

Infecciones en Pacientes Inmunodeprimidos . Revision

Literature review of Infections in Immunocompromised Patients

AUTORES:

José Mariano Colquehuanca – Bravo ¹ ORCID 0000-0002-3123-6265

Andrés Eduardo Huarcaya – Portilla ¹ ORCID 0000-0003-4481-5861

Lucero Astrid Hermoza – Vivanco ¹ ORCID 0000-0002-3558-8874

Shirley Molina – Mollo ¹ ORCID **0000-0002-5762-109X**

Leslie Clarissa Oscoco – Quispe ¹ ORCID 0000-0003-2492-9511

Filiación: ¹Escuela Profesional de Medicina Humana, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Perú

RESUMEN

La inmunosupresión tiene diversas causas como la infección por VIH, enfermedades oncológicas, trasplante de órganos, terapia inmunosupresora, inmunodeficiencias primarias por citar algunas. La inmunosupresión aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, dichas infecciones en el inmunosuprimido tienen alta morbilidad y mortalidad teniendo un fuerte impacto en la carga económica y sanitaria mundial. No obstante, también existen diversos patógenos oportunistas de los cuales en Perú adquieren mayor relevancia las denominadas infecciones tropicales oportunistas desatendidas debido a su endemicidad y asociación con niveles socioeconómicos bajos. Además, por los constantes cambios migratorios y el calentamiento global también son consideradas enfermedades reemergentes en países desarrollados. Es por ello, el objetivo de la presente revisión es resaltar los aspectos más importantes de las infecciones tropicales más prevalentes como Leishmaniasis, enfermedad de Chagas, malaria, arbovirosis, fiebre amarilla, lepra, infecciones fúngicas, estrongiloidiasis y ectoparásitos. También se revisó los aspectos más importantes de la vacunación y profilaxis de estas infecciones.

Palabras Clave: Inmunosupresión, Infecciones Oportunistas, Enfermedades Desatendidas

ABSTRACT

Immunosuppression has various causes such as HIV infection, oncological diseases, organ transplants, immunosuppressive therapy, primary immunodeficiencies, to name a few. Immunosuppression increases the risk of opportunistic infections, these infections in the immunosuppressed have high morbidity and mortality, having a strong impact on the global economic and health burden. However, there are also various opportunistic pathogens, of which the so-called neglected opportunistic tropical infections are more

relevant in Peru due to their endemicity and association with low socioeconomic levels. In addition, due to the constant migratory changes and global warming, they are also considered re-emerging diseases in developed countries. That is why the objective of this review is to highlight the most important aspects of the most prevalent tropical infections such as Leishmaniasis, Chagas disease, malaria, arboviruses, yellow fever, leprosy, fungal infections, strongyloidiasis and ectoparasitosis. The most important aspects of vaccination and prophylaxis of these infections are also reviewed.

Keywords: Immunosuppression, Opportunistic Infections, Neglected Diseases

INTRODUCCION

El huésped inmunodeprimido es aquel que su sistema inmunológico está alterado y no puede responder normalmente a una infección. Esta incapacidad para combatir las infecciones puede tener diversa etiología como enfermedades metabólicas como la diabetes, contagio del Virus de la inmunodeficiencia Humana o también con algunos tratamientos con medicamentos inmunosupresores como los esteroides.

Las infecciones en el inmunosuprimido tienen una alta morbilidad y mortalidad motivo por el cual la prevención de estas infecciones es de suma importancia (1). A pesar de los avances en prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección en el paciente inmunodeprimido, esta terapia sigue generando una gran morbimortalidad, aumento de la estancia hospitalaria y de los costos, así como también es la principal causa de ingreso de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos (UCI) (2)

Las enfermedades autoinmunes y autoinflammatorias se asocian con morbilidad severa y disminución en la calidad de vida. En las últimas décadas se ha observado un aumento de la prevalencia de enfermedades autoinmunes, que puede explicarse principalmente por el envejecimiento de la población (3)

El concepto de enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada describe un grupo de enfermedades heterogéneas que comparten vías inflamatorias comunes. Las más frecuentes son la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA), la psoriasis, la artritis psoriásica (APs), la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico (LES) y las enfermedades inflamatorias intestinales. (3)

Las infecciones pulmonares se encuentran entre los tipos más comunes de infecciones invasoras de tejidos en personas inmunodeprimidas. El espectro de patógenos potenciales que se sabe que causan infecciones pulmonares en individuos inmunocomprometidos ha crecido como resultado de la inmunosupresión intensificada, la supervivencia prolongada del paciente, la aparición de patógenos resistentes a los antimicrobianos y la mejora de los ensayos de diagnóstico. (4)

También tenemos a enfermos con trasplante de órgano sólido, lo cual se ha convertido en la elección al tratamiento de muchas enfermedades, este tratamiento tenía muchas complicaciones y al final llevaba a la muerte del paciente, pero gracias al tratamiento inmunosupresor es que se mejoró la técnica. En los trasplantes de órganos las estructuras están muy predispuestas a sufrir infecciones por virus, tanto comunes como

oportunistas. Tenemos una gran familia de virus como el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, los cuales son los patógenos virales oportunistas más frecuentes causantes de la infección.

La infección fúngica invasiva se considera una infección oportunista que acontece casi exclusivamente en el paciente inmunodeprimido y el crítico, y que comporta una elevada morbimortalidad. La población de pacientes de riesgo de IFI va en aumento en pediatría e incluye a recién nacidos extremadamente prematuros, niños que requieren ingresos prolongados en unidades pediátricas de cuidados intensivos, pacientes oncohematológicos, sobre todo los receptores de trasplantes de precursores hematopoyéticos, así como niños que sufren alguna inmunodeficiencia primaria o que reciben nuevas terapias

Uno de los principales problemas que afronta la humanidad es la pandemia producida por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (5). Este virus produce disminución de la respuesta inmune del paciente debido a que posee afinidad por las células que presentan receptor CD4 en su membrana, como los linfocitos T, macrófagos-monocitos y células dendríticas; lo que ocasiona que el organismo sea vulnerable a las infecciones propias de un estado inmunosuprimido. El recuento de linfocitos T CD4 refleja la capacidad inmunológica de la persona infectada, así como también predice con mayor exactitud la progresión de la infección. En un paciente con infección VIH con sintomatología gastrointestinal, como diarrea, dolor abdominal, fiebre, hemorragia digestiva, odinofagia, disfagia, náusea, vómitos y, en casos graves, pérdida de peso, es muy importante establecer el diagnóstico etiológico a través de la realización de coprocultivos y exámenes coproparasitológicos en búsqueda de bacterias y enteroparásitos (5)

Algunas de estas enfermedades requieren un fuerte tratamiento inmunosupresor, entonces además de la susceptibilidad a la enfermedad que ya posee el paciente al incrementar las dosis de los fármacos puede aumentar el riesgo a infecciones. Por otro lado, la interrupción abrupta de estos medicamentos puede resultar en un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. (3) (1)

Se desarrollaron diferentes tratamientos para las enfermedades autoinmunitarias, para lograr aumentar el efecto terapéutico y reducir las reacciones adversas. Para el tratamiento se usan fármacos como los corticoesteroides como El metotrexato, la ciclosporina, la azatioprina y la ciclofosfamida los cuales tienen efectos inmunosupresores amplios y fuertes. También sacaron nuevos fármacos que están destinados a dianas específicas (3)

Nuestro objetivo es revisar los aspectos basados en la evidencia de las infecciones tropicales oportunistas más importantes en pacientes inmunodeprimidos. También pretendemos revisar los aspectos importantes de la vacunación, la profilaxis y el tratamiento de estas infecciones en personas con inmunosupresión inducida por medicamentos.

LEISHMANIASIS

Es considerado un problema de salud pública hasta en 64 países (3). Su distribución es mundial y se estima que cada año, ocurren cerca de 1,5 millones de casos nuevos. Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias transmitidas por vectores causadas por al menos 20 especies del género *Leishmania* (6). Los vectores son dípteros hematófagos hembras infectados del género *Phlebotomus* (Europa, África y Asia) y *Lutzomyia* (América) (7).

En las Américas, la infección humana se produce por 15 especies, que se agrupan en los subgéneros *Leishmania* y *Viannia*. En la Región, las tres especies más importantes del subgénero *Leishmania* son: *L. mexicana*, *L. amazonensis* y *L. venezuelensis*. El subgénero *Viannia* tiene cuatro especies principales: *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. peruviana* y *L. guyanensis*. Las especies son morfológicamente indistinguibles, pero se pueden diferenciar por análisis de isoenzimas, métodos moleculares o anticuerpos monoclonales (8). El 70 a 75% de los casos reportados son de 10 países: Afganistán, Argelia, Colombia, Brasil, Irán, Siria, Etiopía, Sudán del Norte, Costa Rica y finalmente Perú. En la actualidad, el Perú cuenta con una tasa de incidencia anual de Leishmaniasis de 13,4/100.000 habts. y más de 60% de los casos reportados corresponde a los departamentos de Huánuco, Cuzco, Madre de Dios, Cajamarca, Junín, Amazonas y San Martín (7).

La OMS cataloga a la Leishmaniasis como una enfermedad tropical desatendida para la cual el desarrollo de nuevos tratamientos es una prioridad. Es una enfermedad asociada a la pobreza con 2 formas clínicas principales: Leishmaniasis cutánea y Leishmaniasis visceral (6).

La mayoría de individuos inmunocompetentes no desarrollarán la enfermedad después de la infección por *Leishmania*, por lo que la inmunosupresión es un factor de riesgo bien establecido para la enfermedad (9). En pacientes inmunocompetentes, la Leishmaniasis Cutánea suele presentarse como una única úlcera granulomatosa denominada forma cutánea localizada. La forma mucosa puede ser la primera presentación de Leishmaniasis Cutánea o también puede ser el resultado de una leishmaniasis cutánea no tratada (3).

La inmunosupresión contribuye significativamente al número de casos de Leishmaniasis Visceral (usualmente por la especie de *Leishmania infantum*) que es fatal si no se trata a tiempo. La coinfección por VIH, el trasplante de órganos sólidos, la desnutrición y las infecciones por helmintos son los factores relacionados con la inmunosupresión más importantes (10). Además, se ha visto Leishmaniasis Visceral en una amplia gama de estados inmunosupresores no relacionados con VIH; principalmente dentro del ámbito de la medicina de trasplante, reumatología, hematología y oncología (9).

Destacar que la presentación clínica puede ser atípica en inmunodeprimidos, siendo fácilmente mal diagnosticada o confundida con un brote de la enfermedad subyacente inmunosupresora (9).

Leishmaniasis Visceral y coinfección con VIH

El VIH y la Leishmania comparten un mecanismo inmunopatológico común que involucra macrófagos y células dendríticas, lo que da como resultado una progresión acelerada de ambas enfermedades debido al aumento de la replicación del patógeno (6).

Cualquier forma de Leishmaniasis Visceral en una persona infectada por el VIH debe considerarse una enfermedad de SIDA en etapa 4, aunque las directrices actuales de la OMS para la estadificación del VIH solo mencionan la Leishmaniasis diseminada atípica (6).

De todas maneras, una prueba de VIH debe ser obligatoria en todo paciente con Leishmaniasis Visceral, aunque se recomienda la detección de Leishmaniasis Visceral en pacientes con VIH que viven en áreas endémicas (10).

Leishmaniasis y trasplante de órganos sólidos

De forma general la Leishmaniasis Visceral en receptores de trasplante es rara. El desarrollo de Leishmaniasis Visceral en los receptores de trasplante no está relacionado con el origen del órgano, la categoría socioeconómica del paciente ni con el tipo de trasplante. Sino está más relacionado con el grado de exposición a la infección, por ejemplo, la mayor incidencia de Leishmaniasis Visceral en receptores de trasplante de Brasil en comparación con los de España se ha explicado como consecuencia de la mayor incidencia y transmisión de Leishmaniasis en primer lugar (10).

Se debe aconsejar a los receptores en zonas endémicas para reducir el riesgo de picaduras y hacer un seguimiento de los pacientes con trasplante en zonas con brotes de leishmaniasis (3).

Leishmaniasis y coinfección con Helminthos

Se vio que los pacientes con *L. braziliensis* coinfectados con helmintos se curaron a un ritmo más lento en comparación a pacientes sin coinfección, lo que sugiere un papel de detección y el tratamiento de helmintos para mejorar los resultados del tratamiento con *L. braziliensis* y reducir potencialmente el riesgo de progresión a la enfermedad de mucosas. Sin embargo, algunos ensayos clínicos aleatorizados posteriores demostraron que el tratamiento de los helmintos no supuso una diferencia en los resultados del tratamiento (10).

Leishmaniasis y malnutrición

Los estudios observacionales han sugerido que tanto la desnutrición proteica como las deficiencias de micronutrientes pueden acelerar la progresión de la infección por leishmaniasis y que la Leishmaniasis Visceral en si misma empeora la desnutrición (10). Por ejemplo en un estudio en Brasil, la carga parasitaria en niños con desnutrición severa y moderada fue casi tres veces mayor que en niños no desnutridos (10).

Tanto la OMS como guías nacionales de Leishmaniasis Visceral en la mayoría de países endémicos recomiendan un tratamiento de apoyo con suplementos nutricionales, antes del inicio de la terapia (10).

ENFERMEDAD DE CHAGAS

Es una antroponosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, es principalmente transmitida por hemípteros (chinchas), de la Subfamilia *Triatominae* de alimentación hematófaga. Tiene una firme vinculación con aspectos socio-económico-culturales deficitarios, considerándose una enfermedad tropical desatendida. Es endémico de 21 países de las Américas con 30 mil casos nuevos anuales (11). Aproximadamente el 20% de latinoamericanos están en riesgo de la enfermedad de Chagas (3). Además, en los últimos años el perfil típico del paciente con la enfermedad esta cambiando por el aumento de la esperanza de vida y sobre todo comorbilidades como pacientes inmunosuprimidos o con cáncer (12).

Existe limitada información sobre las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con enfermedad de Chagas aguda en el Perú, es por ello los casos de la enfermedad de Chagas aguda se reportan en forma esporádica en el Perú (13).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se dividen en dos fases: La fase aguda y fase crónica (3). Las personas infectadas en la fase aguda pueden presentar síntomas como fiebre, chagoma de inoculación (signo de Romaña), malestar general, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía; pero el 95% son asintomáticos (13). El diagnóstico de esta fase se basa en la demostración del parásito en exámenes directos de gota gruesa o microconcentración (13).

La fase aguda se suele resolver espontáneamente y los pacientes desarrollan la fase crónica o enfermedad caracterizada por anticuerpos IgG anti-T positiva. La mayoría de pacientes desarrollarán la forma indeterminada que se caracteriza por no presentar manifestaciones clínicas. Los pacientes restantes desarrollarán manifestaciones clínicas, incluyendo formas cardíacas, digestivas o mixtas. Además, la reactivación en la enfermedad de Chagas crónica indeterminada puede ser sintomática o asintomática y se define por la presencia de parasitemia (3).

Ciclo de vida *T. cruzi*

Destacar que *T. cruzi* puede transmitirse por otras rutas diferentes de la vectorial como la congénita (vertical) cuyo principal determinante es la parasitemia materna; hemoderivados; trasplante de órganos sólidos y finalmente los menos comunes son por ingestión de productos contaminados (12).

En el ser humano *T. cruzi* tiene dos formas que deben ser mencionadas: Tripomastigote que tiene un flagelo, no se divide en la sangre y disemina la infección; y Amastigote que carece de flagelo y se reproduce dentro de diversas células (12).

Enfermedad de Chagas en pacientes inmunosuprimidos

La inmunosupresión se ha convertido en una condición cada vez más frecuente que puede modificar la historia natural de la infección por *Trypanosoma cruzi* (14). La infección aguda aumenta su período de incubación y se presentan más manifestaciones clínicas graves y, a veces, atípicas como fiebre prolongada, paniculitis y meningoencefalitis (12).

El diagnóstico se basa en la detección de tripomastigotes circulantes mediante pruebas parasitológicas o moleculares. *Trypanosoma cruzi* puede comportarse como un parásito oportunista, donde la reactivación es el trastorno que más amenaza la vida. Dicha reactivación puede ser confirmada de dos formas: microscopia que revela tripomastigotes en sangre y otros fluidos corporales; e histología que en las muestras revela signos de inflamación y amastigotes. En general, los hallazgos positivos en sangre por PCR no son automáticamente indicativos de reactivación, ya que también se observan durante la fase crónica indeterminada (3). Se debe iniciar tratamiento con benznidazol lo antes posible para mejorar el pronóstico (12).

Enfermedad de Chagas y trasplante de órganos sólidos

1. Receptor Infectado:

No hay evidencia firme de mejor pronóstico al tratar a los receptores asintomáticos; se recomienda aplicar tratamiento después del trasplante ante una reactivación o parasitemia (14). El riesgo de reactivación varía según el órgano trasplantado y el grado de inmunosupresión: 20-50% en receptores de corazón, 8-37% en receptores de riñón, 19% en receptores de hígado y alrededor del 27% en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (12).

2. Donante Infectado:

La detección de *T. cruzi* ahora forma parte de los programas de trasplante, la escasez de órganos aptos para la donación ha fomentado el uso de órganos de donantes infectados con el parásito. Aunque útil para algunos destinatarios, esta práctica no está exenta de riesgos (12,14). Por otro lado, aún no está definida la utilidad de la quimioprofilaxis con benznidazol (12).

Enfermedad de Chagas y coinfección con VIH

En pacientes coinfectados por *T. cruzi* y VIH, la reactivación ocurre típicamente en aquellos que no toman antirretrovirales, con recuentos CD4 debajo de 200 células por μL o con infecciones oportunistas previas (12). La tasa de mortalidad resultante de la coinfección es alta, varía del 55% al 79% y depende de las características de la infección y de los órganos afectados. Un diagnóstico oportuno e inicio temprano de la terapia (tripanocida y antirretroviral) mejoran considerablemente el resultado (14).

Enfermedad de Chagas y otras alteraciones inmunes

En pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas la reactivación parece ser rara y se ha asociado con fármacos inmunosupresores como micofenolato mofetilo, azatioprina y ciclosporina en altas dosis (12,14).

Finalmente, cuando se usan dosis altas de corticoides para obtener un efecto inmunosupresor, no hay evidencia que apoye el uso preventivo de tripanocidas; por lo que el mejor enfoque es la monitorización de reactivación (14).

MALARIA

La malaria, también conocida como paludismo, resulta de la infección humana por un parásito del género *Plasmodium*, transmitido por la picadura de un mosquito vector anofelino. (15)

ETIOLOGÍA

Vector anofelino

El vector responsable de la transmisión del parásito es un mosquito del género *Anopheles*. Existen más de 400 especies, aunque únicamente una treintena son consideradas transmisoras. El insecto pasa por un ciclo completo de metamorfosis que dura entre 11 y 20 días y que incluye los estadios de huevo, larva, pupa e insecto adulto. La reproducción sexual del parásito se realiza en el interior del mosquito, dura un mínimo de una semana y no se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas inferiores a 16 °C, o superiores a 35 °C, por lo que la distribución geográfica de los vectores, y por tanto de la malaria, viene en parte explicada por las características climáticas de cada zona, a su vez también ligadas a la altitud. Sólo la hembra se alimenta de sangre (cada 2-3 días), por lo que es la única que puede transmitir la enfermedad. (15)

Parásito

De las más de 125 especies de plasmodio existentes, la gran mayoría patógenos en el reino animal, únicamente cinco causan malaria en el humano. *Plasmodium falciparum*, la especie más virulenta, es responsable de una gran carga de enfermedad y de la práctica totalidad de muertes, y se encuentra en la mayoría de los países del África subsahariana, en el subcontinente indio y el sudeste asiático, algunas zonas del Pacífico y amplias regiones del Amazonas sudamericano. *Plasmodium vivax*, la especie más extendida geográficamente, se transmite predominantemente en Asia, Oceanía, Centroamérica, América del Sur y algunos focos residuales de Oriente Medio. (15)

CICLO VITAL DEL PLASMODIUM

El ciclo vital de *P. falciparum* en el ser humano y en el mosquito vector. La picadura del vector inocula un pequeño número de esporozoítos que llegan al torrente circulatorio directamente, o en una pequeña proporción a través de los vasos linfáticos. Este primer paso hemático es de muy corta duración (< 1 h), y los esporozoítos se dirigen rápidamente al hígado donde invadirán unos pocos hepatocitos. Allí, iniciarán una primera reproducción asexual, de duración variable que concluye cuando cada esquizonte hepático libera millares de merozoítos al torrente sanguíneo. Este proceso intrahepático, común a todas las especies, tiene una importante variante en el caso de infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, donde una proporción de estos parásitos intrahepáticos permanece quiescente en el interior del hepatocito sin replicarse durante semanas o incluso meses (formas «durmientes» o hipnozoítos); posteriormente pueden reactivarse y reiniciar nuevamente su ciclo de replicación para dar lugar a un nuevo episodio clínico. Los merozoítos de cualquier especie liberados al torrente sanguíneo invaden rápidamente los eritrocitos, donde se transformarán en trofozoítos. Estos madurarán desde el estadio de anillo para formar los esquizontes intraeritrocitarios ocupantes de la totalidad de la célula y que se rompen (esquizogonia eritrocitaria) cíclicamente y liberan nuevos merozoítos (entre 6 a 36) a la sangre. La periodicidad de estos ciclos determinará la periodicidad de los síntomas clínicos, puesto que la esquizogonia eritrocitaria se acompaña de una cascada inflamatoria que se traduce en la aparición de fiebre y otra sintomatología. (15)

CUADRO CLÍNICO

Malaria no complicada

El paroxismo febril, con sus tres fases «clásicas» (frío y escalofríos, calor y aumento rápido de la temperatura y sudoración profusa), aparece unos 8-12 días después de la infección. Otros síntomas frecuentes incluyen cefalea, artromialgias, astenia, tos seca y síntomas

gastrointestinales (náusea y vómito, dolor abdominal, diarrea). Los hallazgos más frecuentes en la exploración incluyen esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia leve y palidez de mucosas. La anemia, de etiología multifactorial (hemólisis, mielodepresión e hiperesplenismo), suele ser normocítica y normocrómica, y es un hallazgo frecuente, sobre todo en las zonas endémicas. El recuento de leucocitos suele ser normal, y el de plaquetas suele estar disminuido, sin otras alteraciones hematológicas o de la coagulación asociadas (excepto en casos muy graves). Puede detectarse también un aumento de las transaminasas, la bilirrubina, la proteína C reactiva o la lactato-deshidrogenasa (LDH). (15)

Malaria grave

La malaria grave en adultos suele caracterizarse por el fallo de más de un órgano (fallo multiorgánico). Entre ellos tenemos:

- Alteraciones neurológicas
 - Postración
 - Convulsiones (> 2 episodios en 24 h) que suelen ser generalizadas y tonicoclónicas y alteraciones del nivel de conciencia (desde la obnubilación al coma más profundo, definido como ausencia de respuesta a estímulos dolorosos, 30 min después de un episodio convulsivo o de la corrección de una hipoglucemia). (15)
 - Encefalopatía simétrica difusa (complicación más característica), que puede cursar con signos de afección troncoencefálica y que tiene una alta mortalidad asociada. En zonas endémicas, su diagnóstico implica la exclusión de otras causas de coma (poscrítico, hipoglucemia, meningitis), aun en presencia de parásitos en sangre. (15)
 - La retinopatía malárica (hemorragias y blanqueamiento retinianos, cambios vasculares y papiledema).
- Anemia grave
- Manifestaciones respiratorias
 - Edema agudo de pulmón no cardiogénico
 - Síndrome del distrés respiratorio agudo
 - Hipoxemia
- Acidosis metabólica
- Hipotensión
- Alteraciones de la coagulación / Hemorragias
- Insuficiencia renal aguda
- Hipoglucemia
- Insuficiencia hepática

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico de la malaria no complicada

PLASMODIUM FALCIPARUM SENSIBLE A CLOROQUINA, PLASMODIUM MALARIAE Y PLASMODIUM KNOWLESI

- Cloroquina, 25 mg/kg de cloroquina base repartida en 3 días (10 mg/kg, primera dosis, seguida de 5 mg/kg a las 12, 24 y 48 h). Comprimidos de 250 mg de sal equivalen a 150 mg de base (en adulto medio: 4-2-2-2 comps.) (15)

PLASMODIUM FALCIPARUM RESISTENTE A CLOROQUINA

- Quinina, 10 mg de sal/kg de peso cada 8 h (cápsulas de 300 mg de sal de quinina) durante 7 días, complementar con un segundo fármaco (doxiciclina, 100 mg/12-24 h; tetraciclina, 250-500 mg/6 h; clindamicina, 150-450 mg/6-8 h, o sulfadoxina-pirimetamina).
- Artesunato, nunca en monoterapia. Dosis de 4 mg/kg de peso al día, durante 3 días. Coformulado con amodiaquina, o con mefloquina. Coadministrado por separado con sulfadoxina-pirimetamina o mefloquina.
- Artemetero-lumefantrina, coformulado en comprimidos de 20 mg artemetero y 120 mg de lumefantrina. Dosis total en adultos (o niños > 34 kg o > 14 años) de 24 comprimidos (4 por dosis) a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h. Dosis pediátricas: 1 comp./dosis si < 3 años (5-14 kg); 2 comps./dosis (15-24 kg; 3-8 años); 3 comps./dosis (25-34 kg; 9-14 años). Existe también formulación pediátrica soluble. Administrar con comida grasa.
- Dihidroartemisinina-piperaquina, coformulado en comprimidos de 40 mg (DHA) y 320 mg (PQP). Dosis: 2,25 mg/kg (DHA) y 18 mg/kg (PQP)/24 h/3 días (4 comps./día) en una sola toma al día.
- Atovacuona-proguanil Comprimidos de adulto: 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil (comps. pediátricos de 62,5 mg de atovacuona; de 25 mg de proguanil). Dosis total de 1000/400 mg al día durante 3 días (4 comps. en adultos/día). Niños: 5-8 kg: 2 comps. pediátricos/día durante 3 días; 9-10 kg: 3 comps. pediátricos/día durante 3 días; 11-20 kg: 1 comp. adulto/día durante 3 días; 21-30 kg: 2 comps. adulto/día durante 3 días; 31-40 kg: 3 comps. adulto/día durante 3 días; > 40 kg: igual que adultos.
- Mefloquina Comprimidos de 250 mg. Adultos: dosis total de 1250 mg (5 comps.) en dosis única o repartida en 2-3 tomas (cada 6-8 h). Niños: 25 mg/kg (\leq 750 mg) en 2 dosis separadas por 6-8 h. Sensibilidad reducida en sudeste asiático. Puede combinarse con sulfadoxina-pirimetamina o artesunato.
- Sulfadoxina-pirimetamina, Sulfadoxina, 25 mg/kg, + pirimetamina, 1,25 mg/kg; dosis única (generalmente 4 comps. en el adulto). Sensibilidad parasitaria cada vez más reducida, por lo que cada vez menos usado. (15)

Tratamiento farmacológico de la malaria grave

- Artesunato Tratamiento de elección si disponible. Dosis: 2,4 mg/kg (i.v. o i.m. sin límite de dosis máxima) a las 0, 12, 24 h, seguido de 1 dosis diaria hasta que sea posible pasar a vía p.o. En caso de ser usado como monoterapia, deberá complementarse siempre con una dosis completa de otro antimalárico (artemetero-lumefantrina, dihidroartemisinina-piperaquina, artesunato-amodiaquina, clindamicina, doxiciclina)
- Quinina 20 mg/kg (dosis de carga, \leq 1,4 g) seguida de 10 mg/kg de peso cada 8 h (\leq 700 mg) hasta que se pueda pasar a vía p.o. y completar 7 días. Diluir en 500 mL SG5% para infusión parenteral lenta (4 h dosis de carga, 2 h dosis siguientes). Puede usarse vía i.m., rectal o por SNG, pero entonces no es necesaria dosis de carga. Suele administrarse junto con un segundo fármaco (clindamicina o doxiciclina), pero si es usado como monoterapia, deberá complementarse siempre una vez se tolere la vía p.o. con una dosis completa de otro antimalárico (artemetero-lumefantrina, dihidroartemisinina-piperaquina, artesunato-amodiaquina, clindamicina, doxiciclina)
- Quinidina 10 mg/kg (dosis de carga, \leq 600 mg) diluidos en 250 mL de SF, seguidos de 7,5 mg/kg de peso cada 8 h o en infusión continua de 0,01-0,02 mg/kg de peso por minuto hasta pasar a vía p.o.
- Artemetero Por vía i.m., 3,2 mg/kg dosis de carga, seguida de 1,6 mg/kg de peso cada 12-24 h hasta que sea posible pasar a vía p.o.

- Clindamicina Siempre como tratamiento complementario. Por vía i.m. o i.v. 300-900 mg/6-8 h, diluido en SF o SG5%
- Doxiciclina Siempre como tratamiento complementario. Por vía i.v. 100 mg/12-24 h, diluido en SF o SG5%. (15)

MALARIA EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

MALARIA Y VIH

Según la OMS, por el momento no hay información suficiente para modificar las recomendaciones generales de tratamiento de la malaria en pacientes con VIH / Sida, pero hay que tener en cuenta algunas recomendaciones: (16)

A. La inmunodepresión (CD4 < 200 cel / mm³) relacionada con el VIH incrementa significativamente la parasitemia, incrementando el riesgo de manifestaciones de malaria severa. (16)

B. En áreas de transmisión inestable, la persona con VIH está asociada a un mayor riesgo de malaria grave y mayor riesgo de mortalidad. (16)

C. El tratamiento de primera línea para malaria por Plasmodium falciparum en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral será artesunato + mefloquina y la segunda línea será arteméter + lumefantrina. (16)

D. Se ha observado mayor recurrencia de malaria en pacientes tratados con arteméter + lumefantrina, que reciben tratamiento basado en efavirenz, en vista de que existe interacción entre estos fármacos y se produce una disminución del antiparasitario hasta niveles de un 50 a 60 %. Se recomienda seguimiento parasitológico. Los pacientes que reciben esta droga pueden recibir quinina más clindamicina. (16)

E. En los tratamientos de P. falciparum con arteméter + lumefantrina no se han visto efectos adversos en aquellos pacientes que reciben tratamientos basados en inhibidores de proteasa (lopinavir / ritonavir) o con los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa reversa (efavirenz). Por lo cual no se requiere modificación de dosis para los tratamientos basados en estos antirretrovirales. (16)

F. Todas las líneas de tratamiento antimalárico se pueden administrar con los inhibidores de la integrasa (dolutegravir, raltegravir y elvitegravir). (16)

G. Recordar que, en embarazadas con VIH, la malaria tiene también condiciones especiales, pues existe tanto mayor riesgo de transmisión vertical de VIH como de malaria y debe ser manejado por especialistas, como un embarazo de alto riesgo obstétrico, con recomendaciones especiales adicionales. (16)

MALARIA Y TUBERCULOSIS

A. Los pacientes con tuberculosis que contraigan malaria deben recibir tratamiento antimalárico inmediato y eficaz, como se recomienda en las secciones pertinentes de las presentes directrices. (16)

B. Tener en cuenta que los pacientes que reciben tratamiento para tuberculosis con rifampicina y van a recibir quinina, o mefloquina, sus niveles en sangre van a ser menores, por lo tanto, las recrudescencias son mayores. (16)

C. En pacientes con VIH y tuberculosis que toman rifampicina y podrían recibir arteméter + lumefantrina, deben ser vigilados, ya que van a presentar mayores recrudescencias. (16)

ARBOVIROSIS

El término “arbovirosis” se utiliza para definir un grupo de enfermedades producidas por arbovirus, que significa “virus transmitido por artrópodos”. (17)

Entre las arbovirosis más frecuentes tenemos al dengue, chikungunya y zika.

DENGUE

Es una enfermedad infecciosa aguda producida por el virus del dengue (DENV), transmitida por mosquitos, propia de áreas tropicales y subtropicales de todo el mundo, cuya incidencia suele ser máxima tras la estación húmeda. Es la infección humana por arbovirus más frecuente y la enfermedad transmitida por vectores de más rápido crecimiento en el mundo. (15)

ETIOLOGÍA

El virus pertenece a la familia Flaviviridae, género Flavivirus. Serológicamente se han identificado cuatro serotipos de virus del DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Tras una primoinfección por un serotipo de dengue existe inmunidad cruzada temporal contra el resto de los serotipos, pero a largo plazo la inmunidad es sólo protectora frente al serotipo infectante, por lo que el paciente puede sufrir nuevos episodios de dengue por los otros serotipos a los que no ha estado expuesto. (15)

EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo. Alrededor de la mitad de la población del mundo corre el riesgo de contraer esta enfermedad. Según una estimación reciente, se producen 390 millones de casos de dengue cada año (intervalo de confianza [IC] al 95%: 284-528 millones), de los cuales 96 millones (IC 95%: 67-136 millones) se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad). La enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Las regiones más afectadas son el Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. (15)

El dengue a nivel nacional (Perú) del 2015 – 2021 tuvo en el año 2017 un gran incremento de casos confirmados (68290) esto debido al fenómeno de “El Niño Costero”; en el año 2021 hasta la semana 51 se reportó 48713 casos confirmados y 40 fallecidos.

En Cusco del año 2016 – 2021, el año que tuvo mayor número de casos confirmados fue en el 2020 (2444); en el año 2021 hasta la semana 51 se reportó 1920 casos confirmados de dengue.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico más típico se inicia de forma súbita, con fiebre, escalofríos, dolor retroocular, mialgias y artralgias de articulaciones mayores. Puede existir conjuntivitis y adenopatías generalizadas, sin hepatomegalia ni esplenomegalia. La bradicardia relativa es frecuente. La fiebre persiste 1 o 2 días y luego desciende, pero puede subir de nuevo al cabo de 2 días y durar un total de 3-7 días. Entre el tercer y el quinto días puede aparecer exantema pruriginoso, parecido al del sarampión o la escarlatina. En general, existe leucopenia y trombocitopenia. La denominada prueba del brazal o del torniquete (prueba de RumpelLeede) es a veces positiva, hecho que indica fragilidad vascular. La presencia de hemorragias o shock indica la existencia de formas más graves de dengue. (15)

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No hay tratamiento específico del dengue leve ni del dengue grave, pero la detección oportuna y el acceso a una asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%. El tratamiento se basa en medidas de carácter sintomático. No se recomienda el empleo de aspirina como antipirético, por lo que se prefiere el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos. No se dispone de vacuna eficaz contra el dengue. Las medidas de control incluyen el control de vectores (mosquitos) y la existencia de sistemas de vigilancia activa de la enfermedad junto con planes de preparación frente a posibles epidemias. El tratamiento del dengue grave es sintomático y se dirige fundamentalmente a corregir el shock. Se requiere una cuidadosa reposición de líquidos y de las alteraciones del equilibrio electrolítico. No hay evidencia suficiente en cuanto al efecto beneficioso de la administración de glucocorticoides o inmunoglobulinas. (15)

DENGUE EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

DENGUE Y SÍNDROME METABÓLICO

Se menciona que en pacientes que padecen de síndrome metabólico, principalmente mediado por diabetes mellitus e hipertensión arterial, existe mayor riesgo de desarrollar formas de dengue grave y síndrome de choque por dengue. En estudios asiáticos se ha demostrado que padecer del binomio mortal incrementa la incidencia de casos en 2.1%, así como pertenecer al género femenino aunado a diabetes es tomado en cuenta como factor de mortalidad, principalmente con el serotipo DENV-2. Otros factores de riesgo identificados dentro de las comorbilidades son neumopatía obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, asma e hipertensión arterial. La obesidad, tabaquismo y alcoholismo actúan como factores precipitantes de mortalidad. Los pacientes añosos, diabéticos, desnutridos y con hipertrigliceridemia tienen mayor riesgo de trombocitopenia severa y dengue grave. (18)

DENGUE Y HEPATOPATÍAS CRÓNICAS

Los pacientes hepatópatas crónicos a menudo tienen su génesis en entidades como etilismo, infecciones víricas crónicas, autoinmunes, entre otras, que condicionan un menor o mayor grado de insuficiencia hepática, que conlleva a coagulopatía secundaria, encefalopatía e hipersplenismo, este último, propicia plaquetopenia de grado variable. Cuando estos pacientes son afectados por virosis como dengue, la hepatopatía crónica puede agravarse, presentando hepatitis agudas o crónicas agudizadas con mayor índice de insuficiencia hepática severa, coagulopatía, plaquetopenia y discrasias sanguíneas. Dado lo anterior, estos pacientes son más susceptibles de requerir terapia transfusional, principalmente con plasma fresco, aféresis de plaquetas, crioprecipitados, entre otros, que no depende de la viremia, sino más bien del grado de insuficiencia hepática que presente. En pacientes hepatópatas crónicos por virus de hepatitis B se han reportado casos anecdóticos de falla hepática fulminante cuando coexistió una infección aguda por dengue. Se ha propuesto el uso de N-acetilcisteína como hepatoprotector en estos pacientes durante el empleo de paracetamol como tratamiento sintomático. (18)

DENGUE Y SÍNDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

En pacientes portadores de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) los síntomas de dengue son menos específicos, siendo los más frecuentemente reportados fiebre y anorexia. Se reporta menor incidencia de manifestaciones hemorrágicas, así como de exantema. La hepatomegalia y la extravasación de fluidos son similares, pero no traducen significado estadístico con el pronóstico. Por lo general el curso de la infección es leve y rara vez hay casos de dengue grave o choque por dengue. Se ha visto que pese a que, durante la infección por dengue en pacientes con VIH, los linfocitos CD4+ se incrementan transitoriamente, incluso hasta cifras normales, esto

no modifica el curso de la enfermedad ni la acelera. Además de la leucopenia y trombocitopenia, un hallazgo frecuente en los pacientes con VIH-dengue es la eosinofilia, aunque también se ha visto en parasitosis, condiciones pruriginosas y alergias farmacológicas, así como en sarcoma de Kaposi. (18)

DENGUE Y CÁNCER

En los pacientes oncológicos se ha visto mayor incidencia de casos de dengue grave y choque por dengue en quienes son portadores de neoplasias sólidas comparándolos con los portadores de neoplasias hematológicas; sin embargo, en estos últimos hay mayor incidencia de plaquetopenia y coagulopatía que conlleva a mayores requerimientos transfusionales. Dadas las manifestaciones del dengue, en estos pacientes ha habido necesidad de aplazar los tratamientos quimioterápicos, en parte por su toxicidad hematológica y hepática, hasta por 12 días en promedio sin repercusión en el pronóstico oncológico. La fiebre, leucopenia y trombocitopenia pueden estar presentes en los pacientes con cáncer, por lo que es importante la comprobación serológica en casos de alta sospecha de dengue, y ésta no se ve afectada por el estado de inmunocompromiso del cáncer. Se han reportado series de casos y reportes aislados con variedad de enfermedades, desde talasemia hasta leucemias promielocíticas, postrasplante de médula ósea y lo observado son trombocitopenias más intensas con diátesis hemorrágicas que a menudo ameritan terapia transfusional, de igual forma ha destacado el curso un tanto más prolongado de la enfermedad, probablemente por el estado de inmunosupresión que conllevan estas patologías. Respecto de la púrpura trombocitopénica idiopática, que suele cursar con conteos plaquetarios bajos, obligará a emplear durante una infección viral aguda como dengue, esteroides a dosis plenas (prednisona 1-2 mg/kg/d), inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis, con objeto de mejorar la cuenta plaquetaria y evitar hemorragias secundarias que pudieran llegar a ser incoercibles tanto en pacientes pediátricos (en quienes se ha observado más este fenómeno) como en adultos. (18)

Un aspecto importante es que en algunos pacientes se ha identificado lo que se conoce como púrpura trombocitopénica idiopática post-dengue, en la cual a través de un mecanismo autoinmune el paciente experimenta plaquetopenia crónica persistente, esto meses después de haber presentado un cuadro viral y que suele responder al empleo de esteroides e inmunoglobulinas.

CHIKUNGUNYA

Es un Arbovirus reemergente que en los últimos años ha causado importantes epidemias. Según el análisis genético de las cepas, se han descrito tres grupos de virus del chikungunya: el del oeste de África, el asiático y el del centro-este y sur de África. (15)

La enfermedad de Chikungunya rara vez provoca la muerte. Se dará este caso en pacientes relacionados con otros problemas de salud existentes como una enfermedad crónica (diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, tuberculosis, VIH, etc). (19)

EPIDEMIOLOGÍA

En Perú se tiene el número de casos confirmados del año 2016 hasta el año 2021, lo cual nos indica que el mayor número de casos fue en el año 2017 que reportó 1370 casos sin fallecidos; en el año 2021 hasta la semana 51 se reportó 480 casos y no hubo fallecidos.

En el año 2021 hasta la semana 51 en Cusco se reportó 272 casos, los cuales fueron descartados tanto por laboratorio como por nexo epidemiológico.

CUADRO CLÍNICO

El porcentaje de casos asintomáticos se sitúa entre el 5% y el 25%. Tras un período de incubación de 3-7 días (intervalo de variación: 2-12 días) se produce un inicio brusco de la fiebre, con cefalea, mialgias y conjuntivitis. Las artralgias (incluso artritis) son muy frecuentes y constituyen el síntoma que domina el cuadro clínico. Pueden llegar a ser invalidantes. Las articulaciones frecuentemente afectadas son muñecas, hombros, falanges, rodilla y tobillos, aunque las artralgias también pueden ocurrir en articulaciones más proximales. Puede aparecer una erupción, aunque su frecuencia es variable según las series. El síndrome febril dura pocos días, pero los síntomas articulares pueden persistir durante meses. Las alteraciones analíticas incluyen leucopenia, trombocitopenia leve y citólisis moderada. (15)

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se dispone de tratamiento específico. Suelen usarse analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. Se recomienda no administrar aspirina por el potencial riesgo de alteraciones de la coagulación. Las medidas de protección personal contra las picaduras (ropa, repelentes) son recomendables en zonas endémicas. (15)

ZIKA

Se trata de un Flavivirus, identificado en 1947 en Uganda (bosque de Zika), transmitido por vectores (mosquitos del género Aedes) que produce una enfermedad febril benigna y autolimitada. (15)

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta 2006 apenas se habían registrado casos en seres humanos y siempre en África. En 2007 el virus Zika causó una pequeña epidemia (200 casos) en las islas Yap (Pacífico Sur) y en 2015 apareció en América Central y del Sur, donde se ha extendido rápidamente, registrándose miles de casos (toda la población es susceptible) en más de 20 países, con casos importados identificados en varios países fuera de la zona, entre ellos España. (15)

En Perú se tiene el número de casos confirmados desde el año 2017 – 2021, donde el mayor número de casos fue en el año 2017 (6099). En el año 2021 hasta la semana 51 se reportaron 28 casos confirmados y no se ha reportado fallecidos.

En Cusco, hasta el momento el único caso que se reportó fue en el año 2017, se trataba de una turista colombiana.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación es de 7 a 12 días. Un 80% de casos son asintomáticos. En los casos sintomáticos, el cuadro clínico incluye fiebre, erupción cutánea (pruriginosa), cefalea, conjuntivitis y dolor articular (habitualmente de pequeñas articulaciones), que dura 4-7 días y se autolimita. La inmunidad parece ser de larga duración. Se ha descrito una posible asociación entre el virus Zika y casos de síndrome de Guillain-Barré y de microcefalia infantil en gestantes infectadas. (15)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, pero resulta muy difícil de distinguir del dengue y del Chikungunya. El diagnóstico de laboratorio se basa en la determinación del RNA del virus Zika mediante RT-PCR (fase aguda de la enfermedad) y la determinación de anticuerpos en el resto de casos, que es compleja y con posibles reacciones cruzadas frente a otros Flavivirus. (15)

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No existe tratamiento específico ni vacuna. El control de la enfermedad se basa en el control del vector (mosquitos). (15)

FIEBRE AMARILLA

La fiebre amarilla es una enfermedad vírica aguda, íctero-hemorrágica, causada por el virus del mismo nombre (FAV, Familia Flaviviridae, género Flavivirus), el cual fue aislado en 1927. (20)

Tiene como reservorios a los Monos de la familia Cebidae, especies *Alouatta* (monos ahulladores), *Ateles* (Monos araña), *Cebus*, *Aotes* y *Callithrix* y como vectores a mosquitos que puede cumplir dos ciclos:

- Ciclo selvático: *Haemagogus* spp. y *Sabethes* spp.
- Ciclo urbano : *Aedes aegypti*

La fiebre amarilla todavía prevalece en África, América del Sur y América Central, con una estimación anual de 84 000 a 170 000 casos graves. (3)

En Perú, entre la SE 1 y la SE 37 de 2021, se notificaron 14 casos, de estos 10 fueron confirmados para fiebre amarilla y 4 casos probables están bajo investigación. De los 14 casos notificados hasta la SE 37 de 2021, el 85% (12/14) son hombres y el 43% son adultos jóvenes entre 18 y 57 años, todos sin antecedente vacunal. Adicionalmente, se notificaron 7 defunciones entre los casos notificados, en los departamentos de Puno (4), San Martín (2) y Loreto (1). En Perú, durante los últimos 6 años (2016-2021) se notificaron 111 casos de fiebre amarilla, incluidas 41 defunciones. De estos, 103 fueron confirmados y 8 clasificados como probables. (21)

Las manifestaciones clínicas pueden variar en intensidad, ya que algunos pacientes son asintomáticos y otros se presentarán con malestar general, fiebre, dolor de espalda y mialgia. Una minoría de pacientes (15%) desarrolla síntomas de enfermedad grave, que incluyen diátesis hemorrágica, insuficiencia renal, inestabilidad cardiovascular, insuficiencia hepática y complicaciones neurológicas. (22)

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la demostración de anticuerpos IgM y/o técnicas moleculares. No hay terapias antivirales específicas disponibles. Las medidas más importantes para la prevención de enfermedades son la evitación de vectores y el control ambiental. La vacuna contra la fiebre amarilla formada por virus vivos y atenuados es una estrategia segura para el control de la enfermedad y se utiliza en poblaciones que viven o visitan áreas endémicas.

- Cultivo viral, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) o pruebas serológicas (23)

Deben solicitarse hemograma completo, análisis de orina, hepatograma, pruebas de coagulación, hemocultivo para detectar el virus y pruebas serológicas. Con frecuencia se ve una leucopenia con neutropenia relativa, y también trombocitopenia,

prolongación del tiempo de coagulación y aumento del tiempo de protrombina (TP). Las concentraciones de bilirrubina y aminotransferasa pueden aumentar en la fase aguda y permanecer varios meses. La albuminuria, que se ve en el 90% de los pacientes, puede alcanzar 20 g/L y contribuye a distinguir la fiebre amarilla de la hepatitis. En la fiebre amarilla maligna, la hipoglucemia y la hiperpotasemia pueden ser signos terminales. (22)

Aunque no hay datos concretos sobre las infecciones por fiebre amarilla en pacientes que usan inmunosupresores de cualquier grado, existe una discusión en curso sobre la vacunación en esta población. Se acuerda que la vacunación con virus vivos (el único enfoque actualmente disponible) está contraindicada en pacientes que usan inmunosupresores debido al riesgo de enfermedad grave relacionada con la vacuna. (24)

Las medidas preventivas abarcan la eliminación de los mosquitos y la vacunación. La forma más efectiva de prevenir los brotes de fiebre amarilla es mantener $\geq 80\%$ de cobertura de vacunación en la población en áreas con riesgo de fiebre amarilla

También es útil para reducir el número de mosquitos y limitar sus picaduras con dietiltoluamida (DEET), mosquiteros y vestimenta protectora. Durante los brotes epidémicos de fiebre amarilla selvática, debe evacuarse el área hasta la inmunización de los habitantes. La vacunación rápida masiva de la población contra la fiebre amarilla se utiliza para controlar un brote en curso a través de la inmunización. Una sola dosis de la vacuna puede proporcionar inmunidad de por vida contra la fiebre amarilla.

Las personas que viajan a áreas endémicas deben recibir inmunización activa con la cepa 17D de la vacuna a virus vivos atenuados contra la fiebre amarilla (0,5 mL por vía subcutánea cada 10 años) ≥ 10 días antes de viajar; la vacuna tiene una eficacia del 95%. A pesar de que una sola dosis de vacuna contra la fiebre amarilla proporciona una protección de larga duración y que el Advisory Committee on Immunization Practices de la Organización Mundial de la Salud y los Centers for Disease Control and Prevention ya no recomiendan una dosis de refuerzo cada 10 años para la mayoría de los viajeros. (22)

En caso de infección con VIH, si la persona está asintomática, con un recuento de CD4 $> 200/\text{mm}^3$ y no puede evitar una potencial exposición al virus de la fiebre amarilla, una vez informada sobre los riesgos y beneficios de la vacuna se le puede ofrecer la vacunación. En estos casos debería monitorizarse la posible aparición de efectos adversos y la respuesta de anticuerpos postvacunales para comprobar que se ha alcanzado un nivel protector (25)

En general, los viajeros inmunocomprometidos deben evitar las regiones donde la fiebre amarilla es endémica. La vacuna contra la fiebre amarilla contiene una cepa viral viva atenuada y, como regla, esta vacuna no debe administrarse a huéspedes inmunocomprometidos. Las pautas de los CDC sugieren que la vacuna contra la fiebre amarilla se puede administrar a las personas con asplenia, insuficiencia renal, enfermedad hepática crónica y diabetes, pero no a las personas con inmunosupresión más grave, incluidas las que toman dosis altas de corticosteroides sistémicos, factor de

necrosis tumoral. inhibidores alfa (como etanercept), interleucina-1 y agentes bloqueadores de la interleucina-6 (como anakinra y tocilizumab), otros anticuerpos monoclonales inmunosupresores dirigidos a las células inmunitarias (como rituximab o alemtuzumab), fármacos alquilantes y antimetabolitos, ya que se presume que tienen un mayor riesgo de eventos adversos graves asociados con la vacuna contra la fiebre amarilla.

Se ha descubierto que la disfunción tímica es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla , y los proveedores de atención médica deben preguntar sobre antecedentes de trastorno del timo, incluida la miastenia grave, timoma o timectomía previa. Se ha informado mieloencefalitis fatal después de la vacunación contra la fiebre amarilla en individuos inmunodeprimidos.

Se debe aconsejar a los viajeros inmunocomprometidos que no pueden evitar viajar a regiones endémicas que eviten viajar durante las temporadas altas de transmisión de la fiebre amarilla y minimicen la exposición a los mosquitos (es decir, durante el período de alto riesgo en las zonas rurales de África Occidental al final de la temporada de lluvias y el comienzo de la estación seca (generalmente de julio a octubre) y durante la estación lluviosa en América del Sur (de enero a mayo, con una incidencia máxima en febrero y marzo)

La decisión final con respecto a la vacunación se debe tomar con una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios. Para los pacientes que no pueden evitar viajar a regiones endémicas pero que no reciben la vacuna, la mayoría de los gobiernos aceptan una carta del médico que indique las contraindicaciones para la vacunación con el sello de un centro aprobado de inmunización contra la fiebre amarilla. Algunos países pueden negar la entrada sin inmunización; los pacientes deben saber que la deportación puede ser preferible a recibir la vacuna contra la fiebre amarilla en el destino. (26)

LEPRA

La lepra es una infección crónica generalmente causada por el bacilo ácido alcohol resistente *Mycobacterium leprae*, que presenta un tropismo específico hacia los nervios periféricos, la piel y las membranas mucosas de las vías aéreas superiores. Produce numerosos síntomas, como lesiones cutáneas polimorfas anestésicas y neuropatía periférica (27)

La lepra es un problema de salud pública en muchos países, como Brasil, India, Nepal, Myanmar, Madagascar y Mozambique, y en 2018 se diagnosticaron más de 208 000 nuevos casos. La lepra puede aparecer a cualquier edad, pero parece ser más frecuente en individuos de entre 5 y 15 años o en > 30 años.

Los seres humanos son el principal reservorio natural del *M. leprae*. Los armadillos son la única fuente confirmada diferente de los seres humanos, aunque pueden existir otros reservorios animales y ambientales.

Se cree que la lepra se transmite de una persona a otra a través de los aerosoles y las secreciones nasales. El contacto casual (p. ej., cuando se toca a alguien enfermo) y el contacto a corto plazo no parecen diseminar la enfermedad. Aproximadamente el 50% de las personas con lepra puede haberla contraído de un contacto cercano infectado,

con el que comparte mucho tiempo. Incluso después del contacto con la bacteria, la mayoría de las personas no desarrollan lepra; los profesionales sanitarios suelen trabajar durante muchos años con personas con lepra sin desarrollar la enfermedad. La mayoría (95%) de los individuos inmunocompetentes infectados por *M. leprae* no desarrollan lepra debido a que cuentan con inmunidad eficaz. Es probable que las personas que sí la desarrollan tengan una predisposición genética aún no completamente identificada.

El *M. leprae* prolifera lentamente (se duplica en 2 semanas). El período de incubación habitual oscila entre 6 meses y 10 años. Una vez que aparece la infección, puede producirse su diseminación hematológica.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen en gran medida de las interacciones huésped-patógeno. Según el grado de respuesta inmune celular, la enfermedad se divide en dos polos:

- el polo tuberculoide, que se representa por un granuloma bien formado con pocos bacilos
- el polo lepromatoso, que se caracteriza por lesiones menos organizadas y un alto número de bacilos

Existen formas clínicas intermedias, también conocidas como lepra dimórfica o borderline, con características clínicas de ambos polos.

El diagnóstico de la lepra se basa en la evaluación clínica. Según la Organización Mundial de la Salud, un caso de lepra se define por uno o más de los siguientes:

- 1) lesiones cutáneas hipopigmentadas con pérdida de sensibilidad
- 2) deterioro o afectación de los nervios periféricos, como se demuestra por
 - a) pérdida definitiva de la sensibilidad
 - b) debilidad de las manos/pies o la cara
 - c) trastornos de la función autonómica, como anhidrosis (piel seca)
- 3) la presencia de deformidades visibles
- 4) signos de la enfermedad, con presencia demostrada de bacilos en un frotis de piel o confirmación histopatológica, y la necesidad de tratamiento de la lepra, según lo decida un médico.

Sin embargo, la evaluación clínica no siempre es precisa. Las técnicas complementarias no son útiles para situaciones de cribado.

El tratamiento de la lepra implica el uso a largo plazo de antibióticos, principalmente rifampicina, dapsona y clofazimina. Las reacciones de la lepra se tratan con corticosteroides y talidomida. La vacuna Bacille Calmette-Guerin (BCG) se utiliza para la profilaxis de los contactos domésticos en varios países endémicos. (28)

Además, se han estudiado diferentes regímenes de quimioprofilaxis, generalmente utilizan Se han notificado pocos casos en pacientes que utilizan inmunosupresores. Las manifestaciones de la lepra luego de un corto período de tratamiento inmunobiológico

pueden reflejar una infección subclínica previa como el período típico de incubación de *M. leprae* la infección es 3mi5 años. Es importante destacar que, en la mayoría de los casos de lepra en pacientes que usan inmunobiológicos, los pacientes habían usado previamente otros inmunosupresores, como metotrexato y corticosteroides. Se sabe que el metotrexato inhibe el desarrollo de la hipersensibilidad de contacto y la hipersensibilidad a la tuberculina.

El medicamento afecta la inducción de la formación de granulomas debido a la exposición a la lepromina. Esta inhibición de la reactividad es relativamente prolongada y persiste incluso después de suspender el fármaco. Algunos pacientes inmunodeprimidos desarrollan formas multibacilares. Otros informes relacionados con otras enfermedades autoinmunes, principalmente la AR, han demostrado el desarrollo de formas paucibacilares o reacciones de lepra. Las reacciones de la lepra se caracterizan por malestar y exacerbación de lesiones preexistentes, generalmente acompañadas de edema de neuritis, que ocurre en el 40% de los pacientes borderline. El inicio de la enfermedad tras la suspensión de los inmunobiológicos puede interpretarse como resultado de la rápida restauración de la inmunidad afectada transitoriamente por el tratamiento inmunosupresor, similar a la de los pacientes con lepra y VIH después de recibir tratamiento antirretroviral.

Existe una relación compleja entre la lepra y las enfermedades reumatológicas, en particular la AR. Primero, el tratamiento inmunosupresor crónico puede reducir la protección del huésped. La supresión de las manifestaciones clínicas puede resultar en lepra asintomática, altamente transmisible y multibacilar. En segundo lugar, la lepra puede imitar las manifestaciones de la AR, incluida la poliartritis, y producir resultados falsos positivos para los anticuerpos diagnósticos (péptido anticíclico citrulinado y factor reumatoide)

En regiones endémicas, se debe descartar con cautela la lepra y realizar exámenes de detección periódicos en pacientes hospitalizados que requieran inmunosupresión. La lepra generalmente implica una mononeuritis múltiple asimétrica. En tercer lugar, las reacciones de la lepra pueden reproducir diversas manifestaciones reumatológicas, incluidas la vasculitis y la artralgia. El tratamiento específico de la lepra es el factor desencadenante más común de las reacciones de la lepra. La destrucción de *Bacillus* expone los antígenos y, en última instancia, da como resultado reacciones autoinmunes. Otros factores, como la vacunación, las coinfecciones virales y el embarazo, también pueden ser factores desencadenantes de las reacciones de la lepra. Como se mencionó anteriormente, en algunos pacientes inmunosuprimidos, las reacciones leprosas son la primera manifestación clínica después de la interrupción de los inmunosupresores. Por otro lado, nuevos casos de reacciones leprosas que no responden a corticoides y talidomida han sido manejados con otros inmunosupresores, incluyendo fármacos inmunobiológicos, particularmente TNF- α bloqueadores. Este avance es una asociación lógica porque el TNF es una citocina importante involucrada en la patogenia de las reacciones de la lepra. Aunque los informes han sugerido un efecto beneficioso de TNF- α bloqueadores en la neuropatía leprosa, debemos recordar que la lepra es una

enfermedad desmielinizante y que estos medicamentos pueden inducir la exacerbación de las condiciones desmielinizantes. Si bien este efecto secundario no se ha observado en el tratamiento de las reacciones de la lepra con bloqueadores del TNF, se necesitan pruebas adicionales por motivos de seguridad. Los nuevos medicamentos, como el inhibidor de IL-17A secukinumab, no muestran evidencia de aumento Tuberculosis micobacteriana infecciones y teóricamente puede ser una opción más segura para pacientes con riesgo de lepra. Hasta donde sabemos, no se ha publicado evidencia de la efectividad y seguridad de estos medicamentos en las reacciones de la lepra. No existen recomendaciones específicas para el tratamiento de la lepra en pacientes inmunodeprimidos. Además, el objetivo del tratamiento inmunosupresor parece ser más relevante que el grado del tratamiento inmunosupresor. La vacuna BCG, una vacuna viva atenuada, está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos.

INFECCIONES FÚNGICAS

La neumocistosis, la zigomicosis, la aspergilosis y la candidiasis son preocupaciones mundiales y patologías bien descritas en receptores de trasplantes de órganos y pacientes infectados por el VIH. La inmunosupresión para CIMID también está relacionada con un mayor riesgo de enfermedades fúngicas. (3)

Paracoccidioomicosis

La epidemiología de paracoccidioomicosis es restringida para América del Sur. Esta es una micosis sistémica causada por *P. brasiliensis* y *P. lutzii*. (3)

Este hongo asexual es termodimórfico, es decir, presenta dos formas: la primera es la de micelio, forma infectante, a la temperatura ambiente, 23 a 28°C; en esta forma, se observa la presencia de hifas delgadas, enredadas y elongadas: La segunda forma es de levadura, forma diseminante, a temperatura de 35 hasta los 37°C y se caracteriza por la presencia de células esféricas u ovaladas, con paredes bien definidas, birrefringentes, duplicadas, que pueden presentar brotes multipolares característicos, las formas clásicas denominadas de “orejas de Mickey Mouse” o “rueda de timón”. (29)

La entrada del hongo al individuo ocurre tras su inhalación, con la llegada de este a los pulmones. El período de incubación en los pulmones puede ser de un mes hasta muchos años. No hay riesgo de transmisión de una persona a otra. (29)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se pueden dividir en dos formas. La forma crónica representa más del 80% de los casos y afecta principalmente a los pulmones. Los niños y adultos jóvenes pueden adquirir la forma aguda/subaguda que se manifiesta como fiebre, linfadenopatía diseminada y hepatoesplenomegalia. Los pacientes inmunocomprometidos pueden presentar manifestaciones clínicas atípicas, incluida la afectación simultánea de los pulmones y el sistema reticuloendotelial. También pueden ocurrir lesiones verrugosas y similares al molusco contagioso. (3)

Estrongiloidiasis diseminada

Se caracteriza por la multiplicación masiva de larvas, típicamente en huéspedes inmunocomprometidos (30), siendo el principal desencadenante el uso de corticoides (3). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre y síntomas respiratorios, a parte se pueden ver síntomas gastrointestinales más lesiones dermatológicas en región abdominal (31).

La posibilidad de estrongiloidiasis intestinal invasiva debe ser considerada como diagnóstico diferencial de los cuadros de abdomen agudo en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora ⁽⁵⁾. El examen directo de las muestras de heces es un método diagnóstico poco sensible para este agente ⁽⁶⁾. La tinción de Gram es un procedimiento útil para el diagnóstico de estrongiloidiasis pulmonar ya que puede demostrar la presencia de larvas filariformes de *S. stercoralis* en muestras de esputo (31)

Las estrategias de control para prevenir la transmisión y las complicaciones de esta grave enfermedad parasitaria deben reforzarse en pacientes inmunodeprimidos, pero se recomiendan pruebas de detección de estrongiloidiasis en regiones endémicas antes de que comience la inmunosupresión. (3)

Ectoparasitosis

Las ectoparasitosis más prevalentes son la sarna (escabiosis), la pediculosis, la tungiasis y la larva migrans cutánea relacionada con la anquilostomiasis (3). Estas ectoparasitosis han afectado al hombre desde la antigüedad y las epidemias se han relacionado con períodos de guerra, hacinamiento y deficientes condiciones sanitarias. Durante la década de los noventa han continuado siendo altamente prevalentes y transmisibles, pero a menudo mal o subdiagnosticadas. (32) Aunque la inmunosupresión puede conducir a una mayor susceptibilidad a la infestación por ectoparásitos, también puede enmascarar los síntomas, lo que da como resultado infestaciones graves y un diagnóstico tardío. La diseminación de estas enfermedades está controlada por la intervención ambiental (3)

Pediculosis

Es causada por insectos de la familia *Pediculidae*, que comúnmente son conocidos como piojos. Dos géneros de piojos infestan al ser humano: *Pediculus* y *Phthirus*, cada uno con una sola especie propia del hombre: *Pediculus humanus* y *Phthirus pubis*. Las personas infestadas constituyen el principal reservorio de esta parasitosis, puesto que los piojos no viven más de 48 h fuera del hábitat que les permite alimentarse. (32)

Pediculosis capitis

P redomina en el sexo femenino y afecta prioritariamente a preescolares y escolares de bajo nivel socioeconómico. El principal mecanismo de infección es el contacto directo, cabeza con cabeza, o por fómites, peinetas, peines, gorras, bugantas, etc. (32)

El síntoma principal es el prurito del cuero cabelludo es el síntoma principal, a parte está la visualización del parásito o de los huevos y la aparición de pápulas eritematosas

pruriginosas, especialmente en la región occipital y retroauricular. Consecuencias del rasquido son las lesiones de gratage, consistentes en escoriaciones y costras, que al infectarse secundariamente con bacterias producen piodermitis y linfadenitis reactiva regional. (32)

Escabiosis

La escabiosis es causada por la infestación de *Sarcoptes scabiei*. Es una enfermedad cosmopolita, endémica con brotes epidémicos, que afecta a ambos sexos por igual. Suele ser una enfermedad familiar, pero más frecuente en niños. (32)

El cuadro clínico se caracteriza por el prurito que aparece después de 15 a 30 días de la infestación, ya que es una reacción de hipersensibilidad. Las lesiones en el adulto inmunocompetente no se localizan en cara, palmas de manos ni plantas de los pies; en el lactante puede afectar estas zonas y también el cuero cabelludo. (32)

Se han informado infestaciones graves ejemplificadas por sarna con costra en pacientes que usan inmunosupresores e inmunobiológicos. Es probable que la inmunosupresión inducida por medicamentos reduzca la inflamación secundaria y los síntomas generados por ectoparasitosis, reduciendo los síntomas de prurito, lo que puede ocasionar retrasos significativos en el diagnóstico preciso de la enfermedad. (3)

- Lesiones directas: característicamente el surco acarino, de varios milímetros a 1,5 cm de longitud y que corresponde a la manifestación externa de los túneles; las vesículas perladas, de 0,5 a 1 mm producida por la reacción inflamatoria con engrosamiento de la capa córnea y aumento de las papilas dérmicas. Ubicadas preferentemente en los pliegues corporales, regiones donde la piel es más delgada; como, pliegues interdigitales y muñecas (63%), cara interna de antebrazos, axilas, surco mamario, región genital, periumbilical, rodillas y tobillos. (32)
- Lesiones indirectas: bilaterales y simétricas, intensamente pruriginosas, y generalizadas, habitualmente papulares y no necesariamente asociadas a los sitios que invade el ácaro. Pueden ser de distinto tipo: maculopápulas de 0,5 a 1 cm, escamas, vesículas, bulas, erupción micropapulosa, nódulos, costras y escoriaciones por grataje. Los nódulos acarinos se pueden observar en codos, axilas, flancos, escroto, pene y pliegue subglúteo. (32)

Clínicamente destacan dos formas de sarna: la sarna común y la sarna noruega o costrosa; esta última se caracteriza por ser muy contagiosa, poco pruriginosa y afectar a individuos con inmunocompromiso y lactantes tratados con esteroides tópicos por tiempo prolongado. (32)

La triada clásica diagnóstica es el prurito de predominio nocturno, presencia de lesiones características en las ubicaciones señaladas y la existencia de más de un caso familiar. El diagnóstico clínico puede certificarse con el ácaro test, examen muy específico, pero poco sensible en la sarna común. (32)

QUIMIOPROFILAXIS

Los pacientes inmunodeprimidos no deben recibir vacunas vivas, por lo que la quimioprofilaxis es una herramienta importante para la prevención de enfermedades. La malaria, la enfermedad de Chagas, la lepra y la estrongiloidiasis diseminada son ejemplos de infecciones para las cuales los pacientes inmunodeprimidos pueden beneficiarse de la quimioprofilaxis. Para la malaria, las recomendaciones para la quimioprofilaxis dependen de las recomendaciones locales y no existen regímenes específicos para la inmunosupresión inducida por fármacos. Para la enfermedad de Chagas, el tratamiento tripanocida se puede aplicar en pacientes con enfermedad de Chagas crónica asintomática que también están tomando inmunosupresores. La quimioprofilaxis para la lepra se ha estudiado en contactos domésticos, pero existen resultados contradictorios. Se recomienda la quimioprofilaxis para la estrongiloidiasis diseminada con ivermectina y albendazol para pacientes que usan corticosteroides en dosis altas en entornos endémicos, donde no es posible la detección temprana y sensible de la infección. (3)

VACUNACIÓN

Idealmente, la vacunación debe realizarse antes de iniciar inmunosupresores. Este enfoque previene los efectos secundarios graves de la vacunación con patógenos vivos atenuados y proporciona una protección mejorada. Debido a la gravedad de algunas enfermedades reumatológicas, este enfoque no siempre es posible. (3)

La BCG es una vacuna viva atenuada derivada de un *Mycobacterium bovis* tensión muscular. En algunos países, se recomienda BCG para contactos domésticos de pacientes con lepra. La vacuna está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos y no existen recomendaciones para la suspensión de la medicación inmunosupresora con el fin de vacunar. La administración de la vacuna contra la fiebre amarilla ha sido una estrategia segura para el control de la enfermedad durante más de 80 años. La vacuna está constituida por una forma de virus vivo y atenuado y no debe administrarse a pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, en áreas endémicas, se recomienda encarecidamente la vacunación antes del inicio de la inmunosupresión. Un recombinante, vivo, atenuado, (CYD-TDV; programa de tres dosis: 0, 6 y 12 meses) ya está disponible comercialmente. Vacunas adicionales contra el dengue ya se encuentran en ensayos de fase 3. Todavía se está estudiando la rentabilidad de la vacunación contra el dengue en países endémicos, en particular la necesidad de realizar pruebas serológicas antes de la administración de la vacuna. La comunidad científica aún está buscando el desarrollo de vacunas efectivas contra el Zika y el Chikungunya. (3)

Necesidad de suspender la inmunosupresión para el tratamiento de infecciones

Teniendo en cuenta que casi todas las infecciones tropicales pueden cambiar drásticamente su curso clínico mediante el uso de inmunosupresores potentes, la suspensión inmediata del inmunosupresor involucrado parece ser una decisión lógica. El cese temporal de la inmunosupresión es ciertamente apropiado para la leishmaniasis, la

malaria, la fiebre amarilla y la estrongiloidiasis diseminada, que tienen curas efectivas y tratamientos de corta duración. (3)

En el caso de las infecciones crónicas, las infecciones que necesitan cursos de tratamiento prolongados, las que implican síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria y las que presentan un alto riesgo de reactivación, es necesario sopesar el riesgo de complicaciones infecciosas frente al riesgo de reactivación de la enfermedad autoinmune. Esta decisión puede ser un desafío para la enfermedad de Chagas crónica y la lepra. En la enfermedad de Chagas crónica, algunos medicamentos, particularmente los bloqueadores de TNF, no parecen tener efectos nocivos sobre el riesgo de activación de la enfermedad y posiblemente pueden ayudar en el control de la inflamación cardíaca y gastrointestinal. En los casos de lepra, en los que la polimedicación se considera bactericida, la interrupción brusca de la inmunosupresión puede dar lugar a estados reactivos. Son necesarios futuros estudios que aborden específicamente este tema. (3)

BIBLIOGRAFÍA

1. Jurado RL. Prevención de infecciones en pacientes inmunodeprimidos / Prevention of infections in inmunodeprimidos. Portal Regional da BVS. 2016.
2. R. Martín Morales CLCyFML. El paciente inmunodeprimido. VIH. Infección aguda en el huésped inmunodeprimido Panama , editor.: Editorial Panamericana.
3. Patricia Shu Kurizkyu LLdSN. Infecciones tropicales oportunistas en. Mejores prácticas e investigación clínica. 2020.
4. Jay A. Fishman M. Epidemiología de las infecciones pulmonares en pacientes inmunocomprometidos. Wolters Kluwer. 2021.
5. Vergaray S. Parasitosis intestinal y estado inmunológico en pacientes adultos con infección por VIH del Centro Médico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távara". Scielo. 2019; 19.
6. Sakib Burza SLCMB. Leishmaniasis. The Lancet. 2018.
7. W. Samir Cuba DCLKALEDL. Revisión clínica y epidemiológica de la leishmaniasis tegumentaria en una región central del Perú. Revista Chilena Infectología. 2019.
8. OPS/OMS. [www.paho.org](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6417:2012-leishmaniasis-cutanea-mucosa&Itemid=39345&lang=es). [Online]; 2019. Acceso 13 de 05de 2022. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6417:2012-leishmaniasis-cutanea-mucosa&Itemid=39345&lang=es.
9. J. van Griensven ECRLVLLJM. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. Clinical Microbiology and Infection European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014.
10. Hannah Akuffo CCJvGSBJMMH. New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2018.

11. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad de Chagas - OPS/OMS. [Online]; 2020. Acceso 14 de Mayo de 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>.
12. José A Pérez-Molina IM. Chagas disease. The Lancet. 2018.
13. Silvia Vega RCCAÁIU VSGQJAJBCCACTMZSMBFROP. Características clínicas y epidemiológicas de casos de enfermedad de Chagas aguda en la cuenca amazónica peruana, 2009-2016. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021.
14. R. Lattes MBL. Chagas disease in the immunosuppressed patient. Clinical Microbiology and Infection European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014.
15. Borstnar CR. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Décimo octava ed. Barcelona-España: ELSEVIER; 2016.
16. Salud MdPPpl. Programa Nacional de la Eliminación de Malaria. [Online].; 2017. Acceso 22 de Mayo de 2022. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34490/9789806678057_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
17. Salud Md. Norma técnica de salud para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico de laboratorio de dengue, chikungunya, zika y otras arbovirus en el Perú.. [Online].; 2022. Acceso 15 de Mayo de 2022. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2020/07/Norma-T%C3%A9cnica-125-Arbovirosis.pdf>.
18. Orantes LdC. MEDIGRAPHIC. [Online].; 2019. Acceso 22 de Mayo de 2022. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2019/ju191e.pdf>.
19. Salud OPdl. Organización Panamericana de la Salud. [Online] Acceso 22 de Mayo de 2022. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9724:2014-chikungunya-un-nuevo-virus-en-la-region-de-las-americas&Itemid=135&lang=es.
20. Pan American Health Organization. Enfermedades virales - fiebre amarilla. .
21. Actualización Epidemiológica fiebre amarilla. Organización Panamericana de la salud. 2021.
22. Thomas M. Yuill. ENFERMEDADES INFECCIOSAS / ARBOVIRUS, ARENAVIRUS Y FILOVIRUS / FIEBRE AMARILLA. 2020th ed.: University of Wisconsin-Madison; 2020.
23. Annelies Wilder-Smith MP. Fiebre amarilla: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. UPTODATE. .
24. Villena R. Immunizations in children, adolescent and adult immunocompromised hosts. ELSEVIER. 2020; 31(3).
25. Arrazola JRdJyMP. Vacunaciones en inmunodeprimidos. Madrid: Hospital Universitario , Servicio de Medicina Preventiva.
26. Camille N. Kotton M. Consejos de viaje para huéspedes inmunocomprometidos. UPTODATE.

2021.

27. Dylan Tierney. ENFERMEDADES INFECCIOSAS / MICOBACTERIAS / LEPRA. En.; 2018.
28. Marisela García-Hernández GGRMdlÁCCCEMdlG. Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. ELSEVIER. ; 11(45).
29. L JG. Paracoccidioidomicosis: Manifestaciones orales e implicaciones sistémicas. 2010; 26(6).
30. P. César RG. Estrongiloidiasis diseminada. ; 6(4).
31. Paz Enrique CCCJ. Infección diseminada por Strongyloides stercoralis en dos receptores de trasplante renal de un único donante. 2017; 34(3).
32. Alejandro V. Ectoparasitosis. .
33. Co. M&. Manual MSD. [Online]; 2022. Acceso 15 de Mayo de 2022. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/multimedia/figure/ciclo-vital-de-plasmodium#:~:text=El%20ciclo%20viral%20del%20par%C3%A1sito, maduran%20para%20convertirse%20en%20esquizontes.>
34. Salud Md. Situación epidemiológica del dengue y otras arbovirosis. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. [Online].; 2021. Acceso 15 de Mayo de 2022. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/dengue/dengue_202151_05_093201.pdf.