

Taller 5

Enfermedad de Chagas

Eliás Cañas. *Consulta de Salud Internacional. H.U. Virgen del Rocío de Sevilla Grupo de Trabajo sobre Enfermedad de Chagas de la SEMTSI.*

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas (“enfermedad silenciosa y silenciada”) constituye un problema de salud pública en las áreas endémicas de Latinoamérica (donde se estima que puede afectar a 15-20 millones de personas), y una enfermedad emergente en áreas no endémicas. Su carácter emergente en los países desarrollados se debe tanto al incremento y precarización de los movimientos migratorios como a la existencia de vías de transmisión no vectoriales (vertical de madre a hijo y a través de hemoderivados y trasplantes de órganos y tejidos). Otros factores, como su prolongado periodo de latencia, la potencial gravedad de las formas crónicas complicadas (cardíaca, digestiva y neurológica), su escaso conocimiento por los profesionales de salud fuera de las áreas endémicas y la importante inmigración latinoamericana por motivos económicos en nuestro país en las últimas décadas (donde se estima que podrían residir entre 50.000 y 65.000 personas infectadas por *Trypanosoma cruzi*) contribuyen a su carácter emergente en nuestro entorno, donde se ya se han descrito prácticamente todas las formas clínicas y mecanismos de transmisión conocidos de la enfermedad. Con el objetivo de facilitar el conocimiento de esta entidad por parte de los profesionales españoles, el Grupo de Trabajo de Enfermedad de Chagas de la SEMTSI ha elaborado y publicado hasta la fecha tres documentos de consenso, en los que han participado activamente tanto expertos latinoamericanos como nacionales de diferentes áreas de conocimiento relacionadas con esta entidad tan poliédrica. El primer documento se centra en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada (2005), y los otros dos, al manejo de la afectación cardiológica (2007) y digestiva (2009), estando actualmente en fase de elaboración un cuarto documento sobre enfermedad de Chagas y trasplantes. Esta actividad, pionera en el contexto europeo, ha permitido hacer más visible una enfermedad olvidada (de cuya primera descripción se cumplieron el año pasado cien años), y que constituye un claro exponente de la necesidad de pensar y actuar tanto global como localmente mediante un abordaje multidisciplinario y compartido por profesionales de diferentes ámbitos.

Taller 6

Leishmaniasis visceral y malnutrición en el estado de Amhara, Etiopía

C. Cañavate¹, E. Custodio², E. Gadisa³, J. Moreno¹, I. Cruz¹, F.J. Nieto¹, C. Chicharro¹, L. Sordo⁴, E. Casanova¹, A. Aseffa³.
¹Centro Colaborador de la OMS para Leishmaniasis, Servicio de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ²Centro Nacional de Medicina Tropical, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Armauer Hansen Research Institute, Etiopía. ⁴Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

La leishmaniasis visceral (LV) o kala-azar, causada por protozoos del complejo *Leishmania donovani*, es una de las cinco parasitosis más importantes y pertenece al grupo de las llamadas enfermedades desatendidas. Uno de los factores de riesgo identificados para esta enfermedad es el estado de malnutrición del paciente. Aunque ya se ha demostrado la influencia de la malnutrición en la morbi-mortalidad asociada a la LV, no se conocen todavía en profundidad las bases inmunológicas que la determinan. En el estado de Amhara, Etiopía, se declaró un brote epidémico de LV en abril de 2005, concretamente, en el distrito de Libo Kemkem,

en las tierras altas del noroeste del país, un lugar donde nunca antes se habían reportado casos de LV. A partir de 2007, el foco epidémico se estabilizó y en este momento se ha consolidado como un área endémica con un bajo nivel de transmisión sostenido. Esta región tiene también altos índices de malnutrición (63.4% de desmedro, 43.4% de bajo peso y 17.5% de emaciación, en menores de 5 años) asociada a la pobreza y la inseguridad alimentaria, basándose en la dieta de la población fundamentalmente en el deft que es un cereal con el que se elabora el alimento nacional, la enjera.

Por estas razones, nos planteamos llevar a cabo un proyecto de investigación cuyo objetivo principal es establecer el papel de la malnutrición en la epidemiología de la leishmaniasis en el estado de Amhara, e identificar los factores socioeconómicos, inmunológicos y parasitológicos subyacentes, con el fin de proponer nuevas estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad. Para ello, abordamos los siguientes objetivos específicos:

- Caracterizar la población de estudio desde la perspectiva nutricional, inmunológica y parasitológica.
- Explorar la relación entre hábitos alimentarios y estado nutricional de la población y etiología y severidad de la LV.

- Caracterizar los parásitos causantes de la leishmaniasis visceral y determinar: a) las especies responsables de la LV; b) la tasa de recaídas en pacientes malnutridos; c) marcadores moleculares con valor pronóstico y d) la dinámica de poblaciones de los parásitos en el foco de estudio.
- Determinar el estado inmunológico de los pacientes mediante el análisis de muestras de suero (anticuerpos anti-Leishmania, niveles de citoquinas y perfil del complemento) y de sangre (recuento de células sanguíneas, subpoblaciones de células linfocitarias y respuesta celular proliferativa específica).

La muestra se seleccionó aleatoriamente entre los habitantes con edades comprendidas entre 4 y 15 años de los distritos de Libo Kem-Kem y Fogera, en los que se habían declarado casos de LV. El proyecto consta de un estudio descriptivo transversal que se realizó en abril de 2009, y de un estudio longitudinal de cohortes que se encuentra actualmente en curso y cuyo seguimiento se realizará durante un periodo de dos años. Esperamos aportar nuevos conocimientos en los mecanismos de interacción entre la malnutrición y la LV e identificar factores de riesgo para ambos en el área de estudio que permitan orientar acciones concretas en la región.

Financiación: UBS Optimus Foundation.

Taller 7

Antropología Médica: aportaciones a la Medicina tropical

Francisco Giner Abati. *Universidad de Salamanca*

La *Antropología médica* es el estudio y el saber acerca de la Salud y la enfermedad, así como la prevención y procedimientos terapéuticos en relación con el ámbito cultural en el que estos fenómenos se desarrollan. Es un campo interdisciplinario de acción entre las áreas biomédicas y socioculturales, con un enfoque antropológico, es decir holístico y comparativo. Las aportaciones de la Antropología médica surgen desde cuatro perspectivas: biológica, ecológica, cultural y crítica; complementándose con una dimensión aplicada, bien a la Salud pública o a la Salud Internacional. Es en esta última donde la Antropología Médica demuestra la eficacia de sus rasgos característicos: holismo y comparación.

Desde la perspectiva biológica, está desarrollándose una *Medicina evolucionaria o darwiniana*, que nos está haciendo comprender la selección de síntomas, enfermedades congénitas e incluso algunos cuadros psiquiátricos, así como la misma historia de la enfermedad en los seres humanos, a la luz de la selección natural.

La *Ecología Médica* define el segundo enfoque como la intersección de cultura, ecología de la enfermedad y medicina, en el estudio de cuestiones médicas. A nivel micro, la

Ecología cultural investiga como las creencias y las prácticas culturales configuran el comportamiento humano y a nivel macro, la Ecología política analiza las interacciones históricas de los grupos humanos y los efectos de los conflictos políticos, migraciones y la desigualdad de los recursos globales en la ecología de la enfermedad; malaria y esquistosomiasis son dos claros ejemplos.

El enfoque cultural desarrolla una *Etnomedicina*, que estudia de cómo los miembros de diferentes culturas piensan acerca de la enfermedad y como la organización social aborda el tratamiento médico. Destacan cinco líneas de investigación: Descripción etnográfica de las prácticas curativas, comparación de los sistemas etnomédicos, modelos explicativos de salud y enfermedad, conductas de salud y enfermedad, y eficacia de los sistemas etnomédicos.

La *Antropología médica crítica* expone que las disparidades regionales en la salud se han atribuido equivocadamente solo a diferencias socioculturales locales, sin analizar la influencia de las desigualdades político-económicas globales. La enfermedad no es sólo un hecho aislado, sino un producto de interacciones complejas, que involucran naturaleza, sociedad y cultura.

La dimensión aplicada enfatiza las aplicaciones de la teoría y el método de la Antropología para la solución de problemas sociales concretos. La *Salud Internacional* se esfuerza en formular programas sanitarios culturalmente sensibles, aplicables a las necesidades locales y efectivos gracias a la implicación de la comunidad.

Taller 8

REDIVI: Red de Vigilancia de las Enfermedades Infecciosas Importadas por Viajeros e Inmigrantes basada en Centros Centinelas

José A. Pérez Molina. *Unidad de Medicina Tropical. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

Las poblaciones móviles, especialmente las personas que migran, juegan un papel crítico en la extensión de las enfermedades infecciosas. Esta situación no es nueva para la humanidad. La diseminación de epidemias, como la peste en Europa durante la edad media, o la introducción de nuevos patógenos en territorios vírgenes, como el sarampión o la viruela con la colonización de América, son ejemplos bien conocidos de la asociación entre enfermedades transmisibles y los movimientos demográficos. Lo que ha cambiado radicalmente en los últimos años es la velocidad a la que podemos desplazarnos y la cantidad de personas que se desplazan en el mundo. Actualmente en nuestro país, y dentro del ámbito sanitario, es posible atender a personas procedentes de casi cualquier punto de la tierra y en un periodo de tiempo muy breve tras la exposición a patógenos exóticos.

La extensión de patógenos transmisibles en los países de acogida por parte de los inmigrantes puede tomar varias formas: como origen de brotes, alterando la prevalencia de las infecciones existentes en los países de acogida, introduciendo nuevas infecciones o mediante la interacción con vectores autóctonos potencialmente susceptibles. A la inmigración hay que sumar el incremento de viajeros a los trópicos, los cuales constituyen también una población de riesgo para la introducción de infecciones en nuestro país. Este nuevo escenario demográfico y geográfico supone un desafío para los distintos agentes de salud. En el caso de las autoridades sanitarias en términos de planificación de los recursos, cribado de infecciones, consejo individualizado a los viajeros, políticas de vacunación, control vectorial, educación para la salud y programas adaptados culturalmente tanto de diagnóstico como de tratamiento. En el caso de los clínicos, exige la identificación de los sujetos en riesgo, el diagnóstico de infecciones potencialmente transmisibles en el país de acogida, el conocimiento de los protocolos de vacunación, y familiarizarse con infecciones exóticas o muy poco frecuentes en nuestro medio para poder realizar un correcto diagnóstico y tratamiento. Disponer de datos representativos a nivel nacional de las infecciones importadas en nuestro país por inmigrantes y viajeros, de una manera prospectiva y dinámica, permitirá conocer a los planificadores sanitarios la realidad sobre la que actuar, y a los clínicos estar alerta sobre la aparición, el patrón temporal y geográfico de un grupo de enfermedades cada vez más frecuentes en nuestro medio.

Encuentro 2

Moderador: Joaquim Gascón. *CRESIB, Hospital Clinic, Barcelona*

Amazonía: mosaico de espacios

Jordi Gómez i Prat. *Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional Drassanes - Institut Català de la Salut*

La Amazonía es la cuenca del mayor río del mundo, el río Amazonas, sobre ella, se asienta el espacio de la selva, un gigante de aproximadamente 7,8 millones de Km² con un sistema fluvial extenso y complejo donde se tornan protagonistas los ríos de aguas negras, blancas y claras. Su ecosistema es frágil. La selva vive de su propio material orgánico. El ambiente es húmedo y las lluvias abundantes y con una destacada variabilidad espacial y temporal. En la Amazonía, existen entre 5 y 10 millones de especies, siendo la diversidad biológica una de las características más conspicuas. Aún viven en la región más de 370 pueblos indígenas con una población aproximada de entre uno y dos millones y medio, con la estimativa de la existencia de 71 pueblos indígenas aislados. Está constituida por nueve estados nacionales y tiene una población de aproximadamente 33 millones de personas. La menor imprudencia puede causar daños irreversibles a su delicado equilibrio.

En agosto de 2009, los casos de malaria aumentaron en un 63% en el distrito de Jaci-Paraná, en el estado de Rondônia, Brasil. La construcción de la Central Hidroeléctrica de Jirau, en el río Madeira, fue el factor desencadenante. Los ríos son el corazón de la selva, de su batimiento depende la vida en la selva, y de su batimiento depende también el ciclo de la malaria. En 24 de julio de 2009, se alertó del aumento de número de casos de leishmaniosis en el estado de Acre, Brasil, sólo en este año se registraron 404 nuevos casos hasta el mes de junio. En su capital, Río Branco, se registró un aumento considerable con 93 casos. La relación del hombre con la naturaleza, los llamados factores socio-ambientales, se presenta como un factor determinante para entender estas situaciones, principalmente en la periferia de las capitales de los municipios.

En 12 de noviembre de 2009, el gobierno Brasileño colectó muestras de sangre de cuatro indios Yanomami con sospecha de gripe H1N1 en Santa Isabel do Río Negro (a 630 Km de Manaus). Los factores culturales y la movilidad de las diferentes poblaciones de la Amazonía representan un factor clave en el entendimiento de las dinámicas de transmisión en la Amazonía. En enero de 2010, fue registrado un brote de enfermedad de Chagas en la ciudad de Santa Isabel do Río Negro, a los márgenes del río Negro, Brasil. La ingesta del zumo de la fruta de una palmera contaminada con las heces de los triatomíneos parece haber sido la causa más probable. Las relaciones entre la vegetación, la fauna y el hombre presentan un delicado equilibrio, las enfermedades forman parte de él.

La Amazonía, aunque vista como una unidad, presenta una gran diversidad en su universo interno. Y es ésta diversidad de climas, hidrografía, vegetación, fauna, historia, poblaciones... que determina un gran número de perfiles epidemiológicos en sus diferentes ecosistemas. Conocer estos perfiles es muy importante si pretendemos hacer diagnósticos e intervenciones específicas, apropiadas y efectivas.

Proyectos de Cooperación en la Amazonía Peruana

Basilio Valladares. *Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias. Universidad de La Laguna.*

Los tripanosomátidos son un grupo de protozoos parásitos que generan un importante problema de salud pública en países de América del Sur. *Leishmania braziliensis*, *L. peruviana*, *L. amazonensis* etc. son algunas de las especies que afectan con enfermedades dermatológicas, en algunos casos mutilantes, a población residentes en la amazonía peruana. Desde hace años, varios grupos de investigadores del Instituto de Enfermedades Tropicales de La Laguna vienen desarrollando proyectos de Investigación con la Universidad de San Antonio Abad del Cuzco, y en los dos últimos años, hemos desarrollado un proyecto de Investigación financiado por la AECID conducente al "Control de la Leishmaniosis en Cuzco, Perú". En el mismo, e abordan temas de identificación de vectores, reservorios y de las especies y cepas de *Leishmania* que afectan a poblaciones rurales de los valles de Quillabamba de Perú. Se han colectado 464 especímenes del género *Lutzomyia*, de las cuales 438 fueron colectados en zonas peridomiciliarias y 26 fueron colectados de zonas intradomiciliarias.

Se han identificado 15 especies distintas de *Lutzomyia* y se obtuvieron 12 ejemplares cuya clasificación parece incierta. De todas las especies colectadas *L. yulli* es la mayoritaria, representa el 54.74%, seguido de *L. chagasi* con un 13.15%. Ambas especies de insectos son insectos vectores de la Leishmaniosis en Perú.

Se encontraron 4 especies de roedores del género *Oryzomys* y una especie del género *Nectomys*. De todos los ejemplares capturados, 11 pertenecen a la especie *Oryzomys perenensis*. Solo una especie se encontró como portadora de *Leishmania*.

Se han obtenido hasta el momento, 28 cepas aisladas de pacientes, se ha procedido a su caracterización. El método utilizado fue la técnica de RAPD, y el resultado nos indica que casi todas las cepas corresponden a la especie *L. (V.) braziliensis* procediendo en este momento a la asociación de la clínica con cada una de ellas.

Independientemente del trabajo de campo y de laboratorio, se ha procedido a la cualificación en diagnóstico molecular del personal del Laboratorio de Microbiología de la Universidad Peruana, mediante los cursos correspondientes.

Patología importada desde América: La visión de un laboratorio de diagnóstico de referencia

Teresa Gárate. *Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología (CNM), Servicio de Parasitología (PARA), Majadahonda, Madrid, España.*

Las enfermedades infecciosas son una de las causas más importantes de morbi-mortalidad mundial. En el caso de Latinoamérica, su impacto negativo sigue siendo relevante en áreas rurales, donde las llamadas enfermedades tropicales, la mayoría de ellas parasitarias, son además el origen de pobreza y falta de desarrollo.

Por otra parte, en los últimos años hemos asistido a un aumento significativo de flujos migratorios desde estas zonas que, junto al notable incremento del turismo hacia dichos lugares exóticos, los viajes de negocios y, en general, la globalización, han facilitado la importación de enfermedades parasitarias hasta ahora restringidas a esos territorios. La nueva situación ha incidido en la emergencia y re-emergencia de parasitosis americanas en España, y por tanto en la relevancia de estas patologías en el sistema de salud. Por ello, en el Servicio de Parasitología del Centro Nacional de Microbiología, en los últimos años, hemos desarrollado una intensa labor investigadora para el diseño de pruebas diagnósticas de calidad para la detección de los parásitos de mayor importancia. Para conocer en profundidad las moléculas de interés de los patógenos, ha resultado fundamental los trabajos de secuenciación de genoma realizados (secuenciación finalizada en algunas especies relevantes), los estudios de proteómica y genómica funcional, y el análisis bioinformático. Por otra parte, y no menos importante, hay que destacar las investigaciones llevadas a cabo sobre la respuesta que el hospedador desarrolla ante la invasión parasitaria, que han conducido a conclusiones que después han permitido el diseño de herramientas más adecuadas para el diagnóstico específico y sensible de estas patologías. De las investigaciones realizadas en PARA-CNMI, en el presente trabajo se destacará la aplicación de los estudios diseñados para el desarrollo de protocolos diversos de PCR (PCR-RFLP, Sn-PCR, Mx-PCR, rPCR, etc) utilizados en el diagnóstico y estudios epidemiológicos de estos agentes infecciosos, el empleo de antígenos recombinantes (clonación, purificación, expresión, caracterización), y péptidos derivados, como reactivos inmunológicos, y la producción de anticuerpos monoclonales para la captura de antígenos parasitarios únicos. Por otra parte, se comentarán los diferentes ensayos realizados para conocer la función biológica de estas moléculas y su relevancia en la vida del parásito. Estos conceptos y metodologías se discutirán en más detalle en el caso de algunas leishmaniosis, tripanosomiasis americana, cisticercosis y otras helmintiasis relevantes.

Financiación. Fondo de Investigación Sanitarias- RETIC (0021/0019); Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2006-13936-C02-02); AECI (A/023788/09).

Estudios clínico-moleculares en *Plasmodium vivax*: una malaria humana desatendida

Hernando A del Portillo, PhD. *ICREA Research Professor at Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB)*

Plasmodium vivax es el parásito responsable de la malaria humana de mayor distribución geográfica. Se estima que aproximadamente 2.500 millones de personas se encuentran en

área de riesgo y que ocasiona entre 100-300 millones de nuevos casos clínicos cada año. Sin embargo, debido al enorme problema de salud pública y mortalidad causados por *P. falciparum* en el África sub-sahariana, la investigación en *P. vivax* ha sido negligenciada. La reciente campaña para la erradicación global de la malaria, han realzado la importancia de *P. vivax* como un problema de salud pública mundial. Notablemente, existen cada vez mas casos de enfermedad severa exclusivamente asociados a *P. vivax*, los cuales a su vez, parecen relacionados con el apareamiento de resistencia a cloroquina. Presentaremos el primer caso de malaria severa por *P. vivax* en España y su posible asociación con los niveles de expresión de genes del parásito implicados en resistencia a cloroquina. Además, presentaremos nuestros resultados sobre el papel del bazo en malaria. *P. vivax* invade predominantemente, sino exclusi-

vamente, reticulocitos y se acepta de forma general que los reticulocitos infectados no quedan secuestrados debido a la falta de citoadherencia en los vasos sanguíneos de los órganos internos, teniendo que pasar obligatoriamente por el bazo. Utilizando un modelo murino de malaria que invade reticulocitos y no es letal, nuestro grupo ha implementado técnicas de microscopía intravital en tiempo real y resonancia magnética nuclear para estudiar la dinámica del paso de estos parásitos por el bazo. Hemos descubierto un nuevo mecanismo de evasión del bazo a través de la formación de una barrera sanguínea en este órgano la cual facilita la adherencia de reticulocitos infectados y permite el escape a la destrucción por macrófagos en la pulpa roja y el establecimiento de infecciones crónicas. Resultados preliminares de que este mecanismo está presente en infecciones humanas serán presentados.

Conferencia plenaria 2

¿Qué hay de nuevo en malaria?: El estadio cutáneo de plasmodio y su rol en la inducción de la respuesta anti-parasitaria.

Fidel P. Zavala, MD. *Professor. Department of Molecular Microbiology and Immunology, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University.*

Conceptos tradicionales en el estudio de la malaria indicaban que los esporozoitos de plasmodio eran inyectados directamente en la sangre por la picadura de mosquitos infectados con este parásito. Sin embargo, investigaciones recientes demuestran fehacientemente que los esporozoitos no son inyectados directamente en el flujo sanguíneo sino que son depositados en la dermis del hospedero. Una vez que se encuentran en la piel, los esporozoitos comienzan a moverse vigorosamente y algunos de ellos invaden capilares sanguíneos o linfáticos. Estudios cuantitativos de imagen y análisis por PCR demuestran que, aproximadamente 50% de los esporozoitos inyectados migran a la sangre, 20% migran a través de la linfa y 30 % permanecen en la piel como restos no viables o - sorprendentemente- promoviendo el desarrollo de estadios similares a los que normalmente se encuentran en hepatocitos. Así mismo, estudios con *P. yoelii* demuestran que los parásitos pueden permanecer en la piel por al menos 3 horas antes de migrar a otros órganos. La inyección de esporozoitos en la piel, mediada por la picadura de mosquitos, y el hecho

de que un alto porcentaje de estos parásitos permanece en la dermis y epidermis por varias horas, sugieren que este órgano puede tener un rol importante en la inducción y desarrollo de mecanismos inmunitarios contra esta infección parasitaria. Ciertamente, ahora sabemos que la activación de las células T-CD8+, específicas para la proteína CS y capaces de eliminar los estadios hepáticos, son activadas en los nódulos linfáticos que drenan el sitio de la infección cutánea. Esta activación es mediada por células dendríticas y es posible detectarla tan pronto como 24-48 horas después de la picadura por mosquitos infectados. Una vez que estas células son activadas, empiezan a migrar desde los nódulos linfáticos a otros órganos tales como el bazo, pulmones e hígado, donde establecen poblaciones celulares de memoria que adquieren perfiles de transcripción génica particulares y son capaces de sobrevivir por meses o años.

El desarrollo de poblaciones de células de memoria T-CD8+ específicas para la proteína CS es modulada no sólo por el antígeno presentado inmediatamente después de la inyección de parásitos sino también por "persistencia antigénica", que ocurre especialmente en nódulos linfáticos que drenan el sitio de infección cutáneo y que dura por 8 semanas aproximadamente. Esta persistencia es de naturaleza molecular pues no depende de la presencia del parásito y puede observarse cuando se inmuniza con parásitos atenuados que desaparecen pocos días después de la inyección, o con parásitos vivos seguido por un tratamiento con drogas anti-maláricas. Esta persistencia antigénica es crítica para el desarrollo óptimo de la inmunidad protectora contra las formas hepáticas de malaria.