



ENFERMEDADES INFECCIOSAS OLVIDADAS

CUSCO-PERÚ

AYRAMPO FLORES JULISSA MASIEL¹

1. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. Estudiante de octavo semestre de la escuela profesional de Medicina Humana. 163572@unsaac.edu.pe

CCORA QUITO YENNY SANDRA²

2. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. Estudiante de octavo semestre de la escuela profesional de Medicina Humana. 174481@unsaac.edu.pe

GAYONA PERALTA MILDER³

3. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. Estudiante de octavo semestre de la escuela profesional de Medicina Humana. 140230@unsaac.edu.pe

MERCADO ZEGARRA AZUCENA ALELI⁴

4. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. Estudiante de octavo semestre de la escuela profesional de Medicina Humana. 175104@unsaac.edu.pe

TICONA QUENTA YHON EDWIN⁵

RESUMEN

Las enfermedades olvidadas constituyen un grupo de enfermedades infecciosas y no infecciosas que debilitan y empobrecen a las poblaciones que las padecen. Las enfermedades infecciosas son de origen parasitario, bacteriano, y algunas son virales y fúngicas. Que afectan principalmente a las poblaciones más pobres y con un limitado acceso a los servicios de salud; especialmente aquellos que viven en áreas rurales remotas y en barrios marginales.

Se debe mencionar que a las enfermedades olvidadas también se la denomina enfermedades tropicales desatendidas (ETD) en razón a que son más frecuentes en los trópicos; sin embargo, más que solo un cambio en la denominación, debemos verlas desde otro enfoque para considerarlas más bien como enfermedades del trópico, dado que en estas áreas coinciden con determinantes de pobreza.

Entonces al analizar la incidencia de la pobreza, de acuerdo con la lengua materna de las personas, también se puede notar que está más relacionada con aquella población que tiene como lengua aprendida en su niñez una lengua nativa, como el quechua, el aimara o una lengua amazónica.

En la siguiente revisión trataremos las siguientes enfermedades infecciosas como: el dengue, zika, fiebre amarilla, bartonelosis, Chagas, leishmaniasis, paludismo, tifus. Considerando las definiciones y características de las enfermedades infecciosas desatendidas, es muy probable que en cada país o región se den enfermedades infecciosas que afectan a grupos poblacionales en determinados nichos ecológico-sociales y en áreas geográficas donde las determinantes sociales permiten que estas enfermedades estén presentes tanto en zonas rurales como periurbanas.

Los objetivos del presente trabajo son describir la situación de las enfermedades olvidadas de diferentes orígenes en las Américas, contribuir a construir redes para trabajar en el desarrollo o mejora de los tratamientos medicamentosos y vacunas para el control de dichas enfermedades y estimular la participación del sector farmacéutico y de sus profesionales en este importante problema.

Palabras clave: Enfermedades infecciosas, dengue, zika, fiebre amarilla, bartonelosis, Chagas, leishmaniasis, paludismo, tifus.

ABSTRACT

Neglected diseases constitute a group of infectious and non-infectious diseases that weaken and impoverish the populations that suffer from them. Infectious diseases are of parasitic, bacterial origin, and some are viral and fungal. That mainly affect the poorest populations and those with limited

access to health services; especially those who live in remote rural areas and in slums.

It should be mentioned that neglected diseases are also called neglected tropical diseases (NTD) because they are more frequent in the tropics; However, more than just a change in the name, we must see them from another perspective to consider them more like diseases of the tropics, since in these areas they coincide with determinants of poverty.

So when analyzing the incidence of poverty, according to the mother tongue of the people, it can also be noted that it is more related to that population whose language learned in childhood was a native language, such as Quechua, Aymara or a Amazon language.

In the following review we will deal with the following infectious diseases such as: dengue, zika, yellow fever, bartonellosis, Chagas, leishmaniasis, malaria, typhus. Considering the definitions and characteristics of neglected infectious diseases, it is very likely that in each country or region there are infectious diseases that affect population groups in certain ecological-social niches and in geographic areas where social determinants allow these diseases to be present both in rural and periurban areas.

The objectives of this paper are to describe the situation of neglected diseases of different origins in the Americas, to contribute to building networks to work on the development or improvement of drug treatments and vaccines for the control of these diseases, and to stimulate the participation of the pharmaceutical sector and its professionals in this important problem.

Key words: Infectious diseases, dengue, Zika, yellow fever, bartonellosis, Chagas, leishmaniasis, malaria, typhus.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas olvidadas afectan a poblaciones vulnerables que viven en condiciones socioeconómicas de pobreza, y con frecuencia aisladas y con barreras para el acceso a los servicios de salud y educación.

Las enfermedades infecciosas desatendidas se caracterizan por compartir características epidemiológicas y de transmisión, por lo tanto, se pueden encontrar varias de estas enfermedades en las mismas zonas geográficas y afectando a los mismos grupos de población.

Llamamos "desatendidas" a estas enfermedades porque durante muchos años recibieron una atención insuficiente, lo cual hizo que millones de personas no tuvieran acceso al tratamiento y la atención de salud a pesar de que muchos tratamientos a menudo tienen un costo accesible.

Este grupo de enfermedades se denominan "desatendidas", por su asociación con la pobreza y la marginalidad y el hecho que no han recibido

atención nacional ni internacional, lo cual se ha manifestado en falta de recursos para su abordaje.

Estas enfermedades se pueden prevenir, controlar e, incluso, eliminar, siempre y cuando los servicios de salud utilicen instrumentos y recursos adecuados y cuenten con el compromiso y apoyo de sus gobiernos, socios y donantes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión de la literatura disponible usando fuentes de información digitales, se han usado artículos publicados por especialistas en enfermedades infecciosas, cuyas búsquedas se llevaron a cabo en bases de datos electrónicos: Pubmed, Elsevier y Google Scholar, artículos de diferentes idiomas para así establecer los aspectos descriptivos de las enfermedades olvidadas.

DESARROLLO

DENGUE

- El dengue es una enfermedad febril causada por la infección con uno de los cuatro virus del dengue (DENV) transmitidos por los mosquitos *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus* durante la ingesta de sangre.
- La infección puede ser asintomática o presentarse con una amplia gama de manifestaciones clínicas que incluyen desde una enfermedad febril leve hasta un síndrome de shock potencialmente mortal. Se cree que numerosos factores virales, del huésped y del vector afectan el riesgo de infección, la enfermedad y la gravedad de la enfermedad.(1)

EL CICLO DE LA REPLICACION DEL DENGUE: PATOGENESIS

Los DENV son miembros de la familia Flaviviridae género Flavivirus.

Son pequeños virus envueltos que contienen un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva. Los DENV infectan una amplia gama de tipos de células humanas y no humanas in vitro. La replicación viral implica los siguientes pasos:

- ⇒ Unión a la superficie celular
- ⇒ Entrada en el citoplasma
- ⇒ Traducción de proteínas virales
- ⇒ Replicación del genoma del ARN viral
- ⇒ Formación de viriones (encapsidación)
- ⇒ Liberarse de la celda

La unión de los viriones del dengue a las células, mediada por la glicoproteína principal de la cubierta viral (E), es fundamental para la infectividad. La determinación de las estructuras tridimensionales de la glicoproteína E del dengue y el virión intacto ha facilitado la comprensión de este proceso. Los DENV se unen a través de la glicoproteína E a los receptores virales en la superficie celular, que pueden incluir heparán sulfato o lectinas como DC-SIGN y CLEC5A; también pueden unirse a los receptores de inmunoglobulina de la

superficie celular en presencia de anticuerpos contra la glicoproteína E o la proteína de membrana precursora (pre-M).

Después de la fusión de las membranas viral y celular en vesículas endocíticas acidificadas, el ARN viral ingresa al citoplasma. Luego, las proteínas virales se traducen directamente del ARN viral como una sola poliproteína, que se escinde para producir las tres proteínas estructurales y las siete no estructurales. La escisión de varias de las proteínas virales requiere una proteasa viral funcional codificada en la proteína no estructural NS3. La proteína no estructural NS5 es la polimerasa de ARN dependiente de ARN viral, que se ensambla con varias otras proteínas virales y varias proteínas del hospedador para formar el complejo de replicación. Este complejo transcribe el ARN viral para producir ARN viral de cadena negativa, que sirve como molde para la producción del ARN genómico viral.

El ensamblaje y la gemación de los viriones de la progenie aún no se conocen bien. La proteína estructural pre-M es escindida por una enzima celular, la furina, como uno de los pasos finales en la maduración de los viriones de la progenie. La escisión de la proteína pre-M aumenta 100 veces la infectividad de los viriones.

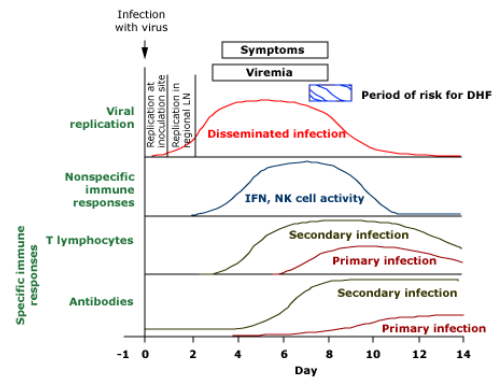


FIGURA N° 1 Esquema hipotético de eventos en la infección aguda por el virus del dengue. La cinética y la ubicación general de la replicación viral se diagraman en relación con la presencia de viremia detectable, los síntomas generales (fiebre, mialgias, dolor de cabeza, erupción cutánea) y el período de riesgo de fuga de plasma, shock, trombocitopenia grave y hemorragia en el dengue hemorrágico, fiebre (FHD). Las respuestas inmunitarias no específicas incluyen la producción de interferones (IFN) y la actividad de las células asesinas naturales (NK). La cinética de activación de los linfocitos T específicos del virus del dengue y la producción de anticuerpos específicos del virus del dengue ocurren más tarde y son de menor magnitud en las infecciones primarias (primera exposición al virus del dengue) que en las infecciones secundarias (infección posterior con un segundo serotipo del virus del dengue).

El curso de la infección por DENV se caracteriza por eventos tempranos, diseminación y la respuesta inmune y la eliminación viral subsiguiente.

Eventos tempranos: el DENV se introduce en la piel cuando un mosquito infectado, más comúnmente *Aedes aegypti*, se alimenta de sangre de un huésped. La propagación del virus poco después de la inyección se ha estudiado en monos rhesus. Durante las primeras 24 horas, el virus solo pudo aislarse del sitio de inyección. No se definió el tipo principal de células infectadas; en humanos, las células de Langerhans, las células dendríticas mieloides, los mastocitos y los fibroblastos dérmicos se han propuesto como células diana para la infección por DENV en la piel en función de su tolerancia a la infección in vitro. En monos rhesus, el virus se detectó en los ganglios linfáticos regionales 24 horas después de la

CURSO DE LA INFECCIÓN

infección. Se demostró que los macrófagos y las células dendríticas son objetivos celulares tempranos para la infección por DENV en un modelo de ratón deficiente en receptores de interferón (IFN) de tipo I y tipo II.

Diseminación : en los monos rhesus, la viremia comienza de dos a seis días después de la inyección subcutánea y dura de tres a seis días. En los primeros estudios de humanos infectados con cepas de DENV de tipo casi salvaje, la viremia comenzó aproximadamente un día más tarde que en los monos, pero la duración de la viremia fue similar. En un estudio de infección humana experimental posterior, una cepa de DENV-1 subatenuada tuvo un período de incubación medio de 5,9 días (rango de cinco a nueve días), el tiempo medio de viremia fue de 6,8 días (rango de tres a nueve días) y el pico medio ARNemia de $1,6 \times 10^7$ equivalentes genómicos (GE)/mL (rango $4,6 \times 10^3$ a 5×10^7 GE/mL). En un estudio de infección humana natural, la viremia fue detectable de 6 a 18 horas antes de la aparición de los síntomas y terminó alrededor del momento en que se resolvió la fiebre.

En los monos rhesus durante el período de viremia, el virus se detectó con frecuencia en los ganglios linfáticos distantes del sitio de inoculación y, con menos frecuencia, en el bazo, el timo, los pulmones y la médula ósea. El virus también se aisló de leucocitos de sangre periférica al final del período virémico y, a veces, durante un día después.

Respuesta inmunitaria y eliminación viral : es probable que tanto las respuestas inmunitarias innatas como las

adaptativas inducidas por la infección por DENV desempeñen un papel en la eliminación de la infección. La infección de células humanas in vitro induce respuestas antivirales, incluida la producción de interferones. De acuerdo con estas observaciones, se han demostrado niveles séricos elevados de IFN-alfa en niños con dengue.

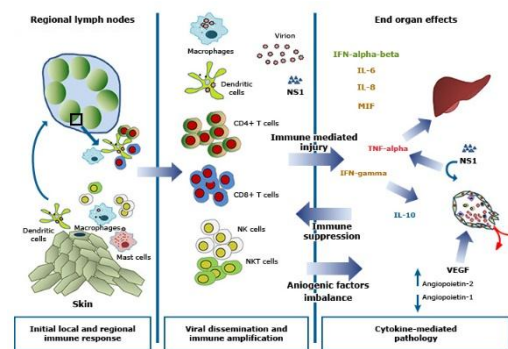


FIGURA N° 2

El papel de estas respuestas de citoquinas es incierto. El interferón inhibe la infección por DENV in vitro. Además, las células infectadas por DENV son susceptibles a la lisis in vitro por parte de las células asesinas naturales. Sin embargo, las proteínas DENV pueden inhibir tanto la producción de interferones como su función antiviral en las células infectadas. En varios estudios, la expresión de genes asociados con la señalización de interferón tipo I fue significativamente menor en pacientes con síndrome de choque por dengue (DSS) que en pacientes sin DSS. Se desconoce si las respuestas atenuadas de interferón son el resultado o la causa del dengue grave.

Infección primaria versus secundaria : la infección con uno de los cuatro serotipos de DENV (infección primaria)

generalmente brinda inmunidad duradera a la infección con un virus del mismo serotipo. Por el contrario, la inmunidad a los otros serotipos del dengue es transitoria y, posteriormente, los individuos pueden infectarse con otro serotipo del dengue (infección secundaria). Dos estudios prospectivos de cohortes encontraron que el intervalo entre las infecciones primarias y secundarias por DENV fue significativamente más largo entre los niños que experimentaron una infección secundaria sintomática que aquellos que tuvieron una infección secundaria subclínica, lo que sugiere que la inmunidad protectora heterotípica disminuye gradualmente durante uno o dos años.

En un informe, se evaluó la distribución de DENV en infecciones secundarias en ocho monos rhesus. El inicio y la duración de la viremia fueron similares a las infecciones primarias. Los especímenes de autopsia de seis monos arrojaron virus algo más frecuentemente de varios tejidos que los especímenes de infecciones primarias. (2)

EPIDEMIOLOGÍA

SITUACIÓN DEL DENGUE A NIVEL NACIONAL



Hasta la SE 14 del 2022, se han notificado 26045 casos de dengue

en el país, se reportó 31 casos fallecidos por dengue. En el 2021 a la misma semana se reporto 15284 casos, la incidencia fue 46.27 por 100 mil hab. Asimismo, Se notificó 12 fallecidos por dengue.

**Casos, incidencia y defunciones por dengue
Perú 2017* – 2022***

Años	2017	2018	2019	2020	2021	2022
N° de casos*	14640	2052	2733	14107	15284	26045
Incidencia por 100 mil hab.	45.73	6.41	8.40	43.24	46.27	77.98
Defunciones*	18	7	10	31	12	31

Figura N° 3

Número de casos de dengue según departamentos, Perú 2017 - 2022*

DEPARTAMENTO	Casos acumulados						Corte Hasta la SE 14					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
PIURA	44275	525	70	125	4072	6098	8005	233	14	71	354	6098
LORETO	1089	1833	2547	7800	5115	2909	311	504	1191	3884	2103	2909
UCAVALI	779	317	213	9781	3140	2126	405	239	32	700	1005	2126
SAN MARTIN	460	98	1969	4955	4533	1849	170	40	165	1983	1678	1849
CAJAMARCA	420	6	398	266	4015	1684	117	3	32	11	678	1684
CUSCO	537	79	54	2499	1982	1640	361	30	9	450	770	1640
ICA	4384	127	51	7144	4250	1624	1626	49	17	1606	2198	1624
MADRE DE DIOS	565	1234	7398	3233	1333	1561	68	787	515	2520	758	1561
ANCASH	1720	6	20	0	28	1302	556	6	1	0	2	1302
JUNIN	220	51	482	3738	5090	1192	99	10	66	1117	1334	1192
HUANUCO	92	25	35	1133	2811	1051	64	7	14	38	1385	1051
LAMBAYEQUE	1579	4	770	568	941	913	539	3	363	290	84	913
AMAZONAS	93	109	164	873	2370	612	1	79	8	177	597	612
TUMBES	4145	64	508	3093	1456	590	674	33	10	915	711	590
AVAYUCHO	1657	202	95	1583	1663	309	535	24	74	67	841	309
PASCO	4	3	36	377	616	295	3	1	0	58	179	295
LIMA	362	11	46	350	1194	240	94	1	42	52	485	240
LA LIBERTAD	5904	3	366	390	262	42	1012	3	177	144	112	42
PUNO	0	0	65	20	51	5	0	0	3	20	0	5
CALLAO	5	0	0	4	9	2	0	0	0	4	8	2
APURIMAC	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
MOQUEGUA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HUANCAVELICA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AREQUIPA	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	2	0
TACNA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Perú	68290	4698	15287	47932	44838	26045	14640	2052	2733	14107	15284	26045

Figura N° 4

SITUACION DEL DENGUE EN LA REGION CUSCO.

PROVINCIA	DISTRITO	CASOS	DEFUNCIONES	INCIDENCIA ACUMULADA	MORTALIDAD	LETALIDAD
LA CONVENCIÓN	ECHARATE	43		15.9	0.0	0.0
	HUAYOPATA	1		2.1	0.0	0.0
	KIMBIRI	136		88.6	0.0	0.0
	MARANURA	39		63.5	0.0	0.0
	MEGANTONI	4		2.1	0.0	0.0
	PICHARI	741		348.6	0.0	0.0
	QUELLOUNO	5		2.7	0.0	0.0
	SANTA ANA	643	1	181.8	15.6	0.2
SANTA TERESA	1		1.5	0.0	0.0	
PAUCARTAMBO	KOSQPATA	3		5.2	0.0	0.0
QUISPICANCHI	CAMANTI	41	1	190.9	248.9	2.4

Incidencia, mortalidad y letalidad de casos confirmados de dengue 2020.

DEPARTAMENTO	Casos acumulados						Corte Hasta la SE 14					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
PIURA	44275	525	70	125	4072	6098	8005	233	14	71	354	6098
LORETO	1089	1833	2547	7800	5115	2909	311	504	1191	3884	2103	2909
UCAYALI	779	317	213	9781	3140	2126	405	239	32	700	1005	2126
SAN MARTIN	460	98	1969	4955	4533	1849	170	40	165	1983	1678	1849
CAJAMARCA	420	6	398	266	4015	1684	117	3	32	11	678	1684
CUSCO	537	79	54	2499	1982	1640	361	30	9	450	770	1640
ICA	4384	127	51	7144	4250	1624	1626	49	17	1606	2198	1624
MADRE DE DIOS	565	1234	7398	3233	1333	1561	68	787	515	2520	758	1561
ANCASH	1720	6	20	0	28	1302	556	6	1	0	2	1302
JUNIN	220	51	482	3738	5090	1192	99	10	66	1117	1334	1192
HUANUCO	92	25	35	1133	2811	1051	64	7	14	38	1385	1051
LAMBAYEQUE	1579	4	770	568	841	913	539	3	363	290	84	913
AMAZONAS	93	109	164	873	2370	612	1	79	8	177	597	612
TUMBES	4145	64	508	3093	1456	590	674	33	10	915	711	590
AYACUCHO	1657	202	95	1583	1663	309	535	24	74	67	841	309
PASCO	4	3	36	377	616	295	3	1	0	58	179	295
LIMA	362	11	46	350	1194	240	94	1	42	52	485	240
LA LIBERTAD	5904	3	366	390	262	42	1012	3	177	144	112	42
PUNO	0	0	65	20	51	5	0	0	3	20	0	5
CALLAO	5	0	0	4	9	2	0	0	0	4	8	2
APURIMAC	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
MOQUEGUA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HUANCVELICA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AREQUIPA	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	2	0
TACNA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Perú	68290	4698	15287	47932	44838	26045	14640	2052	2733	14107	15284	26045

Numero de casos de dengue según departamentos Perú 2017-2022.

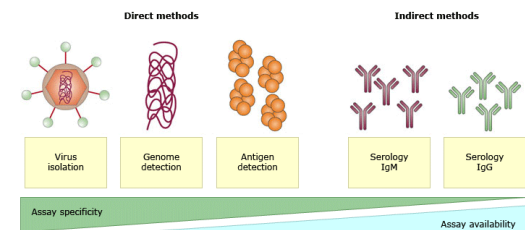
Cusco sigue registrando casos por dengue en sus distintas modalidades de presentación; sin embargo, se hace el esfuerzo de reducir las tasas de contagio.

DIAGNOSTICO

Enfoque clínico: el diagnóstico de infección por DENV debe sospecharse en individuos febriles con manifestaciones clínicas típicas (fiebre, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, dolor retroorbitario, mialgia, artralgia, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas, prueba de torniquete positiva, leucopenia) y características epidemiológicas relevantes. exposición (residencia o viaje en las últimas dos semanas a un área con transmisión de infección por DENV a través de mosquitos).

Un diagnóstico provisional de infección por DENV generalmente se establece clínicamente. En regiones y temporadas con una alta incidencia de infección por DENV, el valor predictivo positivo de los criterios clínicos es alto, particularmente para enfermedades que cumplen todos los criterios para la fiebre hemorrágica del dengue (FHD). Las presentaciones clínicas tempranas de la infección por el virus del dengue, chikungunya y

Zika pueden ser indistinguibles. Si es factible, se justifica la confirmación del diagnóstico de laboratorio, pero a menudo los resultados no están disponibles lo suficientemente pronto como para guiar el manejo clínico inicial.



Méritos comparativos de los métodos de laboratorio para el diagnóstico de la infección por dengue.

Pruebas de laboratorio: el diagnóstico de laboratorio de la infección por DENV se establece directamente mediante la detección de componentes virales en suero o indirectamente mediante serología. La sensibilidad de cada enfoque depende de la duración de la enfermedad del paciente, así como del momento en que el paciente se presenta para evaluación durante el curso de la enfermedad.

La detección de ácido nucleico viral o antígeno viral tiene una alta especificidad, pero es más laboriosa y costosa; la serología tiene menor especificidad, pero es más accesible y menos costosa.

Durante la primera semana de la enfermedad, el diagnóstico de infección por DENV puede establecerse mediante la detección de ácido nucleico viral en suero por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (normalmente positiva durante los primeros cinco días de la enfermedad) o mediante la

detección de antígeno viral . proteína no estructural 1 (NS1; típicamente positiva durante los primeros siete días de enfermedad). En la infección primaria, la sensibilidad de la detección de NS1 puede exceder el 90% y la antigenemia puede persistir durante varios días después de la resolución de la fiebre; en la infección secundaria, la sensibilidad de la detección de NS1 es más baja (60 a 80 por ciento).

La inmunoglobulina (Ig)M se puede detectar tan pronto como cuatro días después del inicio de la enfermedad mediante un inmunoensayo de flujo lateral o un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de captura de anticuerpos IgM. La detección de IgM en una sola muestra obtenida de un paciente con un síndrome clínico compatible con dengue se usa ampliamente para establecer un diagnóstico presuntivo. El diagnóstico puede confirmarse mediante seroconversión de IgM entre muestras pareadas de fase aguda y convaleciente (obtenidas 10 a 14 días después de la fase aguda); un diagnóstico de infección aguda por DENV puede establecerse por un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos. (1)

FIEBRE AMARILLA

La fiebre amarilla es una fiebre hemorrágica viral transmitida por mosquitos con una alta tasa de letalidad. Las manifestaciones clínicas incluyen disfunción hepática, insuficiencia renal, coagulopatía y shock. Los viajeros a regiones tropicales de América del Sur y África subsahariana donde la enfermedad es endémica corren el riesgo de contraer la infección y requieren inmunización.

VIROLOGIA, PATOGENIA E HISTOPATOLOGÍA.

La fiebre amarilla es el miembro prototipo de la familia Flaviviridae, un grupo de virus pequeños (40 a 60 nm), envueltos, de sentido positivo, de ARN monocatenario que se replican en el citoplasma de las células infectadas. El virus de la fiebre amarilla es de un solo serotipo y está conservado antigénicamente, por lo que la vacuna protege contra todas las cepas del virus. A nivel de secuencia de nucleótidos, es posible distinguir siete genotipos principales que representan África occidental (dos genotipos), África central y oriental y Angola (tres genotipos) y América del Sur (dos genotipos).

Un mosquito hembra infectado inocular aproximadamente de 1000 a 100 000 partículas de virus por vía intradérmica durante la alimentación con sangre. La replicación del virus comienza en el sitio de inoculación, probablemente en las células dendríticas de la epidermis, y se propaga a través de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales. Las células linfoides, particularmente los monocitos-macrófagos y los histiocitos grandes, parecen ser los tipos de células preferidos para la replicación primaria. El virus llega a otros órganos a través de la linfa y luego del torrente sanguíneo, sembrando otros tejidos. Grandes cantidades de virus se producen en el hígado, los ganglios linfáticos y el bazo y se liberan en la sangre. Durante la fase virémica (días tres a seis), la infección

puede transmitirse a los mosquitos que se alimentan de sangre.

La fiebre amarilla se caracteriza por disfunción hepática, insuficiencia renal, coagulopatía y shock. La zona media del lóbulo hepático se ve afectada principalmente, con conservación de las células que bordean la vena central y los espacios porta. El antígeno viral se localiza en la zona media, lo que indica que es el sitio de la lesión viral directa. Se han encontrado cargas de virus muy altas en el hígado y el bazo de casos fatales.

La lesión de los hepatocitos se caracteriza por degeneración eosinofílica con cromatina nuclear condensada (cuerpos de Councilman) más que por la necrosis abombada y rarefacción que se observa en la hepatitis viral. La muerte de las células hepáticas se debe a la apoptosis. Los hepatocitos en la zona media del lóbulo hepático expresan el ligando Fas y los linfocitos que se infiltran en el hígado median la apoptosis. Las células inflamatorias, principalmente las células CD4+, están presentes en cantidades bajas; menor número de células NK y CD8+ están presentes [[11,12](#)]. No hay alteración de la arquitectura reticular del hígado. En casos no fatales, la cicatrización es completa sin fibrosis posnecrótica. En casos fatales, aproximadamente el 80 por ciento de los hepatocitos sufren necrosis coagulativa.

El daño renal se caracteriza por degeneración eosinofílica y cambio graso del epitelio tubular renal sin inflamación. Se cree que estos hallazgos son el resultado tanto de una lesión viral directa como de cambios inespecíficos debidos a la hipotensión y al síndrome hepatorenal.

La lesión focal del miocardio, caracterizada por degeneración celular y cambio graso, es el resultado de la replicación viral.

La diátesis hemorrágica en la fiebre amarilla se debe a la disminución de la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado, la coagulación intravascular diseminada y la disfunción plaquetaria.

La fase tardía de la enfermedad se caracteriza por shock circulatorio. El mecanismo subyacente puede ser la desregulación de citoquinas, como en el síndrome de sepsis. En una serie de pacientes con fiebre amarilla mortal, los niveles de citoquinas proinflamatorias (interleucina [IL]-6, antagonista del receptor de IL-1, factor de necrosis tumoral [TNF]-alfa y proteína 10 inducible por interferón) estaban elevados en comparación con los pacientes con fiebre amarilla no fatal. Los pacientes que mueren de fiebre amarilla tienen edema cerebral en la autopsia, probablemente como resultado de una disfunción microvascular. Se han encontrado grandes cantidades de antígeno fijador del complemento (presumiblemente NS1) en la sangre de pacientes gravemente enfermos con fiebre amarilla.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre amarilla ocurre en las regiones tropicales del África subsahariana y América del Sur; es un problema de enfermedad epidémica de considerable magnitud. La incidencia de la enfermedad

endémica no está bien establecida, pero aproximadamente el 1 por ciento de las personas con hepatitis grave en áreas endémicas de África pueden ser causadas por la fiebre amarilla. Una estimación a partir de datos serológicos y epidemiológicos concluyó que hubo 130 000 casos con enfermedad viscerotrópica y 78 000 muertes en África en 2013.

Se producen menos casos en América del Sur que en África porque la transmisión se produce a partir de fuentes enzoóticas (principalmente de mono a humano a través de mosquitos vectores), la densidad del vector es relativamente baja y la cobertura de vacunación es relativamente alta (80 a 90 por ciento en áreas endémicas de América del Sur). En años típicos, hay varios cientos de casos notificados oficialmente, pero en años epidémicos se notifican hasta 5000 casos. Entre 2016 y 2018, se produjo una rápida expansión de un brote grave del virus de la fiebre amarilla selvática en el sureste de Brasil. Este brote llegó a una de las áreas metropolitanas más pobladas de Brasil que había estado libre de fiebre amarilla durante más de 70 años. Entre enero y marzo de 2018, un informe señaló que 79 pacientes con fiebre amarilla grave en Sao Paulo requirieron cuidados intensivos.

Situación epidemiológica de la fiebre amarilla en cusco-Perú.

Tabla 1. Casos e incidencia acumulada de fiebre amarilla, Perú, 2022*

Departamentos	2019		2020		2021		2022	
	Casos	T.I.A	Casos	T.I.A	Casos	T.I.A	Casos	T.I.A
AMAZONAS	1	0.23	0	0.00	0	0.00	0	0.00
CUSCO	1	0.07	0	0.00	0	0.00	0	0.00
JUNIN	2	0.14	0	0.00	0	0.00	1	0.07
LORETO	0	0.00	2	0.19	3	0.29	0	0.00
PUNO	0	0.00	0	0.00	4	0.32	0	0.00
SAN MARTIN	1	0.11	6	0.67	1	0.11	1	0.11
UCAYALI	0	0.00	0	0.00	3	0.50	1	0.17
Perú	5	0.02	8	0.02	11	0.03	3	0.01

Fuente: CDC-Perú (*Hasta la SE 12-2022)

En el país existen cuencas consideradas áreas endémicas de transmisión, donde el virus se mantiene en libre circulación enzoótica y epizoótica con presencia de casos en los últimos cinco años, principalmente en la selva alta que se encuentran entre los 400 y los 2000 metros sobre el nivel del mar (m s.n.m.). Los casos notificados en el año 2022 hasta la SE 12, procedentes de los departamentos de Junín, San Martín y Ucayali (01 caso por departamento) con una incidencia acumulada de 0,15; 0,11 y 0,17 por 100 mil hab. (distritos de Pichanaqui, Lamas y Padre Abad).

El 100% de los casos fueron del sexo masculino (03/03). Los casos notificados corresponden a jóvenes y adultos entre 18 y 57 años. El caso fallecido se dio en la etapa de vida joven. (3)

MANIFESTACIONES CLINICAS

El espectro clínico de la fiebre amarilla incluye:

- ⇒ Infección subclínica
- ⇒ Enfermedad febril inespecífica abortiva sin ictericia
- ⇒ Enfermedad potencialmente mortal con fiebre, ictericia, insuficiencia renal y hemorragia

La fiebre amarilla afecta a personas de todas las edades, pero la gravedad y la letalidad de la enfermedad son más altas en los adultos mayores. El inicio de la enfermedad aparece

abruptamente de tres a seis días (mediana de 4,3 días) después de la picadura de un mosquito infectado. La enfermedad clásica se caracteriza por tres etapas:

- ⇒ Período de infección
- ⇒ Período de remisión
- ⇒ Período de intoxicación

Período de infección: el período de infección consiste en viremia, que dura de tres a cuatro días. El paciente está febril y se queja de malestar generalizado, dolor de cabeza, fotofobia, dolor lumbosacro, dolor en las extremidades inferiores, mialgia, anorexia, náuseas, vómitos, inquietud, irritabilidad y mareos. Los síntomas y signos son relativamente inespecíficos; en esta fase, es virtualmente imposible distinguir la fiebre amarilla de otras infecciones agudas.

Período de remisión: un período de remisión que dura hasta 48 horas puede seguir al período de infección, caracterizado por la disminución de la fiebre y los síntomas. Los pacientes con infecciones abortivas se recuperan en esta etapa. Aproximadamente el 15 por ciento de las personas infectadas con el virus de la fiebre amarilla entran en la tercera etapa de la enfermedad.

Período de intoxicación (fiebre amarilla severa) — El período de intoxicación comienza del tercero al sexto día después del inicio de la infección con retorno de la

fiebre, postración, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, ictericia, oliguria y diátesis hemorrágica. La viremia desaparece en esta etapa y aparecen anticuerpos en la sangre, aunque también se ha informado de viremia en curso. Los pacientes con cargas virales de $\geq 5,1$ log copias/mL tuvieron una mortalidad extremadamente alta en la experiencia brasileña. Esta fase se caracteriza por una disfunción variable de múltiples órganos, incluidos el hígado, los riñones y el sistema cardiovascular. La falla multiorgánica en la fiebre amarilla se asocia con altos niveles de citoquinas proinflamatorias similares a las observadas en la sepsis bacteriana y el síndrome de respuesta inmune sistémica (SIRS). (4)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realiza por serología, detección del genoma viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por aislamiento viral o histopatología e inmunohistoquímica en tejidos post mortem.

- ⇒ **Serología:** el diagnóstico serológico se logra mejor mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para la inmunoglobulina (Ig)M. La presencia de anticuerpos IgM en una sola muestra proporciona un diagnóstico presuntivo; la confirmación se hace por un aumento en el título entre muestras

pareadas agudas y convalecientes o una caída entre muestras convalecientes tempranas y tardías.

La persistencia de anticuerpos de la recepción anterior de la vacuna viva atenuada puede complicar la interpretación de los resultados de IgM. Además, las reacciones cruzadas con otros flavivirus complican el diagnóstico de la fiebre amarilla por métodos serológicos, particularmente en África, donde circulan múltiples flavivirus. La prueba de neutralización es más específica, pero requiere un laboratorio especializado.

⇒ **Pruebas de diagnóstico rápido:** las pruebas de diagnóstico rápido incluyen PCR para detectar el genoma viral en la sangre o el tejido y ELISA para la determinación de anticuerpos IgM. Se ha utilizado la secuenciación de próxima generación de ARN amplificado directamente de la sangre para confirmar el diagnóstico y comparar la cepa del paciente con clados geográficos conocidos del virus. Estas herramientas están cada vez más disponibles en laboratorios nacionales y regionales en las áreas endémicas. Una prueba de diagnóstico de fiebre amarilla con amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP), que no requiere equipo de termociclado y se puede leer visualmente, se ha mostrado prometedora como prueba sensible y rápida para su uso en condiciones de campo.

⇒ **Aislamiento del virus:** el aislamiento del virus se

logra mediante la inoculación de cultivos de células de mamíferos o mosquitos, la inoculación intracerebral de ratones lactantes o la inoculación intratorácica de mosquitos. El virus también se puede recuperar del tejido hepático post mortem. Durante un brote de fiebre amarilla en Costa de Marfil en 1982 que incluyó 90 casos confirmados, el 30 por ciento fue diagnosticado por aislamiento del virus en la sangre; la mayoría de los pacientes tenían virus detectables antes del inicio de la ictericia.

⇒ **Patología:** nunca se debe realizar una biopsia de hígado durante una enfermedad debida a fiebre amarilla, ya que puede producirse una hemorragia fatal. El examen histopatológico post mortem del hígado a menudo demuestra las características típicas de la fiebre amarilla, incluida la necrosis zonal media. Se puede realizar un diagnóstico post mortem definitivo mediante tinción inmunocitoquímica para el antígeno de la fiebre amarilla en el hígado, el corazón, el bazo o el riñón.(4)

MALARIA O PALUDISMO

- La malaria conocida también como paludismo, es una enfermedad parasitaria grave e infecciosa provocada por el Plasmodium, potencialmente mortal que

se propaga mediante la picadura de un vector infectado, el zancudo hembra Anopheles. Se han determinado 5 especies, las cuales son capaces de causar paludismo en el hombre:

Plasmodium vivax,
Plasmodium falciparum,
Plasmodium malariae,
Plasmodium knowlesi, y
Plasmodium ovale.

Esta parasitosis constituye un considerable problema de la salud pública ya que cada año se presenta un gran número de casos que afectan las tasas de mortalidad en general e incluso infantil en diferentes partes del mundo; por lo cual, es considerado como endémica por la constante prevalencia de casos durante años en la población y como epidemia por el aumento de nuevos casos de forma ocasional o recurrente en regiones geográficas. (5)

EL CICLO DE LA REPLICACION DE LA MALARIA: PATOGENESIS

Se tiene cinco especies del Plasmodium capaces de provocar cuadros de malaria a los seres humanos, entre las cuales están:

❖ Plasmodium falciparum

Es el agente causal de la terciana maligna o subterciana. Predomina en áreas con climas tropicales y subtropicales. Esta especie es peligrosa por ser capaz de provocar una infección grave debido a las altas tasas de complicaciones y mortalidad, atribuyéndosele el 80% de los casos; además del 90% de las muertes. La transmisión del P. falciparum es por medio de la picadura del vector infectado (zancudo Anopheles). Dentro del hospedador, los eritrocitos parasitados se fijan al endotelio de los capilares permitiendo manifestarse el cuadro clínico de la enfermedad. El P. falciparum causa malaria no complicada y severa o complicada, es decir, se pueden presentar anemia severa, parasitemia malaria cerebral, ictericia y daño hepático, hipertermia, falla renal, colapso respiratorio, alteraciones en la coagulación o sangrado, hipoglucemia, síntomas gastrointestinales e infecciones asociadas.

❖ Plasmodium vivax

Es el agente causal de la malaria vivax o terciana benigna. Tiene la más amplia distribución geográfica al tener mayor predisposición de desarrollarse también en climas templados. Es la especie con más prevalencia representando el 75% de los casos de malaria en la región de América Latina. Las últimas investigaciones han demostrado que la infección por esta especie presenta un cuadro clínico similar al P. falciparum, pero presenta menos casos con complicaciones graves, y tiene una baja tasa de letalidad. El estadio hepático de la especie, hipozoito,

puede mantenerse latente en el hígado durante meses hasta aproximadamente 4 años a partir de la picadura del zancudo siendo capaz de provocar recaídas al momento que el parásito es liberado hacia el torrente sanguíneo e infectan nuevamente a los eritrocitos.(5)

❖ Plasmodium malariae

Es el agente causal de la malaria malariae o cuartana benigna. La especie es igual de patógeno en el hombre como en animales, tras identificarse la presencia del parásito en simios africanos. Se dispersa en áreas con climas subtropicales y templadas (África y La India). Tiene menor prevalencia y letalidad, a no ser que sea causado en algún grupo de riesgo como los niños, ancianos o inmunodeficientes. Sus infecciones son duraderas si no se tratan, pudiendo persistir de modo asintomático durante años o la vida entera.(5)

❖ Plasmodium ovale

Es el agente causal de la malaria ovale o terciana benigna. Tiene una distribución limitada, especialmente en África subtropical, con menor frecuencia en Sudamérica y Asia; además es menos prevalente y letal. Esta especie puede presentar recaídas al liberarse el parásito al torrente sanguíneo luego de mantenerse latente (hipnozoito) en el hígado por meses hasta años.(5)

❖ Plasmodium knowlesi

Es denominado paludismo zoonótico. En un principio se había determinado que esta especie solo causaba paludismo en los monos;

sin embargo, después de realizar estudios sobre esta especie, indicaron que puede producir infección en humanos. Los síntomas que se manifiestan pueden ser pocos frecuentes en los casos de malaria debido a lo cual en ocasiones la infección progresa a un estado severo. No han aparecido formas persistentes en hígado.(5)

VECTOR

El paludismo es transmitido por medio del único vector, el mosquito Anopheles spp., zancudo hembra, el cual transporta el parásito adquirido de un organismo enfermo a un organismo sano. El Anopheles spp. es un mosquito hematófago que por medio de una picadura ingiere el agente patógeno junto con la sangre del huésped infectado para luego inyectar en el huésped sano durante la nueva alimentación con sangre. (5)

EPIDEMIOLOGÍA

En el Perú, la malaria es una enfermedad endémica-epidémica y reemergente que representa un serio problema en el sistema sanitario público, donde la población de menos recursos es la más afectada. Entre 1992 al 2016 (SE 52) se han reportado el total de 2.235,613 casos de paludismo en 20 regiones del país afectando al 75% del Perú. La existencia de diversos factores de riesgo y además de las alteraciones entre las variables climatológicas, pluviosidad, movimiento migracional, temperatura, siembra y cultivos favorecen la propagación de la enfermedad en los valles de la costa e

interandinos (2.000-2.500 metros de altura) y en la Amazonía peruana.(5)

Desde el 2013, el estudio del número total de casos sostuvo la tendencia de aumento de casos, posteriormente hasta el 2017 la tendencia se mantiene estable. En el año 2018 y 2019 en relación con el año anterior se nota una disminución de la incidencia de casos. La tasa de Incidencia Acumulada (TIA) de malaria en el 2018 fue de 140/100 mil habitantes y en el año 2019, se evidenció una reducción de la TIA con 74.83/100 mil habitantes, lo que representa la menor incidencia de los 7 últimos años.(5)

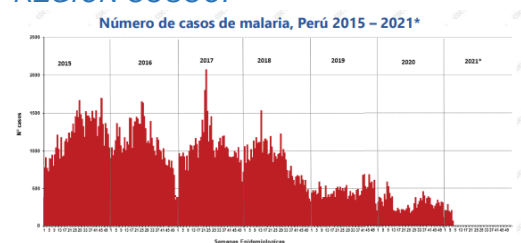
En el Perú, el paludismo destaca en la Amazonía peruana acentuándose principalmente en áreas periurbanas y rurales empobrecidas. El 80% de los portadores de malaria en la Amazonía son asintomáticos; además son raros los casos de infección por malaria grave, el 70% son por mono infección por P. vivax. En el departamento de Loreto se concentran más del 95% de los casos predominando el P. falciparum y P. vivax que representan el 19% y 81% de los casos respectivamente; además se ha evidenciado que la incidencia del P. falciparum se ha triplicado en los últimos 7 años. Asimismo, se han presentado casos importados de P. malariae, no obstante, en menor frecuencia, por parte de países fronterizos por causa del turismo de parte de otras regiones. Ante ello, el gobierno destina sus recursos en intervenciones integrales de prevención y control que tiene por

objetivo reducir el riesgo de transmisión y eliminar esta enfermedad en esta región.(5)

En la costa norte del Perú, en Tumbes el 2018, se notificó el riesgo de restablecimiento de la transmisión tras el reporte de nuevos casos de infección por P. vivax; después de un periodo de seis años de no haber registrado casos autóctonos de malaria, se reportaron 16 de estos casos procedentes del departamento y además de 164 casos importados del extranjero de malaria por la migración venezolana que representaron el 68,9 % de los casos.(5)

En los estudios de los últimos 5 años, se observó que la población más vulnerable en el Perú fueron la población menor a 11 años registrando más del 40 % de casos y en el caso de defunciones en los últimos 5 años, el 50 % se notificaron en los habitantes entre 3 a 6 años, la gran mayoría fueron reportadas en el Loreto.(5)

SITUACION DE LA MALARIA EN LA REGION CUSCO.



Desde la SE 01 hasta la SE 07 del 2021, se han notificado 1357 casos de malaria en el país. Se ha reportado 0 muerte por esta enfermedad.

En el 2020, en el mismo periodo, se notificó 2418 casos en el Perú. Se notificó 0 muertes por malaria.

Fuente : Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. (*) Hasta la SE 07 - 2021

Departamentos	Tipos de Malaria			Total	Incidencia x 100		Fallecidos
	Vivax	Falciparum	Malariae		mil Hab.	%	
LORETO	776	319	0	1095	105.59	80.69	0
JUNIN	206	0	0	206	15.05	15.18	0
AMAZONAS	17	4	0	21	4.90	1.55	0
AYACUCHO	9	0	0	9	1.34	0.66	0
SAN MARTIN	9	0	0	9	0.99	0.66	0
CUSCO	8	0	0	8	0.58	0.59	0
CAJAMARCA	3	0	0	3	0.21	0.22	0
LA LIBERTAD	3	0	0	3	0.15	0.22	0
UCAYALI	2	0	0	2	0.33	0.15	0
TUMBES	1	0	0	1	0.39	0.07	0
MOQUEGUA	0	0	0	0	0.00	0.00	0
AREQUIPA	0	0	0	0	0.00	0.00	0
PIURA	0	0	0	0	0.00	0.00	0
ANCASH	0	0	0	0	0.00	0.00	0
ICA	0	0	0	0	0.00	0.00	0
HUANCAVELICA	0	0	0	0	0.00	0.00	0
APURIMAC	0	0	0	0	0.00	0.00	0
PASCO	0	0	0	0	0.00	0.00	0
LAMBAYEQUE	0	0	0	0	0.00	0.00	0
PUNO	0	0	0	0	0.00	0.00	0
LIMA	0	0	0	0	0.00	0.00	0
HUANUCO	0	0	0	0	0.00	0.00	0
TACNA	0	0	0	0	0.00	0.00	0
CALLAO	0	0	0	0	0.00	0.00	0
MADRE DE DIOS	0	0	0	0	0.00	0.00	0
Perú	1034	323	0	1357	4.11	100.00	0

Numero de casos según tipo de malaria, tasas y fallecidos, Perú 2021

Hasta la SE 07 - 2021 se reportó 1357 casos. El 76.20% de los casos fueron malaria P. Vivax (1034 casos) y 23.80% malaria P. Falciparum (323 casos).

Cusco sigue registrando casos por malaria en sus distintas modalidades de presentación; sin embargo, se hace el esfuerzo de reducir las tasas de contagio.

Número de casos de malaria según departamentos, Perú 2016 -2021*

Departamentos	Años						Corte hasta la SE 07					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	2016	2017	2018	2019	2020	2021
LORETO	54539	53178	43887	22031	13385	1095	7604	6070	6440	3082	1776	1095
JUNIN	723	303	404	59	537	206	137	97	57	14	32	206
AMAZONAS	369	855	710	1843	1553	21	97	86	118	153	540	21
AYACUCHO	54	37	26	7	34	9	18	14	3	1	2	9
SAN MARTIN	426	421	133	113	139	9	59	46	15	17	34	9
CUSCO	164	235	47	23	73	8	29	45	7	0	3	8
CAJAMARCA	19	2	34	14	8	3	1	0	0	0	1	3
LA LIBERTAD	131	92	119	89	6	3	44	28	18	20	4	3
UCAYALI	94	82	43	21	5	2	7	18	7	4	0	2
TUMBES	0	0	20	72	72	1	0	0	1	9	24	1
MOQUEGUA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AREQUIPA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PIURA	0	12	4	3	1	0	0	3	1	2	0	0
ANCASH	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ICA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
APURIMAC	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PASCO	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LAMBAYEQUE	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PUNO	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
LIMA	0	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
TACNA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HUANUCO	0	0	4	2	0	0	0	0	0	1	0	0
HUANCAVELICA	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
CALLAO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MADRE DE DIOS	6	7	6	44	3	0	4	0	1	7	2	0
Perú	56530	55227	45443	24325	15818	1357	8000	6407	6668	3310	2418	1357

DIAGNOSTICO

El paludismo falciparum no complicado consiste en una infección sintomática por P. falciparum con una prueba parasitológica positiva, en ausencia de síntomas compatibles con paludismo grave (Tabla 1). El paludismo grave se define como la presencia de parasitemia por P. falciparum y una o más de las manifestaciones de la tabla (Tabla 1).(6)

Manifestaciones	Definiciones
-----------------	--------------

Alteración de la conciencia	puntuación de coma de Glasgow <11 en adultos o puntuación de coma de Blantyre <3 en niños; incapacidad para tragar
Postración	Debilidad generalizada por lo que una persona no puede sentarse, ponerse de pie o caminar sin ayuda
múltiples convulsiones	Más de dos episodios en 24 horas
Acidosis	Un déficit de bases de > 8 mEq/L, un nivel de bicarbonato plasmático de < 15 mmol/L o lactato en plasma venoso ≥ 5 mmol/L. Los indicadores clínicos de acidosis incluyen respiración rápida, profunda y dificultosa.
Hipoglucemia	Glucosa en sangre o plasma <40 mg/dL (<2,2 mmol/L) para niños ≥5 años y adultos; glucosa en sangre o plasma <54 mg/dL (<3 mmol/L) para niños <5 años
Anemia severa	Concentración de hemoglobina ≤5 g/dL o hematocrito ≤15% en niños <12 años (<7 g/dL y <20%, respectivamente, en adultos) con recuento de parásitos >10.000 parásitos/uL
Insuficiencia renal	Creatinina sérica o plasmática >3 mg/dL (265 umol/L) o urea en sangre >20 mmol/L
Ictericia	Bilirrubina plasmática o sérica >50 umol/L (3 mg/dL) con uno de los siguientes:

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Recuento de parásitos Plasmodium falciparum</i> >2,5% parasitemia ▪ <i>Recuento de parásitos Plasmodium knowlesi</i> >20 000 parásitos/uL
Edema pulmonar	Confirmado por radiografía o saturación de oxígeno <92% en aire ambiente con frecuencia respiratoria >30/minuto, a menudo con tiraje torácico y crepitación en la auscultación
Sangrado significativo	Incluye sangrado recurrente o prolongado (de la nariz, las encías o los sitios de venopunción), hematemesis o melena
Choque	El choque compensado se define como un llenado capilar ≥ 3 segundos o un gradiente de temperatura en la pierna (extremidad media a proximal), pero sin hipotensión. El shock descompensado se define como presión arterial sistólica <70 mmHg en niños o <80 mmHg en adultos, con evidencia de alteración de la perfusión (periferias frías o llenado capilar prolongado).
Hiperparasitemia	<p><i>P. falciparum</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En viajeros no inmunes: parasitemia $\geq 5\%$ ^[3] ▪ Todos los pacientes: parasitemia >10% <p><i>P. knowlesi</i> :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Densidad de parásitos >100.000 parásitos/uL <p><i>Plasmodium vivax</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No se han establecido umbrales de densidad de parásitos
--	---

TABLA 1. La malaria grave se define como uno o más de los criterios anteriores, que ocurren en presencia de infección por malaria y en ausencia de una causa alternativa identificada.

Se debe sospechar paludismo en caso de fiebre (temperatura $\geq 37,5$ °C) y exposición epidemiológica relevante (residencia o viaje a un área donde el paludismo es endémico). En individuos no inmunes, la mayoría de las infecciones por *P. falciparum* se manifiestan clínicamente dentro del mes posterior a la exposición. En áreas endémicas con transmisión estable y para áreas con malaria estacional durante la temporada de alta transmisión, también se debe sospechar malaria en niños con palidez palmar o concentración de hemoglobina <8 g/dL.(6)

El diagnóstico de malaria se establece definitivamente en el contexto de síntomas consistentes con malaria y una prueba diagnóstica de malaria positiva; las herramientas de diagnóstico incluyen microscopía óptica de frotis de sangre y pruebas de diagnóstico rápido. Para los pacientes con sospecha de paludismo, se debe establecer un diagnóstico definitivo. Si la evaluación diagnóstica inicial es negativa y persiste la sospecha clínica de paludismo, se deben realizar pruebas de seguimiento cada día durante dos días más.(6)

TIFUS EXANTEMÁTICO

El tifus exantemático es producido por la *Rickettsia prowazekii* y transmitido por el piojo del cuerpo. Ocurre como brotes o epidemias que tienen la potencialidad de afectar a un gran número de personas en semanas a meses. El Perú notifica más del 50% de los casos de tifus exantemático a nivel mundial. El sistema de vigilancia es considerado incompleto debido básicamente a los limitados recursos económicos, la dificultad en las comunicaciones y la existencia de pocos laboratorios con experiencia en el diagnóstico de rickettsias. El diagnóstico laboratorial confirmatorio adecuado, y la búsqueda activa de

casos, posiblemente con apoyo de la comunidad, pueden contribuir a fortalecerlo.(7)

PATOGENIA

La patogenia es muy similar en todas las rickettsiosis, de forma general se produce invasión de diferentes células, aunque tienen afinidad por las células endoteliales, en las cuales liberan diferentes citocinas, generando vasculitis de pequeño vaso e infiltrados linfocitarios perivasculares. Las rickettsias inducen su propia fagocitosis al encontrarse dentro del citosol, escapan del fagosoma y proliferan por fisión binaria simple, posteriormente son expulsadas por fagocitosis para infectar a otras células. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre de inicio agudo, síntomas inespecíficos, como malestar general, cefalea, mialgias, artralgias, y en algunas ocasiones, manifestaciones de tipo exantemático en la piel. En los casos más graves, suele producirse afectación pulmonar (edema, neumonía intersticial, síndrome de dificultad respiratoria del adulto), cerebral (meningoencefalitis, convulsiones, déficit neurológico), insuficiencia renal aguda y choque hipovolémico; por lo que su pronóstico es variable, desde el alivio espontáneo hasta la muerte en caso de no recibir tratamiento.(8)

El diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas sigue basándose fundamentalmente en la sospecha clínica y en la detección de anti cuerpos mediante técnicas de serología como la inmunofluorescencia indirecta (IFI).⁷ Por lo mencionado anteriormente, se podría llegar a pensar que las enfermedades tíficas son ocasionadas únicamente por rickettsias, aunque existen otros padecimientos, como la fiebre tifoidea, que no son transmitidos por una bacteria de este género. El término "tifo" se deriva del griego typhus, que significa estupor; a continuación se describen algunas enfermedades tíficas. (8)

EPIDEMIOLOGÍA

Con respecto a la epidemiología de la enfermedad es muy variable, hasta el 2018 solo se reportó un caso proveniente de Arequipa al igual que en 2017 proveniente de Áncash, esto quiere decir que la enfermedad ha disminuido en concurrencia y que la prevención está haciendo efecto.

En las últimas décadas se ha publicado un número limitado de artículos sobre la epidemiología de la infección por *R. prowazekii*. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que probablemente existan sesgos de notificación y detección. Es probable que el tifus epidémico se diagnostique erróneamente o no se diagnostique por completo en áreas del mundo donde la pobreza, el hambre, la guerra y la

enfermedad ocurren simultáneamente. (9)

Situación epidemiológica del Tifus en Peru.

Tifus exantemático, Perú SE 01, 2018

Lugar probable de infección			SE de inicio de síntomas					Criterio de riesgo		
Departament	Provincia	Distrito	47	48	49	50	51	52	1	SE 1
Arequipa	Arequipa	La Joya							1	Caso confirmado, no figura muestra pendiente en netlab. Investigafinalizaciones en a configuración para act

MANIFESTACIONES CLINICAS

La infección por *R. prowazekii* produce dos síndromes clínicos distintos: una infección aguda potencialmente grave que ocurre de 10 a 14 días después de la exposición a los piojos infectados y una forma recrudescente llamada enfermedad de Brill-Zinsser que puede ocurrir de 10 a 50 años después de la infección primaria. (9)

Síntomas: la mayoría de los pacientes con tifus epidémico o infección por tifus selvático experimentan la aparición repentina de fiebre, dolor de cabeza intenso y malestar general.

Las frecuencias relativas con las que se presentan estos síntomas se ilustran en los hallazgos de dos estudios de 104 pacientes:

- Fiebre – 100 por ciento
- Dolor de cabeza - 91 a 100 por ciento
- Taquipnea – 97 por ciento
- Escalofríos – 82 por ciento
- Sensibilidad muscular – 70 por ciento
- Erupción – 64 por ciento
- Sensibilidad abdominal – 60 por ciento

- Artralgias – 50 por ciento
- Tos - 38 por ciento
- Náuseas – 32 por ciento

DIAGNOSTICO

Las pruebas serológicas son la base del diagnóstico, ya que el aislamiento de *R. prowazekii* generalmente no es práctico. Dos pruebas serológicas están ampliamente disponibles: una prueba de anticuerpos inmunofluorescentes indirecta y una técnica de inmunotransferencia. Ninguno de los dos puede separar de forma fiable la infección primaria aguda de la enfermedad de Brill-Zinsser. Ambas formas de infección por *R. prowazekii* están asociadas con un aumento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos entre muestras agudas y convalecientes tomadas con al menos dos semanas de diferencia, similar a otras enfermedades por rickettsiosis.(9)

ZIKA

El virus del Zika fue descubierto en el 1947 y su nombre proviene del bosque Zika en Uganda. A partir de entonces, se han reportado brotes de zika en regiones tropicales de África, el sudeste asiático y las islas del Pacífico. Como los síntomas del zika se asemejan a los de otras enfermedades y suelen ser leves, es probable que muchos casos no hayan sido detectados.

El 7 de mayo del año 2015, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitieron una alerta epidemiológica sobre el riesgo de propagación del hasta ese

momento poco conocido agente infeccioso, virus del Zika, en el territorio americano. (10)

Los países de América Latina comunicaron casos desde el año 2014, tal como ocurrió en la Isla de Pascua, en el hermano país de Chile, aunque investigaciones posteriores parecen demostrar que la transmisión de la infección se inició en esta isla durante el año 2013. Con relación a Brasil, que identificó el virus zika en el año 2015, las evidencias epidemiológicas establecen que la transmisión de la infección se inició posiblemente en el segundo semestre del año 2014.

FORMAS DE TRANSMISIÓN

Se reconocen actualmente cinco modos de transmisión, aunque existen reportes de transmisión por otras secreciones corporales:

Vectorial (*Aedes spp* – *Aedes aegypti*): principal vía de transmisión.

- ✓ Sexual.
- ✓ Perinatal.
- ✓ Congénita.
- ✓ Por transfusión sanguínea y por trasplante de órganos.
- ✓ Otros: transmisión por contacto con secreciones corporales: saliva, orina y sudor.

PATOGENIA

La entrada del virus zika a la célula hospedera está principalmente mediada por la proteína E, presente en la envoltura viral, que se une a receptores específicos y permite la fijación y fusión de la partícula viral a la célula del huésped. Mediante el proceso de

endocitosis, el virión entra en el citoplasma de las células. (11)

Las proteínas no estructurales se unen al retículo endoplásmico, donde forman un complejo que permite la replicación del ARN viral. La replicación se produce principalmente en el citoplasma; sin embargo, se ha detectado ARN viral en el núcleo de la célula.

La replicación se produce principalmente en el citoplasma; sin embargo, se ha detectado ARN viral en el núcleo de la célula. Posteriormente, las células se someten a un proceso de apoptosis y autofagia, produciendo la liberación de partículas de virus, el cual llega al sistema linfático y a la sangre, desde donde el virus se disemina, produciendo las manifestaciones clínicas. (10)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas aparecen después de un corto período de incubación de 3 a 12 días después de la picadura de un mosquito infectado.

Su presentación abarca un espectro clínico variable que va desde formas asintomáticas, cuadros febriles leves (similares a la influenza) o moderados-graves (similares al dengue).

A diferencia de otras infecciones producidas por Flavivirus, la viremia es breve y se presenta del tercer al quinto día después del inicio de los síntomas.

Se caracteriza por fiebre, cefalea, erupción cutánea maculopapular pruriginosa, hiperemia conjuntival (conjuntivitis) no pruriginosa y no purulenta, artralgia/artritis (con edema, especialmente de las

pequeñas articulaciones de las manos y de los pies), mialgias, cefalea, dolor de espalda y manifestaciones digestivas (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento); con antecedente de permanencia o viaje a regiones endémicas dentro de los últimos 15 días antes del inicio de síntomas. (13)

DIAGNÓSTICO

Acorde con la alerta epidemiológica emitida por la OMS y la OPS el 1 de diciembre de 2015, la vigilancia de esta entidad será iniciada con la identificación de un caso sospechoso teniendo en cuenta, además, los aspectos epidemiológicos y clínicos descritos a continuación.

Caso sospechoso

Paciente que presenta exantema o elevación de la temperatura corporal axilar ($>37,2$ °C) y uno o más de los siguientes síntomas (que no se explican por otras condiciones médicas):

- ✓ Artralgias o mialgias
- ✓ Conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival
- ✓ Cefalea o malestar general

En nuestro país, el diagnóstico por laboratorio se lleva a cabo con la detección del ARN viral en una muestra de suero obtenida en los primeros 5 días del inicio de los síntomas mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa/transcriptasa inversa (RT-PCR).

De esta manera, se define como **caso confirmado** aquel caso sospechoso con resultado positivo para prueba molecular de RT-PCR

ZIKAV realizada únicamente en el Laboratorio.

PREVENCIÓN

El control del mosquito es la única medida que puede interrumpir la cadena de transmisión, no solo del ZIKAV, sino también del dengue y del chikungunya.

- ✓ Mantenga tapados los tanques de almacenamiento de agua y cepille y lave frecuentemente sus paredes para eliminar los huevos del mosquito.
- ✓ Limpieza frecuente de patios (recolección de basuras o residuos sólidos) donde se pueda acumular agua-lluvia.
- ✓ Descanso bajo mosquiteros o toldillos.
- ✓ Uso de ropa que cubra las extremidades.
- ✓ Uso de alambre-malla en puertas y ventanas. (10)

BARTONELOSIS

La Bartonelosis (también llamada Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana) es una enfermedad clásica de la medicina peruana.

La Bartonelosis es considerada hoy como una de las principales enfermedades emergentes, apareciendo de manera importante en los últimos 10 años en muchos lugares de la sierra y la selva.

La enfermedad de Carrión siempre fue considerada una enfermedad histórica, anecdótica y enigmática, y ha sido estudiada no sólo por peruanos sino también por extranjeros, algunos de los cuales se han especializado en este microorganismo. (14; 15)

EPIDEMIOLOGÍA

El vector implicado en la transmisión de *Bartonella bacilliformis* es la hembra del mosquito del género *Lutzomyia* spp., siendo el principal vector en el Perú la *Lutzomyia verrucarum*, encontrado entre la 5° y 13° 13' de latitud sur. (16)

Otras nuevas especies como *Lutzomyia maranonensis* y *Lutzomyia robusta* se han adaptado a ambientes tropicales como Amazonas, Cajamarca y Ecuador. La *Lutzomyia peruensis*, uno de los mosquitos implicados en la transmisión de la Leishmaniasis cutánea, fue el vector implicado en la epidemia ocurrida en el departamento del Cuzco en el año 1998.

Dentro de los factores climáticos, se ha encontrado que el Fenómeno del Niño estuvo asociado con un incremento significativo del riesgo de enfermedad de Carrión en los departamentos de Ancash y Cuzco. (17)

Entre 2001 y 2004 se ha verificado que la enfermedad se ha ido expandiendo o reactivando en diversas regiones del Perú como Piura, Huanuco, La Libertad, Cajamarca, Amazonas, Ayacucho y Puno. Según la Oficina General de Epidemiología del Perú en el periodo 2004-2006, se han notificado 26189 casos de Bartonellosis procedentes de 16 departamentos, encontrándose que el 85,8% de los casos fueron reportados por los departamentos de Ancash, Cajamarca y La Libertad. (18)

TRANSMISIÓN

La bartonelosis en el humano es transmisible por la picadura de mosquitos hematófagos del género *Lutzomyia* conocida popularmente como "titira" o "manta blanca".

La *Bartonella bacilliformis* se multiplica rápidamente en reservorios humanos durante la fase aguda de la enfermedad y permanencia durante periodos prolongados en las personas convalecientes. No se ha demostrado la existencia de reservorios silvestres, siendo el hombre enfermo y no tratado el único reservorio conocido. (19)

La *Lutzomyia verrucarum*, vector principal de la verruga peruana, es una especie propia del Perú; se encuentra en los valles occidentales e interandinos de los Andes peruanos, también en las casas (dormitorios), en los ambientes peri domiciliarios y en menor cantidad en el campo abierto. (20)

CLÍNICA

La *Lutzomyia verrucarum* introduce el huésped la *Bartonella bacilliformis*; estos microorganismos se localizan principalmente en los endotelios capilares y linfáticos (células de Strong) y luego penetran activamente a los glóbulos rojos, residiendo dentro de ellos (endoglobulares); ello estimula el sistema retículo endotelial, haciendo que los linfocitos y macrófagos produzcan una intensa eritrofagocitosis del complejo hematíe-bartonella, lo cual puede llevar a una severa anemia de tipo hemolítico y extravascular.

Una vez que un paciente susceptible es picado por el insecto transmisor, este puede

curar sin síntomas o desarrollar diferentes y variados síndromes clínicos.

Clásicamente se han descrito tres periodos: la fase aguda anemizante, le sigue el período denominado intercalar, usualmente asintomático y de duración variable, y luego de meses a años, la fase eruptiva o crónica más conocida como verruga peruana.

El período de incubación clásicamente han sido considerados 21 días, pero según nuestros estudios, la media es de 2 meses. (21)

A) FASE AGUDA

De inicio brusco o insidioso, dura aproximadamente cuatro semanas. Los síntomas de la fase aguda son diversos, destacando los de un proceso infeccioso general, tales como fiebre, malestar general, palidez, hiporexia; desarrollando anemia severa, hepatomegalia, ictericia, linfadenomegalia; en ocasiones pueden presentar derrame pericárdico, anasarca, convulsiones.

B) FASE ERUPTIVA

La fase crónica eruptiva conocida como verruga peruana es muy frecuente a nivel pediátrico; muchos niños preescolares y escolares de las zonas endémicas presentan en cara, extremidades superiores e inferiores diversas formas de verrugas. (22)

DIAGNOSTICO

En el paciente en fase aguda hemática, la técnica más útil para el diagnóstico es la obtención del frotis sanguíneo, de preferencia en

la etapa temprana de la enfermedad, observándose los glóbulos rojos parasitados con formas bacilares y en las etapas más tardías se observan formas cocoides. El frotis se colorea mejor con las pruebas a base de los reactivos Giemsa - Wright.

Hasta hace unos años se pensaba que esta técnica era 100% diagnóstica en todos los casos, pero nuevos estudios han revelado algunas limitaciones para el diagnóstico, así Ellis y col. encontraron en Cuzco que la sensibilidad del frotis de 36% y la especificidad entre 91 a 96%; en la fase eruptiva la sensibilidad del frotis es aún menor, siendo inferior al 10%. (23)

La prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFA) se ha utilizado por muchos años y proporciona un método relativamente simple para detectar anticuerpos para una variedad amplia de patógenos, ya que solamente se requiere una cantidad pequeña de antígeno para cada prueba.

La biopsia cutánea de la lesión sigue siendo el mejor método para confirmar la sospecha clínica, en la Verruga Peruana. La reacción histológica inicial se caracteriza por la proliferación de las células endoteliales y de los monocitos y macrófagos, el número de mitosis es variable, en algunos casos son numerosas y están asociados a atipias celulares y dan una imagen histológica parecida a una neoformación maligna; también se observa neoformación de vasos capilares, pero los linfocitos, mastocitos y las células plasmáticas se encuentran en muy escasa cantidad.

De los métodos serológicos, el Western Blot tiene alta

sensibilidad y especificidad en la fase verrucosa, demostrado en tres áreas diferentes, Lima, Amazonas y Ancash lo que ha demostrado se puede aplicar a nivel comunitario e incluso es muy útil en el seguimiento posterior. (24)

ENFERMEDAD DE CHAGAS

INTRODUCCION

La enfermedad de Chagas es causada por la infección con el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*. La mayoría de los pacientes infectados son asintomáticos; las manifestaciones tardías incluyen enfermedades cardíacas y gastrointestinales.

EPIDEMIOLOGIA

Inicialmente la enfermedad se consideraba circunscrita a la América continental. En las últimas décadas los flujos migratorios han favorecido la presencia de pacientes con enfermedad de Chagas en todos los continentes, excepto en África casi 6 millones de personas están infectadas por *T. cruzi* en los 21 países de América Latina (OMS 2010) 13% de toda la población latinoamericana está en condiciones de riesgo de adquirir la enfermedad de Chagas

CAMBIOS DEBIDO A LA MIGRACIÓN Y LAS INTERVENCIONES DE SALUD PÚBLICA

La epidemiología de la enfermedad de Chagas ha cambiado debido a la migración de personas dentro y fuera de los países endémicos, así como a los programas exitosos para reducir la transmisión en áreas endémicas. Los siguientes factores han alterado la

epidemiología de la enfermedad de Chagas:

- Migración masiva del campo a la ciudad dentro de América Latina
- Migración internacional de personas de áreas endémicas de la enfermedad de Chagas a Europa y los Estados Unidos
- Aumento de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Éxito del control de vectores en muchas áreas
- Fracaso del control de vectores y emergencia de resistencia a insecticidas, especialmente en el Gran Chaco.

Rutas de infección

- a) Transmisión vectorial
 - Hay más de 130 especies de insectos triatominos en las Américas
 - En Brasil, Bolivia y más al sur, el principal vector doméstico es *Triatoma infestans*
 - *T. cruzi* se elimina en las heces de la chinche reducida; Luego se frotan las heces en el sitio de la picadura mientras se rasca.
- b) Transmisión oral
 - Ingestión de alimentos o bebidas contaminados por insectos triatominos infectados o sus heces
 - morbilidad aguda en las infecciones de transmisión oral parece ser más grave
- c) Transmisión vertical.
Se da cuenta de numerosas especies de triatominos de

la familia Reduviidae (también llamada chinche besucona porque normalmente muerde alrededor de la boca o los ojos

- El 22% de nuevas infecciones es transmitida por vía oral
 - Depende del nivel de parasitemia, edad materna más joven y la infección por VIH
- d) Transfusión de sangre
 - las transfusiones de plaquetas presentan un mayor riesgo de transmisión que otros componentes de la sangre.
 - e) Trasplante de órganos sólidos (25)

CICLO DE VIDA

- Un insecto vector triatomino infectado (o insecto "besador") se alimenta de sangre y libera tripomastigotes en sus heces cerca del sitio de la herida de la mordedura. Los tripomastigotes ingresan al huésped a través de la herida o a través de membranas mucosas intactas, como la conjuntiva
- Las especies de vectores triatominos comunes para la tripanosomiasis pertenecen a los géneros *Triatoma*, *Phodinius* y *Panstrongylus*. En el interior del huésped, los tripomastigotes invaden las células cercanas al sitio de inoculación, donde se diferencian en amastigotes intracelulares

- Los amastigotes se multiplican por fisión binaria
- Se diferencian en tripomastigotes y luego se liberan a la circulación como tripomastigotes en el torrente sanguíneo
- Los tripomastigotes infectan células de una variedad de tejidos y se transforman en amastigotes intracelulares en nuevos sitios de infección. Las manifestaciones clínicas pueden resultar de este ciclo infeccioso. Los tripomastigotes del torrente sanguíneo no se replican (a diferencia de los tripanosomas africanos). La replicación se reanuda solo cuando los parásitos ingresan a otra célula o son ingeridos por otro vector. El insecto "besador" se infecta al alimentarse de sangre humana o animal que contiene parásitos circulantes
- Los tripomastigotes ingeridos se transforman en epimastigotes en el intestino medio del vector
- Los parásitos se multiplican y diferencian en el intestino medio
- y se diferencian en tripomastigotes metacíclicos infecciosos en el intestino posterior

Trypanosoma cruzi también puede transmitirse a través de transfusiones de sangre, trasplante de órganos, vía transplacentaria y en accidentes de laboratorio. (26)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Chagas se divide en fase aguda y fase crónica.

a) FASE AGUDA

La fase aguda de la infección por T. cruzi dura de 8 a 12 semanas y se caracteriza por tripomastigotes circulantes.

- síntomas inespecíficos (como malestar general, fiebre y anorexia) o son asintomáticos
- Chagoma: inflamación e hinchazón en el sitio de la inoculación
- signo de Romaña: inoculación a través de la conjuntiva puede provocar una hinchazón unilateral característica del párpado superior e inferior
- enfermedad aguda grave (< 1%): miocarditis aguda, derrame pericárdico y/o meningoencefalitis

b) FASE CRÓNICA

Esta fase dura toda la vida del paciente.

Casi todas las personas infectadas por T. cruzi tienen la forma indeterminada (asintomática) durante la primera a tres décadas de la fase crónica .

Forma indeterminada

- serología (+) pero no presentan síntomas ni signos de cardiomiopatía o enfermedad gastrointestinal
- Puede persistir durante décadas de un 20 a 30% de los pacientes

Forma determinada

La enfermedad de Chagas puede producir:

Cardiopatía chagásica

- Hemibloqueo anterior o posterior
- Bloqueo de rama derecha, bloqueo de rama izquierda,
- Extrasístoles ventriculares
- Bloqueos auriculoventriculares, alteraciones del ST
- Presencia de ondas Q anómalas, bradicardia,
- Bajo voltaje del QRS, arritmias auriculares

Miocardopatía dilatada.

Producirá una insuficiencia cardíaca progresiva

Enfermedad gastrointestinal

- Disfagia
- Dilatación esofágica
- Estreñimiento progresivo
- Dilatación colónica o megacolon (26)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas depende en gran medida de la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente.

FASE AGUDA

- Detección del parásito por métodos directos en sangre periférica
- tripomastigotes circulantes detectables por microscopía de sangre fresca o frotis de capa leucocitaria
- PCR (diagnóstico y control)

FASE CRONICA

- Serología: anticuerpos IgG contra T. cruzi
- ELISA
- Inmunofluorescencia (27)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la infección aguda de Chagas incluye:

- Celulitis preseptal: la celulitis preseptal generalmente se presenta con dolor ocular, hinchazón de los párpados y eritema. El signo de Romaña puede parecerse a la celulitis preseptal, pero por lo general no es doloroso ni sensible. El diagnóstico generalmente se basa en la historia clínica y el examen físico.
- Mononucleosis infecciosa: la mononucleosis infecciosa puede presentarse con síntomas inespecíficos que incluyen malestar general, fiebre y anorexia. Puede distinguirse de la enfermedad de Chagas aguda mediante pruebas de laboratorio.
- Infección aguda por VIH: la infección aguda por VIH puede presentarse con fiebre, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta y sarpullido. En la mayoría de los casos, los pacientes con Chagas agudo tienen síntomas inespecíficos, como fiebre, o son asintomáticos. La infección aguda por VIH

y la enfermedad de Chagas aguda pueden distinguirse según la exposición clínica y las pruebas de laboratorio. (28)

LEISHMANIASIS

La leishmaniasis es una enfermedad desatendida, los humanos son hospedadores accidentales cuando por sus actividades se ponen en contacto en el ciclo primario de transmisión animal-vector por lo que es considerada zoonosis(33), prevalente en 98 países a nivel mundial (31)(34), en el Perú la leishmaniasis presenta dos manifestaciones clínicas principales: cutánea y visceral (34), teniéndose también reportes de manifestaciones clínicas mucocutáneas pero en menor número en relación a las variantes mencionadas anteriormente, según la OPS más de 12 millones de personas infectadas, con 0,9 a 1,6 millones de nuevos casos al año, entre 20.000 y 30.000 defunciones y 350 millones de personas a riesgo de infectarse. con una incidencia cerca de 1.3 millones de casos nuevos en cada año, sin embargo, solamente la mitad son reportados. De acuerdo a estudios descriptivos y desarrollo

Los fenotipos de la enfermedad incluyen leishmaniasis cutánea (LC), mucocutánea (LCM) y visceral (LV).

LEISHMANIA CUTANEA (LC)

Llamada también úlcera tropical u oriental, úlcera de Delhi o mal de Aleppo, úlcera de uta o de los

epidemiológicos se determinó que, en el departamento de Huánuco, en la provincia de Ambo, durante el período 2000-2017, se registraron 1.312 casos de leishmaniasis tegumentaria, presentando la forma clínica cutánea (1.092 casos; 83,2%) la mayor cantidad de casos, seguido de la leishmaniosis mucocutánea (220 casos; 16,7%) (35). Datos del ministerio de Salud de Perú (MINSA) indican que reportaron 135,233 casos con diagnóstico positivo, un promedio de 7,117 casos por año, donde alrededor del 94% (6,685 casos) fue cutáneo y el 6% (432) fue mucocutánea. En 2018, Cusco y Madre de Dios representaron el 25% de casos reportados (MINSA, 2019; OMS, 2010, 2016). (36).

Todas estas características ecoepidemiológicas de la leishmaniasis la convierten en una de las enfermedades tropicales más mortales y un problema complejo (32). Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis se manifiestan con fiebre, anemia, emaciación, hepatoesplenomegalia y supresión de la inmunidad (31). La leishmaniasis afecta predominantemente a las personas pobres (29, 31, 33, 36) chicleros o frambesia o pián de los bosques (37).

Las principales especies causales son.

- *L. major* y *L. tropica* en el sur de Europa, Asia y África
- *L. mexicana* y especies relacionadas en México, América Central y del Sur

- *L. braziliensis* y especies relacionadas en América Central y del Sur

Es la forma más frecuente y produce una lesión cutánea de límites netos en el sitio de la picadura de la *Lutzomyia* (37), se caracterizan por afectar las zonas expuestas del cuerpo, provocando lesiones cutáneas y ulcerosas proximales al sitio de infección, generando así cicatrices al paciente de por vida (29, 34), el tiempo de manifestación, así como su aspecto varía desde semanas hasta meses. La lesión inicial suele ser una pápula, que aumenta de tamaño lentamente, presenta una úlcera central y adquiere un borde eritematoso sobreelevado donde se concentran los parásitos intracelulares (37).

Las úlceras generalmente son indoloras y no causan síntomas sistémicos, excepto si se sobreinfectan. Las lesiones se curan espontáneamente después de varios meses, pero pueden persistir durante años. Las lesiones dejan una cicatriz deprimida semejante a la de una quemadura. La evolución depende de la especie de *Leishmania* infecciosa y del estado inmunitario del huésped (33, 34,37).

Según la OMS Aproximadamente el 95% de los casos se producen en las Américas, la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio y Asia Central. En 2020, más del 85% de los nuevos casos aparecieron en 10 países: Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, Iraq, Libia, Pakistán, Perú, República Árabe Siria y Túnez. Se calcula que cada

año hay en el mundo entre 600 000 y 1 millón de nuevos casos.

LEISHMANIA MUCOCUTÁNEA (LMC)

Llamada también espundia, se debe sobre todo a la infección por *L. braziliensis* (37).

La Leishmaniasis mucocutánea, aunque no es tan frecuente como la cutánea, presenta casos en Brasil, Perú y Bolivia. Afecta los tejidos nasofaríngeos, caracterizándose por la destrucción tisular progresiva, pudiendo causar una gran desfiguración en el rostro del paciente (34)

La lesión cutánea típica es la úlcera en el sitio de la picadura e inoculación del parásito, aparece un eritema pruriginoso que evoluciona a pápula y vesícula pustulosa de base indurada, que luego se abre como una pequeña úlcera, que se cubre de una costra, estas úlceras de mayor tamaño, generalmente, tienen bordes netos y edematosos con un color violáceo, son indoloras y, cuando se retira la costra que la cubre, se aprecia un fondo granulomatoso grueso, hiperémico y sangrante. Si esta lesión se infecta, se aprecia un exudado blancoamarillento de mal olor, con dolor local y linfangitis regional (33).

Según la OMS más del 90% de los casos se dan en el Estado Plurinacional de Bolivia, Brasil, Etiopía y Perú.

LEISHMANIA VISCERAL (LV)

Llamada también kala-azar (en sánscrito significa «enfermedad negra») (33) o fiebre de Dumdum, se debe típicamente a la infección

por *L. donovani* o *L. infantum* (antes conocida como *L. chagasi* en Latinoamérica) y se detecta en India, África (en particular, Sudán), las regiones centrales de Asia, la cuenca del Mediterráneo, América del Sur y Central y, con escasa frecuencia en China (37).

Se caracteriza por episodios irregulares de fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y anemia, pero existen formas atípicas que pueden carecer de

Con esta revisión bibliográfica se pudo revisar diferentes fuentes bibliográficas, donde nos muestra la importancia de conocer la clínica; forma de transmisión; la patogenia y las formas de diagnóstico para poder detectar a tiempo donde nos ayudara para su buen manejo y tratamiento adecuado de las diferentes enfermedades olvidadas como son: el dengue, zika, fiebre amarilla, bartonellosis, Chagas, leishmaniasis, paludismo, tifus.etc Y la importancia de detectar que hay una gran cantidad de necesidades no cubiertas respecto a la prevención y promoción de las enfermedades olvidadas, por lo que se requiere de esfuerzos conjuntos de las instituciones y organizaciones de salud internacionales y regionales.

La solución que se plantea para la prevención y control de las enfermedades olvidadas es integral, con un abordaje desde las determinantes sociales de la salud, que incluyan estrategias interprogramáticas y acciones

alguna de estas manifestaciones. En las áreas endémicas, algunos individuos pueden desarrollar enfermedad oligosintomática, caracterizada por tos, diarrea, fiebre baja y ausencia de visceromegalias, es necesario indicar que en estos pacientes no se desarrolla la forma clásica de leishmaniasis visceral y se recuperan espontáneamente (33).

CONCLUSIÓN

intersectoriales con educación, vivienda, desarrollo, agua y saneamiento básico, medioambiente, agricultura y ganadería, necesarias para modificar los determinantes sociales y ambientales de estas enfermedades.

Estas enfermedades imponen un conjunto casi indescriptible de cargas en las comunidades y las personas, no solo debido al dolor y el sufrimiento que causan, sino también porque generan una pérdida de ingresos y el estigma crónico y la discriminación asociados con sus secuelas, en muchos casos irreversibles. Estas secuelas pueden incluir ceguera, anemia crónica, pérdida tisular y desfiguración física y una discapacidad permanente que conduce a las familias afectadas a un modo de vida aún más difícil y de calidad limitada.

Con el objetivo de prevenir la mortalidad, reducir la morbilidad e interrumpir la transmisión; el control de vectores y reservorios intermediarios, el cual debe ser integrado; incluir la salud pública, el suministro de agua, el saneamiento adecuado y la higiene en los lugares de extrema pobreza.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. UpToDate. ASA Monitor [Internet]. 2021 [citado el 26 de julio de 2022];85(10):23–23. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/dengue-virus-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis>
2. UpToDate. ASA Monitor . 2021 [cited 2022 Jul 26];85(10):23–23. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/dengue-virus-infection-pathogenesis>
3. Antecedentes I. Situación epidemiológica de fiebre amarilla en el Perú ANÁLISIS Y SITUACIÓN DE SALUD [Internet]. Gob.pe. [citado el 26 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202212_22_162519_0.pdf
4. UpToDate. ASA Monitor [Internet]. 2021 [citado el 26 de julio de 2022];85(10):23–23. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
5. LIVIMORO HARO Susana. Perfil epidemiológico del paludismo en las diferentes regiones del Perú 2018-2020. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima 2022
6. UpToDate. Paludismo: Manifestaciones clínicas y diagnóstico en adultos y niños no embarazadas. Cohee Lauren, Seydel Karl. Julio 2022

7. Morón C Cecilia. Tifus Exantemático: enfermedad reemergente en el Perú. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 1999 [citado 2022 Ago 04] ; 16(1-2): 51-54. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46341999000100011&lng=es.
8. García-Acosta J, Aguilar-García CR, Aguilar-Arce IE. Tifus. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2017 Jun [citado 2022 Ago 04] ; 33(3): 351-362. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000300351&lng=es.
9. Sexton Daniel, MacClain Micah. Tifus epidemico. UpToDate. Julio 2022
10. de Oliveira WK, Coelho GE, de França GVA. Boletim Epidemiológico - Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil, 2015. Bol Epidemiológico da SVS/MS [Internet]. 2015;46(34):1-3. Disponible en: <http://portalsau-de.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/19/Microcefalia-bol-final.pdf>
11. Hajra A, Bandyopadhyay D, Hajra SK. Zika virus: a global threat to humanity: a comprehensive review and current developments. North Am J Med Sci. 2016;8:123-8. doi: 10.4103/1947-2714.179112.
12. Salinas S, Foulongne V, Loustalot F, FournierWir- th C, Molès JP, Briant L, et al. Le virus Zika. L'émergenced'une menace. Med Sci (Paris). 2016;32:378-86
13. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika vi- rus outbreak, Bahia, Brazil. Emerg Infect Dis. 2015;21(10):1885-6. doi: 10.3201/eid2110.150847.

14. Maguiña Vargas Ciro. Bartonellosis o Enfermedad de Carrión, nuevos aspectos de una vieja enfermedad. Primera edición, 1998.
15. Anderson B, Neuman M. Bartonella spp as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997 (2):203- 219.
16. Andre R, Korves C, Fernandez R, Carbajal F, Laughlin L, Watts D. Host Feeding behavior of Lutzomyia verrucarum in and around the house of bartonellosis patients in Perú. Am J Trop Med Hyg 1998;59:212.
17. Huarcaya E, Chinga E, Chavez JM, Chauca J, Llanos A, Maguiña C, Pachas P, Gotuzzo E. Influencia del fenómeno de El Niño en la epidemiología de la Bartonellosis humana en los departamentos de Rev Med Hered 19 (1), 2008 Ancash y Cusco entre 1996 y 1999. Rev Med Hered 2004; 15(1):4-10
18. Oficina General de Epidemiología, Ministerio de Salud del Perú. Boletín Epidemiológico 2006 ;15(37):581-584. <http://www.oge.sld.pe/boletines/2006/37.pdf>. (Fecha de acceso: 01 de octubre del 2007)
19. Maguiña C. García P. Gotuzzo E. Cordero L. Spach D. Bartonellosis (Carrión's Enfermedad) en la era moderna. Infectar. Dis. clin. NorteSoy. 2001: 33.
20. Maguiña C. y Gotuzzo E. Bartonellosis: new and old. Infect. Dis. Clin. North Am. 2000; 14: 1-22. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2007000400006

21. Maguiña C. Bartonellosis humana en el Perú – Estudio de 145 pacientes de Bartonellosis en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Tesis Doctoral, UPCH. 1993. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2007000400006
22. Mallqui V, Spellmon E, Verastegui M, Maguiña C, Pinell-Salles P, Lavarello R, et al. Sonicated diagnostic immunoblot for bartonellosis. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7(1) :1-5
23. Chamberlin J, Laughlin L, Gordon S, Romero S, Solórzano N, Regnery R. Serodiagnosis of Bartonella bacilliformis infection by indirect fluorescence antibody assay. J Clin Microbiol 2000; 38: 4269-4271.
24. Kosek M, Lavarello R, Gilman R, Delgado J, Maguiña C. Natural History of infection with Bartonella bacilliformis in a Nonendemic Population. J Inf Dis 2000; 182:865-872.
25. Vega S, Cabrera R, Álvarez CA, Uribe-Vilca I, Guerrero-Quincho S, Ancca-Juárez J, et al. Características clínicas y epidemiológicas de casos de enfermedad de Chagas aguda en la cuenca amazónica peruana, 2009-2016. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2021;38(1):70-6. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rpmesp/2021.v38n1/70-76/es>
26. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A. Actualización en enfermedad de Chagas. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2016 [citado el 27 de junio de 2022];34(2):132-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-actualizacion-enfermedad-chagas-S0213005X16000045>
27. Vega S, Cabrera R, Álvarez CA, Uribe-Vilca I, Guerrero-Quincho S, Ancca-Juárez J, et al. Características clínicas y epidemiológicas de casos de enfermedad de Chagas aguda en la cuenca amazónica peruana, 2009-2016. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2021;38(1):70-6. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rpmesp/2021.v38n1/70-76/es>

28. UpToDate. ASA Monitor [Internet]. 2021 [citado el 27 de junio de 2022];85(10):23-23. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/chagas-disease-epidemiology-screening-and->
29. World Health Organization (OMS)
30. Organización Panamericana de la Salud: OPS/OMS
31. Ghorbani M, Farhoudi R. Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? *Drug Des Devel Ther.* 2017 Dec 22;12:25-40. doi: 10.2147/DDDT.S146521. PMID: 29317800; PMCID: PMC5743117.
32. Carrillo E, Moreno J. Editorial: Biomarkers in Leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Nov 12;9:388. doi: 10.3389/fcimb.2019.00388. PMID: 31781519; PMCID: PMC6861439.
33. J. Fleta Zaragozano, G. Rodríguez Martínez, A. Clavel Parrillab. Leishmaniasis visceral y cutaneomucosa: aspectos epidemiológicos y clínicos. ELSEVIER. Vol. 38. Núm. 6. páginas 264-269 (Octubre 2001). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-leishmaniasis-visceral-cutaneomucosa-aspectos-epidemiologicos-13020963>
34. Angelica Isaza-Jaimes, Johel E Rodríguez, Gerardo Chacón, Antonio Bravo, Christian Silva Sarabia. Una visión acerca de la Leishmaniasis americana y de su comportamiento epidemiológico. AVFT Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica Volumen 37, número 3, 2018. Disponible en: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2018/avft_3_2018/4_una_vision_acerca.pdf

35. W Samir Cubas, Dercy Centeno-Leguía, Kovy Arteaga-Livias, Edwin Depaz-López. Revisión clínica y epidemiológica de la leishmaniasis tegumentaria en una región central del Perú. Revista chilena de infectología. vol.36 no.6 Santiago dic. 2019.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000600707>
36. Charles Frank Saldaña, Daniel Hernández Morillo, Miguel Ivan Saldaña, Rosita Isabel Saldaña, Mercedes Acosta-Román. Estudio clínico y epidemiológico de Leishmaniasis Cutánea en un Hospital Nivel II Del Perú. Revista de investigación científica y tecnológica LLAMKASUN. Volumen 2, Número 4, julio-diciembre,2021.
<https://doi.org/10.47797/llamkasun.v2i4.62>
37. Richard D. Pearson, MD, University of Virginia School of Medicine, Manual MSD versión para profesionales, nov.2020. disponible en:
<https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/protozoos-extraintestinales/leishmaniasis>

