzer y col.	1991
L. (V.) equatorensis	Grimaldi y col.	1992

Fuente: Lainson *et al.* 1994 y Lainson, 1997

3.1.7. Vector de transmisión

La forma infectante, el promastigote metacíclico, es inoculado a través de la picadura de dípteros del género Lutzomyia, en América, y constituye el principal mecanismo de transmisión. Estos insectos pueden adquirir la infección de humanos y reservorios tales como roedores, cánidos y primates.

Figura 7: Leishmania spp. Promastigote. CDC/ Dr. Mae Melvin.

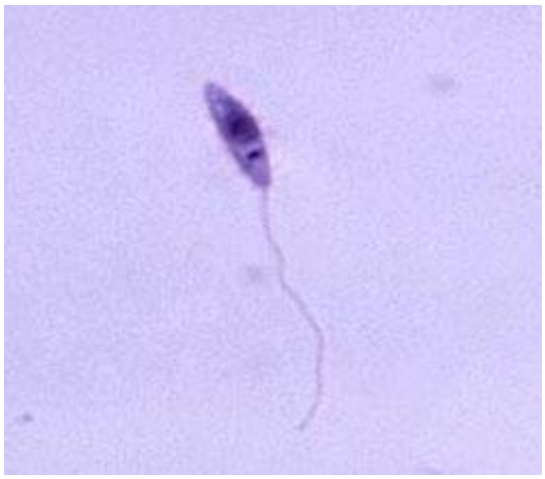


Figura 8: Lutzomyia longipalpis. WHO/TDR/Stammers

Los flebotóminos transmisores son pequeños, miden 1.5 - 2.5 mm y están cubiertos de pelos. Se cree que un 10% de las 600 especies conocidas está involucrado en la transmisión de la leishmaniosis humana. La hembra requiere de sangre para la maduración de los huevos, en tanto que los machos se alimentan de jugos de frutas. Sustancias presentes en la saliva, como la maxaladina, se han relacionado en parte con el tropismo de los aislados de Leishmania.

3.1.8. Reservorio

Existe una gran variedad de animales silvestres y domésticos que son considerados 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[25]. La leishmaniasis puede ser zoonosis si el reservorio es animal o antroponosis si el reservorio es un humano, la mayoría corresponden al primer grupo por tanto las medidas de control difieren [26]. Para que un animal sea considerado reservorio debe cumplir ciertas condiciones como la longevidad y un gran número de individuos para asegurar la fuente de alimentación para el vector. Un reservorio secundario se considera a aquel que cumpla parcialmente dichas características, se

considera también que los reservorios principales son escasos mientras los secundarios son abundantes [26].

Por regla general existe un ciclo selvático mantenido entre un reservorio salvaje y los vectores del entorno. Después el ciclo se aproxima al ámbito periférico doméstico para, finalmente arraigarse entre los animales y vectores domésticos [26].

En las áreas andinas, se ha encontrado infectado de forma natural al perro doméstico (Canis familiaris), Didelphys albiventis y a una gran variedad de roedores, que incluye a la rata (Rattus rattus), entre otros. Se encontró en algunos estudios, que los parásitos aislados en infecciones humanas y en ratas pertenecían a la misma especie [26].

La Leishmaniasis en Bolivia se debería a las condiciones epidemiológicas favorables asociadas con la gran extensión de territorio nacional (70% valles y trópicos), reducción del espacio ecológico natural de la zoonosis, proyectos de desarrollo socio económico que obliga a la migración masiva creando asentamientos densos y dispersos con deficiencias estructurales y sanitarias, con una masa poblacional joven que se transforman en potenciales hospederos no inmunes, poblaciones con hábitos de crianza de animales (perro, aves, caballos, cerdos), que elevan la población de los vectores al proveer alimento sanguíneo en abundancia [27].

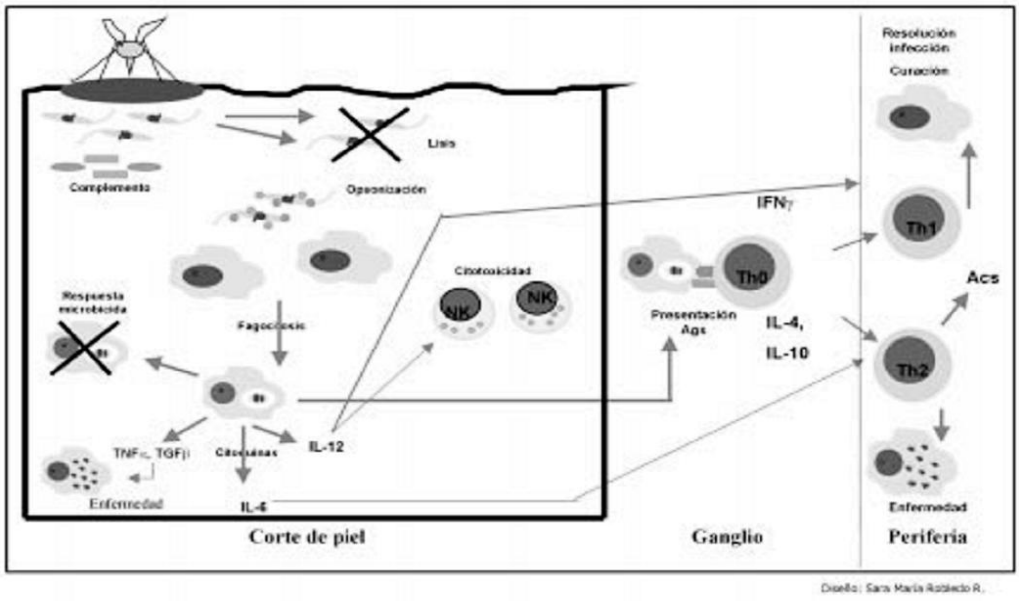
3.1.9. Patogenia

La inmunidad en la leishmaniasis depende de la manifestación clínica y la respuesta del hospedador. La inmunidad mediada por células tiene una influencia dominante en la determinación de la enfermedad [28]. El macrófago cubre un papel triple en la enfermedad: es una célula hospedera, célula presentadora de antígenos que activan las células T específicas, y célula efectora cuya eficacia leishmanicida depende de la activación por parte de las citocinas IFN-g y TNF-a[29].

Después de ser inoculado en el hospedador, Leishmania ingresa en el macrófago mediante fagocitosis mediada por receptores, y se ha demostrado que tanto glicoproteínas asociadas a membranas como lípidos de la superficie del parasito están implicados en la adhesión de éste a la membrana plasmática del macrófago. Se asume que para su supervivencia, el parasito depende de la interacción de las tres membranas concéntricas presentes: la membrana plasmática del macrófago, la membrana de la vacuola parasitófora (fagolisosoma) y su membrana plasmática[30]. Las Leishmanias poseen estrategias complejas para atacar, infectar y sobrevivir dentro de los macrófagos. Algunas cepas pueden resistir la acción microbicida de los macrófagos activados y la caída de la respuesta inmunoprotectora del hospedador[31]. Las lesiones que curan espontáneamente están asociadas con una respuesta positiva de las células T antígeno específicas; las formas viscerales y cutáneas difusas, con una respuesta débil o ausente, y la forma muco cutánea, con una hiperrespuesta de las células T [32]. Los promastigotes también poseen un glicocalix que permite resistir la lisis por la actividad de las proteínas del complemento, esta resistencia es debida en parte a las moléculas de lipofosfoglicano (LPG) y metaloproteasa dependiente del zinc gp63 que se expresan en grandes cantidades en las membranas de los promastigotes.

Sin embargo, la Leishmania se diferencian y se transforman en amastigotes que resisten a la agresión y se multiplican dentro de estas vacuolas hasta que los macrófagos infectados no pueden contener más parásitos y las células mueren liberando amastigotes que infectarán otras células [25]. Los parásitos destruidos por los macrófagos liberan antígenos que son expresados en la membrana de los macrófagos y son presentados a los linfocitos T CD4+ Leishmania específicos. La actividad leishmanicida se debe al incremento de la capacidad de los macrófagos de producir oxígeno tóxico y radicales de nitrógeno en respuesta al interferón gamma (IFN- g) [25]. Los macrófagos tienen una función esencial en el sistema inmune, como reguladores de la homeostasis y como células efectoras en infección.

Figura 9: Mecanismos de respuesta inmune a Leishmania spp. El papel del complemento, la respuesta inflamatoria local y los macrófagos como células presentadoras de antígeno en la resolución de la infección o el desarrollo de la enfermedad



Fuente: (Agudelo, 2000).

La mayoría de las funciones de los macrófagos, incluyendo la destrucción de parásitos intracelulares y de células malignas in vitro, están incrementadas por la activación de citoquinas. La respuesta específica de células T es la que se asocia con el control de la infección y la resolución de las lesiones [33].

Los análisis del perfil de citoquinas sugieren que la respuesta inmune del hospedador 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- g y en la mucocutánea y la cutánea difusa, la IL-4 e IL-10 se reportan en concentraciones mayores [25].

El mecanismo de defensa dado por el sistema inmune frente a Leishmania es la activación de los macrófagos con IFN-g derivado de las células T CD4+. La ausencia de IFN-g se asocia con el desarrollo de leishmaniasis visceral y leishmaniasis cutánea difusa [25].

En leishmaniasis cutánea americana, los linfocitos T producen IFN-g en respuesta a antígenos parasitarios y activan a los macrófagos para destruir al patógeno. 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 [34].

3.1.10. Leishmaniasis Cutánea

La leishmaniosis cutánea es la forma de la infección con mayor distribución a nivel mundial. Un tercio de los casos ocurre en cada una de las siguientes regiones epidemiológicas: Las Américas, el Mediterráneo, y en Asia, desde el Medio Este hasta Asia Central. Los diez países que reportan la mayor cantidad de casos son: Afganistán, Algeria, Colombia, Brasil, Iran, Siria, Etiopía, Sudán del norte, Costa Rica and Perú, con un estimado del 70- 75% global. La leishmaniasis cutánea presenta un espectro clínico determinado por características clínicas, histopatológicas e inmunológicas [35]. Generalmente afecta áreas del cuerpo expuestas a las picaduras de los mosquitos, incluyendo la cara, el cuello y las extremidades. Se puede hablar de un periodo de incubación de 2 a 3 semanas después de la picadura del insecto vector [25]. Aparece una pápula, la cual crece hasta convertirse en un nódulo o una placa que evoluciona hacia una úlcera, con bordes infiltrados. En caso de existir infección bacteriana sobreagregada esta úlcera se torna dolorosa pudiendo simular muchas enfermedades dermatológicas [35]. Los síntomas pueden durar meses hasta su curación espontánea, tras la cual, los pacientes adquieren una alta inmunidad [36]. Las lesiones causadas por Leishmania (L.) mexicana tienden a ser pequeñas y menos crónicas que las causadas por Leishmania (V.) brasiliensis que se presenta en formas ulcerosas.

En Bolivia la mayoría de los casos de leishmaniasis tienen una sola lesión de piel (71,9%) y más de dos (18,9%). La ubicación principal los miembros inferiores (141 lesiones = 524%), con menos frecuencia en las extremidades superiores (64 = 23,8%) en el tronco (57 = 21,2%) o. en la cabeza (7 = 56%) [37].

Figura 10: Fotos de pacientes incluidos en la investigación con lesiones ulcerosas y diagnostico positivo para Leishmaniasis.

3.1.11. Respuesta inmunológica

Los macrófagos juegan un papel muy importante en la defensa del hospedador contra la invasión de una amplia variedad de agentes patógenos, que incluyen bacterias, virus, hongos y protozoos. Se trasladan hacia ellos guiados por un gradiente de moléculas quimiotácticas que secretan los microorganismos. Después de la fagocitosis, vía por la que leishmania entra en el macrófago, está mediada por receptores y se ha demostrado que tanto glicoproteínas asociadas a membrana con lípidos de la superficie del parasito están implicados en la adhesión de este a la membrana plasmática del macrófago [38].

Los amastigotes son más resistentes que los promastigotes a los mecanismos antimicrobianos inducidos por citoquinas dependientes del oxígeno, lo que refleja una adaptación al crecimiento intracelular [39]. Las citoquinas de mayor importancia son IFN-γ, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12,TNFα, TNFβ, IFNα, IFNβ, PDGF, TGF-β, GM-CSF, M-CSF, y el inhibidor de IL-1 [40]. IL-4 e IL-10 son producidas por las células Th2, y contribuyen a la progresión de la infección, favoreciendo el desarrollo de esta sub población celular. Además, pueden actuar directamente sobre el macrófago impidiendo su activación [41].

La IL-10 en el macrófago da lugar a una disminución de la expresión del Complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II, por sus siglas en inglés), reduce la endocitosis e inhibe la producción de las citoquinas proinflamatorias y la generación de oxido nítrico. Datos recientes sugieren también que la ausencia de IL-4 puede evitar la respuesta [42]. Las células T citotóxicas producen IFN-γ y TNF-α [43,] importantes en la activación de los macrófagos para la destrucción de Leishmania. [44]

3.1.12. Tratamiento

El tratamiento de primera línea para tratar la leishmaniasis son las sales de antimonio pentavalente (Sbv) que se presentan como stibogluconato de sodio (Pentostanª) y antimoniato de meglumine (Glucantime®). El primero contiene 100 mg Sb/ml y el segundo 85 mg Sb/ml. El mecanismo de acción del fármaco se basa en la inhibición de la glicolisis y la beta-oxidación de ácidos grasos en el metabolismo del parásito, provocando una disminución en la generación de ATP y GTP. [45]

No existe ningún tratamiento óptimo. Los antimoniales pentavalentes, parenterales o intralesionales, han sido durante décadas el único tratamiento disponible, pero en los últimos años han aparecido nuevas alternativas: amfotericina B, pentamidina, miltefosina y termoterapia.[46]

Los **antimoniales pentavalentes** – estibogluconato sódico (Pentostam®) y antimoniato de meglumina (Glucantime®) – pueden tener efectos adversos graves, aunque habitualmente éstos son reversibles (dolor musculoesquelético, fracaso renal, toxicidad hepática y cardíaca) cuando se administran por vía parenteral. Para intentar disminuirlos se han propuesto pautas de tratamiento más cortas (10 días) en casos sin riesgo de diseminación mucosa[47]. En los últimos años han aumentado los casos de fracaso terapéutico por resistencia parasitaria a los fármacos[48.], o por inmunosupresión del paciente. [49]

La administración intralesional de antimoniales pentavalentes puede ser muy efectiva y tiene muchas ventajas: se alcanza una alta concentración del fármaco en el lugar de la infección y se reducen la toxicidad sistémica y los costes derivados del tratamiento. Es el tratamiento de elección de la leishmaniasis cutánea localizada en nuestro medio, pero debe ser realizado por personal con experiencia. [50]

La **pentamidina** se asocia frecuentemente con efectos secundarios (náuseas, anorexia, mareo, prurito, hipotensión, necrosis en el lugar de punción, alteraciones hematológicas y electrolíticas), principalmente cuando se administran dosis elevadas. Por este motivo se reserva para casos refractarios o cuando no hay otros tratamientos disponibles. Al igual que ocurre con los antimoniales, están aumentando los casos resistentes.[51]

La **paromomicina** tópica (Leshcutan®) no está disponible en España ni en Estados Unidos y debe reservarse para los casos sin riesgo de afectación mucosa.[52]

La **miltefosina** sólo ha sido ensayada en pacientes de más de 12 años y demuestra una efectividad variable según la especie de *Leishmania*. Sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, mareo, dolor de cabeza y aumento de creatinina. Su principal ventaja es la administración oral.[53]

Los **azoles** orales (fluconazol, itraconazol) son una alternativa en lesiones complejas o con potencial de afectación mucosa. Se toleran muy bien pero sólo son efectivos frente a algunas especies.[54]

La **amfotericina B** deoxicolato es activa frente a *Leishmania*, pero los efectos adversos son frecuentes (hiperpirexia, malestar general, hipotensión, tromboflebitis, daño renal, hipopotasemia, anemia y hepatitis). Las formulaciones lipídicas de amfotericina B son mucho menos tóxicas. Su coste ha limitado su uso en leishmaniasis cutánea. Existen pocos estudios, pero parece que podrían ser útiles tanto por vía tópica como por vía parenteral con escasos efectos secundarios[55-56].

Otros posibles tratamientos que se han empleado son el imiquimod tópico (habitualmente en asociación con otros tratamientos), la termoterapia y la crioterapia[58-59]. No se recomienda la escisión quirúrgica por el alto riesgo de recaída local y desfiguración, con la excepción de la biopsia-extirpación de lesiones pequeñas que no hayan podido diagnosticarse con el frotis[57].

La terapia clásica contra leishmaniasis presenta tres dificultades: 1. Escasez y alto costo de las drogas. 2. Elevada toxicidad y 3. Grandes diferencias en la respuesta individual. Además depende de la especie de parásito y sobre todo del estado inmunológico del hospedador [58].

3.2. Helmintos

3.2.1. Generalidades

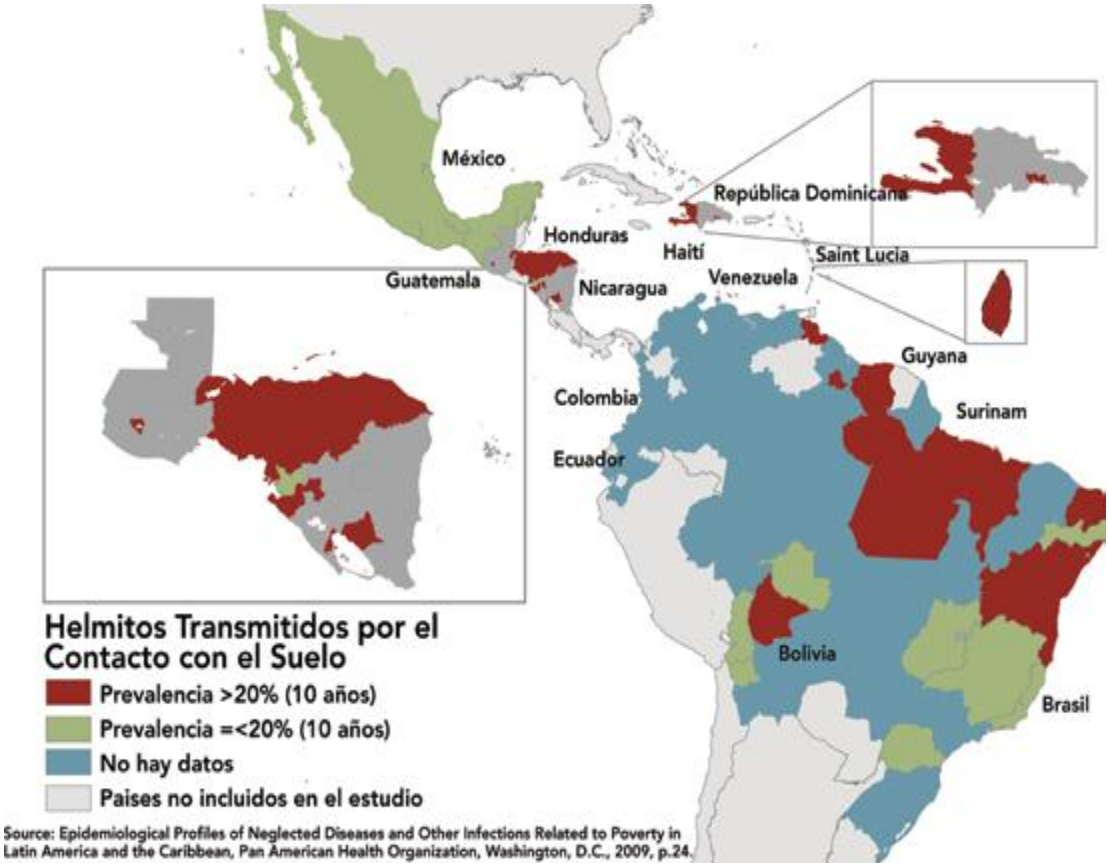
Los helmintos transmitidos por el suelo el áscaris (*Ascaris lumbricoides*), el tricocéfalo (*Trichuris trichiura*), la uncinaria (*Necator americanus* y el *Ancylostoma duodenale*) – figuran entre las causas más frecuentes de infestación en los países en desarrollo. La OMS calcula que más de 270 millones de niños en edad preescolar y más de 600 millones de niños en edad escolar viven en zonas con tasas de transmisión altas de estos parásitos y precisan intervenciones de prevención y tratamiento [59]. Estimados recientes evidencian que alrededor de 1 221 millones de personas se encuentran infectadas por *A. lumbricoides*, 795 millones por *T. trichiura* y 740 millones por parásitos hematófagos (*A. duodenale* y *N. americanus*), lo que da una idea de la magnitud del problema [60].

Las tres especies de parásitos intestinales afectan principalmente a las comunidades con agua no apta para el consumo humano, saneamiento inadecuado y acceso limitado a atención médica básica, así que los pobres son los más afectados por la infección. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que corresponde al

umbral en que la Organización Mundial de la Salud llama a estas infecciones un problema generalizado de salud pública.

En toda América Latina y el Caribe, millones de personas están padeciendo hoy los efectos de los parásitos intestinales, conocidos por los científicos como helmintos transmitidos por el contacto con el suelo. Se estima que hay muchos más casos de infecciones por parásitos intestinales que casos de VIH/ SIDA, tuberculosis y malaria juntos [61].

Figura 11: Perfiles epidemiológicos Fuente de las enfermedades desatendidas y otras infecciones relacionadas con la pobreza en América Latina y el Caribe



Fuente: PAO. Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC 2009, p 24

Los parásitos intestinales ejercen un impacto perjudicial en todos los países de las Américas, especialmente entre los pobres, quienes corren el mayor riesgo.

Estas enfermedades consideradas como endemias más prevalentes de Bolivia, reflejo de las deficientes condiciones económicas, de saneamiento y educativas. "Más del 65% de la población boliviana esta multi-parasitada y por lo menos una cuarta parte de estas personas tiene cargas parasitarias de moderada a intensas; los niños afectados se constituyen el sector más vulnerable y además padecen malnutrición y otras afecciones corrientes a su edad"; esta aseveración realizada en 1986 por Lagrava [62], muy poco ha cambiado hasta nuestros días; los porcentajes generales de prevalencia de infección intestinal por parásitos (protozoos y helmintos)

Los esfuerzos realizados por el sistema de salud boliviano en las últimas décadas (instalación de letrinas, tratamiento en poblaciones blanco, información sobre la transmisión y suministro de agua potable), han permitido la disminución significativa de la prevalencia en muchos sectores, particularmente citadinos, pero existen zonas en las que la prevalencia es similar a la que existía hace 50 años.

Existe aún, gran cantidad de viviendas rurales y sub urbanas carecen de servicios sanitarios, lo que obliga a sus habitantes a defecar en la tierra; la ausencia de agua y las características del trabajo rural de una población con insuficiente educación y la costumbre de no usar zapatos cerrados permite una común contaminación múltiple de parásitos. En Bolivia existen reportados aproximadamente 17 especies de parásitos potenciales productores de enfermedad intestinal en el humano; 5 corresponden a protozoos y 12 a helmintos.

3.2.2. Agente Causal

Los helmintos son seres multicelulares (metazoarios), cuyas células se agrupan entre si para formar órganos con determinadas funciones. Su nombre deriva de la palabra griega helmins, que significa gusano o verme y normalmente se aplicó a las especies parasitas intestinales, pero en un sentido más amplio se incluyen las especies parasitas y de vida libre que pertenecen a los phylum: Platyhelminthes y Aschelminthes [63].

3.2.2.1. Phylum Platyhelminthes

Está constituido por los trematodos y los cestodos, los platyhelminthes se caracterizan por su aspecto en forma de hoja o de cinta, planos dorsoventralmente [64].

a) Tremátodos

Generalmente son aplanados en sentido dorsoventral, algunas especies pueden ser en forma cilindroide alargada y otras, de contorno oval o alargadas en extremo posterior. La estructura más característica son los acetábulos (ventosa).

La boca está rodeada por una ventosa notable, esta se encuentra localizada en el extremo anterior del cuerpo [64].

El sistema digestivo típico tiene forma de "y" invertida, estos carecen de órganos respiratorios especiales, el sistema excretor se abre en la parte posterior del cuerpo del parásito, el sistema nervioso está compuesto por células ganglionares dispuestas en pares.

Los órganos reproductores son muy complejos a excepción de algunas especies, son gusanos hermafroditas. Del aparato masculino el órgano principal los testículos pueden ser dobles, únicos o múltiples dependiendo de la especie, el aparato reproductor femenino hay ovarios [63]. Casi todos los huevecillos de los trematodos están provistos de un opérculo, que es una estructura en forma de tapadera [61].

- ✓ **Ciclo de vida de los Tremátodos**

Por regla general los huevecillos están ya embrionados al momento de su puesta y cuando llegan al agua se efectúa la eclosión, para allí continuar con su desarrollo, pasando por diversos estadios [63].

Los huevos llegan al exterior directa o indirectamente con las heces, estos huevos están completos o casi completamente embrionados en el momento en que son descargados del cuerpo, estos huevos eclosionan poco después en el agua, liberando al miracidio (que es ovalado cubierto por epitelio ciliado) esta larva tiene que encontrar su huésped intermediario que es molusco [64].

La etapa larval de forma sacular, irregular, se forma después de haber penetrado el miracidio al caracol se llama esporociste que contiene un gran número de células germinales que dan origen a una segunda generación de esporociste o redias, cuyas etapa larvales poseen una faringe y un intestino rudimentario, y en ellas se forman grupos de células germinales que dan origen a otros organismos larvarios llamadas redias hijas o bien cercarías.

Las cercarias contienen un cuerpo elíptico con dos ventosas, ciego bifurcado y una cola larga para nadar [63].

Entre los tremátodos de mayor frecuencia en América, que parasitan al hombre se tienen las siguientes especies:

1- *Fasciola hepática*
2- *Paragonimus westermanni*
3- *Paragonimus mexicanus*
4- *Schistosoma haematobium*
5- *Schistosoma mansoni*
6- *Schistosoma japonicum.*

La mayoría de los trematodos tienen compromiso sistémico:

- Sangre y tejidos: Esquistosomosis
- Hígado: Fasciolosis, clonorquiosis y opistorquiosis
- Pulmón: Paragonimosis.

b) Cestodos

Los cestodos son helmintos hermafroditas, endoparásitos cuyo cuerpo casi siempre tiene aspecto de cinta, su tegumento es liso, carece de cavidad general y de tubo digestivo, siendo su alimentación por ósmosis, y lleva en uno de sus extremos, un aparato de fijación. Su tamaño oscila de unos pocos milímetros hasta varios metros de longitud [63].

El cuerpo del gusano está constituido por las siguientes partes:

- Escólex: Órgano de fijación. Situado en la extremidad anterior del cuerpo, por lo general es globuloso, y puede, según la especie, llevar cuatro ventosas (acetábulos) de contorno circular o dos botrios. A veces existe una parte retráctil, el róstelo a menudo armado con una o varias coronas de ganchos [63].
- Cuello: Región de crecimiento que está situado por debajo del escólex o cabeza.
- Estróbilo: Formado por un conjunto de proglótides.
- Proglótides inmaduras: Las que desarrollan a partir del extremo distal del cuello.
- Proglótides maduras: Son segmentos más grandes y cada uno tiene un juego completo de órganos genitales masculinos y femeninos.
- Proglótides grávidas: Son los segmentos más alejados del escólex, los órganos genitales se han atrofiado y se ha desarrollado el útero lleno de huevos.

Entre los cestodos más comunes que parasitan el humano podemos mencionar:

Taenia saginata, Taenia solium, Hymenolepis diminuta, Hymenolepis nana, y otros.
Los huevos pueden estar embrionados o no, cuando salen del hospedador y el huevo completamente embrionados contiene una oncósfera. La oncósfera es esférica u oval y esta armada con tres pares de ganchos, por lo que se conoce con el nombre de embrión hexacanto [63].

3.2.2.2. Phylum Aschelminthes (Nemátodos)

Los miembros de este phylum son gusanos redondos, no segmentados con simetría bilateral, cuerpo alargado, a veces filiforme, con tubo digestivo que se inicia en boca y termina en ano, con cavidad corporal; sexos separados [63].

Las especies que parasitan al hombre pertenecen a la Clase Nemátodo.

a) Nemátodos

El termino nemátodo, significa gusano redondo, debido a que su cuerpo es cilíndrico, generalmente de simetría bilateral, terminando en extremidades aguzadas. Su cuerpo está cubierto por tegumento quitinoso, duro liso o estriado, la cutícula, a veces provista de salientes en forma de espinas, tubérculos, etc [61].

El cuerpo de estos helmintos es hueco. En su interior existe la llamada cavidad pseudocelomica, llena de liquido y en la cual se hallan suspendidos los órganos, carecen de sistema circulatorio, poseen sistema digestivo, excretor completo, nervioso, reproductor [63].

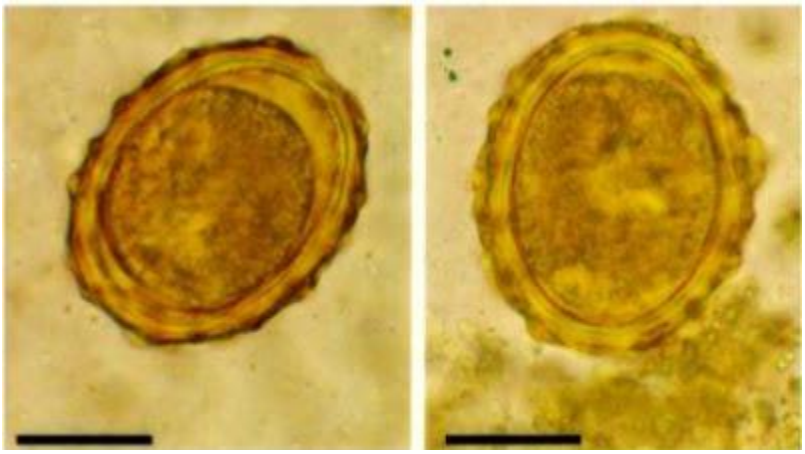
b) Ascaris lumbricoides

Es el nemátodo intestinal de mayor tamaño que afecta al hombre. De color blanco o rosado nacarado, sus extremos son aguzados correspondiendo el anterior a una boca triangular, con tres labios carnosos finamente dentados de 15 a 35 cm de largo, presenta su extremo posterior enroscado centralmente, a diferencia de la hembra que termina en forma recta [63].

Figura 12: Gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides*

Fuente: Image by Dr. Vikas Atora. India

Figura 13: Huevos fértiles de *Ascaris lumbricoides*



Fuente: hpt://3.bp.blogspot.com

El huevo fecundado son de sección elíptica, miden 45 µ a 75 µ de largo presentan una gruesa cubierta protectora compuesta por tres capas; la mas interna es la membrana vitelina, de composición lipídica, inerte y relativamente impermeable, encargada de impedir el ingreso de sustancias tóxicas para el embrión; luego presenta una capa media, gruesa y transparente, y finalmente una capa externa albuminoidea, de superficie mamelonada y teñida de color café por los pigmentos biliares [64].

- ✓ **Ciclo de vida del *Áscaris lumbricoides***

El huevo, al ser eliminado en las deposiciones no está aun segmentado y sale al medio externo en forma inmadura. Su desarrollo dependerá de las características de las condiciones ambientales, así se desarrollará en el interior del huevo una larva móvil, que muda al menos una vez, generando así un huevo larvado e infectante en el lapso de 3 a 4 semanas. El hombre se infecta al ingerir estos huevos y en el intestino delgado (porción alta), emergen de ellos una larva, esta penetra activamente la mucosa intestinal y cae a la circulación portal, llegando al hígado y luego al corazón derecho, siendo impulsada al pulmón, donde queda atrapada en los capilares del intersticio pulmonar, lugar donde continua su maduración y crecimiento hasta romper el endotelio capilar y tabique alveolar.

Entre el noveno y décimo quinto día de la infección cae al interior del alvéolo e inicia una migración ascendente por el árbol respiratorio hasta llegar a la tráquea, franquea la epiglotis y al pasar a la faringe es deglutida esta larva que ahora mide 1,2 mm de largo, y viaja por el tubo digestivo regresando a su punto de partida, el duodeno. En el intestino delgado continua su crecimiento hasta llegar al estado adulto, entonces los machos fecundarán a las hembras y estas iniciarán la postura de los huevos (octava - doceava semana) después de la infección [64].

- ✓ **Patogenia**

Durante la migración de las larvas de áscaris por el pulmón, estas rompen los capilares pulmonares, paredes y tabiques alveolares, ocasionando focos de micro hemorragias.
En el intestino, el parásito se mantiene en el lumen intestinal en una constante lucha contra el peristaltismo, sin dañar directamente la pared del tubo digestivo, también puede producir daño mecánico, ya sea al existir una infección muy cuantiosa que puede llevar a una obstrucción intestinal por un ovillo de *Ascaris lumbricoides.* No es infrecuente la eliminación de áscaris por la boca o la nariz, además del ano [64].

- ✓ **Epidemiología**

Alcanza una mayor prevalencia en la población de menor edad especialmente en los preescolares [64].

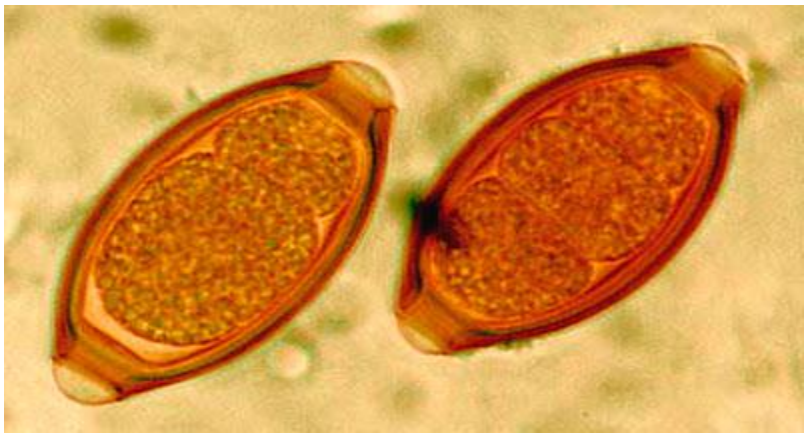
c) Trichuris trichiura

Es un nemátodo blanquecino cuya hembra mide de 35 a 50 mm y el macho de 20 a 25 mm. Su aspecto es característico: adelgazado como un cabello en sus 3/5 partes anteriores, se engruesa en las 2/5 posteriores [64].

Figura 14: Gusanos adultos de *Trichuris trichiura*

Fuente: hpt://3.bp.blogspot.com

Figura 15: Huevos de *Trichuris trichiura*



Fuente: hpt://3.bp.blogspot.com

Los huevos son elípticos de color parduzco, miden alrededor de 40 µ a 50 µ, y presentan una gruesa envoltura de doble contorno que encierra a la célula huevo. Ambos polos están coronados por sendos tapones mucosos, que confieren al huevo su aspecto típico de limoncito o de tonel [64].

- ✓ **Ciclo de vida de *Trichuris trichiura***

El huevo no segmentado en el momento de la postura, sale al exterior con las heces del hombre infectado. Para continuar su desarrollo necesita temperatura, humedad, calidad del suelo y sombra. El huevo se larva en dos a cuatro semanas; entonces puede parasitar a un nuevo huésped, este huevo presenta una gran resistencia a las condiciones adversas del medio ambiente y puede conservar su viabilidad durante años.

En condiciones naturales, el único huésped del *Trichuris trichiura* es el hombre, el cual se infecta por vía oral al ingerir huevos larvados del helminto.

En el intestino delgado la larva se escapa del huevo y penetra las criptas de Lieberkühn. Después de un corto periodo, la larva vuelve al lumen intestinal y migra a la región cecal, alcanzando su estado adulto, sin pasar por los pulmones como ocurre con otros nemátodos intestinales.

El tiempo requerido entre la ingestión de huevos larvados, el crecimiento de los gusanos y la aparición de huevos en las heces del huésped, se ha calculado alrededor de un mes [64].

- ✓ **Epidemiología**

Es el ciego, al cual queda enhebrado por su porción anterior pilosa que introduce en las criptas glándulares; en las infecciones masivas, el tricocéfalo se distribuye por todo el intestino grueso. La semejanza biológica y los requerimientos ambientales para el

desarrollo de los huevos de *Trichuris trichiura* y de *Ascaris lumbricoides* explica la similitud de la epidemiología de ambas parasitosis.

La contaminación fecal humana del suelo favorece la manutención y propagación de estos parásitos. Aunque la tricocefalosis es cosmopolita, prevalece en zonas tropicales y templadas con un régimen de lluvias elevado [64].

- ✓ **Patogenia**

El daño de la tricocefalosis es directamente proporcional al número de *Trichuris trichiura* presente en el intestino del huésped. Se ha estimado que una carga pequeña de gusanos sería perfectamente soportable y no daría origen a sintomatología alguna. Por ello se le considera como un comensal y solo tiene importancia patológica la tricocefalosis masiva.

El papel del estado nutritivo del huésped, como factor predisponerte, además la geofagia o “pica”, observada en algunos casos de tricocefalosis masiva, debe contribuir al incremento de la infección, pero no sería la causa principal de la masividad de la invasión [64].

d) Anquilostomideos

Los adultos son gusanos cilíndricos cuya longitud oscila entre 8 y 12 mm. El término uncinaria se refiere a la curvatura de la extremidad anterior, a manera de gancho, donde la cápsula bucal está provista de dientes o de láminas cortantes La extremidad posterior termina en punta, en las hembras, y en una dilatación, en forma de campana, en el macho, llamada bolsa copulatriz [64].

Figura 16: Gusanos adultos de *Uncinaria sp.*

Fuente: hpt://3.bp.blogspot.com

Figura 17: Huevo fértil de *Uncinaria sp.*

Fuente: hpt://3.bp.blogspot.com

- ✓ **Ciclo de vida de los *Anquilostomideos***

Los adultos viven en el intestino delgado del hombre, sobre todo en el yeyuno, aunque en casos de infección masiva pueden encontrarse también en el duodeno o en el íleon. Se fijan en la mucosa intestinal mediante su cápsula bucal, y con los dientes y placas cortantes destruyen el epitelio, ingiriendo tejido y succionando sangre de los capilares sanguíneos [64].

Los huevos son ovalados y miden de 60 µ a 70 µ, la cáscara es delgada y translúcida, generalmente contienen 2 o 4 blastómeros cuando salen al exterior, con las heces. En

un medio ambiente apropiado (humedad, temperatura por encima de los 10ºC, sombra detritus orgánicos), los huevos continúan su desarrollo embriológico, dando lugar, en el lapso de 24 a 36 horas, la eclosión de larvas rabditoides; alrededor del 8º día la larva se convierte en filariforme, la que constituye la forma infectante para el hombre [64]. El hombre adquiere la infección al poner su piel en contacto con sus formas infectantes, las cuales penetran activamente a través de ella, este proceso puede darse a través de la orofaringe en el caso de *Acylostoma duodenale.*

Necator americanus se adquiere solamente por vía cutánea. Al momento de la penetración, las larvas se despojan de su cutícula e inmediatamente alcanzan los vasos sanguíneos y linfáticos y de allí, la circulación general. Las larvas hacen el ciclo de loss, es decir, alcanzan los capilares pulmonares, rompiendo la pared de los mismos, llegan a los alvéolos, ascienden por los bronquios, tráquea y laringe, y son deglutidos hasta alcanzar su hábitat definitivo, el intestino delgado (duodeno y yeyuno), donde entre tres a cuatro semanas llegan al estadio adulto. La longevidad de estos gusanos varía entre los siete a diez años [64].

- ✓ **Epidemiología**

El hombre es la única fuente de la infección humana. La cadena epidemiológica depende de la interacción de tres factores:

a) Medio ambiente adecuado para el desarrollo de huevos y larvas.
b) Contaminación fecal de la tierra con huevos de los parásitos.
c) Contacto del hombre con suelo contaminado [64].

- ✓ **Patogenia**

El grado de infección se mide por el número de huevos por gramo de heces que se eliminan durante un día, lo que permite inferir el número de gusanos presentes en el intestino y la cantidad de sangre que pierde cada individuo.

El parásito produce lesiones tanto en su estadio larvario y de migración, como en su localización intestinal. Las larvas filariformes penetran, usualmente, la piel de los pies o de las manos, y en ese sitio se presenta eritema y a veces vesículas, lesiones que pueden infectarse por bacterias piógenas.

Durante la migración de las larvas y dependiendo del número de estas y de la sensibilidad del huésped, se suelen observar lesiones en los alvéolos pulmonares. En el periodo intestinal las lesiones intestinales dependen principalmente del número de gusanos, pero también tiene importancia el estado nutricional del huésped [64].

e) Enterobius vermicularis

Es un pequeño nemátodo blanquecino y delgado como un hilo. La hembra mide alrededor de 1 cm y el macho 0,5 cm de longitud. La extremidad anterior termina en una expansión cuticular, la cual puede hincharse con líquidos titulares, sirviendo al gusano como medio de fijación a la mucosa del intestino.

Figura 18: Gusano adulto de *Enterobius vermicularis*

Fuente: hpt://3.bp.blogspot.com

Figura 19: Huevos de *Enterobius vermicularis*

Fuente: hpt://3.bp.blogspot.com

Los huevos son translúcidos, con una cara plana y otra convexa de 60 µ y contienen una larva en su interior [64].

- ✓ **Ciclo de vida de *Enterobius vermicularis***

Después de la cópula, los machos son eliminados con las heces y las hembras grávidas, en vez de colocar sus huevos en el lumen intestinal para su eliminación al medio exterior con las heces del huésped, como hacen otros helmintos parásitos, emprenden una larga peregrinación a lo largo de todo el intestino grueso y atraviesan el esfínter anal. En el ambiente exterior disminuyen su movilidad, y eliminan los huevos, colocados en grupos y aglutinados con una sustancia pegajosa que los adhiere a la región perineal luego de la postura la hembra muere [64].

Los huevos larvados no son infectantes en el momento mismo de la postura, presentan una maduración rápida de seis horas a la temperatura del cuerpo, y de unas 36 horas a 20ºC para llegar a ser infectantes. Cada hembra de oxiuro coloca alrededor de 11,000 huevos, muy livianos, los cuales, luego que se ha secado la sustancia aglutinante que los mantenía adheridos a la piel, se diseminan en la ropa interior y de cama, el suelo y otras superficies [64].

El hombre se infecta a través del tubo digestivo por ingestión e inhalación de los huevos del parásito. Los jugos digestivos disuelven sus envolturas y la larva se desarrolla a nivel del ciego, diferenciándose en macho o hembra La vida del oxiuro en el intestino es de alrededor de tres meses.

Además de la vía digestiva, se ha descrito la infección directa por vía rectal o retro-infección, algunos huevos colocados en la región peri anal, estallan y las larvas resultantes pueden emigrar al intestino a través del esfínter anal y luego de recorrer el colon se instalan en el ciego, alcanzando allí su madurez [64].

- ✓ **Epidemiología**

Está en el ciego, íleon y colon ascendente, por medio de su expansión cuticular se adhieren a la mucosa y permanecen adosados a la pared del intestino [64].

Ampliamente distribuida a nivel mundial, la biología contribuye a la creación de focos de contaminación alrededor del huésped infectado, siendo muy frecuente las reinfecciones o sobre infecciones y la infección intrafamiliar o de convivientes, ya en el hogar o en establecimientos con régimen de internado [64].

- ✓ **Patogenia**

La parasitación no produce lesiones macroscópicas en el intestino. El prurito anal, nasal, y vulva se explica por un grado de hipersensibilidad del huésped, producido por metabolitos del parásito [64].

f) Estrongiloidosis

La estrongiloidosis es una helmintiasis insidiosa causada por *Strongyloides stercoralis*, único nematodo parásito que se multiplica en el organismo humano y con posibilidad de desarrollar ciclos de vida libre en el suelo.

Figura 20: Larva rhabditiforme de *Strongyloides stercoralis*

Fuente: hpt://3.bp.blogspot.com

- ✓ **Epidemiologia**

Lesiones cutáneas: produce una dermatitis pruriginosa. Se afectan fundamentalmente los pies, aunque puede ser cualquier otro sitio de la superficie cutánea por donde han penetrado las larvas.

- ✓ **Patogenia**

Migración pulmonar: produce un cuadro clínico de neumonitis con tos, expectoración, molestia retroesternal, sibilancias y fiebre. En casos más intensos se presenta cierto grado de bronquitis.

Forma intestinal: se caracteriza por dolor epigástrico, a veces agudo, con sensación de punzada o de ardor, similar al de la úlcera péptica o duodenitis. Otros síntomas son náuseas, vómitos, anorexia y diarrea acuosa abundante, a veces alternada con constipación.

4. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. Aspectos físicos geográficos de Bolivia

Ubicación y Extensión Territorial: Bolivia se halla situada en la zona central de América del Sur, entre los meridianos 57º 26´ y 69º 38´ de longitud occidental del meridiano de Greenwich y los paralelos 9º 38´ y 22º 53´ de latitud sur, por lo tanto abarca más de 13º geográficos. La extensión territorial es de 1,098,581 kilómetros cuadrados.

Población: 10.389.913 habitantes.

Límites: Limita al Norte y al Este con el Brasil, al sur con la Argentina, al Oeste con el Perú, al Sudeste con el Paraguay y al Sudoeste con Chile.

Fisiografía: En el territorio boliviano se consideran tres zonas geográficas predominantes:

Andina: Que abarca el 28% del territorio nacional con una extensión estimada de 307,000 kilómetros cuadrados. Esta zona se halla a más de 3,000 m.s.n.m., ubicada entre los dos grandes ramales andinos: las cordilleras Occidental y Oriental o Real, las que presentan algunas de las cumbres más elevadas de América. Aquí se encuentra el lago considerado más alto del mundo, el Lago Titicaca, situado a 3,810 m. sobre el nivel del mar, con una extensión de 8,100 km2 que lo sitúa en el vigésimo cuarto lugar en el ámbito mundial, a Bolivia le corresponden 3.690 km2 y el resto al Perú por donde navegan embarcaciones de gran calado, posee además islas como la Isla del Sol, de la Luna, Koati y otros.

Subandina: Región intermedia entre el altiplano y los llanos orientales que abarca el 13% del territorio, y comprende los valles y los yungas (a 2,500 metros de altitud

promedio). Se caracteriza por su actividad agrícola y su clima templado a cálido (15 a 25º C).

Llanos: Abarca el 59% de la superficie nacional y se ubica al norte de la cordillera Oriental o Real que se extiende desde el pie de los Andes hacia el río Paraguay, es una tierra de llanuras y bajas mesetas, cubierta por extensas selvas ricas en flora y fauna. Registra una temperatura media anual de 22 a 25ºC.

Orografía: La cordillera de Los Andes al entrar en territorio boliviano se ramifica en diversos sectores. Desde el norte, el nudo de Vilcanota o Apolobamba forma las cordilleras Occidental o Volcánica y Real o Central. La cordillera Occidental se divide en tres secciones: Lacustre o del Norte, Central y Meridional o Volcánica. La cordillera Real se divide en seis distritos: Apolobamba, Muñecas, Real o de La Paz, Tres Cruces, Santa Vera Cruz y de Cochabamba. La cordillera Central nace en la cordillera Real hacia el noreste - sureste y está formada por tres cordones: Septentrional o cordillera de Azanaques, Central o cordillera de Los Frailes y la Meridional, que comprende las cordilleras de Chichas y Lípez.

Clima: Aunque todo el territorio boliviano esté situado en el Trópico de Capricornio, éste posee variedad de climas. Si en su topografía sólo existieran llanuras de escasa elevación, el clima tendería a ser uniforme; sin embargo, en Bolivia la temperatura ambiente no sólo se regula por la latitud sino también por la altitud sobre el nivel del mar, es decir, a mayor altura la temperatura baja y a menor altitud ésta sube. A partir del nivel del mar y a medida que ésta asciende la temperatura del aire baja 0.55ºC por cada 100 metros más de altitud. Así, en la región dominada por la cordillera Real u Oriental y la Occidental o Volcánica hacia el occidente de Bolivia, el clima se regula por la altura. Por ello se explica que existan cumbres con nieves eternas y fríos polares y que, sobre una misma latitud, se extiendan llanuras con clima cálido-tropical [65].

4.2. Aspectos físicos geográficos del departamento de Pando

4.2.1. Ubicación geográfica

El departamento de Pando, está ubicado al noreste de Bolivia, fue creado el 24 de Septiembre de 1938 con su capital Cobija. Sus límites son: al sur con el departamento de La Paz, al sudeste con el departamento de Beni, al noreste con la república del Brasil y al sudoeste con la república del Perú; su extensión territorial es de 63.827 Km2, representando aproximadamente el 5,8% de la superficie total nacional. Su capital es la ciudad de Cobija, que se encuentra situada entre los 200 a 600 m.s.n.m. El departamento de Pando se localiza geográficamente entre las siguientes coordenadas: 68°34'31" de longitud occidental, 65°25'53" de longitud oriental, 10°56'38" latitud norte y 11°30'36'' de latitud sur.

Pando geográficamente corresponde a las llanuras cálidas y húmedas que se ubica en la zona más septentrional del país. Su altitud oscila entre 90 a 280 m.s.n.m. 8 La densidad poblacional del departamento actualmente es de 1,23 habitantes por Km2, siendo uno de los departamentos de mayor densidad a nivel nacional [65].

4.2.2. Características físicas: (clima, hidrografía, biodiversidad)

El clima predominante en todo el departamento es cálido tropical húmedo, con una temperatura media anual entre 25,4º y 26,2 °C. Octubre es el mes más cálido, con temperaturas que fluctúan entre los 26,4 °C a 27,3 °C. Los meses menos cálidos son junio y julio entre 23,6 °C a 24,9 °C. En general la temperatura media de la zona de Cobija es de 25,4 °C. Se registra una alta precipitación pluvial que favorece el crecimiento de grandes bosques. Este clima predominante de la zona corresponde a un bioclima pluvi estacional húmedo, que tiene un gran contraste en la época de lluvia y seca. La precipitación en la región amazónica es mono modal y alcanza a 1.774 mm, teniendo el máximo en los meses de enero y febrero, con una precipitación promedio mensual de 258 mm. Mientras que el mes más seco de año es julio con una

precipitación media que apenas alcanza a 19 mm. El territorio es fundamentalmente llano, presenta ligeras ondulaciones proyectadas paralela y longitudinalmente de occidente a oriente. Fisonómicamente, la Amazonía es un mosaico de tipos de vegetación de una variada composición de especies, lo que convierte a esta región en una de las más biodiversas. El bosque amazónico se caracteriza por tener un elevado número de especies arbóreas por unidad de superficie, entre 200 - 250 sp./ha. De acuerdo con el Plan de Uso de Suelos (PLUS), el 85 % del territorio del departamento presenta suelos de vocación forestal, equivalente a 54.381 km2, de éstos, el 20,5 % se clasifica en áreas protegidas y el 79,5 % como tierras aptas para la producción sostenible de productos forestales. El territorio de Pando yace enteramente en la Cuenca del Amazonas. Con la excepción del Rió Acre y sus tributarios, el cual pertenece a la subcuenca del Purus, todos los ríos son parte de la subcuenca del Madera [66].

4.2.3. División Política

El departamento de Pando, se encuentra políticamente dividido en 5 provincias y 15 municipios, tal cual se puede ver en el cuadro siguiente:

Tabla 2: Unidad de Planificación SEDES Pando

Cuadro N° 2.1
División política del departamento de Pando

Provincia	Municipio	Capital
Nicolás Suarez	Cobija	Cobija
	Porvenir	Porvenir
	Bolpebra	Bolpebra
	Bella Flor	Bella Flor
Manuripi	Puerto Rico	Puerto Rico
	San Pedro	San Pedro
	Filadelfia.	Filadelfia.
Madre de Dios	Gonzalo Moreno	Gonzalo Moreno
	San Lorenzo	San Lorenzo
	Sena	Sena
Abuna	Santa Rosa	Santa Rosa
	Ingavi	Ingavi
Federico Román	Nueva Esperanza	Nueva Esperanza
	Villa Nueva	Villa Nueva
	Santos Mercado	Santos Mercado

La estructura de la población por edad, muestra que Pando, es un departamento con población predominantemente joven en su mayoría del sexo masculino, ya que aproximadamente el 56.3% está entre los rangos de edad de 0 a 24 años; la población entre 0 a 14 años está alrededor del 38.9%; la población en edad de trabajo de 15 a 64 años, alcanza al 56,9% y la población mayor a los 60 años constituye tan solo el 3.3%.

El departamento Pando enfrenta serios problemas en los movimientos migratorios, debido a la fuerte dispersión demográfica y a las tasas de inmigración muy elevadas.

Debemos mencionar que las migraciones en los últimos años se relacionan directamente con la zafra de castaña, donde grupos poblacionales especialmente de las localidades de los departamentos Beni y Santa Cruz acuden masivamente para la cosecha de este producto, incrementando la población departamental en un 40% y en el lugar de zafra hasta en un 300% [66].

4.2.4. Aspectos Económicos

La población en edad de no trabajar o menor de 10 años representa el 37,67% y el restante 62,33% constituye la población en edad de trabajar. La población en edad de trabajar está conformada en 57% por hombres y 43% mujeres. De la población en edad de trabajar 54% está activa y 46% inactiva. De esta población activa trabajando el 75% es del sexo masculino y el 25% corresponde al sexo femenino.

4.2.5. Aspectos productivos

En el departamento de Pando las condiciones productivas son recientes y en muchos aspectos todavía no alcanzan las cantidades deseadas, pero es importante recalcar que paulatinamente, en las últimas gestiones estos aspectos productivos van en ascenso, se describirán las actividades productivas más importantes a nivel del país haciendo un análisis de la situación de Pando en relación a los otros departamentos y con el país. Desde entonces en el Departamento de Pando se vienen realizando

grandes esfuerzos para mejorar el factor productivo, dando iniciativas tanto a la parte pecuaria, silvicultura, castaña, otros.

Por las condiciones geográficas la región potencia la producción ganadera sobre todo bovina y porcina se intenta describir los datos sobre todo de ambos tipos de actividad. La extracción de madera, esta actividad sin duda dentro del departamento no cuenta con un adecuado control de extracción que hace que el dato sea probablemente mayor, pero constituye una fuente importante de producción para la región. Según datos del INE para el 2001 solo dos departamentos han exportado castaña de los cuales Pando es el principal y en segundo lugar esta Beni. Esta actividad luego de la extracción de madera constituye la segunda fuente de producción regional que se mantienen hasta la fecha.

4.2.6. Características socioculturales

Las características socioculturales muestran que población del departamento de Pando en su gran mayoría es de origen mestizo, también se observa algunos grupos étnicos originarios cualitativamente pequeños, asentados particularmente en el departamento.

Como datos del Censo 2001, en el área urbana **90.88%** de la población de 4 años o más de edad aprendieron a hablar en español, **3.48%** en aymara, 2.87% en algún idioma extranjero y 2.35% en quechua. En el área rural 86.3% aprendió en español, **9.3%** en algún idioma extranjero, 2.02% en otro idioma nativo y 1.29% en quechua.

4.2.7. Cultura y Educación

A nivel departamental la tasa de analfabetismo es de 10,4%, esta tasa, es más alta en el área rural y mayor en las mujeres que en los varones; en una relación de 2,5 mujeres analfabetas por 1 varón analfabeto.

En el área rural es más significativo, desde un 62.63% en 1976 a un 84.46% en el 2001. En lo que se refiere a la educación superior, en la ciudad de Cobija está asentada la Universidad Amazónica de Pando, que cuenta con alrededor de 6000 estudiantes distribuidos en sus diferentes carreras profesionales, cuenta con una subsede en Puerto Rico a nivel superior.

4.2.8. Desarrollo Humano

El Departamento de Pando tiene un índice de Desarrollo Humano medio (0,59 es inferior al promedio nacional 0,641), sin embargo existe diferencias considerables entre el área urbana y rural y entre municipios.

4.2.9. Pobreza

La situación de la Pobreza en el departamento es muy peculiar, si analizamos los mapas, podemos decir que solo en cuatro municipios las condiciones de pobreza en relación a las **NECESIDADES BÁSICAS INSATISFECHAS** son menores a un promedio de 84%. Cobija tiene el menor promedio, el resto hablamos del 73% de los Municipios no cuentan con atención a estas necesidades.

4.2.10. Diagnóstico situacional de salud

Dentro de la Estrategia de Reducción de la Pobreza, se encuentran planteados los objetivos y metas del desarrollo del milenio, de los cuales 11 de ellos están relacionados con la salud hasta el año 2015 y tienen que ver con la reducción de la mortalidad infantil, la salud de la mujer y la reducción de la muerte materna, la disminución de las enfermedades prevalentes, la mejora de la oferta y la producción de los servicios; para de esta manera, mejorar la salud en general.

Perfil epidemiológico El perfil epidemiológico del departamento es variado por municipio y se observa un tránsito de perfil epidemiológico de enfermedades llamadas

de la pobreza hacia enfermedades del desarrollo; sin dejar de lado esta situación, vemos que enfermedades como las diarreas, respiratorias agudas, deficiencias nutricionales, enfermedades trasmitidas por vectores (malaria, dengue), leishmaniasis, las zoonosis y enfermedades transmisibles como la tuberculosis, de transmisión sexual y VIH-SIDA están condicionadas y determinadas por la pobreza y están presentes a nivel departamental. El inadecuado e insuficiente saneamiento básico, calidad de la vivienda, acceso a educación sumado al limitado acceso a los servicios de salud, son determinantes en el proceso salud – enfermedad que se traducen en elevada incidencia y prevalencia de enfermedades ligadas a la pobreza [66].

4.2.11. Morbilidad general

Las causas por las que la población acude a los servicios de salud, causa de consulta a nivel departamental, le siguen las enfermedades diarreicas agudas que se dan en mayor frecuencia en los niños menores de 5 años, posterior a ello se encuentras las neumonías y la malaria, luego las otras enfermedades son de menor presencia como ser parasitosis, hipertensión, vaginitis, gastritis, artritis, luego de las cuales se tiene una diversidad de causas de consulta Diabetes, Policontusiones y Síndrome Febril). Además es importante tomar en cuenta, otro tipo de patologías como las emergentes y reemergentes que condicionan una serie de problemas de salud

4.2.12. Mortalidad general

La principal causa de mortalidad notificada para la gestión 2010 fueron Shock séptico con el 17% al igual que el TEC Grave, luego se presentaron la causa de neumonías con el 15% al igual que la prematurez con el mismo porcentaje, con el 9% se tiene a los infarto agudo de miocardio, con el A.V.C. el 8%, con el 4% se tiene a los casos de muerte por infecciones renales, EPOC, malformación congénita, mortalidad materna y Shock hipovolemico; cabe señalar que todavía no se cuentan con datos precisos que nos permitan hacer un desglose y análisis más detallado [66].

4.2.13. Enfermedades Prevalentes

Malaria: Los niveles de malaria de Pando estratificado por municipios para la gestión 2010 se ubican al departamento como la región de mayor endemia en el país, con 1798 casos registrados, posición que no ha variado significativamente en los últimos quince años el Índice parasitario Anual (IPA) es de 45,8 x 1000 hab., en riesgo. La distribución del IPA por municipio indica que Nueva Esperanza tiene el índice más alto de 2357,3 por mil habitantes, le sigue El Sena 138,3 por mil, luego Santos Mercado 137,2 por mil y Villa Nueva 131,6 por mil habitantes. En la gestión 2014 la distribución de malaria por P vivax fue del 100% con 441 casos positivos y de P. falciparum 0%

Leishmaniasis : Esta enfermedad está presente en las comunidades rurales que se encuentran en varios lugares de la zona amazónica, de acuerdo a información del SNIS, la mayor incidencia se presenta en Filadelfia 16.8%, Nueva Esperanza 11.3%, Bolpebra 9%, Santos Mercado 8,9%.

Tuberculosis: La tasa nacional de incidencia de Tuberculosis Pulmonar con baciloscopía positiva notificada el año 2010 es de 53,4 por 100.000 habitantes. La tasa departamental en el mismo año es de 97,3 por 100.000 habitantes. Durante este mismo año se notificaron un total de 77 casos nuevos, mientras que en la gestión 2009 se llego a notificar un total de 49 casos positivos en la forma contagiante de tuberculosis pulmonar a nivel departamental.

Dengue: Se encuentra en altos índices de infestación larvaria en la ciudad de Cobija y la localidad de Puerto Rico, constituyéndose en un factor de alto riesgo para la ocurrencia de brotes epidémicos. A esto se añade la circulación de 4 cero tipos de dengue clásico 1, 2, 3 y 4 que condicionan los posibles casos de Dengue grave. Es una enfermedad viral de características epidémicas en el departamento, presentándose la forma clínica de dengue clásico, durante el 2010 se presentaron 518 casos, de los cuales 511 corresponden a la Red de Cobija y 7 a la red de salud de Puerto Rico [66].

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1. Hipótesis

Los individuos infectados por Leishmaniasis Tegumentaria Americana, están más infectados por helmintos intestinales que aquellos individuos que no tienen leishmaniasis.

5.2. Objetivo general

Definir la asociación entre la infección por Leishmaniasis Tegumentaria Americana y la infección por helmintos intestinales (co-infección), a través del diagnostico coprológico de helmintos en pacientes con leishmaniasis Cutánea en los municipios rurales del departamento de Pando-Bolivia, en la gestión 2013.

5.3. Objetivos específicos

- Determinar la proporción de helmintos intestinales en pacientes infectados y no infectados por leishmaniasis.

- Identificar las especies más frecuentes de helmintos que tengan relación con personas infectadas por leishmaniasis Cutánea Americana.

- Evaluar la gravedad de la leishmaniasis en presencia y/o ausencia de infección por helmintos intestinales.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Estudio transversal con un grupo de casos y un grupo de controles pareados 1:2 por sexo, edad y “lugar de domicilio”. El estudio fue desarrollado entre los meses de agosto a diciembre del 2013.

Tamaño de muestra: Un mínimo de 50 casos de infección por una misma especie de *leishmania* (*L. braziliensis* especie más prevalente) y 100 controles.

Tipo de Muestra: Es por conveniencia, que es un tipo de muestreo no probabilístico

Definición de caso: Persona que tenga lesiones ulcerosas en piel o mucosas secundaria a picadura de insecto con confirmación laboratorial (Frotis) positivo de infección por *Leishmania*, hecho por la demanda natural del servicio de diagnóstico de laboratorio de los Municipios de Puerto Rico y El Sena, que cumpla a los criterios de inclusión y exclusión.

Definición de control: Persona que no tenga ninguna clínica compatible a la leishmaniasis (ulceras) en los últimos 2 meses. Los dos controles referentes a cada caso no deben tardar más de 1 semana desde el diagnóstico en ser buscados e incluidos en el estudio.

Criterios de inclusión (para casos)

- Tener entre 3 y 75 años de edad (para mejorar la aceptabilidad de las familias o tutores en la participación en el estudio).
- Tener infección por LC, diagnosticado.
- Aquellos que quieran participar del estudio voluntariamente.

Criterios de inclusión (para controles)

- Tener entre 3 y 75 años de edad (para mejorar la aceptabilidad de las familias o tutores en la participación en el estudio).
- Vivir más de 6 meses en el área de estudio.
- No tener antecedentes de infección por LC.
- Aquellos que quieran participar del estudio voluntariamente.

Criterios de exclusión (para casos):

- Vivir menos de 6 meses en la área de estudio
- Menores de 3 años y mayores de 75 años de edad (para evitar dificultades con sus familias)
- Estar embarazada o amamantando
- Haber recibido tratamiento anti-helmíntico en los últimos 3 meses previos
- Portar enfermedad crónica debilitante
- Tener leishmaniasis Mucocutanea

Criterios de exclusión (para controles):

- Vivir menos de 6 meses en la área de estudio
- Menores de 3 años y mayores de 75 años de edad (para evitar dificultades con sus familias)
- Estar embarazada o amamantando
- Haber recibido tratamiento anti-helmíntico en los últimos 3 meses previos
- Portar enfermedad crónica debilitante
- No tener antecedentes de infección por LC.

Los casos fueron reclutados en las comunidades de Puerto Rico, Batraja, Conquista, Sacrificio, el Sena, Las Mercedes, Santa Rosa, San Lorenzo e Ingavi y el diagnóstico se lo realizo en los servicios de laboratorio del Municipio el Sena y Puerto Rico. Para

confirmar la leishmaniasis, se realizó 2 porta-objetos (Frotis o examen parasitológico directo) (Anexo 2) con la muestra sacada para posterior revisión. Estos dos porta-objetos (frotis) fueron guardados para posterior revisión por el programa de Leishmaniasis.

Los casos y controles fueron pareados 1:2 por edad (franja de edad considerada: 3-5, 6-12, 13-18, 19-29, 30-39, 40-60), sexo y "lugar de domicilio" (para componer el grupo control fueron buscados los 2 vecinos más próximos al correspondiente caso).

Todos los casos y controles fueron sometidos a examen de heces y se recolectó una muestra de heces frescas por persona. Se rellenó un cuestionario epidemiológico por paciente. (Anexo 1) Se hizo el diagnostico de parasitosis intestinal con las técnicas de Ritchie y Kato Katz (Anexo 3) en este trabajo, pero adicionalmente también se hizo la técnica de copro parasitológico seriado que es habitualmente empleado en el laboratorio local para control de las parasitosis (Anexo 3).

Aspectos éticos

Los participantes serán informados acerca de los objetivos del estudio y firmaran un consentimiento informado (Anexo 4). Las muestras recolectadas sólo serán utilizadas en el presente proyecto. Los pacientes con leishmaniasis y helmintos serán diagnosticados y tratados de acuerdo a normativas nacionales.

6.2. Definiciones

Leishmaniasis

La leishmaniasis es causada por un protozoo parásito del género Leishmania, que cuenta con más de 20 especies diferentes. Se transmite a los humanos por la picadura de flebótomos hembra infectados la (CL)es la forma más común de leishmaniasis.

Provoca úlceras en las zonas expuestas del cuerpo y deja cicatrices permanentes y discapacidades graves[67].

Helmintiasis

Las helmintiasis transmitidas por el suelo son una de las parasitosis más comunes en todo el mundo y afectan a las comunidades más pobres y desfavorecidas. Son transmitidas por los huevecillos de los parásitos eliminados con las heces fecales de las personas infestadas, los que a su vez contaminan el suelo en zonas donde el saneamiento es deficiente. Las principales especies de helmintos transmitidos por el suelo que infectan al hombre son la ascáride (*Ascaris lumbricoides*), el tricocéfalo (*Trichuris trichiura*) y el anquilostoma (*(Necator americanus*) y (*Ancylostoma duodenale*) [1].

6.3. Área de estudio

El estudio fue desarrollado en la Red de Salud 02 Puerto Rico del departamento de Pando-Bolivia, que contempla 5 municipios (Puerto Rico, El Sena, San Lorenzo, Ingavi y Santa Rosa) Con una superficie total de 18,320 km^2 y una población total de 27,102 habitantes, presenta un clima tropical con temperatura media anual superior a 29 ºC, la precipitación pluvial anual es superior a 198,7 mm3, siendo más abundante durante los meses de enero a marzo. La humedad relativa oscila entre 80 a 85%.

La topografía es muy accidentada, cubiertas en su mayor parte por abundante floresta La actividad principal es la recolección de la castaña, extracción de madera, la caza de animales y el cultivo escaso de arroz, plátanos y yuca. Las viviendas son rústicas en su mayoría, con paredes de madera, techo de hojas y piso de tierra, mientras que en la zona poblada las condiciones mejoran.

6.4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, la información fue vertida en una base de datos en Microsoft Office EXCEL 2007 y luego importado al programa SPSS v15.0, también se utilizo el EPIDAT para la ejecución del estudio estadístico.

Para las asociaciones de las variables clínicas y epidemiológicas se utilizaron las tablas de 2x2 y los estadísticos Chi- cuadrado, Odds ratio, Prueba de Fisher, Prueba U de Mann-Whitney. Se determino la desviación típica, media, rango máximo mínimo, rango interquartílico (IQR) de las variables cuantitativas.

7. RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 150 personas, con edades entre 5 y 74 años (media 25, Desviación estándar 16), siendo 50 infectados por *Leishmania* y 100 no infectados por leishmania. (Tabla 3)

TABLA 3: RANGO DE EDAD POR GRUPOS

	N	Edad/Mínimo	Edad/Máximo	Media	Desviación estándar
Casos	50	7	74	25	±16
Controles	100	5	73	25	±15
Total	150	5	74	25	±16

a) Características de los casos de Leishmaniasis Tegumentaria Americana

Según la clínica, el 78% (39/50) de los pacientes presentaron una sola lesión cutánea (úlcera), el mayor porcentaje se localiza en los miembros inferiores 58% (29/50). (Tabla 4)

TABLA 4: CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS 50 CASOS DE LEISHMANIASIS SEGUN SU LOCALIZACION Y LA CANTIDAD DE LESIONES (ULCERAS)

	Nº DE LESIONES				TOTAL	
	1	%	2	%	Nº	%
Miembro Inferior	23	46	6	12	29	58
Miembro Superior	11	22	3	6	14	28
Cabeza/Cara/Cuello	4	8	2	4	6	12
Torax/Abdomen	1	2	0	0	1	2

Leyenda: Nº de Lesiones: 1= 1 lesión, 2= >a 2 lesiones

b) Infección por helmintos intestinales

Del total de individuos en estudio, 42,6% (64/150) presentaron helmintiasis. Se observo que el 64% de los pacientes tiene una sola especie de parasito, el 36% tiene poliparasitismo, hasta un máximo de tres especies. Los helmintos más frecuentes fueron los *A. lumbricoides* 23,3% (35/150) seguidos de los anquilostomas 22,6%, (34/150). (Tabla 5).

TABLA 5: DISTRIBUCIÓN DE PARÁSITOS POR RANGOS DE EDAD Y SEXO

Parásitos	N (%)	Sexo (%)		Grupos de edad (años) (%)		
		Femenino	Masculino	5 a 14	15-39	40-74
	(n= 150)	(n= 45)	(n= 105)	(n= 41)	(n= 82)	(n= 27)
Ascaris lumbricoides	23,3	31.1	20	29.2	23.1	14.8
Anquilostomas	22,6	26.6	20.9	26.8	21.9	18.5
Trichuris Trichiura	1.3	0	1.9	2.4	1.2	0
Hymenolepis nana	4	6.6	2.8	9.7	2.4	0
Strongyloides stercoralis	7.3	2.2	9.5	9.7	7.3	3.7
Giardia lamblia	1.3	0	1.9	0	2.4	0

Leyenda: N= frecuencia absoluta; %= porcentaje; n= total de indivíduos;
Femenino 15 (casos) 30(controles); Masculino 35(casos) 70(controles)

En el sexo femenino las especies más frecuentes fueron: *Áscaris lumbricoides* 31.1% (14/45) y Anquilostomas en un 22.6% (12/45). En los hombres tres especies fueron los

más frecuentes, los Anquilostomas en un 20.9% (22/105), el *Áscaris lumbricoides* 20.0% (21/105) y *Strongyloides stercoralis* 9.5% (10/105).

Los grupos etáreos mas parasitados con *Áscaris lumbricoides* fueron de 5 a 14 años con el 29.2% (12/41), seguido del grupo de 15 a 39 años en un 23.1% (19/82). Los *Anquilostomas* fueron más frecuentes en el grupo etáreo de 5 a 14 años en un 26.8% (11/41), y en grupo de 15 a 39 años 21.9% (18/82).En cuanto a la carga parasitaria de los individuos todos presentaron infecciones leves para *A. lumbricoides*, anquilostomas y *T. trichiura*. (Tabla 6)

TABLA 6: CARGA PARASITARIA Y CLASIFICACIÓN

	Casos				Controles			
	Min	Max	Mediana	Clasificación	Min	Max	Mediana	Clasificación
Ascaris lumbricoides	20	2900	202.2	Leve	20	620	188.2	Leve
Anquilostomas	20	700	107.8	Leve	20	500	146.6	Leve
T. trichiura	1	1	1	Leve	0	0	0	0

Leyenda: Los umbrales de la clasificación propuestos por el Comité de Expertos de la OMS en 1987

c) Infección por helmintos intestinales en los grupos de estudio

De 50 pacientes con leishmaniasis, el 74% (37/50) presentaron helmintiasis. En los pacientes sin leishmaniasis el 26% (13/50) presentaron helmintiasis.

La proporción de helmintiasis es superior en los pacientes con leishmaniasis que en los individuos sin leishmaniasis (p= 0.000), con una diferencia de proporciones entre los que tuvieron leishmaniasis y los que no, de un 48% (IC 95%; 0,305 a 0,635) y un (Ods Ratio= 8.1) (Tabla 7)

TABLA 7: PROPORCIÓN DE HELMINTOS EN PACIENTES CON LEISHMANIASIS

		I.C. (95.0%)		
	%	L. Inf.	L. Sup.	
Proporción de casos (Leishmaniasis)	74,0			
Proporción de controles (Sin Leishmaniasis)	26,0			
Diferencia de proporciones	48,0	0,305	0,635	
Prueba de comparación de proporciones		***Valor***	***Valor p***	Odds ratio **I.C. (95.0%)**
Estadístico Z		5,3113	***0,0000***	8,1 (3,74 – 17,56)

Tomando en cuenta las especies de parásitos intestinales halladas, se puede observar que la proporción de pacientes que presentaron *anquilostomas* es superior en los pacientes con leishmaniasis que en los sin leishmaniasis (p=0,001) (OR=19.94). Lo mismo se observa con el *A. lumbricoides* (p= 0,009) (OR=2.75). (Tabla 8)

TABLA 8: PROPORCIÓN DE PARASITOS INTESTINALES POR GRUPO DE ESTUDIO Y ASOCIACIÓN CON LA INFECCIÓN POR LEISHMANIASIS

	HELMINTOS						
	CASO (n= 50)		CONTROL (n= 100)		X2	P valor	OR (I.C. 95%)
PARÁSITO	**N**	**%**	**N**	**%**			
Ascaris lumbricoides	18	36%	17	17%	6,73	**0,009**	2,75 (1,26-5,98)
Anquilostomas	28	56%	6	6%	47,54	**< 0,001**	19,94 (7,36-54,01)
Trichuris trichiura	2	4%	0	0%	1.53	0,110[a]	-
Hymenolepis nana	3	6%	3	3%	0,78	0,401[a]	-
Strongyloides stercoralis	6	12%	5	5%	2,4	0,181[a]	-
Giardia lamblia	0	0%	2	2%	0	0,553[a]	-

Leyenda: N= frecuencia absoluta; %= porcentaje; n= total de individuos; X2= chi cuadrado; OR= odds ratio; I.C.= intervalo de confianza; [a] Test exacto de Fisher

Se comparo las características clínicas de la leishmaniasis en presencia de helmintos.

TABLA 9: CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA LEISHMANIASIS EN PRESENCIA DE HELMINTOS

Características	Helminto positivo	Helminto Negativo	P valor
Numero de lesiones			
1	27 (69.2%)	12(30.8%)	0.248 [a]
2 o mas	10 (90.9%)	1 (9.1%)	
Tamaño de lesión (cm), mediana (IQR)	2 (2;4)	3 (2; 3,50)	0.646 [b]

IQR= rango intercuartílico
[a] Test exacto de Fisher

En cuanto al número de lesiones, 39 pacientes presentaron una única lesión de los cuales el 69.2% (27/39) tenían helmintos y 30.8% (12/39) fueron negativos para helmintos. Los pacientes que presentaron más de dos lesiones, el 90.9% (10/11) fueron positivos para helmintos y 9.1% negativo (1/11) (p=0,248). El tamaño de la lesión para helmintos positivos fue de 2 (2;4) y de 3 (2;3.50) para helmintos negativos (p=0.646) (Tabla 9)

c) Estudio de posibles factores de riesgo para Helmintos y Leishmaniasis

Entre las características de la vivienda de pacientes con helmintos, el 86,6% (32/37) del grupo de casos refieren tener menos de una habitación por persona, que el grupo de control con un 88,8% (24/27). (Tabla 10)

TABLA 10: CARACTERISTICAS DE LA VIVIENDA DE INFECTADOS POR HELMINTOS

VARIABLE	Total (n= 64)	Casos (n=37)	%	Controles (n=27)	%
Conglomerados	56	32	86,4	24	88,8
Sin Conglomerados	8	5	13,5	3	11,1
Piso de tierra/barro	28	18	48,6	10	37,0
Otro material	36	19	51,3	17	62,9

Leyenda: %= porcentaje; n= total de indivíduos

El piso de tierra o barro del grupo de casos fue de 48,6% (18/37) en comparación del grupo de control que fue del 37,0%(10/27). (Tabla 10)

Del grupo de casos, 39 tenían la costumbre de visitar el área de la foresta un 78.00% y 11 no 22.00%. El grupo de control 77 visitaron el área de foresta 77% y 23 no 23%. (P=0.89) (Tabla 11).

TABLA 11: LEISHMANIASIS V/S VISITA AREA DE FORESTA

Visita áreas de Forestación	Con Leishmania Nº	%	Sin Leishmania Nº	%	Chi-Cuad.	Valor P
Si	39	78.0	77	77.0	0.019	0.89
No	11	22.0	23	23.0		

8. DISCUSIÓN

Las infecciones por helmintos ya habían demostrado previamente influir en el resultado de otras enfermedades, en el aumento de la incidencia o en el empeoramiento del curso de las infecciones. Por ejemplo, pacientes con *S. mansoni* son más propensos a la cronicidad de la Infección por *Salmonella spp*[69]. La persistencia de la hepatitis C también aumentan el virus y el desarrollo de hepatitis crónica en los pacientes coinfectados por el *S. mansoni* [70]. En nuestro estudio también se ha llegado a demostrar la existencia de una fuerte asociación estadísticamente significativa entre la infección por leishmaniasis Cutánea Americana y la infección por helmintos intestinales en el área rural amazónico del departamento de Pando, coincidiendo con otros estudios similares donde la leishmaniasis cutánea y la infección por helmintos coexistente, se asocia con pobre respuesta a la terapia[71].

La proporción de helmintos intestinales encontrados fue mayor en los pacientes con leishmaniasis, y los helmintos de mayor importancia encontrados son los *Anquilostomideos* y el *Ascaris lumbricoides.* Estudios realizados en poblaciones de la amazonia boliviana, también encontraron una elevada frecuencia de estos helmintos. Es el caso de un estudio de prevalencia de parásitos intestinales en niños y madres de comunidades indígenas del Rio Beni se llego a observar en las madres una prevalencia de *Anquilostomas* alcanzando el 48.7%. Así mismo, las madres presentaron una anemia moderada con relación a la media de la concentración de hemoglobina (11.9 g/dl) y con una tendencia a ser positiva a Anquilostomas la relación no alcanzó el nivel de significancia estadística probablemente porque no todas las mujeres entregaron sus muestras de heces, reduciendo así el efectivo total. Las *Uncinarias sp*. ocupa una posición intermedia, siendo el segundo o tercero de prevalencia en Bolivia. Se observó en zonas tropicales o amazónicas una amplia prevalencia de 84% [72]. Un estudio realizado en comunidades indígenas de Tsimane de la cuenca Amazónica de Bolivia encontró una fuerte prevalencia de *Uncinarias sp*. Con el 77% [73].

La importancia de este parásito, está involucrado en la producción de anemia, por pérdida de sangre y por lo tanto pérdida de hierro del huésped. Se ha demostrado que al adherirse a la pared intestinal, durante su alimentación producen diferentes sustancias anticoagulantes de modo que la lesión del tejido provoca un continuo sangrando[74]. Con la evidencia encontrada en nuestro estudio y en otros similares, podemos afirmar que la coinfección de ambas parasitosis es frecuente en nuestro medio geográfico.

Estudios indican que: Los helmintos son inmunomoduladores e inducen una respuesta inmune tipo 2 caracterizado por altos niveles de IL-4, IL-5 e IL-13 y altos niveles de IgE[75.] Una respuesta inmune tipo 1 es crítica para el control y cura de la infección por Leishmania. En la ausencia de un eficaz T respuesta de las células a antígeno de Leishmania, los difunde de parásitos de la leishmaniasis en todo el cuerpo, resultando en difusa CL[71] y visceral leishmaniasis[76]. Sin embargo, en las zonas de transmisión de *L. braziliensis*, progresión de la infección a la enfermedad y la severidad de las enfermedades están relacionadas con una exagerada y mal modulada respuesta inmunitaria a *L. braziliensis* [77,71,78]. Los macrófagos juegan un papel central en el control de Leishmania, y es concebible que los macrófagos de pacientes coinfectados son menos eficaces en matar Leishmania[78].

Se busco asociación entre infección por helmintos y número de lesiones de Leishmaniasis, como también con el tamaño de la ulcera, obteniéndose un resultado estadísticamente no significativo. Otros estudios tomaron en cuenta otras variables como el tratamiento, en el que sostienen que la leishmaniasis cutánea y la infección por helmintos coexistentes se asocian con pobre respuesta a la terapia[80]. También se ha buscado dar un tratamiento antihelmíntico precoz en pacientes coinfectados pero se concluye que no conduce a una mejora en las tasas de curación en general o el tiempo para curar de CL y se asoció con una tendencia de retraso en la cicatrización de la lesión[79]. Los estudios de pacientes con infecciones concurrentes de *L. braziliensis* y una infección por helmintos han demostrado que estos pacientes tienden a presentarse con úlceras más pequeñas que los pacientes sin infecciones por helmintos. Sin embargo, el

tiempo para la lesión de cicatrizar fue aproximadamente el doble en pacientes coinfectados[4]. En contraparte otro estudio apoya el tratamiento de los helmintos indicando que estos influyen tanto en el resultado clínico y la respuesta inmune de los pacientes con CL. Estos resultados pueden tener implicaciones clínicas para la atención de pacientes con CL causadas por *Leishmania braziliensis*, porque la detección y el tratamiento de helmintos pueden mejorar la respuesta al tratamiento y, posiblemente, reducir la riesgo de progresión a enfermedad de las mucosas [5]. Ciertamente existe controversia en los resultados pero todos concluyen que existe asociación de helmintos y LC.

Entre las características clínicas de los pacientes estudiados, La mayoría (70%) eran del sexo masculino, el (78%) de los pacientes con LC presentó una sola úlcera, que se localiza en su mayor porcentaje en los miembros inferiores (58%). Estudios anteriores, también manejan datos similares. En Bolivia la mayoría de los casos de leishmaniasis tienen una sola lesión de piel 71.9% y más de dos 18.9%. La ubicación principal los miembros inferiores 52.4%[80]. Estos hallazgos más o menos siguen patrones demográficos conocidos desde los años 1980 en esta área tropical, que hasta nuestros días aparentemente, continúan sin modificaciones importantes.

Se deben tomar en cuenta algunas características de la vivienda como posibles factores de Riesgo para enfermar con helmintos, es el caso del número de habitaciones. En nuestro estudio, el 87.5% de los pacientes con helmintos, refieren tener menos de una habitación por persona, en comparación de 12.5% que refiere tener más de una habitación por persona. Otro factor importante es el piso de las casas que en un 46% es de tierra o barro en pacientes con helmintiasis, Claramente se evidencia que las condiciones socioeconómicas los niveles bajos educativos y los hábitos higiénicos sanitarios deficientes hacen vulnerables a estas familias frente a las enfermedades parasitarias.

9. CONCLUSIONES

La proporción de helmintos es del 74% en individuos infectados con leishmaniasis y del 26% en individuos no infectados por leishmaniasis, por lo que se encontró en nuestro estudio una fuerte asociación de los helmintos en pacientes con Leishmaniasis Cutánea Americana, dentro del contexto geográfico rural y amazónico del departamento de Pando-Bolivia.

Los helmintos de mayor importancia por su frecuencia y relación en pacientes con LC son los *Anquilostomideos (*p=**0,001)** y el *Áscaris lumbricoides*. *(*p=**0,009)**.

Entre las características clínicas de la LC, el 78% de los pacientes presentó una sola úlcera, que se localiza en un 58% en los miembros inferiores.

La gravedad de las lesiones de la LC en relación al número (P= 0.248) y al tamaño de las ulceras (P= 0.646), no dependen de la presencia de helmintos.

10. RECOMENDACIONES

El control de los helmintos en zonas endémicas de leishmaniasis cutánea merece la atención, ya que los helmintos han demostrado modular la respuesta inmune e influir en la evolución clínica de la leishmaniasis.

Finalmente, el aporte de nuestro estudio apoya a muchas otras que tienen como línea de base la asociación (coinfección) entre helmintos y leishmaniasis. Sin embargo, más estudios son necesarios para profundizar en este tema.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Helmintiasis transmitidas por el suelo. Not. Descrip. 2014; 366

2. Inter-American Development Bank, Pan American Health Organization PAHO/WHO, Sabin Vaccine Institute: A call to action: addressing soiltransmitted helminths in Latin America and the Caribbean. 2011. Available at: http://bit.ly/faHFO2; accessed: 3 May 2013..

3. Maizels RM y Yasdanbakhsh M. . Immune Regulation by Helmith Parasites: Cellular and Molecular Mechanisms. Nat Rev. 3:733-744. Maizels RM, Balic A, Gómez-Escobar N, Nair M, Taylor MD y Allen JE. 2004. Helminth Parasites - Master of Regulation. Immunol Rev. 2003; 201:89-116.
4. Nylen, S. A rolo for the NK cels im innate immunity against human leishmaniasis. I st ed. Stockholm: Kongl. Karolisnka Medico Chirurgiska Institutet. 2005.

5. O'Neal SE, Guimaraes LH, Machado PR, Alcantara L, Morgan DJ, S Passos, Glesby MJ, Carvalho EM. Influencia de las infecciones por helmintos en el curso clínico y la respuesta inmune a *Leishmania braziliensis* leishmaniasis cutánea. *J Infect Dis.* 2007; *195* : 142-148.

6. Ribeiro-de-Jesus A, Almeida RP, Lessa H, O Bacellar, Carvalho EM. Perfil de citoquinas y de la patología en la leishmaniasis humana. *Braz J Med. Biol. Res.* 1998; *31* : 143-148.

7. Vidyashankar C, Noel GJ. Leishmaniasis. eMedicine Journal 2002; 3:1-19.

8. P. Sartorelli; S. P. Andrade, M. S. Melhem; F. O. Prado; A. G. Tempone; Phytother. Res. 2007, 21, 644-647.

9. Neyra D. Las leishmaniasis en el Perú. Folia Dermatol Peru 1997; 8:51-5.

10. García AL, Parra R, Rojas E, Delgado R, Dujardin JC, Reithinger R. Leishmaniasis en Bolivia: revisión integral y el estado actual. Am J Trop Med Hyg 2009; 80:704-711.

11. Mollinedo S, Torrez M, Holguín E, Vargas F. Leishmaniasis en Bolivia: Epidemiología de fin de siglo. Rev Med. Vol 7 N°1, 2000:23-346.

12. Desjeux P. Leishmaniasis: public health aspects and control. Clinics in Dermatology, 1996; 14: 417-23.

13. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Second WHO Report on Neglected Tropical Diseases. 2013

14. Le Pont F.; Mouchet J.; Desjeux P.; Distribution géographique et écologique des Phlébotomes (*Diptera: Psychodidae)* Anttrophophiles de Bolivie, sur un transect Andes-Amazonie; Annls. Soc. ent. Fr. 1.990; 26, (2): 159-171.

15. Ministerio de Salud y Deportes. Guía operativa para el control de la Leishmaniasis. Documentos técnicos normativos 1ra Edición 2007.

16. Desjeux P, Le pont F, Mollinedo S, Tybayrenc M. Les *Leishmania* de Bolivie II. *Leishmania chagasi* Cunha et Chagas, 1937. Premiers isolement dans les "Yungas" du département de la Paz. Comparaison isoenzymatique de souches de l'homme du chien et du phlébotome *Lutzomyia longipalpis* (Luts et Neiva, 1912). InJA Rioux,*Leishmania. Taxonomie et Phylogénèse*, Institut Méditerranéen d'Etudes Epidémiologiques et Ecologiques, Montpellier, 1986; 411-419.

17. Alvar J. Las leishmaniosis: de la biología al control.2ª Ed. Laboratorios Intervet S.A. Salamanca 1997: 139-151.

18. Le Pont F, Desjeux P, Torrez-Espejo JM, Fournet A, Mouchet J. *Leishmanioses et Phlebotomes de Bolivie*,ORSTOM and INSERM, Paris, 1992;116 pp.

19. Martinez E.; Le pont F.; Torrez M.; Telleria J.; Vargas F., Muñoz M.; De Doncker S.; Dujardin J.C.; Dujardin J.P. A new focus of cutaneous leishmaniasis due to *Lesihmania amazonensis* in a Sub Andean region of Bolivia; Acta Trópica 1998; 71 97-106.

20. Martinez E, Le pont F, Mollinedo S, Cupolillo E. A first case of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania*(*Viannia*) *lainsoni* in Bolivia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; *95*: 375-377.

21. Bastrenta B, Mita N, Flores M, Buitrago R, Vargas F, Le Pont F, Torrez M, Brenière SF. First evidence of transmission of *Leishmania (Viannia) lainsoni* in a Sub Andean region of Bolivia. *Acta Trop* 2002; *83*: 249-253.

22. Cupolillo E, Aguiar Alves F, Brahim LR *et al.* Recent advances in the taxonomy of the New World Leishmanial parasites.*Medicine Microbiology and Immunology* 2001;190, 57–60.

23. Laskay T, van Zandbergen G, Solbach W. Neutrophil granulocytes - Trojan horses for *Leishmania major* and other intracellular microbes. *Trends Microbiol* 2003; *11* : 210-214.

24. Sánchez L; Sáenz E; Pancorbo J; Zegarra R; Garcés N; Regis A. Leishmaniasis. Dermatología Peruana. 2004; 14. 2.

25. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. PLoS ONE. 2012;7(5): e35671. doi:10.1371/journal.pone.0035671

26. Mollinedo, S. Torrez M, Holquin E, Vargas F. INLASA; Leishmaniasis en Bolivia, X. Epidemiología de fin de siglo. La Paz Bolivia.

27. 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.

28. Ruiz JH, Becker I. CD8 cytotoxic T cells in cutaneous leishmaniasis. Parasite Immunol, Dec 2007; 29(12): 671–678.

29. Cortázar T, Hernandez J, Echeverry MC, Camacho M. Papel de la vacuolaparasitófora de macrófagos de ratón infectados por *Leishmania amazonensis* en laadquisición de moléculas; Laboratorio de Biofísica, Centro Internacional de Física,Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Departamento de Biología, Facultad deCiencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Laboratorio de Parasitología,Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia. Supl. 2006;1:26-37.

30. Bonfante R, Barruela S. Leishmanias y Leishmaniasis en América con especial referencia a Venezuela. Caracas: Tipografía y Litografía Horizonte C.A. 2002.

31. Farah F, Klaus N, Frankeburgs, et al.; Infecciones por Protozoarios y Helmintos. En: Fitzpatrick T. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires: Ed. Med. Panamericana 1999; 3:2767-2777.

32. Castes M, Agnelli A, Rondon AJ. Mechanisms associated with immunoregulation in human American cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Immunol; 57: 279-286.

33. Pearson RD, De Quiroz Sousa A. 1996; Clinical spectrum of leishmaniasis. Clin Infec Dis. 1984;22:1-13.

34. Convit J. Leishmaniasis Tegumentaria Difusa. Nueva Entidad Clínico Patológica y Parasitaria. Rev San Asistencia Soc XXIII 1958; 1,2:1-23.

35. Glew RH, Saha AK,Das S,Remaley AT. Biocheministre of the Leishmania species. Microbiol. Rev. 1988; 52,412-32.

36. Pesce H. Tropicales: Leishmaniasis tegumentaria. Separatas.1995;.

37. Desjeux (P.), Le Pont (F.), Mollinedo (S.) et Tibayrenc (M.) (in press).Les Leishmania de Bolivie. 1. Leishmania braziliensis bnuiliensis dans les départements de La Paz et du Berri. Premiers isolements de souches humaines et caractérisation isoenzymatique. Ann. Parasit. Hum. Comp. 1982-1986.

38. Henriques, C. and de Souza, W. Redistribution of plasma-menbrane surface molecules during formation of the Leishmania amazonensis-containing parasitophorous vacuole. Parasitol Res 2000;86: 215-225.

39. Adams, D.O. y Hamilton, T.A. (). Phagocytic cells: cytotoxic activities of macrophages. En: Inflammation: Basic principles and clinical correlates. Raven Press, Ltd. (New York) 1988; 471.

40. Chávez MA, Sáenz EM. Estudio clínico epidemiológico de la leishmaniasis en el Hospital Militar Central. Facultad de Medicina. Lima: 1997-2000;1-60.

41. Guler, M.L.; Gorham, J.D.; Hesich, C.S.; MacKey, A.J.; Steen, R.G.; Dietrich, W.F. y Murphy, K.M. (1996). Genetic susceptibility to Leishmania: IL-12 responsiveness in Th1 cell development. Science. 2002; 271 (5251): 984-987.

42. Fong, T.A.T. y Mosmann, T.R. (). Alloreactive murine CD8+ T cells secrete the Th1 pattern of cytokines. J. Immunol. 1990; 144 (5):1744-1752.

43. Liew, F.Y y Dhaliwal, J.S. (). Distinctive cellular immunity in genetically susceptible BALB/c mice recovered from Leishmania major infection or after subcutaneous immunization with killed parasites. J. Immunol. 1987;138 (12): 4450-4456.

44. Liew, F.Y.; Li, Y. y Millot, S. (a). Tumor necrosis factor alfa synergizes with IFN-y inmediating killing of Leishmania major through the induction of nitric oxide. J. Immunol. 1990; 145(12):4306-4310.

45. Tracy W, Webster L. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infection. En: JH Hardman, LE Limbird A, Goodman G, editores. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10ª edición. International Nueva York Mc Graw Hill; 2001.p.1097-1120.

46. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis. 2007;7:581-96.

47. Wortmann G, Miller RS, Oster C, Jackson J, Aronson N. A randomized, double-blind study of the efficacy of a 10- or 20-day course of sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. Clin Infect Dis. 2002; 35:261-7.

48. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev. 2006; 19:111-26.

49. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. J Antimicrob Chemother. 2004;53:158-66.

50. Leder K, Weller PF. Treatment and prevention of leishmaniasis. UpToDate, 2009 actualizado el 02/10/2009; consultado el 20/12/ 2009.

51. Drugs for parasitic infections. Treat Guidel Med Lett. 2007;5:e1-e15.

52. Soto J, Toledo JT. Oral miltefosine to treat new world cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis. 2007; 7:7.

53. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major. N Engl J Med. 2002; 346:891-5.

54. Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of Leishmania braziliensis cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol. 2005; 153:203-5.

55. Del Rosal T, Baquero-Artigao F, García Miguel MJ, De Lucas R, Del Castillo F. Successful Treatment of Childhood Cutaneous Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B: Report of Two Cases. J Trop Pediatr. 2010;56:122-4.

56. Arévalo I, Tulliano G, Quispe A. Role of imiquimod and parenteral meglumine antimoniate in the initial treatment of cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2007;44:1549-54.32

57. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol. 2004; 43:281-3.

58. Markle WH, Makhoul K. Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment. Am Fam Physician. 2004; 69:1455-60.

59. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. Panorama Regional y Perfiles de País. OMS/OPS;2012.

60. Brooker S, Clements AC, Bundy DA. Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. Adv Parasitol. 2006;62:221-61. Citado en PubMed; PMC 1976253.

61. *Final Report: Consultation Meeting* on a Trust Fund for the Preventand Elimination of Neglected and Other Infectious Diseases in Latin America and the Caribbean (Washington, D.C., 15-16 December 2008), Pan American Health Organization, Washing

62. Lagrava M. Control de las Parasitosis intestinales, un reto para Bolivia, Bol. Cient. CENETROP, 107-124.

63. Atias, Antonio. Parasitología Clínica, 2ª Ed. Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo, 1984; 163- 113.

64. Botero D. Y H. Retrepo. Parasitosis Humana. 4ª Ed. Medellín, Colombia, Edición Rojo, 2003;4-16, 30-32.

65. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA BOLIVIA 2012

66. PLAN ESTRATÉGICO INSTITUCIONAL SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PANDO 2012.

67. OMS, Leishmaniasis. Not. Descrip. 2014; 375

68. Final Report: Consultation Meeting on a Trust Fund for the Prevention, Control and Elimination of Neglected and Other Infectious Diseases in Latin America and the Caribbean (Washington, D.C., 15-16 December 2008), Pan American Health Organization, Washington, D.C., PAHO/HSD/CD/542-09, 2009, p. 35.

69. Rocha H, Kirk JW, Hearey CD Jr. Prolonged *Salmonella* bacteremia in patients with *Schistosoma mansoni* infection. Arch Intern Med. 1971;128:254-7.

70. Elrefaei M, El-Skeikh N, Kamal K, Lao H . HCV-specific CD27⁻CD28⁻ memory T cells are depleted in hepatitis C virus and *Schistosoma mansoni* co-infection. Immunology. 2003; 110:513-8.

71. Bomfim G, Nascimento C, Costa J, Carvalho EM, Barral-Netto M Variation of cytokine patterns related to therapeutic response in diffuse cutaneous leishmaniasis.Exp Parasitol. 1996; 84:188-94.

72. Mollinedo Ps, Prieto BC. El enteroparasitismo en Bolivia. La Paz-Bolivia: Ministerio de Salud y Deporte, Dirección Nacional de Servicios de Salud, Programa Nacional del Escolar y Adolescente, Unidad de Parasitología INLASA; 2006.

73. Tanner SN. A population in transition: health, culture change, and intestinal parasitism among the Tsimane' of lowland Bolivia [Doctor of Philosophy]. Ann Arbor, Michigan: University of Michigan; 2005.

74. Botero J, Zuluaga NA. Nemátodos intestinales de importancia médica en Colombia: ¿un problema resuelto? IATREIA 2001; 14(1):46-57.

75. MacDonald AS, Araujo MI, Pearce EJ Immunology of parasitic helminth infections. Infect Immun. 2002; 70:427-33.

76. Carvalho EM, Bacellar O, Brownell C, Regis T, Coffman RL Restoration of IFN-gamma production and lymphocyte production in visceral leishmanisis. J Immunol. 1994; 152:5949-56.

77. Bacellar O, Lessa H, Schriefer A, et al Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. Infect Immun. 2002;70:6734-40

78. Antonelli LR, Dutra WO, Almeida RP, Bacellar O, Gollob KJ Antigen specific correlations of cellular immune responses in human leishmaniasis suggest mechanisms for immunoregulation. Clin Exp Immunol. 2004;136:341-8.

79. Newlove T, Guimarães LH, Morgan DJ, Alcântara L, Glesby MJ, Carvalho EM, Machado PR. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with helminths and Leishmania braziliensis. Am J Trop Med Hyg. 2011 Apr;84(4):551-5. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0423. PubMed PMID: 21460008; PubMed Central PMCID: PMC3062447.

80. Mollinedo Ps, Prieto BC. El enteroparasitismo en Bolivia. La Paz-Bolivia: Ministerio de Salud y Deporte, Dirección Nacional de Servicios de Salud, Programa Nacional del Escolar y Adolescente, Unidad de Parasitología INLASA; 2006.

12. ANEXOS

Anexo 1: CUESTIONARIO (HELMINTOS-LEISHMANIASIS)

1. Datos generales del paciente:
1.1. Sexo:_____**1.2.**Edad:_____**1.3.**Fecha de Nacimiento:_____
1.4. Ocupacion:_____**1.5.** Procedencia:_____
1.6. Direccion:_____**1.7**. Fecha de la encuesta_____
1.8. Peso:_____**1.9.** Talla:_____

2. Datos epidemiológicos:
2.1. Usted frecuenta áreas de floresta? Si ( ) No ( )
Con que frecuencia? Menos que 1 vez por mês ( ) 1 vez por mês ( ) entre 2 e 4 vezes por mês ( ) entre 5 e 10 vezes por mês ( ) acima de 10 vezes por mês ( ) todos los días ( )
2.2. La vivienda es cerca de la floresta? Si ( ) No ( )

3. Datos Clínicos:
Características de las lesiones
3.1. Fecha de aparición de la primera lesión:_____/_____/_____
3.2. Tipo de lesión: Cutánea:_____ Mucosa:_____
3.3. Tamaño de las lesiones: _____cm.
3.4. Cantidad de lesiones:_____
3.5. Localización de las lesiones:_____

4. Diagnostico laboratorial:
4.1. Fecha de toma de muestra 4.2. Resultado
Frotis: _____/_____/_____ _____

5. Helmintos:
5.1. ¿Has recibido tratamiento anti-helmíntico en los últimos 3 meses? SI( ) NO( )
5.2. Última vez que recibió tratamiento anti-helmíntico: _____ (en meses o años).
5.3. ¿Cuántas personas viven en tu vivienda? _____
5.4. ¿Cuántas habitaciones hay en tu vivienda? _____
5.5. Tipo de suelo de la vivienda**:**
1) barro o tierra3) baldosas 2) hormigón 4) madera 5) otros
5.6. Sitio donde la familia hace sus necesidades (heces):
1) letrina séptica 2) letrina no séptica 3) suelo 4) rio/ arroyo
5.7. Suministro de agua de la vivienda:
1) sistema público 2) pozo artesiano 3) rio/ arroyo
5.8. Renta mensual familiar: _____

6. Resultados de laboratorio:
6.1. Examen de heces 1 (técnica tradicional del laboratorio):_____
6.2. Examen de heces 2 (técnica Ritchie del laboratorio):_____
6.3. Examen de heces 3 (técnica de Kato Kazt del laboratorio):_____
Examen físico: Sera realizado por un médico a todos los participantes y serán medicados según patología que presenten.

Anexo 2: TÉCNICAS DE DIAGNOSTICO PARA LA LEISHMANIASIS CUTANEA

Frotis de la lesión o Examen Pasitológico Directo (EPD):

Fundamento: Es el examen rápido, fácil, económico y de certeza, todos los demás exámenes son complementarios; puede ser implementado inclusive a nivel de los recolectores demuestras para ser enviado a lectura donde exista un microscopio; consiste en reconocer por examen microscópico las formas amastigotes teñidas dentro de los macrófagos o fuera de estos, obtenidas de una muestra de sustancia intercelular de las lesiones extendida en un portaobjeto, la sensibilidad es variable del 30 al 90% y depende de la forma clínica; técnica empleada para la toma, procesamiento y lectura de la muestra; tiempo de evolución de la lesión, tratamientos previos, existencia de infección sobre añadida y experiencia del examinador.

Preparación e indicaciones al paciente:
La instrucción e instrucciones al paciente para la realización del examen deben realizarse en lenguaje sencillo (consentimiento informado).

Material

- Gasa estéril
- Porta objetos
- Guantes
- Marcador indeleble
- Palitos de madera (lanceta o estilete)

Procedimiento: Frotis directo del borde de la lesión (úlcera):

- Selección del área de muestra. Si hay varias lesiones, debe escogerse la que tenga menor tiempo de evolución y los bordes más indurados.

- Con una mano enguantada, lavar la zona de la lesión con abundante agua corriente. De existir una costra deberá ser retirada; si existe pus se debe limpiar minuciosamente; si existe sangrado se debe realizar una buena hemostasia.
- La muestra debe ser tomada de tres lugares diferentes, de la misma úlcera y escogiendo áreas activas representativas o más sospechosas.
- Producir isquemia, presionando sostenidamente con el dedo un área adyacente al borde de la lesión. Laboratorio Nacional de Parasitología y Entomología (LANPE)
- Con un palillo de madera (escarba dientes) previamente esterilizado se procede a pinchar en el borde de la lesión y se hace girar (rotar) el mismo, evitando el excesivo sangrado. La muestra obtenida se extiende en tres lugares diferentes, en un porta objetos, rotando el palillo, evitando pasar dos veces por el mismo sitio.

Etapa Analítica del Frotis

- Fijación
- Tinción
- Observación al Microscopio

Etapa Post Analítica del Frotis

- Resultados de laboratorio
- Interpretación de resultados

Anexo 3: TÉCNICAS DE DIAGNOSTICO PARA HELMINTOS

Técnica de Ritchie modificada (con gasolina)

Ésta técnica es conocida como formol éter (gasolina). Se usa para huevos, quistes y larvas, no importa la densidad que tengan. Se utiliza para protozoos y helmintos. Nosotros realizamos la modificación al introducir gasolina.

Procedimiento

1. Tomar una muestra de aproximadamente 3 g de material fecal y agregarle 30 ml de agua mezclándola de forma homogénea.
2. Filtrar la suspensión a través de un colador o gasa y ayudándose con un embudo llenar el tubo de ensayo a 2 o 3 mm antes del borde.
3. Balancear con otro tubo de ensayo lleno de agua y centrifugar durante cinco minutos a 1500 r.p.m.
4. Decantar el sobrenadante y agitar el sedimento; agregar agua hasta llenar el tubo (efectuar los pasos 3 y 4 las veces que sean necesarias hasta que el sobrenadante sea claro).
5. Agregar 8 ml de formol al 10% durante 10 minutos.
6. Agregar 1 ml de gasolina, tapar el tubo y agitar vigorosamente durante 30 seg. destapando lentamente para que el contenido no salga al exterior.
7. Centrifugar cinco minutos a 1500 r.p.m. Se observan cuatro capas: 1-gasolina, 2-restos fecales, 3-formol, 4-sedimento.
8. Decantar el sobrenadante.
9. Agregar una gota de colorante al sedimento.
10. Colocar una gota del sedimento sobre un portaobjeto. Se observa la preparación en el microscopio con objetivo 10x y 40x.

Técnica de Kato Katz

Este método se fundamenta en la utilización de glicerina como aclarante y el verde de malaquita como colorante de contraste, además de un cubre objeto de celofán humedecible, que es el vehículo para la solución de Kato. En este apartado se debe considerar que a través de este método no se diagnosticaran protozoosis por el aclaración que produce la glicerina y el verde de malaquita puede enmascarar la finas estructuras de los parásitos unicelulares. Otro dato a tener en cuenta es que cuando se tratan de parasitosis mixtas como geohelmintiasis con himenolepiasis los huevos de estos últimos son delicados y aclaran más rápido que los de nematelmintos.

Lista de requerimiento

Reactivos:

- Glicerina QP 100 ml
- Verde de malaquita 3%3 gr
- Agua destilada -- 100 ml

Equipo de Laboratorio

- Microscopio

Materiales de laboratorio:

- Cuadros de malla para mosquitero de 10 cm x lado.
- Cuadros de papel celofán de 22 x 40 mm (como portaobjeto)
- Cuadros de cartón de 3 mm de grosor y de 30 mm de lado con una perforación en el centro de 6 mm de diámetro.
- Papel absorbente
- Baja lenguas o Aplicadores.
- Portaobjetos

Procedimiento:

- Depositar sobre el papel encerado 5 grs de materia fecal.
- Colocar la malla sobre la materia.
- Presionar la malla para que salga el tamizado.
- Se efectúa una horadación de 0.6 cm. de diámetro en cartón de cascaron y se coloca sobre un portaobjeto.
- Dentro del círculo se introduce la muestra de materia fecal (50 mg)
- Con sumo cuidado retirar el soporte de papel cascaron o cartón.
- El excremento quedara en forma cilíndrica.
- Cubrirlo con un fragmento de celofán (22 x 30 mm) que se encuentra previamente humedecido con glicerina y verde de malaquita 3% durante 24hrs.
- Hacer un squash con la ayuda de papel adsorbente, con el propósito de eliminar el exceso de glicerina y de lograr una extensión delgada, apta para la observación
- Dejar reposar durante 20 ó 30 minutos a 37 grados centígrados para aclaración del material fecal (pero no de los huevos)
- Examinar al microscopio para su cuantificación.

Muestreo:

- La Obtención de muestra debe ser; expulsión de manera natural.
- En frasco de boca ancha etiquetados con; nombre, edad, sexo y fecha
- Desechar los materiales de acuerdo con el procedimiento de desecho estándar

Reporte de resultados:

De acuerdo con la fórmula establecida, calcular la concentración de la sustancia en las unidades respectivas.

Calculo de resultados:

El número de huevos contados en toda la preparación se multiplica por un factor constante de 20; Si en 50 mg. de la muestra se encontró un huevo, como 1 gr. Tiene 1000 mg. Se hace una regla de tres y por consiguiente 1000 dividido entre

50 dará un factor de 20, que es el que se utilizará para multiplicar el número de huevos contados en la preparación.

Reporte de resultados

El resultado se expresa en huevos por gramos de heces (hgh)

Confiabilidad analítica

Se debe evitar que el tiempo de aclaración se exceda, pues esto dificulta la observación de los huevos.

Coproparasitológico Seriado de Deposiciones

Introducción

Las técnicas directas de diagnostico parasitológico se basan en el diagnostico morfológico de los distintos estados de los parásitos.

Tiene como objetivo pesquisar e identificar distintas formas de protozoos (Trofozoitos, quistes, ooquistes) y helmintos (larvas, adultos, proglotidas y huevos).

Procedimiento

Esta etapa, a su vez, se ha de realizar en dos tiempos: preparación de la muestra a examinar y examen microscópico propiamente dicho. En la preparación de la muestra deberán tenerse siempre muy en cuenta las características organolépticas de las mismas.

Si las heces son mucosas o muco sanguinolentas, existe la posibilidad de presencia en ellas de formas trofozoicas de protozoos. Esto impone la necesidad de realizar el examen microscópico inmediatamente después de la emisión fecal, siendo posible retardar sólo ligeramente el estudio sin que las formas vegetativas se alteren irremisiblemente.

En heces líquidas y pastosas los parásitos intestinales pueden estar presentes bajo múltiples formas: trofozoítos y quistes de protozoos, huevos y/o larvas de helmintos. La posible presencia de formas vegetativas de protozoos impone las mismas precauciones que en el caso anterior, para la realización del examen fecal.

En heces formes o duras los parásitos pueden aparecer en diferentes estados, excepto bajo forma trofozoica en el caso de protozoos intestinales. En estas circunstancias, es posible demorar algo más tiempo el examen, incluso emplear previamente fijadores, y no habrán de tomarse medidas especiales a la hora de su examen microscópico.

En cualquier caso, para obtener preparaciones fácilmente observables al microscopio, suele ser necesario proceder a diluir, en mayor o menor grado dependiendo de la consistencia de la muestra, las heces recibidas. La forma de realizar esta dilución sería:

1.- Colocar en una copa cónica una porción (del tamaño de un garbanzo) de las heces a examinar.
2.- Añadir poco a poco, sobre todo al principio, solución salina fisiológica e ir deshaciendo las heces en el diluyente con ayuda de una varilla de vidrio, hasta conseguir una suspensión fina y homogénea.
3.- Colocar en los extremos de un portaobjetos limpio, sendas gotas de suspensión fecal.
4.- Sobre una de las gotas de suspensión, colocar una gota de lugol concentrado y mezclar con el extremo de un cubreobjetos.
5.- Cubrir ambas gotas y observar al microscopio.

Lectura

La lectura del preparado se la realiza recorriendo totalmente en 10X, seguido de 40X. solo si es necesario observar en 100X.

La lectura debe ser ordenada y sistematica abarcando toda la preparación y evitando que los recorridos se superpongan para no dejar área sin examinar.

Anexo 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: Co-infeccion de helmintos y leishmaniasis Tegumentaria Americana en comunidades rurales de la amazonia, Pando-Bolivia.
Investigador principal: Roberth Cristian Soruco Gómez
Institución: Universidad de Barcelona Teléfono: 34+ 934035272
No. protocolo:
Patrocinador: Universidad de Barcelona (España) y Universidad Mayor de San Andrés (Bolivia)

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El abajo firmante o bajo la responsabilidad de su pariente cercano se identifica a continuación y, en su caso, bajo la responsabilidad del investigador o médico que firma este documento, reconoce haber leído o escuchado este consentimiento que establece lo siguiente:

1. Que la participación en este estudio es voluntaria, y su negación a la participación no va a implicar ningún tipo de represalias o pérdida de beneficios a los que tenga derecho el participante o sus dependientes.
2. Que está de acuerdo a participar en el estudio, en el que se procederá según los siguientes procedimientos:
a. recolecta de una muestra de heces (para el diagnóstico de la infección por los parásitos intestinales).
b. recolecta de dos muestras de lesión ulcerosa para hacer el diagnóstico de leishmaniasis (frotis).
c. examen físico por un médico del equipo.
d. responder a las preguntas del cuestionario del estudio.
3. Después del diagnóstico del participante en el estudio, ya sea enfermo o infectado, recibirá, de forma gratuita, cuidados y controles recomendados por el Ministerio de

Salud en sus protocolos para la atención de la leishmaniasis y de las parasitosis intestinales.

4. Los que participen en el estudio, ya sea el paciente o la familia no recibirá los beneficios adicionales más allá de los ya mencionados (diagnóstico de la infección y / o enfermedad).

5. Que la participación en este estudio será confidencial y los registros o resultados de pruebas relacionadas con el estudio se mostrarán sólo a los participantes y representantes de la Universidad de Barcelona y de la Universidad Mayor de San Andrés, así como el Estado o las autoridades nacionales de reglamentación, con el fin de asegurar que la información clínica o de investigación se use con fines de regulación. La identidad de los participantes siempre permanecerá en confidencialidad. El promotor asegura que esto sucederá de acuerdo con las leyes que regulan la protección nacional o internacional.

6. El participante y sus familias tendrán derecho a las aclaraciones que consideren necesarias en cualquier momento del desarrollo del estudio y se les notificará de cualquier nueva información relacionada. El Dr. Roberth Cristian Soruco Gómez, cuyo número de teléfono es 74072688, contará con la disponibilidad de conocer y aclarar las posibles dudas de los participantes;

7. Que el participante tendrá el derecho de retirarse de este estudio en cualquier momento sin represalias, y también el derecho a mantener en su poder una copia firmada de este documento.

8. Un vez debidamente informado sobre el contenido de este estudio, y habiendo firmado libremente el consentimiento informado, se acepta la inclusión como participante en esta investigación.

9. Que los resultados del estudio podrán ser presentados en órganos de divulgación pública como conferencias y eventos científicos, así como en publicaciones científicas.

10. Que el sujeto de investigación tendrá derecho a la atención médica y / o de los recursos disponibles en la institución donde se llevará a cabo si se produce alguna necesidad relacionada con los procedimientos realizados en el marco del mismo.

11. Que serán excluidos del estudio aquellos pacientes que muestren efectos nocivos considerados, de efecto esperado o no, o enfermedad asociada o deterioro que pueda comprometer la salud del participante, ya sea antes o durante el mismo estudio.

El Sena, Departamento de Pando, Bolivia. Fecha : ..... / ..... / .....

Nombre:

Edad:

Sexo:

Firma del paciente o tutor:

La huella digital (w / analfabeto)

Nombre del médico: Dr. Roberth Cristian Soruco Gómez.

Firma del médico: