



Una amenaza a las metrópolis: ciudades como São Paulo pueden ser acometidas por epidemias en los próximos años





SALUD PÚBLICA

# Una enfermedad anunciada

La infección letal causada por un parásito unicelular, la leishmaniasis visceral, avanza sobre las ciudades brasileras

RICARDO ZORZETTO

Publicado en septiembre de 2008

**E**stá apareciendo en las grandes ciudades brasileñas una enfermedad altamente letal, que afecta alrededor de 3.100 personas anualmente en el país y ocasiona la muerte en más de 90% de los casos si no se realiza un tratamiento adecuado: la leishmaniasis visceral. Causada por un parásito unicelular – el protozooario *Leishmania chagasi*, que se aloja en el interior de las células de defensa del organismo dañando el bazo, el hígado y la médula ósea la *leishmaniasis visceral* fue considerada durante mucho tiempo un problema exclusivamente silvestre o restringido a las zonas rurales de Brasil. No lo es más. En las últimas tres décadas, las autoridades sanitarias comenzaron a identificar los primeros casos contraídos en las propias ciudades, inicialmente en la región nordeste. Desde entonces, por razones aún no establecidas, la *leishmaniasis visceral* se urbanizó y se nacionalizó: alcanzó ciudades del norte, del centro-oeste y del sudeste. Ya se propagó por 20 de los 26 estados brasileros – solamente la región sur parece libre del problema – y golpea las puertas de las ciudades de medio y gran porte. Puede llegar a metrópolis como Río de Janeiro y São Paulo, que a semejanza de las ciudades fortificadas medievales puede que no logren contener el avance de la leishmaniasis con sus murallas de casas y edificios.

Poco más de siete décadas después de haber sido descrita por el médico Evandro Chagas en un artículo en la revista *Science* como el causante de una nueva forma de *leishmaniasis visceral*, distinta a la observada en Europa e India, el parásito *Leishmania chagasi* y el insecto que lo transmite a los seres humanos en Brasil continúan desafiando a los investigadores y autoridades de salud pública. Durante ese período, la población brasileña, que hasta los comienzos del siglo pasado era eminentemente rural, se transformó en urbana – actualmente, ocho de cada diez brasileños residen en ciudades – migrando de una región a otra en procura de oportunidades laborales. Para que las ciudades surgiesen se consumió el 30% de las selvas del país, el ambiente natural del parásito de la *leishmaniasis*, encontrado en animales tales como el zorro de monte (*Cerdocyon thous*) y el zorrillo de campo (*Lycalopex vetulus*), y de su transmisor, el insecto *Lutzomyia longipalpis* (una especie de mosquito).

Como resultado, la enfermedad se expandió y el número de casos aumentó. En 1985 el parasitólogo paraense Leônidas Deane, quien integró la comisión



EDUARDO CESAR

dirigida por Chagas, contabilizó 8.959 registros de leishmaniasis visceral en Brasil desde los primeros casos identificados por Enrique Penna en 1932. Ese cuadro se agravó. El Ministerio de Salud registró 53.480 casos desde 1990 hasta 2007 – y 1.750 defunciones. La leishmaniasis visceral también mutó y se hizo más agresiva. Mataba tres de cada cien personas que la contraían en 2000. Actualmente fallecen siete.

“Durante los próximos cinco años puede surgir una epidemia en la ciudad de São Paulo”, advierte el médico higienista Carlos Henrique Nery Costa, de la Universidad Federal de Piauí (UFPI). Costa habla con la experiencia de quien estudia la transmisión de la *leishmaniasis visceral* desde hace casi 20 años e investigó a fondo las causas de la epidemia que marcó la urbanización reciente de la enfermedad: los mil

casos registrados en Teresina, capital del estado de Piauí, entre 1981 y 1985 –esa epidemia fue seguida por otra casi diez años después, con más de 1.200 casos.

Al mismo tiempo que la capital piauiense trataba a sus enfermos e intentaba entender las causas del problema, otras ciudades a centenas de kilómetros de allí – tales como São Luis, en el estado de Maranhão, Santarém, en Pará, Montes Claros, en Minas Gerais, y Corumbá, en Mato Grosso do Sul, asistían al brote de la leishmaniasis visceral. “La enfermedad surgió en esos lugares como si brotase del suelo, sin un patrón definido”, dice Costa.

**E**n el centro-sur del país ocurrió diferente. Poco después que aumentaron los casos urbanos de *leishmaniasis visceral* en Corumbá, al oeste del Pantanal de Mato Grosso do Sul, en la frontera con Bolivia, la enfermedad atravesó velozmente el estado en dirección Este. Hacia fines de los años 1990 ya había alcanzado la capital, Campo Grande, y arribado a Três Lagoas, en el límite con el estado de São Paulo. En su avance, acompañó el camino del gasoducto Brasil-Bolivia, que sigue la traza del río Tietê, camino a la capital paulista, y de la autopista BR-262, que une Corumbá con Espírito Santo,



Hora de comer: el *Lutzomyia* se alimenta de sangre

constató el equipo del epidemiólogo Suely Antonialli, de la Escuela de Salud Pública Jorge David Nasser, en Campo Grande, en un artículo publicado en 2007 en el *Journal of Infection*.

Desde Três Lagoas, no tardó en cruzar el río Paraná y se esparció por el noroeste paulista rumbo a la capital. Desde la identificación de la presencia del insecto en 1997, la enfermedad en perros en 1998 y el primer caso humano en Araçatuba, durante 1999, la *leishmaniasis visceral* se estableció en el estado y se propaga silenciosamente, siguiendo el curso de la autopista Marechal Rondon (SP-300), la principal vía de conexión entre Mato Grosso do Sul y la capital paulista. En casi diez años el Centro de Vigilancia Epidemiológica (CVE) de São Paulo registró 1.258 casos en 49 municipios paulistas – y 112 decesos.

“En el estado de São Paulo la enfermedad viene descendiendo desde la región oeste hacia el este y puede alcanzar la capital”, comenta la epidemióloga Vera Lucia Camargo-Neves, investigadora del CVE. Analizando la dispersión de la *leishmaniasis visceral*, ella constató que cada año el parásito migra 30 kilómetros en dirección a São Paulo, transportado por un insecto de apenas tres milímetros con patas y alas peludas: el *Lutzomyia longipalpis*, conocido en Bra-

sil como mosquito paja, birigüi, chângala o tatuquira.

Frente a esos datos, la previsión de que tarde o temprano la enfermedad arribe a la mayor metrópoli de América del Sur, donde residen 19 millones de personas, no resulta tan absurda como puede parecer. Hace dos años el sistema de vigilancia detectó un niño con *leishmaniasis visceral* en Vila Prudente, un barrio paulistano. Poco divulgado por la Secretaría de Estado de la Salud, el caso permanece bajo investigación, pues aún no se conoce cómo apareció.

No fue el primero. Treinta años atrás Lygia Iversson, en aquella época investigadora de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de São Paulo (USP), detectó otros dos casos. En 1979 Lygia identificó un portador de la enfermedad en Diadema, en el Gran São Paulo. Dos años antes

ella había registrado otra infección, esa vez en un niño de dos años de edad que jamás había abandonado la capital. Hasta el momento, los tres casos permanecen sin explicación, toda vez que en los 39 municipios de la Región Metropolitana de São Paulo no fue hallado el insecto transmisor, aunque en 2002 se había registrado la transmisión de *Leishmania chagasi* entre perros en los municipios de Cotia y Embú. En esas oportunidades se capturaron otras especies de insectos del género *Lutzomyia*, portadores del parásito *Leishmania braziliensis*, causante de una forma más común y con menor gravedad de la dolencia: la *leishmaniasis cutánea*, que ocasiona lesiones y úlceras de aspecto desagradable en la piel. “Existe la sospecha de que el insecto capturado en el Gran São Paulo pertenece a una especie que sólo transmite la enfermedad entre los cánidos”, expresa el epidemiólogo Luiz Jacintho da Silva, superintendente de SUCEN en la época en que fueron detectados los primeros casos en el estado y que desde entonces estudia el problema. “No existe certeza de que la *leishmaniasis visceral* alcance la ciudad de São Paulo”, dice.

Aunque no alcance la capital, la diseminación de la enfermedad en ciudades de medio y gran porte, tales como Baurú, en el interior de São Paulo, y Belo



Horizonte, en Minas Gerais, preocupa a las autoridades de salud. Sucede que cuanto mayor es el número de personas en la región en que existe el parásito o su transmisor, mayor es el riesgo de contraer la enfermedad. Y las tres principales medidas de control adoptadas desde hace medio siglo – utilización de insecticidas, eliminación de perros enfermos o sospechosos de hallarse infectados y el tratamiento de los casos humanos – no se ha demostrado capacidad para contener la expansión de la enfermedad. “La *leishmaniasis visceral* mata alrededor de 200 personas anualmente, mayor cantidad que la malaria y el dengue juntos, y controlarla resulta más difícil de los que habíamos imaginado”, dice Costa, de la UFPI.

**S**e sospecha que las migraciones internas –en especial del nordeste hacia el sudeste– han favorecido la diseminación de la *leishmaniasis visceral* en el país. Pero otros factores pueden haber colaborado. El parasitólogo inglés Jeffrey Jon Shaw, quien hace 43 años que reside en Brasil y estudia el ciclo de vida de los protozoos del género *Leishmania* y sus vectores, considera que el insecto transmisor de la *leishmaniasis visceral* se adaptó muy bien en las ciudades. “Estamos creando ambientes propicios para la proliferación del vector, tal como son la humedad y mucha comida”, afirma Shaw, profesor jubilado de la USP y actualmente investigador de la Fundación Tropical de Investigaciones y Tecnología André Tosello, con sede en Campinas.

No es posible todavía identificar un patrón de diseminación para todas las áreas del país. No se sabe si las poblaciones de insectos que hoy se encuentran en la periferia de muchas ciudades ya existían en esas zonas o si migraron desde regiones con vegetación mejor conservada. Shaw considera ambas posibilidades. “En Belo Horizonte casi con certeza hubo una invasión de mosquitos en la periferia, pero en otros estados pudo haber ocurrido la expansión de poblaciones que vivían en las selvas costeras de los ríos”, comenta el parasitólogo, quien investiga la dinámica de las poblaciones de *Lutzomyia* en São Paulo, Mato Grosso do Sul y Pernambuco.

Costa, de la UFPI, intuye algo diferente. Según él, la difusión del insecto transmisor de la enfermedad se asocia con la utilización de árboles exóticos tales como las acacias, de hojas pequeñas y flores amarillas, en los proyectos urbanísticos de las ciudades. Existen motivos para tal sospecha. Teresina había sido arbolada con acacias durante la

MIGUEL BOYAN



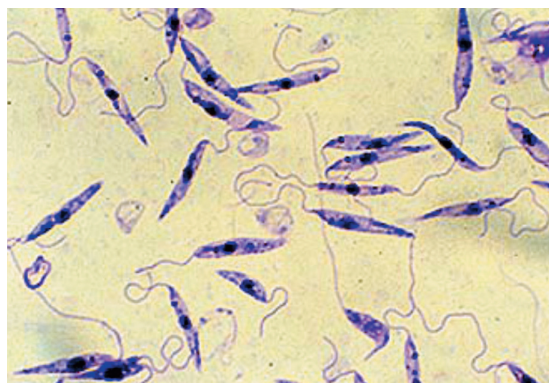
Junto al peligro: la gran cantidad de perros aumenta el riesgo de transmisión



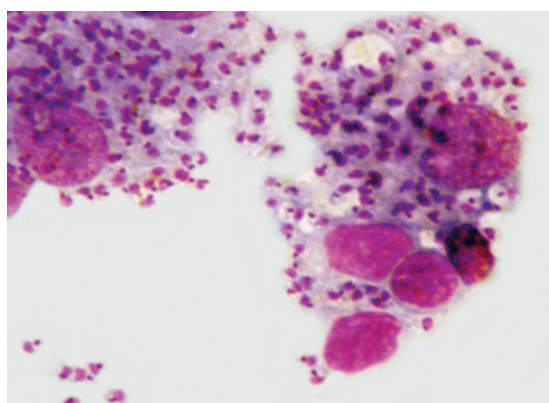
época de la primera epidemia, en los años 1980. Durante esa época, otra epidemia devastadora, que dejó 100 mil muertos en Sudán, afectó principalmente a las familias que residían en bosques de acacias, posible fuente de néctar para los insectos. También existen indicios de que el néctar de ciertas plantas favorece la proliferación de los parásitos en el intestino de los insectos.

Aún es preciso probar si de hecho eso ocurre en Brasil, aunque es cierto que, con la reducción de las áreas de vegetación natural, los insectos se adaptaron a los parques y quintas de las casas, tan comunes en el interior. A diferencia del mosquito transmisor del dengue (*Aedes aegypti*), que necesita agua para reproducirse, la hembra del *Lutzomyia longipalpis* desova en superficies húmedas, tales como piedras y hojas en contacto con la tierra. Luego que los huevos eclosionan, las larvas se alimentan con materia orgánica encontrada en el suelo hasta transformarse en insectos adultos. Ya alados y con el resto del cuerpo desarrollado, los adultos se alimentan con el néctar de las flores y se posan, siempre con las alas levantadas, en áreas húmedas y sombreadas. Al atardecer, las hembras salen en busca de la sangre necesaria para colocar sus huevos. Hacen cortos vuelos, a los saltos, y pican en las partes descubiertas del cuerpo. Durante la dolorosa picadura, la hembra realiza un pequeño corte en la piel e inyecta saliva y sustancias que aumentan el calibre de los vasos sanguíneos e impiden la coagulación de la sangre. Durante su alimentación, regurgitan las formas del parásito que sólo se reproduce en su aparato digestivo. Una vez en la sangre, el parásito se aprovecha del propio mecanismo de acción del sistema de defensa y se oculta antes de invadir otras células y reproducirse, según recientes descubrimientos.

**E**l equipo de David Sacks, de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, puso hembras del insecto *Phlebotomus duboscqi*, portadoras de *Leishmaniasis* mayor, capaces de infectar animales de laboratorio, para que se alimentaran en la oreja de ratones.



CÉLIA GONTIJO/CPORR/FIOCRUZ



RAFAEL TEIXEIRA NETO/CPORR/FIOCRUZ

**Leishmania chagasi: la forma hallada en el insecto (en la parte superior). Abajo, la forma (los puntos oscuros) que se aloja en los macrófagos**

Mediante un microscopio que permite tomar imágenes de tejidos de animales vivos, estudiaron el combate contra los parásitos. Tan pronto como el sistema inmunológico de los ratones identificó la invasión, las células de defensa denominadas neutrófilos se trasladaron hasta la zona de la picadura. En poco más de media hora los neutrófilos ya habían absorbido la mayor parte de los parásitos e intentaban destruirlos con un baño de enzimas digestivas. Como viven sólo unas pocas horas, los neutrófilos son luego digeridos por una segunda oleada de células de defensa, los macrófagos, una especie de servicio de limpieza.

Los investigadores observan que, luego de la muerte de los neutrófilos, parásitos aún vivos se aproximaban a los macrófagos, células en las cuales se alojan y reproducen. En un artículo publicado el 15 de agosto en la revista *Science*, el equipo de Sacks denominó a la estrategia como “caballo de Troya”, en referencia a la táctica utilizada por los griegos para atravesar las murallas de Troya en la guerra narrada por Homero. Es probable que ese mismo disfraz permita a la

*Leishmania chagasi* penetrar en los macrófagos del hombre y de otros mamíferos y generar daños en el hígado, en el bazo y en la médula ósea, debilitando el sistema inmunológico y provocando los síntomas típicos de la *leishmaniasis visceral* – fiebre intermitente que dura semanas, hinchazón del bazo e hígado, pérdida de apetito y adelgazamiento. “En todo el país, los médicos deben estar atentos a estos síntomas”, afirma Costa. “Si el paciente presenta fiebres prolongadas sin motivo aparente, palidez y el bazo aumentado, debe solicitarse un examen de médula ósea para eliminar la sospecha de *leishmaniasis*”.

Desde el punto de vista de la salud pública, la opción consiste en intentar controlar la población del denominado mosquito paja mediante la aplicación del insecticida deltametrina en los focos de *leishmaniasis*. Aunque no siempre esa decisión, actualmente a cargo de los municipios, resulta eficaz.

Con un período de acción de tres meses, el insecticida debe aplicarse pared por pared de las casas y no siempre los insectos mueren. Otras veces, caen al suelo para luego levantar vuelo nuevamente. “No se conoce una forma de aplicación del insecticida que alcance a un mayor número de insectos”, explica Vera Camargo, del CVE.

El arribo del mosquito paja a las ciudades trajo otra complicación. En la sombra y la tierra fresca de las quintas, el insecto encontró una formidable fuente de sangre que a la gente le gusta mantener a su lado: el perro, que contrae la infección fácilmente y se debilita tanto como sus dueños.

Para controlar el avance de la *leishmaniasis*, el Ministerio de Salud determina la eliminación de los canes infectados. Es una medida polémica que, aislada, no resulta suficiente. En varios estados, la población canina es alta – en São Paulo hay un perro cada cuatro personas, mientras la Organización Mundial de la Salud sugiere que la relación ideal es de uno cada diez- y el índice de infección llega al 20% de los animales en algunos municipios. Además persiste la resistencia de los dueños para entregar al fiel amigo para ser sacrificado. “La gente



sólo entrega sus perros cuando descubren que algún vecino murió debido a la leishmaniasis visceral”, comenta la veterinaria Maria Cecília Luvizotto, de la Universidad Estadual Paulista (Unesp) en Araçatuba, quien identificó el primer can infectado en 1998.

Según estudios realizados en diferentes ciudades, alrededor de la mitad de los perros identificados con leishmaniasis es eliminada. Veterinarios y grupos protectores de los animales critican la estrategia porque los test de diagnóstico pueden fallar en algunas situaciones. “El test no distingue entre leishmaniasis visceral y la variedad cutánea, o si el perro ya fue vacunado contra la enfermedad”, dice la parasitóloga Célia Montijo, de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) en Belo Horizonte. “El test incluso puede sugerir que el animal tiene leishmaniasis cuando en realidad puede hallarse afectado de enfermedades curables tales como la babesiosis –otra infección causada por un parásito, similar a la malaria”.

En un intento por reducir las confusiones, Olindo Martins Filho y Renata Andrada, de la Fiocruz minera, desarrollaron un test que permite diferenciar el resultado positivo provocado por la infección del originado por la vacuna, descrito en 2007 en la revista *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Actualmente ellos intentan utilizarlo para distinguir la forma visceral de la cutánea. Célia obtuvo resultados más precisos que los de los test tradicionales, utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que identifica el ADN del parásito.

Otros grupos prueban la utilización de collares con deltametrina, que mantendrían a los insectos lejos de los canes durante meses. El collar tiene un costo de aproximadamente 60 reales y hay que cambiárselo de tanto en tanto. En 2004, Richard Reithinger, de la Fiocruz en Minas Gerais, comparó el uso de collares con la eutanasia. Demostró que el collar es una alternativa factible si las personas lo utilizaran correctamente.

En la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ), el equipo de Clarisa Palatnik de Sousa desarrolló una vacuna elaborada con base en antígenos del parásito que está siendo utilizada sólo en clínicas particulares. En 2003, la vacuna fue autorizada por el Ministerio de Agricultura – el Ministerio de Salud,

responsable por el control de la *leishmaniasis*, aún no autorizó su utilización como medida de protección generalizada. La principal crítica contra la vacuna era que había sido probada apenas en pequeños grupos de animales. La decisión de las autoridades de salud puede cambiar ahora con la publicación de los test más recientes en la revista *Vaccine* de agosto. Clarisa estudió durante dos años dos grupos de canes (550 vacunados y 588 no vacunados) en Andradina, una ciudad en el interior del estado de São Paulo donde la *leishmaniasis visceral* es endémica. La vacuna protegió a los animales en el 99% de los casos.

**A**lgunos expertos avizoran en la vacuna preventiva una alternativa para proteger a los perros, ya que el Ministerio de Salud prohibió en julio la utilización de medicamentos humanos para el tratamiento de la leishmaniasis canina. Existen motivos para actuar con precaución. Aunque mejoren clínicamente, los canes no se curan y pueden seguir transmitiendo el parásito a los insectos que los pican. También existe el riesgo de que el tratamiento promueva la selección de cepas de *Leishmania chagasi* resistentes a los medicamentos humanos – antimonio pentavalente, anfotericina B y pentamidina.

Luego de décadas sin nuevos compuestos para el tratamiento de seres humanos, un estudio publicado en julio en la revista *Plos Neglected Tropical Diseases* muestra un avance importan-

te. En la USP, los parasitólogos Silvia Uliana y Danilo Miguel comprobaron que el tamoxifeno, utilizado en la terapia y prevención del cáncer de mama, resulta eficaz en el combate contra la infección por *Leishmania amazonensis* en ratones. Ahora ellos se preparan para repetir los test para la cepa *Leishmania chagasi* en hámsteres, antes de evaluar los efectos en un pequeño número de pacientes. La ventaja del tamoxifeno sobre nuevas drogas es que su mecanismo de acción ya se conoce y su seguridad ya fue demostrada. “De cualquier manera, son necesarios tres años de estudios”, afirma Sílvia.

Entre los compuestos en fase de prueba contra la leishmaniasis, al menos uno fue desarrollado íntegramente en Brasil por la red de investigaciones Farmabrasilis. Es el P-MAPA, sigla del anhídrido polimérico de fosfolinoleato de magnesio y amonio proteico, que en test en Brasil y Estados Unidos demostró su eficacia contra la bacteria *Listeria monocytogenes*, cuyo mecanismo de supervivencia en el organismo es similar al de los protozoarios del género *Leishmania*. ■

#### ► Artículos científicos

1. CHAGAS, E. Visceral leishmaniasis in Brazil. *Science*. v. 84 (2183), p. 397-398. 30 oct. 1936.
2. PETERS, N.C. *et al.* In vivo imaging reveals an essential role for neutrophils in leishmaniasis transmitted by sand flies. *Science*. v. 321. p. 970-974. 15 ago. 2008.



Evandro Chagas: investigación de casos en 1936, en el estado de Pará

ARCHIVO DE LA CASA DE OSWALDO CRUZ / DPTO. DE ARQUIVO Y DOCUMENTACIÓN / IMAGEN: TOC (O) CHAGAS, E.S.