

87
205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

KALA-AZAR EN MEXICO

**TRABAJO MONOGRAFICO
DE ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
THELMA MARIA MARTINEZ NOGUERA**

MEXICO, D. F.

MAYO DE 1993

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

- I. INTRODUCCION
- II. GENERALIDADES DEL KALA-AZAR
 - NOTAS HISTORICAS
 - DISTRIBUCION GEOGRAFICA
 - MORFOLOGIA
 - HABITAT
 - CICLO VITAL
 - EPIDEMIOLOGIA
 - CUADRO CLINICO
 - PATOLOGIA
 - INMUNIDAD
 - DIAGNOSTICO
 - TRATAMIENTO
 - PREVENCION Y CONTROL
- III. KALA-AZAR EN MEXICO
- IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

KALA-AZAR EN MEXICO

RESUMEN

El Kala-azar en los últimos años ha mostrado un importante incremento a nivel mundial, aunque en América esto ha sido menos notorio, ya que prácticamente ningún país, salvo Brasil, la estudia adecuadamente. Sin embargo en Centroamérica, al iniciar estudios sobre esta zoonosis en Honduras y El Salvador, de ser una parasitosis desconocida, se ha convertido actualmente en un problema de Salud Pública.

En México se han reportado varios casos humanos con esta parasitosis, hasta 1987, se conocían 8 de ellos, coincidiendo casi todos en la región de la Cuenca del río Balsas, que comprende los estados de Guerrero, Puebla y Morelos. Son pocos los estudios epidemiológicos hechos sobre vectores y reservorios del Kala-azar realizados en México. Sin embargo en todos los sitios donde se han encontrado casos, se han colectado *Lu. longipalpis*, que es el vector comprobado en Brasil, y sospechado en México.

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica sobre los casos reportados en México y podemos concluir que el Kala-azar es una infección esporádica.

"LEISHMANIA KALA-AZAR EN MEXICO"

INTRODUCCION:

Las Leishmaniasis son padecimientos parasitarios causados por protozoarios del genero Leishmania, que viven en la sangre y tejidos. Pertenecen al orden Kinetoplastida y a la familia Trypanosomatidae.

Leishmania presenta durante su ciclo de vida dos fases; una amastigote, intracelular en los vertebrados y otra promastigote, flagelar en los moscos vectores y en cultivos. Se transmiten por la picadura de pequeños mosquitos pilosos, del género Phlebotomus, en el viejo mundo y Lutzomyia, en América.

El hombre, el perro, roedores silvestres y posiblemente otros mamíferos sirven como reservorios.

Existen dos formas clínicas fundamentales; tegumentaria y visceral. Su distribución geográfica es bien conocida e importante para el diagnóstico.

Los agentes etiológicos de las leishmanias son morfológicamente similares, pero difieren en sus características culturales, manifestaciones clínicas, distribución geográfica y los vectores que producen la enfermedad en el hombre.

Existen seis especies de parásitos importantes:

1. L.donovani, agente etiológico de la leishmaniasis visceral o kala-azar.

2. *L. chagasi*, agente etiológico de la leishmaniasis visceral en el nuevo mundo.
3. *L. tropica*, causante de la leishmaniasis cutánea, variedad seca del viejo mundo.
4. *L. major*, causante de la leishmaniasis cutánea, variedad húmeda del viejo mundo.
5. El complejo *L. mexicana*, que se relaciona con las lesiones cutáneas y cutáneas difusas que se observan en el continente americano (9).
6. El complejo *L. braziliensis*, que produce la enfermedad cutánea y mucocutánea en el continente americano (25).

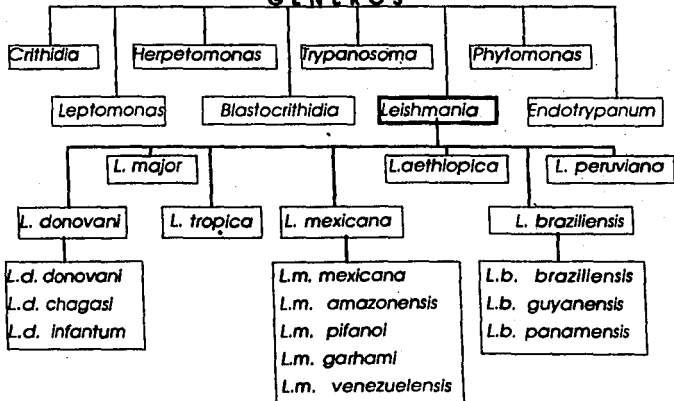
Dentro de cada grupo hay cepas y tal vez subespecies que poseen sus propias características distintivas. Un nuevo intento de clasificarlas se basa en patrones de isoenzimas y en la variación del DNA nuclear y del cinetoplasto, así como en el tipo serológico de ciertos antígenos. Hay una gran variedad de manifestaciones clínicas en el hombre como resultado de la infección por alguna cepa de cierta especie y que dependen de factores como estado nutricional, raza, integridad del drenaje linfático y sobre todo de la respuesta inmunitaria del huésped (22).

TAXONOMIA DE LAS ESPECIES CONOCIDAS DE LEISHMANIA QUE PARASITAN AL HOMBRE

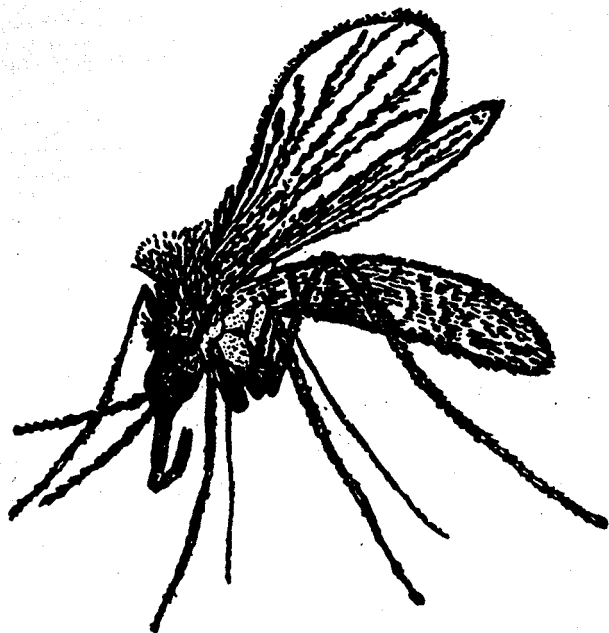
PROTOZOA

PHYLUM	SARCOMASTIGOPHORA
SUBPHYLUM	MASTIGOPHORA
CLASE	ZOOMASTIGOPHORA
ORDEN	KINOTOPLASTIDA
SUBORDEN	TRIPANOSOMATINA
FAMILIA	TRIPANOSOMATIDAE

GENEROS



Lutzomyia sp.



KALA-AZAR
(Leishmaniasis visceral)

El Kala-azar es una enfermedad producida por un protozoo: *Leishmania donovani*. Es conocida como fiebre "Dum Dum", esplenomegalia tropical, anemia esplénica de los lactantes, ponos y fiebre negra, debido al oscurecimiento de la piel de los enfermos en los casos avanzados (42).

Notas históricas.

En 1900, William Leishman descubrió *Leishmania donovani* en el frotis del bazo de un soldado que había muerto de una fiebre contraída en Dum Dum, India, conocida como fiebre Dum Dum o kala-azar. Sus observaciones no fueron publicadas hasta 1903, año en que Donovan encontró el mismo parásito en un frotis obtenido de una punción de biopsia esplénica. Leonard Rogers (1904) fué el primero que logró cultivar el parásito y demostró que en los cultivos se producen formas flageladas. Patton (1907) encontró que la fase de amastigote se encontraba en los histiocitos de la sangre circulante y que las formas promastigotas se hallaban en el intestino del insecto alimentado con pacientes de kala-azar. Cathoire (1904), Pianese (1905) y Nicolle (1908), encontraron el mismo parásito en niños de la

región mediterránea que sufrían anemia esplénica y Nicolle y Compte(1908) lo encontraron en los perros de Túnez. La comisión india para la lucha contra el kala-azar (1931-1934) demostró la transmisión de L. donovani por Phlebotomus argentipes.

Distribución geográfica.

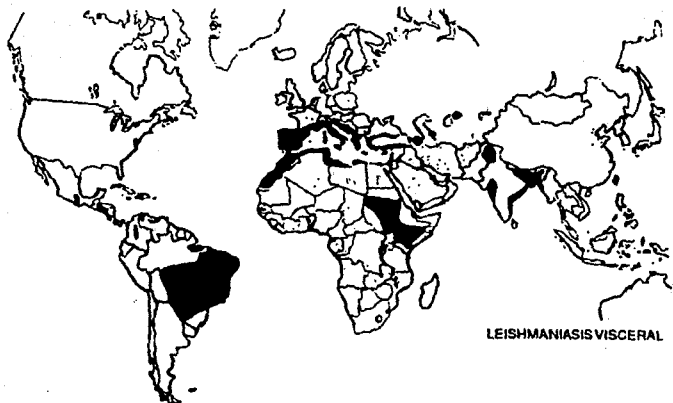
La Leishmaniasis visceral está ampliamente distribuida, pero la epidemia local suele hallarse bastante bien limitada. En América, la enfermedad se encuentra en el norte de Argentina, Paraguay, Bolivia y norte de Brasil (37), de menor extensión en Guyana, Venezuela (20), Colombia, El Salvador, Honduras (13,48), Guatemala (50), y sur de México.

En África es endémica en Sudán, Etiopía, Somalia, norte de Kenia, África Ecuatorial y Occidental, Marruecos, Argelia y Túnez.

En Asia abunda en el norte, noroeste y oeste de China, Manchuria, Turquestán y este de la India. Se presenta en Iran, Iraq, Turquía, Jordania, Siria, Líbano, Yemen y Arabia Saudita.

En Europa es endémica en Portugal, España (12), Córcega, Italia, Albania, Grecia, Bulgaria y CEI (antes URSS).

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LAS LEISHMANIASIS



LEISHMANIASIS VISCERAL



LEISHMANIASIS CUTANEAS

Morfología.

Se conocen dos fases en el ciclo vital de *L. donovani*: la de amastigote aflagelado en el hombre y mamíferos reservorio y la de promastigote en los flebotomos y en los cultivos.

En el hombre, este organismo se encuentra en la fase de amastigote, como un corpúsculo oval o redondeado, de unas 2 a 3 u de longitud, viviendo dentro de los monocitos, leucocitos, polimorfonucleares o células endoteliales. En las preparaciones teñidas por el método de Giemsa o Wright, el citoplasma toma una coloración azul pálida y tiene una membrana limitante, un núcleo relativamente grande que no se tiñe de rojo, y formando ángulo recto con él, se encuentra un corpúsculo en forma de varilla que se tiñe de rojo intenso violeta, llamado corpúsculo parabasal. En el hombre se pueden observar también formas alargadas en torpedo de extremos redondeados o punteados y con el núcleo y cinetoplasto muy próximos uno del otro. En los frotis del bazo, se encuentran a veces formas del parásito en división.

En los cultivos en el medio N.N.N. (Nicolle, Novy, Mac-Neal), la morfología de *L. donovani* difiere de la que presenta en el hombre y otros mamíferos, ya que en los cultivos se desarrolla la forma de promastigote, que

tiene un solo flagelo y está dotado de gran movilidad. La longitud del parásito es de 15 a 25 u aproximadamente, por 1.5 a 3.5u de anchura. En los cultivos viejos se encuentran formas degenerativas en las cuales la morfología típica se ha perdido.

En el aparato digestivo de los insectos transmisores se encuentran las formas de promastigote de morfología idéntica a las que se desarrollan en los cultivos.

Hábitat.

El habitat natural de *L. donovani* en el hombre, es el sistema retículo endotelial de las visceras, especialmente del bazo, hígado, médula ósea, mucosa intestinal y ganglios linfáticos mesentéricos. Se puede encontrar el parásito en las células endoteliales de los riñones, cápsulas suprarrenales, pulmón, meninges y el líquido cefalorraquídeo. No es raro encontrar al parásito dentro de los macrófagos de la pared intestinal y también han sido encontrados en las heces, en la orina, en la sangre circulante y en las secreciones nasales de los pacientes (28).

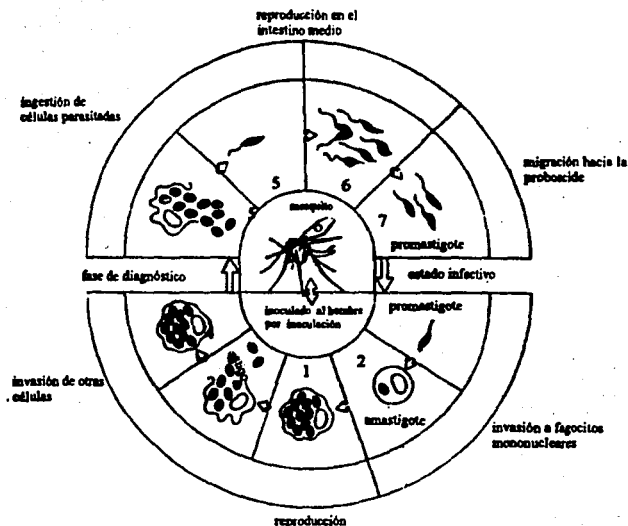
Ciclo vital.

El ciclo vital de *L. donovani* en el huésped mamífero es muy simple: el organismo es fagocitado por células retículo endoteliales, en las cuales se multiplica en la forma de amastigote por fisión binaria simple hasta que la célula huésped es destruida y luego son parasitados nuevos macrófagos.

El ciclo de desarrollo en el intestino de los insectos también es sencillo: Los amastigotes se convierten en promastigotes y se dividen por fisión binaria longitudinalmente formando dos individuos.

El amastigote de *L. donovani* es captado por el flebótomo en la sangre periférica durante la enfermedad activa. Las formas de promastigotes, pueden observarse en el aparato digestivo del insecto tres días después de la ingestión de sangre infectante, de donde se moviliza hacia adelante hasta ocupar la parte anterior de la faringe, al cuarto día o quinto. Del séptimo al noveno día, los flagelados invaden la proboscis y los insectos son ya infectantes.

En los cultivos, la reproducción es igual que en el intestino de los insectos. La rápida multiplicación da lugar a las llamadas rosetas, en las que varios organismos se disponen con los flagelos entremezclados y dirigidos hacia dentro (6).



Ciclo de vida de las Leishmanias

Se muestra un diagrama esquemático del ciclo vital de la leishmania. En el ser humano, la infección comienza cuando el promastigote es inyectado en la piel (1). De esta forma penetra en el fagocito mononuclear (2), se convierte en amastigote y se multiplica (3). Se liberan más amastigotes que infectan otras células (4). Durante su paso por la sangre, las células infectadas pueden ser captadas por el vector al alimentarse. Después de la transformación en la forma promastigote (5) tiene lugar la reproducción en el intestino medio del insecto (6). Desde allí los promastigotes migran hacia la proboscide (7) para completar el ciclo.

EPIDEMIOLOGIA.

Hay tres infecciones principales que al parecer son causadas por cepas distintas: 1) el Kala azar clásico de India, que afecta sobre todo a los adultos, no se conoce reservorio. 2) el Kala-azar infantil o del Mediterráneo, que prevalece en los niños en los países del Mediterráneo (12), China, Asia Central, América Central y del Sur. Es frecuente en perros y existen reservorios silvestres, charcales y tal vez zorras en Asia Central y perros salvajes en América del Sur. 3) el Kala-azar del Sudán que ataca a los adultos, es resistente al tratamiento con antimonioales y cuyo reservorio animal es la rata, además de la ardilla terrestre y otros roedores en Kenia.

La sensibilidad varía con la edad, el sexo, y la resistencia general. En Europa meridional, la infección es casi exclusiva de los niños; en Asia Central es rara después de los 10 años; en China, una tercera parte de los casos se encuentran en niños menores de 10 años; en Brasil, cerca de la mitad de los enfermos son niños menores de seis años (37). La enfermedad es más frecuente en los hombres que en las mujeres, en el campo que en las ciudades, y predomina en los medios donde hay condiciones favorables al transmisor.

El hombre y los perros domésticos son la fuente prin-

cial de la infección. La enfermedad es transmitida sobre todo de un hombre a otro, o del perro al hombre, por varias especies de Phlebotomus, en el viejo mundo y Lutzomyia en América (22).

La incidencia de nuevos casos de Kala-azar en áreas endémicas presenta una variación estacional, con incidencia máxima unos 3 meses después del comienzo de las lluvias, que aceleran la aparición de los flebotomos.

Después de recuperarse de una leishmaniasis visceral, los pacientes quedan con inmunidad duradera.

CUADRO CLINICO.

No se conoce exactamente la duracion del período de incubación, aunque se le considera de dos a cuatro meses; en raras ocasiones es de sólo diez a catorce días.

El principio puede ser súbito o gradual. En ocasiones es agudo, acompañado de escalofríos, fiebre elevada y vómitos. Otras veces semeja la tifoidea y se caracteriza por malestar general y fiebre creciente que llega a 39.5-40C., aproximadamente en una semana. Acompañada de sudor, si la enfermedad se vuelve crónica, se caracteriza por ondas febriles recurrentes, semejantes a las de brucelosis. Hay aumento perceptible del bazo y un crecimiento blando del hígado después del primer mes (28).

Cuando la infección está totalmente establecida, los síntomas más importantes son fiebre ondulante irregular a veces con dos picos por día de 40C., anemia con leucopenia, edema de piel, disenteria o diarrea, hemorragia de las membranas mucosas, de las encías y la nariz, esplenomegalia importante y progresiva, hepatomegalia menos intensa. La transaminasa glutámica oxalacética del suero está aumentada. Las proteínas plasmáticas se alteran, la relación albumina-globulina se invierte.

En las infecciones más agudas el paciente puede morir por complicaciones, que en la forma avanzada de la

infección comprenden chancro oral, hemorragias, disentería bacilar y amibiana, paludismo pernicioso, bronconeumonía o neumonía lobular (17,32), nefritis, septicemia, hemorragia cerebral, degeneración miocárdica, anemia o toxemia extrema.

Al avanzar la enfermedad aparece un color grisáceo de la piel, que ha dado origen a la llamada "enfermedad negra". Otras veces aparecen lesiones cutáneas nodulares que contienen muchos parásitos, situación llamada leishmaniasis dérmica postkala-azar.

PATOLOGIA

La lesión principal del kala-azar, empieza con un pequeño granuloma en el lugar de la inoculación de los promastigotes por el mosquito, no ulcera y es tan pequeña que rara vez se nota. Después de 4 a 6 meses, el parásito se disemina por vía sanguínea a las vísceras con parasitación e hiperplasia de las células del sistema retículo endotelial en el bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos. Las leishmanias se multiplican dentro de esas células, que acaban por romperse, dejando en libertad a los parásitos que son englobados por otras células reticuloendoteliales. También son ingeridos aunque en menor proporción, por leucocitos y monocitos, que a menudo se encuentran conteniendo leishmanias en los frotis de sangre periférica (29).

El bazo crece por un enorme incremento de células reticuloendoteliales, muchas de las cuales están parasitadas. Existe un reemplazo de la púlpula esplénica por esas células parasitadas y con cierta frecuencia, atrofia por presión de los cuerpos de Malpighi. En los casos crónicos puede presentarse algo de fibrosis.

Suele haber hepatomegalia, pero no siempre; hay notable proliferación de las células de Kupfer, que contienen gran número de leishmanias. En los casos crónicos se observa discreta fibrosis del parénquima (15).

Los ganglios linfáticos a menudo están agrandados. debido a la obstrucción de los senos linfáticos, causado por las células retículoendoteliales parasitadas.

Son frecuentes las úlceras intestinales, por lo general debidas a otros agentes etiológicos, pero la submucosa está infiltrada de gran número de macrófagos parasitados, los cuales son particularmente abundantes en las inmediaciones de las placas de Peyer y de los folículos linfáticos solitarios (23).

INMUNIDAD.

Las infecciones parasitarias por protozoarios, estimulan más de un mecanismo de defensa inmunológico; producción de anticuerpos e inmunidad mediada por células. La inmunidad mediada por linfocitos T, es más efectiva contra protozoarios intracelulares, que la respuesta humoral (21). La *Leishmania* provoca infecciones generalmente crónicas, los parásitos se adaptan al huésped y tienen una marcada especificidad por un tipo particular de huésped, ellos no pueden completar su ciclo de vida en un huésped inadecuado, indicando esto que la resistencia del huésped está determinada por genes particulares.

Los niveles de Inmunoglobulinas, en la *Leishmania donovani*, se encuentran elevados particularmente IgG.

En estudios experimentales, se ha demostrado la inhibición de la multiplicación de *Leishmania donovani* por macrófagos activados por linfocinas (41). La activación de los macrófagos por las linfocinas son importantes en el control de las infecciones causadas por *L. donovani*. La alteración de la membrana del macrófago durante la fagocitosis, puede inducir una explosión metabólica demostrable por un aumento en el consumo de Oxígeno, activación de la Hexosa Monofosfato y la producción de metabolitos oxigenados que son citotóxicos para los

Parásitos. Los macrófagos activados por linfocinas liberan más superóxido y peróxido de hidrógeno que los no activados (34).

Uno de los mecanismos que utilizan los parásitos de *L. donovani* para evadir la respuesta inmune del huésped es su localización intracelular, se encuentran protegidos, inaccesibles anatómicamente, viven dentro de los macrófagos, tienen diferentes caminos para evitar la muerte, inhibiendo la acción de las enzimas lisosomales del macrófago mediante proteasas secretadas por el parásito (38), además de evitar la digestión por mecanismos desconocidos.

Los últimos avances en Inmunología de las Leishmanias, hacen mención sobre el papel que juegan los subgrupos de células T: CD4 y CD8. Las clonas de células CD4, pueden ser separadas en dos grandes grupos, dependiendo de las linfocinas que produzcan. Un primer subgrupo es designado TH1 produce Interleucina 2 (IL2) y Interferón (IFN), mediadores de la hipersensibilidad retardada, involucrados en la resistencia del huésped. El otro subgrupo, TH2, produce Interleucina 4 (IL4) y Interleucina 5 (IL5), actúan en la producción específica de anticuerpos, involucrados en la susceptibilidad. Las células CD8, son importantes en la protección. Experimentos realizados en ratones con Leishmaniasis donovani,

demuestran que ambos grupos de células, CD4 y CD8 cuando se encuentran agotadas inhiben la respuesta inmune protectora, sugiriendo que ambos tipos de células son requeridos para una inmunidad efectiva (24). Además, Murray y colaboradores demostraron la importancia de los interferones, en la inmunoterapia en leishmaniasis visceral.

Frecuentemente, además de la respuesta inmune directa contra los parásitos, efectos inmunosupresores e inmunopatológicos son observados.

DIAGNOSTICO

En las áreas endémicas el diagnóstico del kala-azar puede hacerse sobre bases clínicas, hacia el cuarto mes de la enfermedad, cuando se ha desarrollado el cuadro característico: esplenomegalia, hepatomegalia y leucopenia, generalmente inferior a 4000/mm. La curva febril característica es un signo clínico de importancia. El diagnóstico definitivo depende de la demostración de *L. donovani* en los frotis de biopsia de bazo, hígado o de punción esternal, además por cultivo de la sangre u de tejido. No suele utilizarse la inoculación en animales, ya que se tardan varios meses en obtener los resultados.

En los pacientes no tratados suele estudiarse primero la sangre, por frotis o cultivo. Si el exámen resulta negativo, se llevan a cabo punciones esternales, esplénicas, hepáticas (16) o de ganglios. La punción esplénica es la que brinda más resultados positivos, y es el método de elección en manos experimentadas. Si hay relativamente pocos parásitos, es aconsejable realizar cultivos múltiples en medio N.N.N. de pulpa esplénica o hepática.

Los anticuerpos fluorescentes son el método diagnóstico para el kala-azar, es sensible. Da reacción cruzada en algunos casos con malaria, tifoidea, larva migrans, tripanosomiasis. Para estudios epidemiológicos de humanos y

caninos, se utiliza la prueba inmunoenzimática, ELISA, que es altamente sensible y más específica que IFAT (2, 4, 18, 19, 35, 36, 48, 49).

Existen otras pruebas disponibles: Hemaglutinación y Fijación de Complemento. Además de pruebas serológicas, que se basan en el aumento de las globulinas, como son la prueba inespecífica del Aldehído de Napier, la prueba del antimonio de Chopra, la prueba de precipitación de Sia, las cuales no son fiables para excluir la presencia del parásito (43).

La prueba de Montenegro (leishmanina), es una prueba intradérmica de hipersensibilidad tardía, que utiliza leptomonas formolinizadas como antígeno. Se inoculan intradérmicamente de 0.1 a 0.2 ml. de antígeno y los resultados se leen a las 48-72 horas de la inoculación. En los individuos curados se observa una reacción retardada; la prueba es negativa en los casos clínicos, pero se positiviza a 6 u 8 semanas después de completado el tratamiento. Manson-Bahr señaló que en ausencia de leishmaniasis cutánea, cuando más del 5% de las personas de una comunidad presentan reacciones positivas a la leishmanina, significa que hay kala-azar en esta región. En el diagnóstico diferencial de kala-azar hay que contar con el paludismo, la enfermedad de Chagas, fiebre tifo-

des y paratifoideas, la fiebre recurrente, la fiebre ondulante, las disenterías de diversas etiologías, la sífilis, la gripe, los estados sépticos de etiología desconocida, la tuberculosis, la histoplasmosis, cirrosis hepática, SIDA, mononucleosis infecciosa, leucemia y otros padecimientos hematológicos. Las lesiones en las leishmaniasis dérmica post-kala-azar pueden semejarse a una lepra o confundirse con L.C.D.

TRATAMIENTO

Los pacientes durante la fase aguda deben hospitalizarse. Recibir una dieta rica en proteínas y vitaminas. es esencial. En la mayoría de los casos la desnutrición complica el cuadro clínico. por lo que es necesario en caso de infecciones bacterianas secundarias administrar tratamiento auxiliar con sulfamídicos y antibióticos. Hay que vigilar las infecciones respiratorias dada la susceptibilidad de estos pacientes a la neumonía. En caso de anemia, edema, o, sangrado de las mucosas, se darán transfusiones de sangre ante todo. En caso de presentar tuberculosis el paciente, habrá que administrarle antimonio simultáneamente.

La quimioterapia específica, se realiza a base de compuestos de antimonio orgánico pentavalentes y algunas diamidinas aromáticas. Entre los derivados de antimonio orgánico pentavalente (gluconato de antimonio sódico) se encuentran; el pentostan, el glucantime, el Neostiban y la Estibamina Urética, todos se administran en forma inyectable. En casos resistentes se dará Anfotericina B. Entre las diamidinas aromáticas se encuentran; la hidroxiestilbamidina y el isetionato de pentamidina, éstos son los medicamentos más poderosos que se conocen para el tratamiento de kala-azar (28).

En caso de resistencia al tratamiento, se aplicarán

dosis repetidas de Hidroxiestilbamina durante algún tiempo. La esplenectomía puede ser necesaria y dar resultados satisfactorios en los casos verdaderamente resistentes. Se debe dar tratamiento post-operatorio con antimonio pentavalente, además de administrarle un antipalúdico, ya que la esplenectomía disminuye en gran medida la resistencia al paludismo.

La susceptibilidad del kala-azar al tratamiento varía según el área geográfica. Así nos encontramos que en la India se cura con facilidad, en la China y Mediterráneo ocupan posiciones intermedias y en Sudán es francamente resistente.

PREVENCION Y CONTROL






El control del Kala-azar es efectivo si se realiza al mismo tiempo el control de reservorios y de vectores.

Control de los reservorios. En epidemias de Kala-azar donde la transmisión ocurre de hombre a hombre, como en la India y Africa, los casos encontrados tienen que ser tratados con medicamentos, como el mejor esquema de control. Donde el reservorio es el perro, como en Canea, en el Mediterráneo y en Brasil, tienen que ser sacrificados. Perros infectados pueden ser identificados por pruebas serológicas (47) y luego matarlos, ya que no existe tratamiento efectivo contra Kala-azar canino.

Control de los vectores. Con el desarrollo del DDT, para la erradicación de la malaria en la India, el Kala-azar practicamente había desaparecido. El uso de repelentes o insecticidas en las casas podría ser suficiente para el control de la transmisión (16,29).

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LAS LEISHMANIASIS
EN LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



-  Leishmaniasis cutanea localizada
-  Leishmaniasis cutanea deseminada
-  Leishmaniasis visceral
-  Leishmaniasis muco-cutanea
-  Area de Leishmania b. braziliensis

KALA-AZAR EN MEXICO.

En los últimos años el Kala-azar ha mostrado un importante incremento a nivel mundial, aunque en América esto ha sido menos notorio, ya que prácticamente ningún país, salvo Brasil, la estudia adecuadamente (3). Sin embargo en Centroamérica, donde sólo se conocían casos esporádicos, al iniciar estudios sobre esta zoonosis, la prevalencia se ha incrementado notablemente, en particular en Honduras y el Salvador, donde de ser una parasitosis prácticamente desconocida, se ha convertido en un problema de Salud Pública (13,31,33).

En México hasta la fecha, conocemos la existencia de 8 casos, desde 1952 en que se describió el primero (5) hasta 1987 en que se observó el octavo (39,45,46), posiblemente existan mas casos que no han sido descubiertos, ya que a ésta leishmaniasis no se le ha prestado atención y quizás en la actualidad tengamos un problema de salud regional no detectado, ya que la crisis económica por la que atraviesa el país ha incrementado la desnutrición, volviendo más susceptible a la población rural de las zonas endémicas a adquirir esta parasitosis. Además de que las condiciones ecológicas de algunas zonas de México, parecen favorecer el desarrollo de la enfermedad.

La distribución geográfica del Kala-azar en México se pensaba hasta 1981, que se reportó el quinto caso, que

era exclusivo de la Cuenca del Río Balsas, que comprende los estados de Guerrero, Puebla y Morelos (1,10,14).

Pero en 1985 Velasco O. encuentra el 6to. caso en un paciente de Pinotepa Nacional, Oaxaca, de donde prácticamente nunca había salido, expandiéndose así la zona geográfica del Kala-azar en México.

CUADRO 1

DATOS GENERALES DE LOS CASOS COLECTADOS DE KALA-AZAR

CASOS	LOCALIDAD DE ORIGEN	AÑO	SEXO	EDAD
1.	Huitzucu. Guerrero.	1951	M	5 años
2.	Llano Grande. Puebla.	1961	M	1 6/12
3.	Acatlán, Puebla.	1962	F	33 años
4.	Olinalá, Guerrero.	1963	M	2 11/12
5.	Chiautla de Tapia, Puebla.	1981	M	2 años
6.	Pinotepa Nac. Oaxaca.	1985	M	42 años
7.	Metepec, Puebla.	1986	M	44 años
8.	Yecapixtla, Morelos.	1987	M	57 años

M=masculino

F=femenino

En el cuadro 1, podemos observar los rangos de edad, los cuales son variables, de infantil a adulto, inclusive el octavo caso, es uno de los de mayor edad reportado en el mundo (3,39). Respecto al sexo, predomina el masculino.

CUADRO 2

CUADRO CLINICO DE LOS CASOS COLECTADOS DE KALA-AZAR

Síntomas y signos	Casos Núm.	1	2	3	4	5	6	7	8
Fiebre		+	+		+	+	+	+	+
Palidez		+	+		+	+	+	+	+
Abdomen Globoso		+				+			+
Adelgazamiento		+	+		+				+
Esplenomegalia Grado IV		+	+	+	+	+	+	+	+
Hepatomegalia			+		+	+			+

CUADRO 3

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

Casos	1	2	3	4	5	6	7	8
Anemia cte.	+	+	+	+	+	+	+	+
Leucopenia	+	+		+	+	+	+	+
Trombocitopenia	+	+		+	+	+	+	+
Hiperglobulinemia		+		+	+			

En el cuadro 2 y 3, podemos observar que los datos coinciden con los casos clínicos observados en otras regiones del mundo, siendo los principales; fiebre, pancitopenia, esplenomegalia, a veces hepatomegalia. Frecuentemente existen alteraciones en las proteínas séricas.

CUADRO 4

MÉTODOS QUE PERMITIERON ESTABLECER EL DIAGNOSTICO

Casos Núm.	Estudio que mostró la presencia de L. donovani	Otros métodos
1	Biopsia esplénica	Formogelificación, cultivo en medio N.N.N., Inoculación en el criceto.
2	Improntas del bazo removido y de biop- sia de hígado	Formogelificación y reacción de Brahmachari.
3	Cortes del bazo removido.	
4	Improntas del bazo removido	Cultivo en medio N.N.N. Inoculación en cricetos.
5	Biopsia de hígado	
6	Autopsia de hígado y bazo.	
7	Autopsia de hígado y bazo.	
8	Improntas de médula	

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

En el cuadro 4, se resumen los estudios que permitieron establecer el diagnóstico, anotando en la segunda columna, los que permitieron la visualización de *Leishmania donovani*. El material obtenido de bazo fué positivo en 5 pacientes. Al hacer la revisión de cada uno de los casos, se puede observar que los métodos para confirmar el diagnóstico no fueron útiles en la mayoría de los casos. Quiñones y Colaboradores, opinan que dada la magnitud de la infección hay una falta de respuesta inmune, como ocurre con otras infecciones masivas(27), además de la interferencia que producen ciertos medicamentos.

Además del estudio clínico de los 8 casos humanos, existen algunos estudios epidemiológicos del Kala-azar en México, en transmisores, reservorios y casos humanos (8,26). Vargas y Alfonso Díaz*Nájera, realizaron un estudio sobre flebotomos de la zona de Iguala, estado de Guerrero (44) y Ana María de B. de Biagi y Colaboradores., registran la presencia de *Phlebotomus longipalpis*, por primera vez en los estados de Puebla y Guerrero, así como sus horas de actividad, de 11 pm. a 4 am. (8), involucrándolo como el posible transmisor de *L.donovani* en México.

Biagi y Colaboradores, mediante reacción de Fijación de Complemento (RFC), y exámenes parasitológicos en la

Cuenca del Dalsas, realizaron las primeras observaciones sobre posibles reservorios en perros y mamíferos silvestres, encontrando que los posibles reservorios debido a los resultados serológicos podrían ser: *Canis familiaris*, *Mus musculus*.

Biagi y col., realizaron una búsqueda de casos humanos, observándose un caso con esplenomegalia en la que no se pudo confirmar el diagnóstico de Leishmaniasis visceral (7).

ESPECIE	TIPO DE LEISHMANIASIS	REGION
<i>Lutzomyia olmeca</i> *	Cutánea	Península de Yucatán
<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Kala-azar	Cuenca de Balsas
<i>Lutzomyia cruzi</i>	Cutánea	Oaxaca
<i>Lutzomyia diabolica</i>	Cutánea	Noroeste de México

* UNICO VECTOR COMPROBADO

LUTZOMYIAS MEXICANAS IDENTIFICADAS

DOS CASOS DE KALA-AZAR INFANTIL EN MEXICO
CON ESPLENOMEGALIA AL INGRESO



Proporciones de la esplenomegalia en la fecha
de ingreso del enfermo.



FIGURA 1

Bot. méd. Hosp. Infant. (Méx.)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Aguirre A, Biagi F, Hernandez N. Armando. Segundo caso autóctono de Kala-azar en México. Bol. méd. Hosp. Infant. (Méx)., 20: 317-333, 1963.
2. Al-Alousi, T. I. Latif, B. M. A. and Al-Shenawi, F. A. Detection of antibodies on filter paper by the indirect fluorescent antibody test. Ann. Trop. Med. Parasitol. Vol 74, No. 5 (1980): 503-506.
3. Badaro, R. Jones, T. C., Lorenzo, B. J., Corf, D. et al. A prospective study of Visceral Leishmaniasis in an endemic area of Brasil. J. Infect. dis. 1986: 154: 639-649.
4. Badaro, R. Steven G. Reed and Edgar M. Carvalho. Immunofluorescent antibody Test in American Visceral Leishmaniasis: Sensitivity and specificity of different morphological forms of two Leishmania species. Am. J. Trop. Med. Hyg. 32(3), 1983: 480-484.
5. Báez-Villaseñor, J.; Ruiloba, J.; Rojas, E.; Treviño, A.; Campillo, C. (1952). Presentación de un caso de Kala-azar. Rev. Invest. Clín. Méx. 4: 57-76.
6. Beaver, Paul Ch; Clifton Jung R; Wayne Cupp, E. Parasitología Clínica, 2ª. Ed. 1986, Edit. Salvat. 65-88.
7. Biagi, F. Rubén López y Ana María de B. de Biagi. El Kala-azar en México. Problema ecológico por estudiar. Rev. Inst. Salubr. Enferm. trop. (Méx) Vol. XXV, Núm 1 (Ene-Jun) 1965.
8. Biagi, F.; Ana María de B. de Biagi; José Luis Melinari. Kala-azar en México. Antropofilia y Actividad horaria de Phlebotomus Longipalpis. Lutz y Neiva, 1912 (Diptera, Psychodidae). Rev. Inst. Salubr. Enferm. trop. (Méx) Vol. XXV Núm. 1 (Ene-Jun) 1965.
9. Bonfante Garrido Rafael. Leishmanias y Leishmaniasis tegumentaria en América Latina. Bol. Of. Sanit. Panam. 95(5) 1983.
10. Carrada-Bravo Teodoro. La leishmaniasis en los niños. Bol. Méd. Hosp. infant Méx. Vol. 41 Núm. 7, Julio 1984.
11. Carrada-Bravo Teodoro. La leishmaniasis en México. Bol. Med. Hosp. infant Méx., Vol. 45 Núm. 3, Marzo 1988.

12. C.Cintado Bueno;J:L:Gavilán Camacho; M.Menendez Ruiz.F:Camacho Conde, J.Navarro Gonzalez y R. Soas Alamo. El Kala-azar en la infancia. An.Esp.Pediat. 13;119,1980.
13. Dale Sierra.F. Ernesto; Velásquez García,O..Matamoros,- Francisco. Leishmaniasis visceral en lactantes; análisis de 29 casos. Rev.Med.Hond;57(1):4-13 ene-mar 1989. Tab.
14. Dorantes Mesa.Samuel. Cinco casos de Kala-azar colectados en México. Bol.Méd.Hosp.infant.Méx. Vol.45,NúmB Agosto.1988
15. Duarte,M. I.Seixa; Corbett,Pereira Carlos Eduardo. Histopathological Patterns of the liver involvement in visceral leishmaniasis. III Jornada científica do Inst. de Medicina Trop. de Sao Paulo. 16-18 de outubro de 1989. Rev.Ins.Med.trop.S.Paulo 31 (supl.7)1989.
16. Duarte,M. I.Seixas;Elizabeth L. Nicodemo, Ribeiro da Matta, Vania L. et.al. Diagnóstico de formas atípicas de Leishmaniose Visceral através de Biopsia hepática.Rev.Ins.Med.trop.S.Paulo,31(supl 7) 1989.
17. Duarte,M:I:Seixa; Ribeiro da Matta, Vania L, Carlos E.Pereira et al. Interstitial Pneumonitis in Human Visceral Leishmaniasis. Rev.Inst.Med.trop.S.Paulo,31 (supl 7) 1989.
18. Duxbury Ralph E. and Elvio H.Sadun. Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of Visceral Leishmaniasis.The American Journal of trop. and Hyg. Vol. 13.January 1964.
19. Edrissian and .Darabian. A comparison of Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay and Indirect Fluorescent antibody Test in the serodiagnosis of Cutaneous and Visceral Leishmaniasis in Iran. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hyg. Vol. 73 No.3, 1979.
20. González Mata,A.Mendoza,Enrique ; Laguna S.. Leishmaniasis visceral Kala-azar; Revisión de la literatura y análisis de 37 casos en menores de 12 años. Hosp.Central "Antonio María Pineda" (1958-1982). Barquisimeto-Venezuela. Bol.Med.Postgrado;3(1):67-78 ene-abr 1987.
21. Gordon B.L. Lo esencial de la Inmunología. 2da. Edición, Editorial El Manual Moderno,S.A. 1975,Méx.
22. H.W.Brown; F.A.Neva. Parasitología 5ta Ed. 1985. Ed. Interamericana.

23. Hunter, Frye, Swartzwelder. Manual de Medicina Tropical. 3ra. Ed. La Prensa Médica Mexicana.
24. L.H. Miller and P. Scott. Immunity to Protozoa. Current opinion in Immunology. 1970, 2, 368-374.
25. Laison Ralph. B.J. Shaw. Las Leishmanias y las Leishmaniasis del Nuevo Mundo, con particular referencia al Brasil. Bol. de la Of. Panam. Feb. 1974.
26. López Molinari Rubén; Martínez G. Antonio. Molinari J. Luis. Biagi F. Kala-azar en México. Primeras observaciones sobre posibles reservorios. Rev. de la Fac. de Med. Méx.
27. Louis, J.A. Lima, G.H.C; Engers, H.D; Marine T. Lymphocytes responses specific for the protozoan parasites. Leishmania trópica and try. Tripanosoma brucei. Clinics in Immunology and Allergy 1982; 2: 597-612.
28. Mackie Thomas T.G.W; Hunter, III; C. Brooke W. Manual Medicina Tropical. 2da. Ed. La Prensa Med. Mexicana. 1956.
29. Manson-Bahr & FIC Apted. Tropical Diseases. 18ava. Ed. Bailliére Tindall London. 1982.
30. Martínez Pérez, J. Estudio seroepidemiológico de enfermedad de Chagas en Ahuehuetzingo, Morelos. Tesis UNAM, Méx. 1970.
31. Navin, T.R. Sierra, M., Custodio, R. Steurer et al. Epidemiologic study of visceral Leishmaniasis in Honduras. Am. J. Trop. Med. Hyg. 34; 1069-1075, 1985.
32. Nicodemo, E; Antonio C. Nicodemo; Hiro Goto, V. Amado Neto y Seixas D. Ana M. Infecções secundárias em pacientes com Leishmaniose Visceral em atividade e suas relações com alterações imunológicas. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 31 (supl 7) 1989.
33. Nieto de L., E. 1984. Leishmaniasis en el Salvador. Sem. Internacional sobre Leishmaniasis. OPS-OMS. Minatitlán, Veracruz, Méx.
34. Ortiz Ortiz, L. Inmunología. Ed. Interamericana 1987. México, D.F.
35. Pappas, Michael; Ruta Hajkowaski and Wayne T. Hockmeyer. Dot Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay (Dot ELISA): a Micro Technique for the Rapid Diagnosis of Visceral

Leishmaniasis. Journal of Immunology at Methods. 4(1983) 205-214.

36. Pappas, Michael; Ruta Hajkowaski, Louis T. Cannon and W. Hockmeyer. Dot Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay (Dot ELISA). Comparison with standard ELISA and Complement Fixation Assay for the diagnosis of human Visceral Leishmaniasis. Veterinary Parasitology, 14 (1984) 239-249.
37. Pastorino, Antonio C; etilk, Marina Ivamoto; Oselka Gabriel, Wolf y Col. Leishmaniose visceral na infancia: presentacao de 27 casos. Pediatria (S.Paulo):10(4),181,1988.
38. Pulido, Rosa María. "Ulcera de los chicleros y Leishmaniasis Tegumentaria diseminada en México. Tesis UNAM. Méx. 1983.
39. Quiñones A.; Leticia Galindo; José Halabe, Luis Butron P.; Velasco C. Oscar. Leishmaniasis Visceral (Kala-azar). Informe de un adulto mexicano. Rev.Med.IMSS(Méx). 1989,27:49
40. R.S.Bray. Leishmaniasis in the Old World. Wellcome Parasitology Unit No.2, Haile Sellassie I Univers.Addis Ababa,Etiopia.
41. Roitt Ivan. Immunity to protozoa and worms.Immunology Ed.Gower Med.PP.,17,1-17,16.
42. Soberón y Parra G. Dionisio Peláez F. Kala-azar. Parasitología Méd. y Patología Tropical. ED.Fsco.Méndez Otero. 1964.
43. Todd-Stanford. Leishmaniasis. Diagnóstico Clínico por el laboratorio. Ed. Salvat. 6ta Ed. 1978.
44. Vargas,L. y Díaz Nájera. A. Lista de Flebotomos mexicanos y su distribución geográfica. Rev.Inst.Sal.Enf. trop.13(4),309.
45. Velasco Castrejón,O. Las Leishmaniasis en México. Rev.Lat-amer.Microbiol 29; 119-126, 1987.
46. Velasco Castrejón,O. Las Leishmaniasis en México. Epidemiología y control de la leishmaniasis en Centroamérica.Panamá,Delice y México. Minatitlán,Ver., Mexico.

47. Vieira Cunha, Alencar J.E; Braga Francisco. Uso da reacao de Fixacao de Complemento para diagnóstico do Calazar canino em Imquerito de Massa. Rev.Bras.Malariol doencas Tro. 15(3)405-410,1963.
48. Walton, B.C.; Pappas Michael G. y Col. La prueba Dot ELISA para la detección de campo de la Leishmaniasis Visceral en Honduras. Bol.Of.Sanit.Panam. 102 (1) 1987.
49. Walton, B.C; Brooks W.R. and Arjona 1972. Serodiagnosis of American Leishmaniasis by Indirect Fluorescent antibody test. Am.J:Trop.Med.Hyg., 21,296-299.
50. Wyss, J. Historia del Kala-azar en Guatemala. Rev.asoc.Guatemalteca, Parasit, Med.trop. 4(1)23-6 1989.