

## Leishmaniasis visceral en localidades urbanas-marginales del estado Carabobo. Venezuela I. Prevalencia humana y canina, riesgo de infección

### *Visceral leishmaniasis in low-income urban areas of Carabobo state, Venezuela I. Human and canine prevalence, risk of infection*

Domenica Carolina Cannova<sup>1</sup>, Cruz Manuel Aguilar<sup>2</sup>, Harold Guevara<sup>3</sup>, Olinda Delgado<sup>4</sup> & María Dora Feliciangeli<sup>5†</sup>

#### RESUMEN

La leishmaniasis visceral (LV) es una protozoosis considerada problema de salud pública a nivel mundial siendo endémica en algunos países de América entre ellos Venezuela. El estado Carabobo presenta áreas de antigua y reciente endemia, por lo que es necesario realizar estudios que permitan conocer la situación actual del problema. En este estudio se planteó evaluar epidemiológicamente siete localidades periurbanas-marginales de reciente endemia de LV en el estado Carabobo en el período entre los años 2009-2010. Se evaluó un total de 961 humanos para determinar la prevalencia mediante Intradermoreacción (IDR) con leishmanina -aplicada por primera vez en el estado-, y 281 sueros de caninos mediante ELISArk39, para la seroprevalencia. Se realizó encuesta epidemiológica, para determinar variables asociadas al riesgo de infección por *Leishmania* sp. La prevalencia obtenida en la población humana fue de 16,2% y la seroprevalencia en caninos de 7,8%. Se constató una variabilidad en la prevalencia en las diferentes localidades entre 10 y 20 %. En los perros la seroprevalencia varió entre 0 y 24,1%, llamando la atención que en una de las localidades fue de 0 %. El riesgo a la infección por *Leishmania* sp., también fue variable en las diferentes localidades estudiadas. Los mayores de 30 años presentaron mayor riesgo a la infección. En cuanto a género, tipo de vivienda, ocupación, grado de instrucción y presencia de caninos no hubo asociación estadísticamente significativa a la infección. La pobreza, la no planificación en el establecimiento de estas comunidades, carencia de servicios públicos, viviendas y condiciones de vida precarias, fueron características comunes en ellas. Se considera necesario realizar evaluación de la dinámica de la flebotomo fauna para complementar el estudio con la finalidad de implementar medidas de control integral para impedir la transmisión y diseminación de la endemia.

**Palabras clave:** leishmaniasis visceral, epidemiología, prevalencia, riesgo de infección.

#### SUMMARY

*Visceral Leishmaniasis (VL) is a protozoan disease which constitutes a world-wide public health hazard, being endemic in several countries in America, Venezuela among them. The State of Carabobo presents previous and present outbreaks of this endemic disease; therefore, studies are required to determine the actual situation of this problem. Visceral Leishmaniasis (VL) is a protozoan disease which constitutes a world-wide public health hazard, being endemic in several countries in America, Venezuela among them. The State of Carabobo presents previous and present outbreaks of this endemic disease; therefore, studies are required to determine the actual situation of this problem. In this study, it was proposed to evaluate epidemiologically seven low-income peri-urban areas in the Carabobo state, between 2009 and 2010. To determine prevalence, Leishmania intradermal reaction (IDR) test was done on 961 human subjects –first time in this State– and 281 canine sera using ELISArk39 for serum prevalence. An epidemiological survey was applied to determine infection risk variables for Leishmania sp. Prevalence in the human population was between 10 and 20%. Serum prevalence for humans was 16.3%, and 7.8% for dogs. Prevalence variability between 10 and 20% was found in the various areas. Serum prevalence in dogs varied between 0 and 24.1%, calling attention that one of the towns was 0%. Infection risk for Leishmania sp was also variable in the various areas. People over 30 years of age were at a higher risk of infection. No statistically significant association with the infection was found in terms of gender, type of housing, occupation, educational level and having dogs as pets. Poverty, no planning in the settling of these communities, lack of public services, poor housing and living conditions were common characteristics of the studied population. An evaluation of the dynamics of the phlebotomy fauna is required in order to implement holistic measures to prevent the transmission and spread of this endemic disease.*

**Key words:** visceral leishmaniasis, epidemiology, prevalence, risk of infection.

<sup>1</sup> Laboratorio de Leishmaniasis, Departamento de Parasitología, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Bárbula, Estado Carabobo, Venezuela.

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales “Dr. Witremundo Torrealba” Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, San Carlos, estado Cojedes, Venezuela.

<sup>3</sup> Departamento de Salud Pública, Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Bárbula, estado Carabobo, Venezuela.

<sup>4</sup> Sección de Inmunoparasitología del Instituto de Medicina Tropical Félix Pifano, Universidad de Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

<sup>5†</sup> Centro Nacional de Referencia de Flebotomos y Otros Vectores, Instituto Biomed, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Maracay, estado Aragua, Venezuela.

\*Autor de correspondencia: dcannova@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La Leishmaniasis visceral (LV), es una protozoosis metaxénica, de amplia distribución mundial, propia de zonas tropicales y subtropicales, causada por parásito del género *Leishmania* considerada un problema de salud pública a nivel mundial, estimándose una incidencia anual de 500.000 casos lo cual es una casuística importante entre las enfermedades parasitarias. Clínicamente se caracteriza por presentar fiebre, malestar general, pérdida de peso, esplenomegalia no dolorosa, con o sin hepatomegalia y anemia con palidez de las mucosas, que puede llevar a complicaciones sistémicas y a la muerte. Esta situación se ha agravado desde la aparición de las co-infecciones con VIH (WHO, 2010). En la cadena epidemiológica de la LV, se reconoce a los flebotomos como los insectos habitualmente vectores en la naturaleza y, aparte del hombre, los caninos (domésticos y/o silvestres) juegan papel relevante como reservorios de la enfermedad, siendo el perro el más importante como fuente de infección en el ámbito doméstico tanto en el viejo como en el nuevo mundo (WHO 2010; Albarracín *et al.*, 2011; Donalisio *et al.*, 2017). Los países de América que presentan la mayor prevalencia son: Brasil, Colombia y Venezuela (Vargas-Díaz & Yépez, 2004), siendo este último país, después de Brasil, el segundo con localidades endémicas importantes en América (Grimaldi & Tesh, 1993). En Venezuela, la enfermedad tiene carácter hipoendémico y focal, habiéndose reportado un total aproximado de 1000 casos, desde la fecha en la que se inicia el registro a nivel nacional por el Programa de Control de Leishmaniasis, (Archivos del Instituto de Biomedicina, Caracas, 2007). La incidencia de la enfermedad clínica parece ser baja, con un reporte de cerca de 50 casos por año y tasa de incidencia nacional relativamente estable de 0,2 casos por 100.000 habitantes al año (Zerpa *et al.*, 2003a). Sin embargo, existe un grave problema de subregistro tanto en el estado Carabobo como a nivel nacional. Adicionalmente, estas cifras pudieran estar aumentando como consecuencia de los cambios ecológicos y demográficos, relacionados con movilización de poblaciones, lo que trae consigo la aparición de la LV en áreas donde no había sido reportado con anterioridad (Desjeux, 2001; Cannova, *et al.*, 2011). Así, el establecimiento y

mantenimiento de los localidades de transmisión del parásito están asociados a factores del medio ambiente que favorecen la supervivencia del vector y sus hospedadores, encontrándose principalmente en áreas de bosque seco tropical, muy seco tropical, áridas y semiáridas (Lainson *et al.*, 1985).

En estudio realizado por Torrealba (1970), logró identificar focos de la LV en Venezuela en localidades endémicas, ubicadas exclusivamente en área rural del país donde incluyó a caseríos rurales del estado Carabobo. Actualmente, dada la dinámica demográfica del país y de éste estado, se ha detectado la aparición de recientes localidades endémicas con características periurbanas, reportándose el primer foco urbano en el país, en 1998, en el barrio Los Magallanes del estado Carabobo (Aguilar *et al.*, 1998). A partir de entonces, se recopilieron casos autóctonos, distribuidos según sus residencias, procedentes del área metropolitana de la ciudad de Valencia (Aguilar & Cannova, 2006).

En el estado Carabobo, son escasos los estudios realizados que contribuyan a actualizar la prevalencia de la LV tanto en las localidades endémicas de vieja data como en las de reciente endemia. Esto ha traído como consecuencia el descuido en la vigilancia epidemiológica, la desestimación de la enfermedad a nivel asistencial y por ende la falta de un diagnóstico y tratamiento precoz, lo cual, en algunos casos, puede conllevar al óbito del paciente, especialmente si son niños. Por tal motivo, en el presente trabajo se planteó evaluar epidemiológicamente la leishmaniasis visceral en localidades urbanas-marginales del estado Carabobo, mediante la determinación de la prevalencia humana y canina y su asociación al riesgo de infección.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Tipo y nivel de la investigación*

De acuerdo con el nivel de medición y el análisis de la información, el presente estudio es descriptivo y según el contexto temporal es transversal, debido a que se describen fenómenos epidemiológicos y prevalencia de la LV en humanos y caninos en las comunidades en estudio del estado Carabobo en un tiempo determinado.

### Área en estudio

Se consideraron localidades endémicas recientes para LV aquellas donde se diagnosticaron casos autóctonos entre 1989 y 2009 (20 años) por lo que se seleccionaron cinco de siete municipios del estado Carabobo con características urbanas-marginales, de donde procedían ocho casos humanos confirmados epidemiológicamente como autóctonos para LV, diagnosticados clínica, parasitológica y serológicamente en el Laboratorio de Leishmaniasis de la Universidad de Carabobo. La población humana estimada de estas localidades fue obtenida de censos actualizados registrados en las juntas comunales de cada localidad, hasta el 2009, y caracterizadas ecológicamente por zonas de vida según la clasificación indicada por Ewel & Madriz (1968), correspondiendo a (Fig. 1): Brisas del Mar, en el área de Patanemo, municipio Puerto Cabello, al Norte del estado Carabobo del eje costero. Ubicada en Latitud Norte:  $10^{\circ}25'796''$  y Longitud Oeste:  $67^{\circ}53'235''$ . Con 745 habitantes. Se clasificó como bosque húmedo tropical. Las Clavellina y Las Canchas: del área de Trincheras, Parroquia urbana Naguanagua del municipio Naguanagua, al Norte del estado Carabobo. Ubicadas en Latitud Norte:  $10^{\circ}18'517''$  y Longitud Oeste:  $68^{\circ}05'797''$  Latitud Norte:  $10^{\circ}18'358''$  y Longitud Oeste:  $68^{\circ}06'027''$ , respectivamente. Las Clavellinas con una población de 180 y Las Canchas con 200 habitantes Se clasificaron como zona de vida

perteneciente a bosque húmedo tropical. Barrio Ojo de Agua y Barrio Bolivariano II, área de Vigirima del municipio Guacara, ubicado en el eje oriental situado al Oeste del estado Carabobo. Latitud Norte  $10^{\circ}16'102''$  y Longitud Oeste  $67^{\circ}52'433''$  y Latitud Norte  $10^{\circ}18'734''$  y Longitud Oeste  $67^{\circ}52'546''$ , respectivamente. La comunidad de Ojo de Agua, con una población de 3000 habitantes y Bolivariano II 450 habitantes. Se clasificó como bosque húmedo premontano. Barrio Verdun II, de la Parroquia urbana Tacarigua del municipio Carlos Arvelo, situado al sur del estado Carabobo y suroeste del municipio Valencia, en Latitud Norte:  $10^{\circ}05'512''$  Longitud Oeste:  $67^{\circ}52'698''$ . Con población de 1000 habitantes; se clasificó como bosque húmedo premontano. Barrio Altos de Magallanes, de la Parroquia urbana San Diego del municipio San Diego al Noroeste de la ciudad de Valencia. Ubicada en Latitud Norte:  $10^{\circ}12'689''$  y Longitud Oeste:  $67^{\circ}58'345''$ . Con población de 2391 habitantes. Se clasificó como zona de vida bosque seco tropical.

La población actualizada de perros en cada localidad (367 caninos en total), se obtuvo mediante encuesta epidemiológica realizada por los autores en el año 2009 en cada localidad.

### Aspectos bioéticos

A cada persona a evaluar se le explicó mediante documento escrito, de qué se trataba el estudio y se solicitó su consentimiento o el de su representante (en caso de ser menor de edad), para participar, y permitir el examen y toma de muestra sanguínea de su perro(s) (si lo hubiese); según lo establecido en las normas del Comité de Bioética del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Carabobo (BIOMED-UC), siendo el proyecto considerado y aprobado para su realización por dicho comité.

### Población y Muestra

La población humana y canina de cada localidad estuvo conformada por todos aquellos individuos que cohabitaban en un radio de aproximadamente 200 mts del primer caso humano diagnosticado (caso índice), como área de exposición al riesgo de infección, según lo establecido por el Programa de Control de Leishmaniasis, Instituto de Biomedicina-UCV, del anterior Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) ( Zerpa, *et al.*,

Fig. 1. Ubicación de focos evaluados de LV en el estado Carabobo.



2003b); y adicionalmente, tomando en cuenta el rango de vuelo estimado de los flebótomos vectores de aproximadamente 200 mts del área selvática (Felicangeli, 2006a).

Se calculó el tamaño de la muestra, mediante el programa Epi-info 6, con base a la población expuesta al riesgo en cada sector evaluado, la prevalencia estimada de LV en humanos 15% y el peor resultado esperado 10 %, con un nivel de confianza de 95%. Para LV canina la prevalencia estimada de 24% y el peor resultado esperado del 5%. Esto basado en la prevalencia obtenida por otros autores, en un foco periurbano de LV en Carabobo (Aguilar *et al.*, 1998), así como reportes en otras localidades del país tanto de LV humana como canina (Zerpa *et al.*, 2003a; Delgado *et al.*, 2001). La población total estuvo conformada por 1689 individuos humanos y 367 caninos, obteniéndose una muestra de 961 humanos y 281 caninos.

#### *Aplicación de la encuesta epidemiológica*

Previamente actualizada y validada por investigadores participantes del Sub-Proyecto Leishmaniasis FONACIT 2008000911-2 en colaboración con personal del Instituto de Biomedicina del actual Ministerio Popular Para la Salud (MPPS), a cargo del Programa de Control de la Leishmaniasis en Venezuela.

#### *Toma de muestra sanguínea a caninos*

Mediante venopunción, se tomaron muestras de 3 a 5 ml de sangre, se colocaron en tubos de ensayo sin anticoagulantes, estas se trasladaron en cava para su posterior procesamiento en el laboratorio de Leishmaniasis del Departamento de Parasitología, de la Universidad de Carabobo en Bárbula, Estado Carabobo.

#### *Diagnóstico inmunológico*

- a.- Intradermorreacción (IDR): con Leishmanina elaborada en el Instituto de Medicina Tropical-UCV, Caracas; se aplicó 0,1 ml del antígeno en el antebrazo de las personas evaluadas, se leyó a las 48 ó 72 horas de su aplicación.
- b.- ELISA: con los sueros obtenidos de perros, y utilización de antígeno rK39 (Burns, *et al.*, 1993), según protocolo estandarizado en el laboratorio de Leishmaniasis, Departamento de Parasitología

de la Universidad de Carabobo (Cannova, *et al.*, 2007).

#### *Procesamiento y análisis de los resultados*

Los datos obtenidos a partir de la encuesta epidemiológica, así como de las pruebas diagnósticas aplicadas a las muestras biológicas, fueron procesados en una base de datos en el programa Excel Microsoft® versión 2007. Se realizó estadística descriptiva con el programa SPSS versión 7,0 y posteriormente un estudio bivariado con un nivel de confianza del 95% para el estudio de asociaciones utilizando X<sup>2</sup> con corrección de Yates y el Test exacto de Fisher cuando fuera indicado según datos analizados en el programa Epi-info™. Se calcularon odds ratios (OR) para evaluar factores asociados al riesgo a la infección por *Leishmania*, con un nivel de confianza del 95%, asimismo, la comparación de proporciones con la prueba Z con el programa Statistix 8.0. Finalmente los resultados se expresaron en tablas o gráficos para su presentación final.

## RESULTADOS

Por la encuesta epidemiológica realizada se constató que las siete localidades presentaron bajo nivel socioeconómico, con viviendas tipo ranchos o casas de bloques construidas de manera desordenada sin planificación urbana. La Tabla I muestra la prevalencia de infección por *Leishmania* sp, en cada localidad, según las variables asociadas al riesgo de infección, y resultados de la intradermorreacción (IDR). El rango de prevalencia de la infección de LV humana se ubicó entre 10 y 20%. Brisas del Mar, presentó la menor prevalencia con 10,3% (13/126) y Las Canchas, la mayor, con 20,6% (20/97). La prevalencia total de las localidades evaluadas fue de 16,2%. Así mismo, el riesgo de presentar la infección por *Leishmania* sp. fue 2,26 y 1,99 (OR) veces mayor entre los individuos de la muestra de los sectores Las Canchas y Altos de Magallanes, respectivamente, con respecto a Brisas del Mar, con significancia estadística ( $\chi^2$  con corrección de Yates y 1 grado de libertad:  $P < 0,05$ ).

Mientras que los resultados obtenidos de la detección de anticuerpos anti-*L. chagasi* en sueros de caninos arrojó seroprevalencia para LV de 7,8% (22/281). La mayor positividad se observó en la localidad de Bolivariano 7/29 (24,1%),

**Tabla I. Prevalencia de Infección por *Leishmania* sp. y Variables asociadas a la infección de según IDR en focos de LV evaluados en el Estado Carabobo. 2009-2010.**

Variables	IDR Positivo		IDR Negativo		OR(IC 95%)	P
	N	%	N	%		
<b>Sectores</b>						
Brisas del mar	13	10,3	113	86,7	1	
Canchas	20	20,6	77	79,4	2,26(1,06-4,8)	0,03*
Altos de Magallanes	38	18,6	166	81,4	1,99 (1,01-3,9)	0,04*
Verdun II	24	18,3	107	81,7	1,95(0,94-4,03)	0,06
Bolivariano II	23	17,4	109	82,6	1,83(0,88-3,8)	0,09
Clavellinas	15	15,5	82	84,5	1,59(0,72-3,52)	0,25
Ojo de Agua	24	13,7	151	86,3	1,38(0,67-2,83)	0,37
Prevalencia total	156	16,2				
<b>Género</b>						
F	79	50,3	419	52,05	1	
M	78	49,7	386	47,95	1,07(0,76-1,51)	0,76
<b>Edad (años)</b>						
0-29	77	49,0	550	68,3	1	
≥30	80	51,0	255	31,7	2,24(1,58-3,16)	0,0000046*
<b>Tipo de vivienda</b>						
Casa de bloque	113	72,0	587	72,9	1	
Rancho	44	28,0	218	27,1	1,05(0,72-1,53)	0,88
<b>Tiempo en la localidad</b>			805			
<10 años	64	41,6	416	52,7	1	
>10 años	90	58,4	374	47,3	1,56(1,10-2,22)	0,015*
<b>Presencia de caninos</b>						
No	133	85,3	707	88,7	1	0,222
Si	23	14,7	90	11,3	1,36(0,80-2,28)	

\*Significancia estadística ( $P<0,05$ ).

seguido de Ojo de Agua 8/59 (13,6%), ambos pertenecientes al municipio Guacara. En Verdun y Las Canchas se detectó baja positividad (3/58 y 1/34 respectivamente). En Las Clavellinas y Altos de Magallanes no se detectó anticuerpos anti-*L. chagasi* en los sueros de caninos evaluados.

Al calcular el OR comparando con la menor prevalencia obtenida en la localidad Las Canchas (1/34), se estableció que el riesgo de presentar la infección por *Leishmania* sp. en caninos fue 10,5 veces mayor y estadísticamente significativo en los caninos de la localidad El Bolivariano II, [OR=10,5; IC 95%:(1,2-91,38)  $P=0,01$ ].

En el estudio de las variables socio-epidemiológicas que pudieran estar asociadas al riesgo de la infección (Tabla I), se constató que la positividad no fue independiente de la edad, al obtenerse significancia estadística. En este sentido, para analizar con más precisión cuál fue el grupo de edad que presentó mayor riesgo a la infección, se procedió a realizar la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, lo cual permitió comparar la edad de los que tenían infección con respecto a quienes no la tenían, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos comparados ( $P<0,05$ ). Se utilizó la Mediana (Md) como medida de tendencia central para la edad en vista que la variable no se ajustó a la distribución Normal, determinándose

una Md = 30 años  $\pm$ 7,5. A partir de estos resultados se tomó como punto de corte la edad de 30 años reagrupándose a los sujetos evaluados en menores y mayores de 30 años. El cálculo del OR evidenció 2,24 veces mayor riesgo de infección a *Leishmania* sp. en los individuos mayores de 30 años, con significancia estadística ( $P < 0,05$ ), [OR = 2,24; IC 95%:(1,58-3,16)]. De igual modo se detectó asociación estadísticamente significativa a la infección en quienes tenían más de 10 años viviendo en la localidad, al determinarse OR de 1,54 ( $P < 0,05$ ). Por el contrario, las variables género, tipo de vivienda, ocupación, grado de instrucción y presencia de caninos en las viviendas no dieron asociación estadísticamente significativa a la infección por *Leishmania* sp. en la muestra evaluada.

## DISCUSIÓN

De la evaluación de siete localidades de reciente endemia para LV, ubicadas en cinco municipios del estado Carabobo, se agruparon ecológicamente en tres zonas de vidas, según Ewel y Madriz (1968), correspondiendo a: bosque seco tropical, bosque húmedo tropical y bosque húmedo premontano, donde se mantienen temperaturas entre 25°C y 27°C, vegetación y fauna silvestre muy variada representando ecotopos apropiados para el hábitat de flebotomos, lo cual permite la circulación del parásito entre sus vectores y reservorios.

En estudios realizados por otros autores en Venezuela se ha reportado LV en zonas de bosque seco tropical, bosque muy seco tropical, bosque espinoso tropical y bosque seco premontano (Delgado *et al.*, 2001; Feliciangeli *et al.*, 1999; Feliciangeli *et al.*, 2006b). No habían sido referidas zonas de bosque húmedo tropical ni premontano, las cuales sí han sido frecuentemente asociadas con localidades de transmisión de leishmaniasis tegumentaria. Sin embargo, existen reportes de zonas de bosque húmedo tropical en áreas endémicas de LV en Brasil y Colombia (Andrade, *et al.*, 2006; González *et al.*, 2006; Romero & Sánchez, 2009). Estos hallazgos muestran la capacidad de adaptación de la fauna de flebotomos (Dos Santos *et al.*, 2012), por consiguiente aparición de la transmisión del parásito, a nivel de reservorios silvestres, animales domésticos y humanos, especialmente cuando estos últimos establecen sus viviendas cercanas a la vegetación y bosques de galería (Feliciangeli *et al.*, 2006b).

En Venezuela, la tasa de incidencia anual para LV, reportada por el Programa de Control de Leishmaniasis 2001-2010, osciló entre 0,05/100.000 habitantes, reportándose 0,27/100.000 habitantes en el año 2004, siendo el estado Nueva Esparta el más afectado en ese año con 6,99 casos por 100.000 habitantes. La tasa de incidencia anual en el estado Carabobo osciló entre 0 y 0,18 por 100.000 hab. (Archivos del Instituto de Biomedicina-UCV, Caracas, 2010). Sin embargo, esta cifra puede estar subestimada.

En este estudio, la prevalencia obtenida en la población humana de las localidades de LV evaluadas por primera vez mediante IDR con leishmanina, en el estado Carabobo, fue de 16,2%, en individuos asintomáticos que cohabitan alrededor de casos confirmados de esta parasitosis, con rango entre 10,3 y 20,6%. Estos datos reflejan el comportamiento de la infección por *L. infantum* (sin *L. chagasi*) reportado en diferentes investigaciones realizadas en localidades endémicas del país, siendo el estado Nueva Esparta el que presenta la prevalencia más alta con 20,2%, y las más bajas en los estados Anzoátegui y Aragua, entre 10,2% y 11,4%, respectivamente. (Zerpa *et al.*, 2002; Zulueta *et al.*, 1999; Delgado *et al.*, 2001) estos autores utilizaron IDR como prueba diagnóstica, demostrándose su utilidad y en áreas endémicas donde hay transmisión de la infección, sin embargo, los individuos permanecen asintomáticos. Es de presumir que además de variables ecológicas, las sociales como lo son los movimientos migratorios y el establecimiento de viviendas cercanas a zonas boscosas (Feliciangeli *et al.*, 2006b) condicionan que la dinámica de transmisión cambie constantemente y explica el rango de variabilidad habido entre las comunidades endémicas.

Se determinó que el riesgo de presentar la infección por *Leishmania* sp., fue mayor entre los individuos muestreados de las localidades Las Canchas y Altos de Magallanes. Cabe destacar que la localidad Altos de Magallanes es un foco de LV evaluado anteriormente, donde se reportó el primer caso de LV en 1989. En un estudio realizado en éste foco se obtuvo una seroprevalencia de 17,8% utilizando pruebas serológicas ELISA con antígeno crudo de *L. chagasi* (Aguilar, *et al.*, 1998). Los resultados obtenidos indican que la transmisión activa ha disminuido, pero la respuesta inmunológica detectada con la IDR se mantiene a expensas de la

inmunidad celular. Por el contrario, en Las Canchas no hubo registro oficial de LV sino hasta el 2001, cuando se reportó un caso LV confirmado de un niño de 3 años internado en el Servicio de Pediatría del Hospital “Dr. Angel Larralde”, IVSS del estado Carabobo. En ésta comunidad se observaron 2 personas con cicatrices sugestivas de leishmaniasis tegumentaria (LT) quienes refirieron haber sufrido la enfermedad en esa comunidad. Esto debe tomarse en cuenta debido a que la IDR no discrimina entre las especies de parásitos del género *Leishmania* causantes de LV y LT; siendo preciso clarificar este aspecto haciendo estudios prospectivos aplicando técnicas de diagnóstico más sensibles y específicas que permitan establecer el estado de la transmisión en estas localidades y cuando se trata de la existencia de co-infección de diferentes especies de leishmanias causantes de LV y de LT.

Por otra parte, en caninos se determinó la seroprevalencia total a la infección por *L. infantum* (sin *L. chagasi*) utilizando la técnica de ELISA-rK39, obteniéndose promedio de 7,8 % con un rango de 0 a 24,1 %, en las localidades evaluadas, la cual es menor a la establecida para Venezuela (13,2%) según estudios de Zerpa *et al.* (2003a). Sin embargo, es alta si se compara con la reportada por esos mismos autores para el estado Carabobo, la cual fue 0 % en 245 muestras evaluadas entre 1998-2000. En las localidades Bolivariano II y Ojo de Agua, ambos de Vigirima, municipio Guacara, se obtuvieron las más altas seroprevalencias. El riesgo de infección en caninos fue 10,5 veces mayor en la localidad Bolivariano II, siendo en esta donde se reportó el caso más reciente de LV en un infante de 2 años de edad (año 2009), obteniéndose una prevalencia de infección en humanos por IDR de 17,4%; estos hallazgos sugieren la transmisión activa del parásito entre humanos y el canino como reservorio doméstico en localidades donde no se había reportado casos anteriormente.

Llama la atención la baja seroprevalencia en caninos obtenida, especialmente al observar que en el sector Altos de Magallanes fue 0%, contrastando con la obtenida en la población humana la cual representó la segunda más alta prevalencia de las localidades evaluadas, esto se puede interpretar como la disminución de la transmisión activa, dado que esta comunidad fue intervenida por la autoridades sanitarias para el control de vectores, luego del primer

estudio realizado por Aguilar *et al.*, (1998). Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que los caninos evaluados presentaban muy bajos niveles de anticuerpos anti-*L. infantum* (sin *L. chagasi*), detectables a través de esta prueba; debido a que la respuesta inmunológica varía de acuerdo a la fase de la infección, por consiguiente, también variará la sensibilidad de la ELISA-rK39, debido a que el diagnóstico preciso de la infección no se logra sólo con estos métodos convencionales, por lo que deben emplearse otros métodos de diagnóstico como los moleculares los cuales muestran mayor sensibilidad y especificidad para detectar la infección (Guevara, *et al.*, 1995).

Con relación a los factores de riesgo, la leishmaniasis visceral es una enfermedad asociada a la pobreza, siendo este un factor de riesgo importante para el establecimiento de localidades endémicas (Desjeux, 2001). Una de las características comunes de las localidades evaluadas fue la pobreza, la falta de planificación en su asentamiento residencial, predominando en la mayoría, carencia de servicios públicos en general, viviendas y condiciones de vida precarias. Esto ha sido considerado un factor de riesgo para el establecimiento de focos de transmisión de LV en los diferentes países de América (Desjeux, 2001; Romero & Sánchez, 2009; WHO, 1990), sobre todo en los últimos tiempos donde el aumento de la población, falta de oportunidades socioeconómicas y de políticas acertadas de planificación sanitaria, conllevan a la creación de comunidades improvisadas mediante invasiones de espacios cercanos a la vegetación de manera descontrolada invadiendo el hábitat de los vectores, realizando construcciones de viviendas inapropiadas, que contribuyen a la proliferación del vector y a que estos incorporen al humano y a los perros como fuente de alimentación, aumentando así el riesgo de infección por *Leishmania*.

Entre otros factores asociados a la infección por *Leishmania infantum* (sin *L. chagasi*), se han estudiado la edad, tipo de vivienda, cercanía de las viviendas al bosque/vegetación, presencia de caninos y presencia del vector, pero estos varían en las diferentes localidades evaluadas (Felicangeli *et al.*, 2006b; Romero & Sánchez, 2009; Moreno *et al.*, 2005; Rosilved & Silva, 2008). En cuanto a la edad, en Venezuela se describe la mayor incidencia de la leishmaniasis visceral en niños menores de 15 años (Zerpa *et al.*, 2003a), sin embargo, la prevalencia de

la infección en los adultos es mayor, lo cual refleja un efecto de la acumulada exposición a la picadura del vector y por lo tanto de la transmisión del parásito dando tiempo a que se desarrolle la respuesta inmunitaria celular detectada por la prueba de IDR (Moreno *et al.*, 2005; Feliciangeli *et al.*, 2005; Ponce *et al.*, 2011). Esta situación se repitió en el presente estudio, donde se determinó que los mayores de 30 años resultaron tener mayor riesgo a la infección.

Con respecto al sexo, en la mayoría de los estudios no se ha asociado como factor de riesgo a la infección por *Leishmania*, a pesar de que en diferentes localidades evaluadas la relación masculino:femenino puede variar, incluso, en investigaciones realizadas en el estado de Maranhão (Brasil) y en Libo (Ethiopia), se ha determinado que la infección en el sexo masculino es significativamente mayor que en el femenino lo cual es interpretado, más que a la susceptibilidad del género, al comportamiento de los varones, quienes permanecen más tiempo fuera de sus viviendas y en consecuencia con mayor exposición a la picadura de los vectores (Davies *et al.*, 2000; Silva *et al.*, 2008; Alvar *et al.*, 2007). En el presente estudio no se evidenció asociación estadísticamente significativa entre esta variable y el riesgo a la infección, tanto de manera global como por localidades, no obstante, en la mayoría de las localidades evaluadas se observó mayor prevalencia en el sexo femenino, lo que coincide con lo reportado en Venezuela así como en los estados Nueva Esparta y Lara (Feliciangeli *et al.*, 2005) De igual forma en Brasil en la ciudad General Carneiro, en Sabará, situada en el área metropolitana de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, la mayoría de los infectados eran del sexo femenino, pero sin asociación estadística. La falta de asociación de la infección con sexo se pudiera explicar debido a transmisión intradomiciliaria, donde ambos sexos están expuestos al mismo riesgo a la infección (Davies *et al.*, 2000).

Por otra parte, se mostró que no hubo asociación al riesgo de infección por *Leishmania*, en las variables: ocupación, grado de instrucción, tipo de vivienda y la presencia de caninos en viviendas. Es decir que la exposición a la picadura del vector infectado no depende de estas variables. En el caso de la tenencia de caninos en las viviendas, tampoco se demostró la asociación a la infección, lo cual puede explicarse porque estos en su mayoría no permanecen en sus viviendas sino que deambulan o duermen en

las calles compartiendo espacios comunes en toda la comunidad.

Este estudio aporta la actualización de datos epidemiológicos tales como la prevalencia de la LV en la población humana y canina en localidades urbanas-marginales de reciente endemia del estado Carabobo, donde se obtuvo una prevalencia mayor a la reportada a nivel nacional y regional (16,2% y 7,8% respectivamente), como factores asociados al riesgo de infección. La aparición de nuevos focos de transmisión en las localidades de Las Canchas y Las Clavellinas del municipio Naguanagua y en Brisas del Mar (Patanemo), municipio Puerto Cabello, planteando la posibilidad de que pudiesen coexistir localidades de transmisión de Leishmaniasis tegumentaria. Asimismo, la importancia de continuar estudios que permitan determinar con precisión las especies del parásito circulante en estas localidades y corroborar la posibilidad de que en algunas de ellas se estén presentando ambas Leishmaniasis en una misma población. En relación a la evaluación de la flebotomofauna y la incriminación de especies vectores en el estado Carabobo, de las siete localidades estudiadas, solo en estudios previos realizados en los Magallanes, se logró determinar a *Lutzomyia evansi* y *Lu. longipalpis* como probables vectores de LV (Aguilar, *et al.*, 1998). Para complementar la presente investigación, es importante evaluar la flebotomo fauna y el comportamiento vectorial en cada una de las localidades estudiadas de manera particular y prospectiva para poder comprender la dinámica de transmisión en cada una de ellas.

#### *Conflicto de intereses*

Los autores de este artículo declaramos no tener conflicto de intereses.

#### AGRADECIMIENTOS

A la Dirección de Saneamiento Ambiental y Contraloría Sanitaria de INSALUD, estado Carabobo. Dirección de Zoonosis, por su valiosa colaboración en el muestreo y evaluación de caninos domésticos. A FONACIT/MPPCT por el financiamiento a través del Proyecto Estratégico en Red de Misión Ciencia No. 2008000911, del subproyecto de Leishmaniasis 2008000911-2. A la Prof. Jeannette Silva de la Universidad de Carabobo, por la traducción del resumen al inglés y revisión del manuscrito. A las

Juntas comunales de todas las localidades evaluadas así como a sus habitantes por el apoyo recibido. Al Sr. Santiago Barela por su apoyo en la logística en los trabajos de campo. Y al Sr. Alejandro Aguilar por la corrección gráfica del diseño del croquis de las localidades evaluadas.

## REFERENCES

- Albarracín K., Molina N. & Romero J. (2011). Seroprevalencia de Leishmaniasis canina en las localidades Topo I, Topo II y las Cumbres de Zamora de la parroquia capital de San Mateo municipio Bolívar, estado Aragua. *Rev. Fac. Cienc. Vet.* **52**: 109-117.
- Aguilar C. M., Fernández E., Cannova D. C., Ferrer E., Cabrera Z., Souza W. J. & Coutinho S. G. (1998). Urban visceral leishmaniasis in Venezuela. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **93**: 15-16.
- Aguilar C. M. & Cannova D. C. (2006). Leishmaniasis visceral en el área metropolitana de la ciudad de Valencia. Venezuela. *Acta Biol. Venez.* **26**: 5-10.
- Alvar J., Bashaye S., Argaw D., Cruz I., Aparicio P., et al. (2007). Kala-azar outbreak in LiboKemkem, Ethiopia: epidemiologic and parasitologic assessment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2**: 275-282.
- Andrade R., França-Silva J. C., Mayrink W., Costa da Silva J., Prata A., Seixas E., et al. (2005). Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38**: 421-425.
- Archivos del Instituto de Biomedicina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Universidad Central de Venezuela. Caracas. UCV, Caracas, 2010.
- Burns, J. M. Jr., Shreffler W. G., Benson D. R., Ghalib H. W., Badaró R. & Reed S. G. (1993). Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**: 775-779.
- Caldas A. J., Silva D. R., Pereira C. C., Nunes P. M., Silva B. P., Silva A. A., et al. (2001). *Leishmania (Leishmania) chagasi* infection in children from an endemic area of visceral leishmaniasis in the São Luís Island-MA, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **34**:445-51.
- Cannova D. C., Cañate R., Castillo L., Cruces M., Zambrano G. & Simons M. I. (2007). Evaluación del antígeno recombinante k39 para el serodiagnóstico de leishmaniasis visceral mediante el inmunoensayo enzimático (ELISA). *Salus.* **11**: 26-29.
- Cannova D. C., Ramírez M. P., Simons M. I., Hernández V., Jaime L., Linares M. C. & Aguilar C. M. (2011). Seroepidemiología de Leishmaniasis visceral urbana: Barrio Los Proceres, Municipio Naguanagua. Estado Carabobo. Venezuela. *Salus.* **15**: 28-38.
- Davies C. L., Reithinger R., Campbell-Lenderm D., Feliciangeli D. & Borges Rodriguez N. (2000). The epidemiology and control of Leishmaniasis in Andean countries. *Cad SaudePublica.* **16**: 925-950.
- Delgado O., Feliciangeli MD., Coraspe V., Silva S., Pérez A. & Arias J. (2001). Value of a dipstick base recombinant rK39 antigen for differential diagnosis of American visceral leishmaniasis for other sympatric endemic diseases in Venezuela. *Parasite* **8**: 355-357.
- Desjeux P. (2001). The increase the risk factors for Leishmaniasis worldwide. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **95**: 239-243.
- Donalisio M.R., Paiz L.M., da Silva V.G., Richini-Pereira V.B., von Zuben A.P.B., Castagna C.L, et al. (2017) Visceral leishmaniasis in an environmentally protected area in southeastern Brazil: Epidemiological and laboratory crosssectional investigation of phlebotomine fauna, wild hosts and canine cases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **11(7)**: e0005666. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005666>
- Dos Santos M. Martins, Duarte A. Rosemere, Caranha L. Miranda J. C. & Ferreira Rangel E. (2012). Studies on the Feeding Habits of *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) Populations from Endemic Areas of American

- Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil. *J. Trop. Med.* **2012**: 1-5.
- Ewel J., Madriz A. (1968). *Zonas de vida de Venezuela*. Memoria explicativa sobre el mapa ecológico. Editorial Sucre Caracas. 264 pp.
- Feliciangeli MD. (2006a). Sobre los flebótomos (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), con especial referencia a las especies conocidas en Venezuela. *Acta Biol. Venez.* **26**: 61-80.
- Feliciangeli M. D., Delgado O., Suarez B. & Chiurillo M. A. (2005). The burden of the *Leishmania chagasi*/infantum infection in a closed rural focus of visceral leishmaniasis in Lara state, west-central Venezuela. *Trop. Med. Int. Health.* **10**: 444-449.
- Feliciangeli M. D., Mazzarri M. B., San Blas S. & Zerpa O. (2003). Control trial of *Lutzomyia longipalpis* in the island of Maragarita, Venezuela. *Trop. Med. Int. Health.* **8**: 1131-1132.
- Feliciangeli M. D., Rodríguez N., De Guglielmo Z. & Rodríguez A. (1999). The re-emergence of American visceral leishmaniasis in an old focus in Venezuela.II. Vectors and parasites. *Parasite* **6**: 113-20.
- Feliciangeli M. D., Delgado O., Suarez, B. & Bravo A. (2006b). *Leishmania* and sand flies: proximity to woodland as a risk factor for infection in a rural focus of visceral leishmaniasis in west central Venezuela. *Trop. Med. Int. Health.* **11**: 1785-1791.
- González C., Cabrera O. L., Munstermamm L. E. & Ferro C. (2006). Distribución de los vectores de *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) en Colombia. *Biomédica* **26(supl 1)**: 64-72.
- Grimaldi G. & Tesh R. (1993). Leishmaniasis of the new world: current concepts and implications for future research. *Clin. Microbiol. Rev.* **6**: 230-250.
- Guevara P., Delgado O., Silva S., Coraspe V., Pecile M., Feliciangeli M. D. & Ramírez J. L. (1999). Diagnóstico molecular e infecciones inaparentes por leishmania: 1) El perro como reservorio en la leishmaniasis visceral americana. *Acta Cient. Vzlan.* **50**: 338.
- Lainson R., Shaw J. J., Ryan L., Ribeiro R. S. & Silveira F. T. (1985). Leishmaniasis in Brazil. XXI. Visceral leishmaniasis in the Amazon Region and further observations on the role of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz y Neiva, 1912) as the vector. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **79**: 223-226.
- Morales M. A., Cruz I., Rubio J. M., Chicharro C., Cañavate C., Laguna F. & Alvar J. (2002). Relapses versus reinfections in patients coinfecting with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.* **185**: 1533-1537.
- Moreno C. E., Melo M. N., Genaro O., Lambertucci J. R., Serufo J. C., Andrade R. A., Antunes F. C. & Carneiro M. (2005). Risk for *Leishmania chagasi* infection in an urban area of Minas Gerais State. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38**: 456-463.
- Ponte C. B., Coelho N., Cavalcante M. N., Padro A. M., Cardoso D. M., Mendes A. J. (2011). Risk for *Leishmania chagasi* infection in an endemic in Raposa, State of Maranhão, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **44**: 717-721.
- Rey L. (2001). *Parasitología*. 3ra. Edición Editorial GuanabaraKoogan, Río de Janeiro. Brasil. pp. 215-226.
- Romero M. & Sánchez J. (2009). Evaluación de factores de riesgo de la leishmaniasis visceral en seis municipios endémicos colombianos. *Hacia la promoción de la Salud* **14**: 66-74.
- Rosilved R. & Silva B. (2008). Factores de riesgo involucrado en la infección por *Leishmania infantum*/chagasi. *Rev Insthig "Rafael Rangel"* **39**: 35-41.
- Schaefer K. U., Kurtzhals J. A., Gachihi G. S., Muller A. S. & Kager P. A. (1995). A prospective sero-epidemiological study of visceral leishmaniasis in Baringo District, Rift Valley Province, Kenya. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **89**: 471-475.
- Silva A. R., Tauil P. L., Cavalcante M. N. S., Medeiro M. N., Pires B. N. & Gonçalves G. R. (2008). Situação epidemiológica da leishmaniose visceral, na ilha de São Luís, Estado de Maranhão. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **41**: 358-364.

- Torrealba J. W. (1970). *Observaciones sobre diagnóstico, terapéutica y evaluación de la leishmaniasis visceral humana y canina*. Tesis para optar al grado de Doctor. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. pp. 38-52.
- Torrealba J. W. (1971). *Kala-azar canino en Venezuela*. Contribución a su estudio. Tesis de Ascenso Universidad de Carabobo. 168pp.
- Vargas-Díaz E. & Yépez J. (2004). Aspectos epidemiológicos de la Leishmaniasis visceral en Venezuela, con especial referencia al estado Falcón. *Bol. Dir. Malarial. y San. Amb.* **44**: 9-19.
- WHO (1990). *Control of the leishmaniasis*. Technical report series. No. 793. Ginebra. p. 28-110.
- WHO (2010). *Control of the leishmaniasis*. Technical report series. No. 949. Ginebra. 201 pp., 2010.
- Zerpa O., Ulrich M., Benitez M., Ávila C., Rodríguez V., Centeno M., Belizario D., Reed S. G. & Convit J. (2002). Epidemiological and immunological aspects of human visceral leishmaniasis in Margarita island, Venezuela. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **97**: 1079-1083 28.
- Zerpa O., Ulrich M., Borges R., Rodríguez V., Centeno M., Negrón E., Belizario D. & Convit J. (2003a). Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Venezuela. *Panam Am J Public Health.* **13**: 239-245.
- Zerpa O., Ulrich M. & Convit J. (2003b). *Programa de Control de Leishmaniasis visceral en Venezuela*. Instituto de Biomedicina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Universidad Central de Venezuela. Caracas. 57 pp.
- Zulueta A. M., Villarroel E., Rodríguez N., Feliciangeli M. D., Mazzarri M., Reyes O., **et al.** (1999). Epidemiological aspects of american visceral leishmaniasis in an endemic focus in eastern Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **61**: 945-950.

Recibido el 12/09/2017  
Aceptado el 18/12/2017