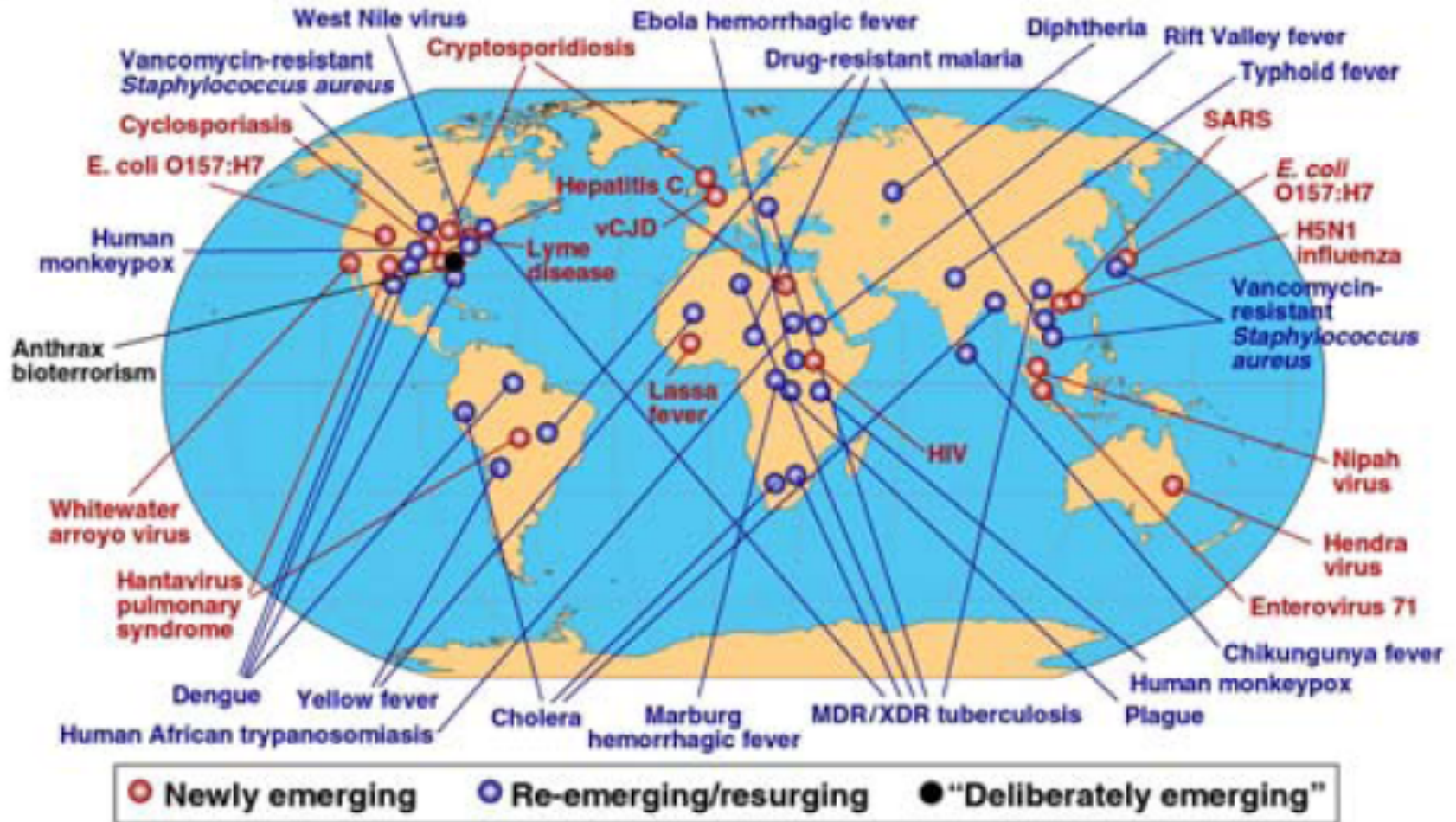


INFECCIONES EMERGENTES Y REEMERGENTES

CIRO MAGUIÑA

- Instituto de Medicina Tropical “Alexander von Humboldt”
Universidad Peruana Cayetano Heredia
- Hospital Nacional Cayetano Heredia - Lima

Global Examples of Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases



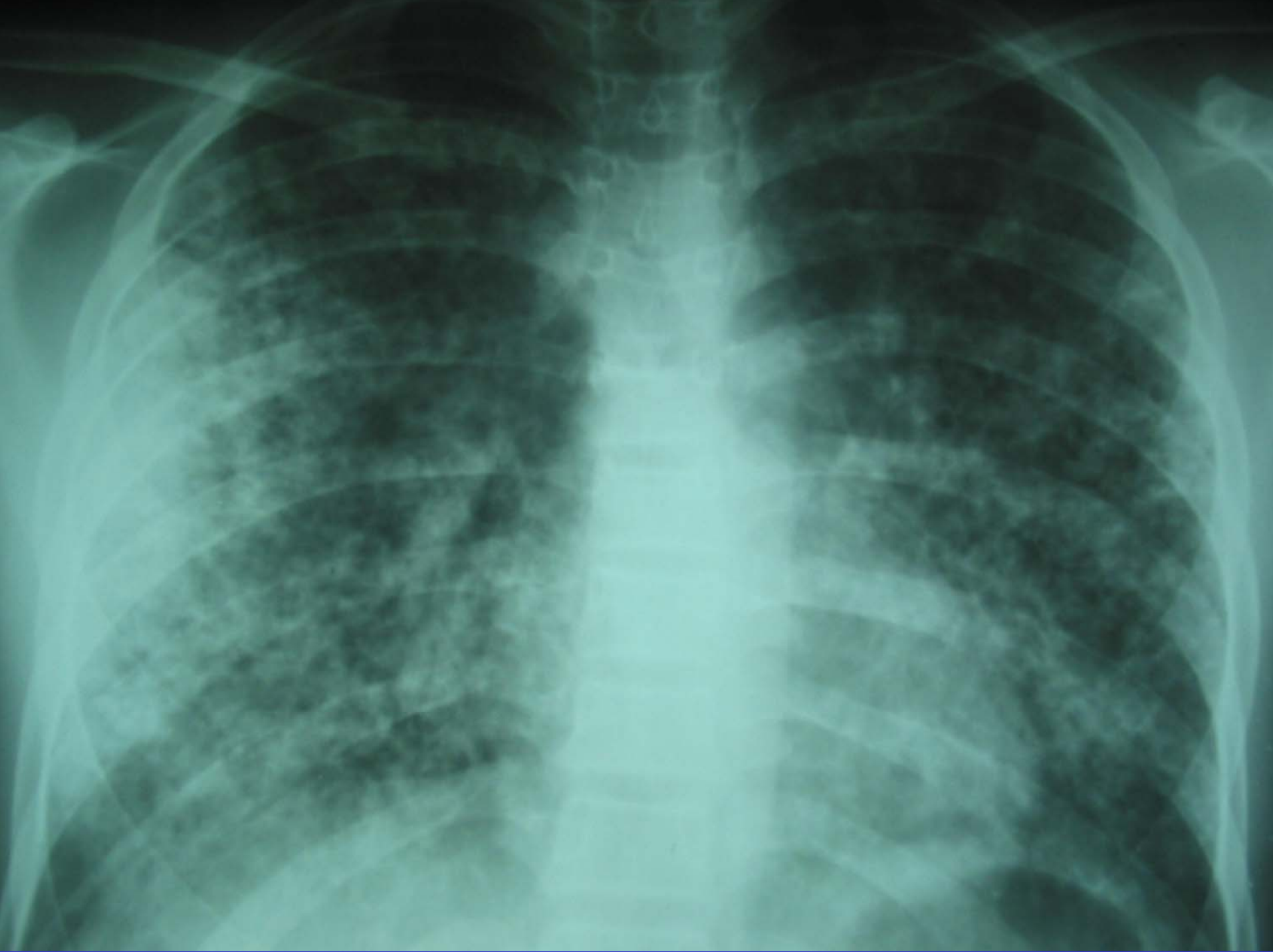
April 18, 2007

The Role of NIH Biomedical Research in Preparing for Emerging Public Health Threats. Testimony Before the Committee on Homeland Security, Subcommittee on Emerging Threats, Cybersecurity, and Science and Technology, United States House of Representatives.

Posters accompanying Dr. Fauci's testimony

OBJETIVOS

- Revisar conceptos básicos de enfermedades emergentes y reemergentes
- Describir algunas enfermedades de estas condiciones recientemente reconocidas en el Perú
- Describir *leptospirosis*; un parásito nuevo: *Balamuthia mandrillaris*; un virus antiguo: *Rabia*; un virus nuevo: HTLV-I y una enfermedad reemergente: TBC-MDR, TBC-XDR



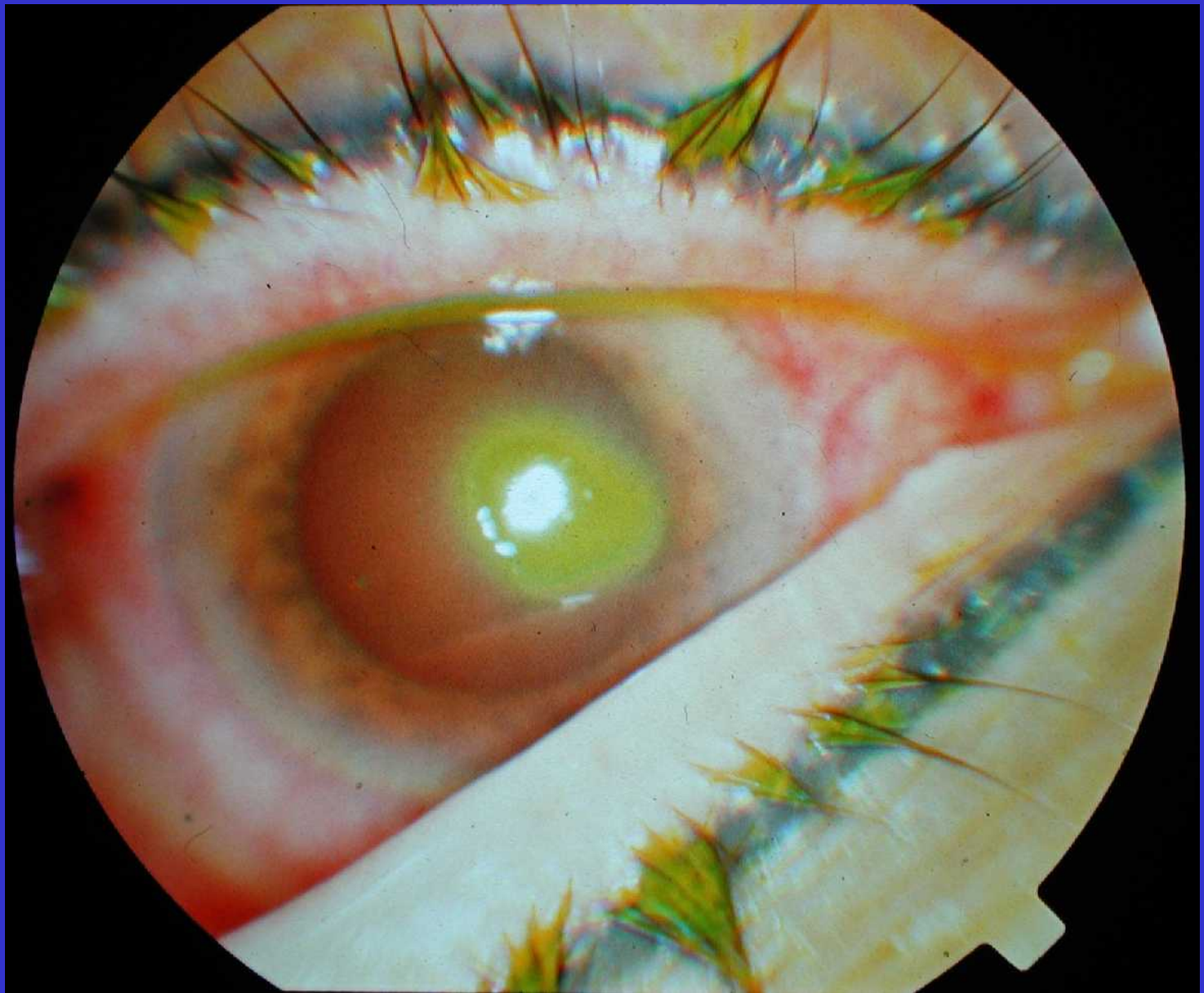
Leptospirosis en Iquitos

- 7/189 (3.7%) pacientes que tienen serología positiva para leptospirosis, desarrollaron forma severa pulmonar
- 5 pacientes fallecieron 4 con hemo
1 con SDRA
- 3 pacientes tienen leptospiremia leve de PCR bajo nivel $> 10^4$ mL
- Posteriormente a esta publicación se detectaron 2 pacientes adicionales que fueron tratados adecuadamente y actualmente están vivos

AMEBAS DE VIDA LIBRE

AMEBAS DE VIDA LIBRE

	NAEGLERIA	ACANTHAMOEBA
Epidemiología	Buena salud Baños en piscina y lagos	Enfermedad crónica (inmunodepresión)
T. de incubación	4-6 días	>10 días
R. de adquisición	Epitelio olfativo	Pulmones
Diseminación	Nervios	Hematógeno
Comienzo	Súbito	Insidioso
Curso	Agudo-fulminante	Crónica - Letal
CSF	Meningitis hemorrágica aséptica	Meningitis crónica
Patología	Leptomeningitis aguda	Encefalitis granulomatosa



AMEBAS DE VIDA LIBRE LEPTOMYXA

Un nuevo agente de meningoencefalitis
en humanos y animales

Visvesvara GS, Martinez J, Schuster FL and col.
J Clin Microb Dec 1990; 28: 2750

AMEBAS DE VIDA LIBRE

Balamuthia mandrillaris

UN NUEVO AGENTE DE MENINGOENCEFALITIS

- Documentado en mandriles
- Quistes mono nucleados con una gran vesicula nuclear y un nucleolo central
- Quistes maduros con una pared conteniendo 3 membranas
- No crece en placa agar
- Crece en cultivo celular
- Crece en ratones inoculo intranasal o peritoneal

Visvesvara J. *Eukaryot Microb* 1993; 40:504

AMEBAS DE VIDA LIBRE

Meningoencefalitis *Balamuthia mandrillaris*

- HOSPITAL CAYETANO HEREDIA 2001

Lima, Peru

38 pacientes: 32 hombres - 6 mujeres

Edad : 5-63 años

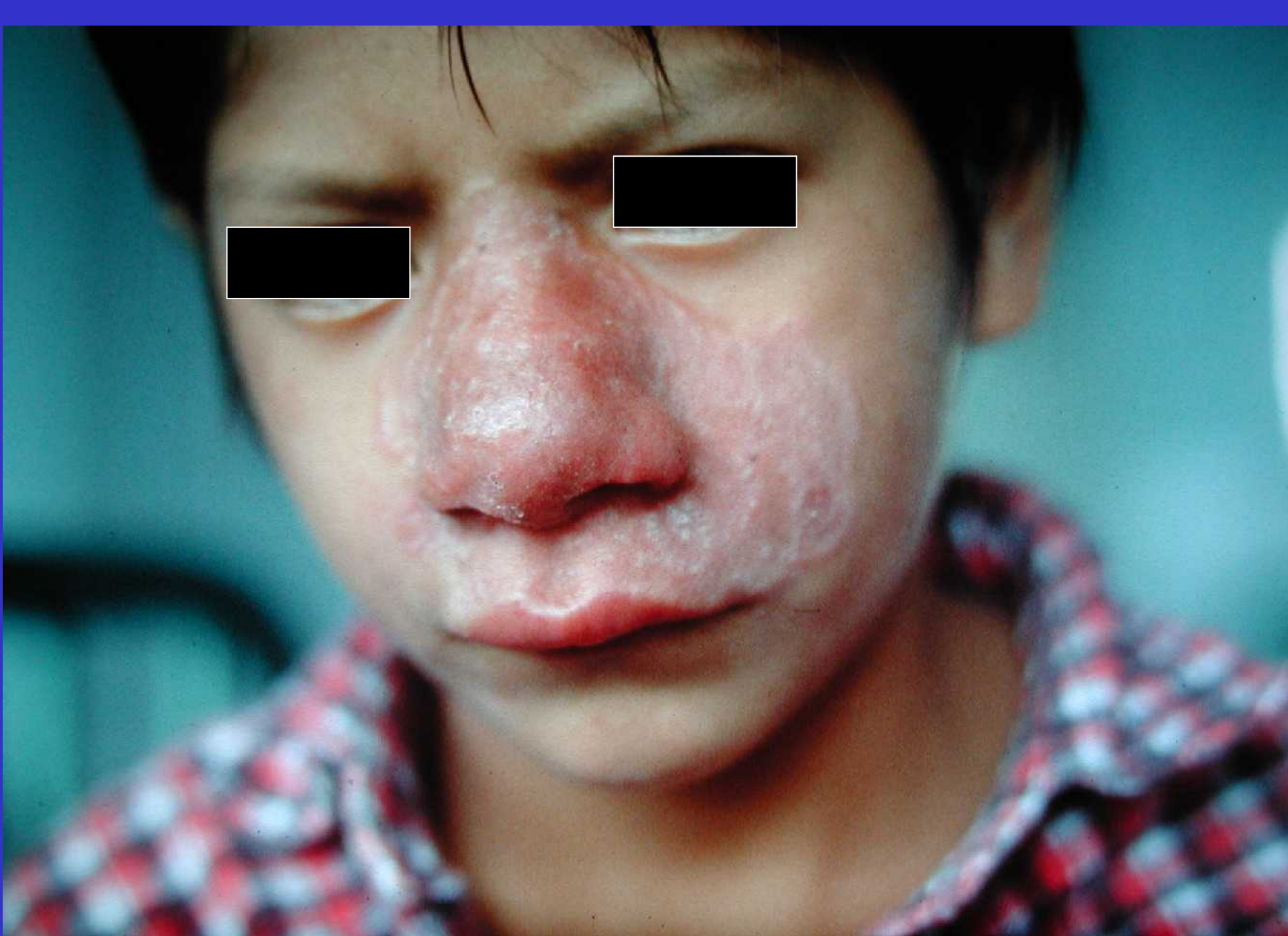
De : Lima 18

Ica 8

Piura 10

Otros 2

Historia de baños ocasionales en rios, acequias o mar



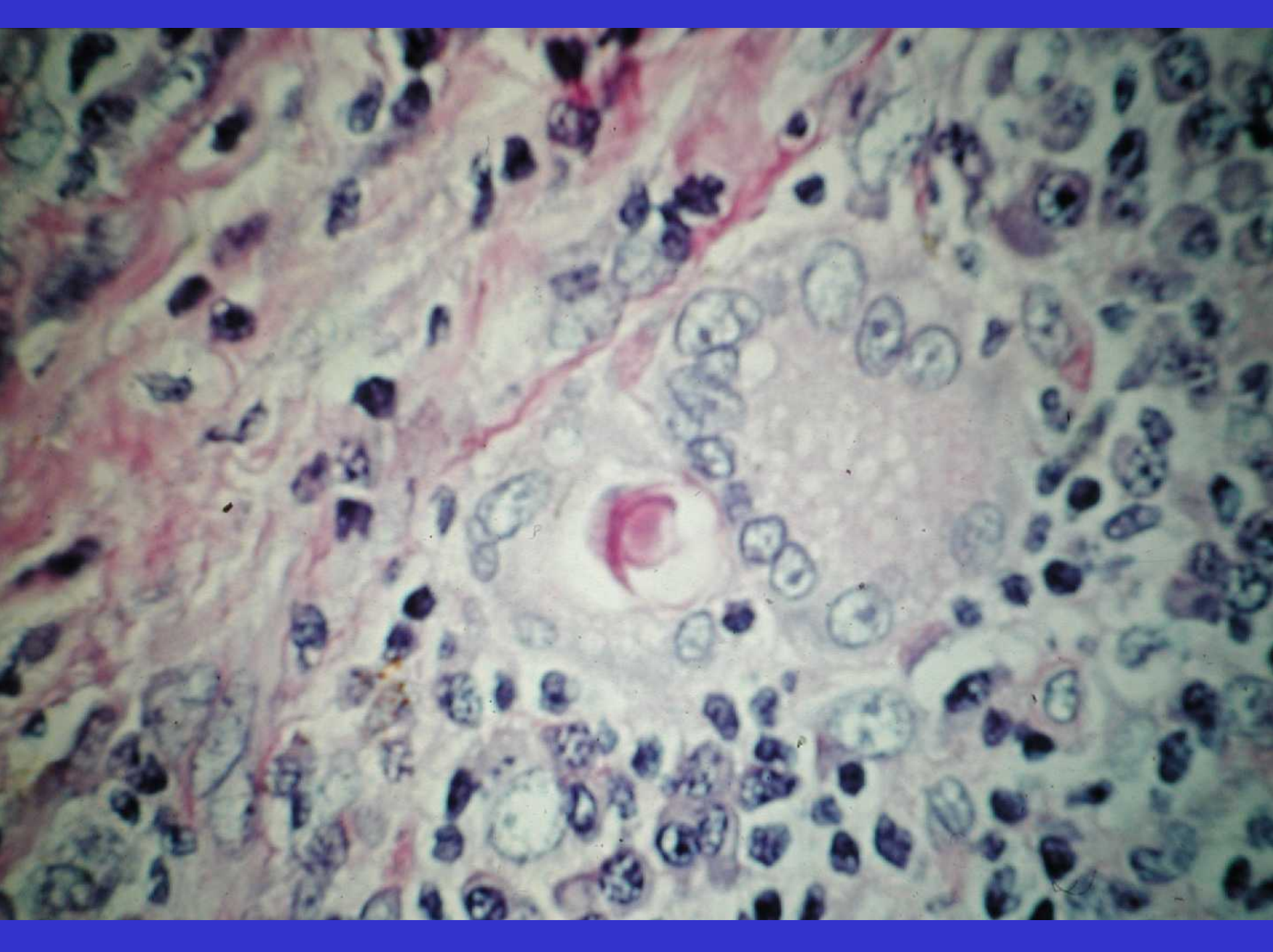


TEJIDO DE PIEL : *Balamuthia mandrillaris*

TIPO DE REACCION INFLAMMATORIA

Granulomatosa	17/21	81%
Granuloma epiteloide	8/21	38%
Granuloma histiocitico-difuso	9/21	43%
No granulomatoso	4/21	19%

- Células gigantes en 18/21(86%) casos
- Margen linfocitico bien definido en solo 1/21 (5%) casos
- Margen linfocitico no definido en 7/21 (33%) casos



Balamuthia mandrillaris

Hospital Cayetano Heredia - 2001

- 36/38 pacientes tenían lesiones cutáneas indoloras
 - 30 placas en la nariz (2 formas mixtas)
 - 6 lesiones ulceradas en otras partes (placa o ulcera)
- 13 pacientes tenían lesiones en cavidad oral (especialmente en el paladar)
- 16 pacientes tenían linfadenopatía cervical
 - 5 biopsias (granulomas con amebas)
- Usualmente los pacientes no presentan fiebre o síntomas generales, la fiebre recién aparece cuando hay invasión del SNC y es de origen “central”
- Todos los diagnósticos fueron hechos en pacientes vivos

AMEBAS DE VIDA LIBRE

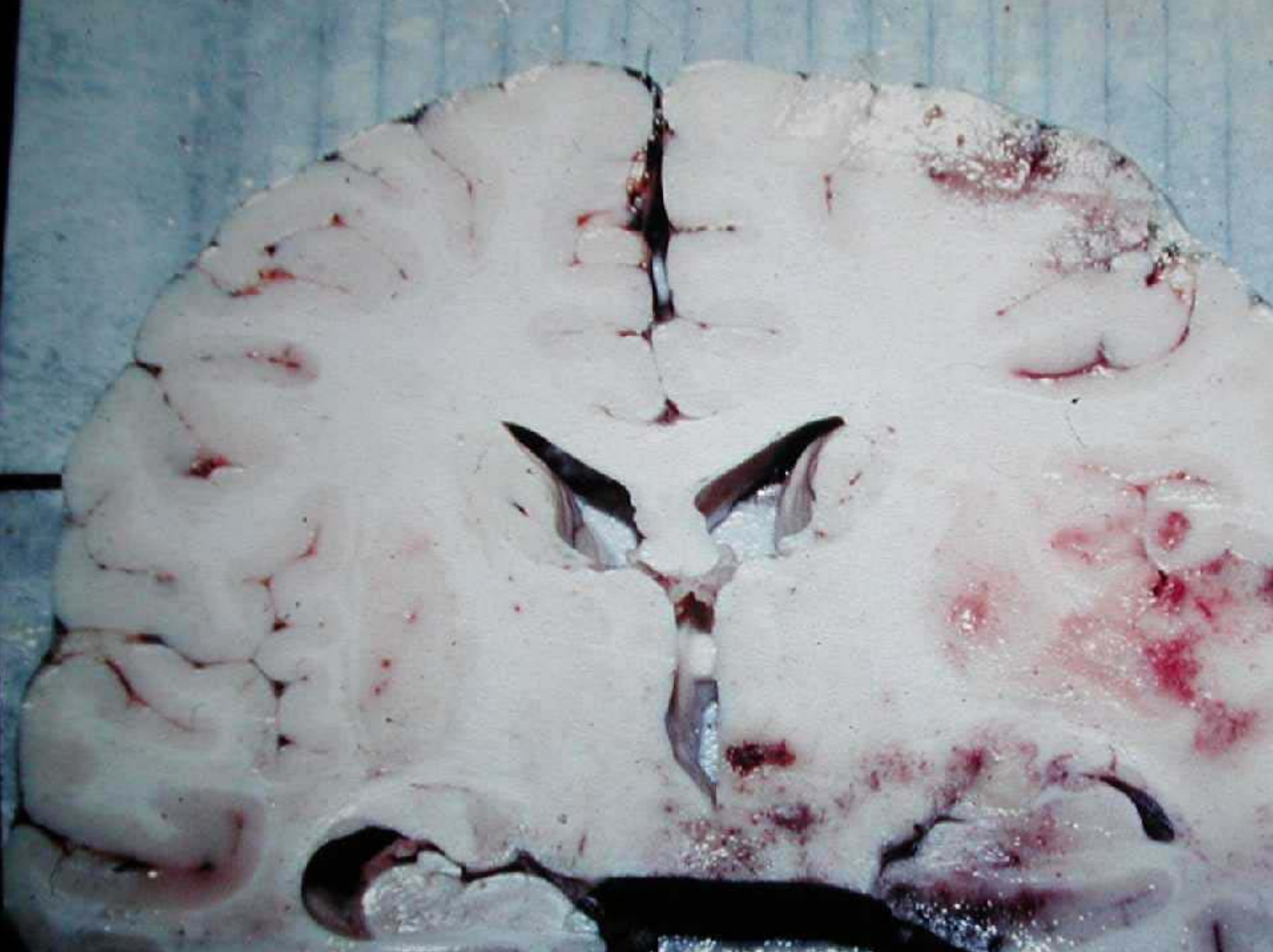
Meningoencefalitis por *Balamuthia mandrillaris* (38 Pacientes)

- Lesión en nariz y/o lesión cutánea crónica (Granulomatosa)
- Curso lento hasta tener lesión neurológica (2-30 meses)
- Curso rápido (2-8 semanas)
Inicio de lesión neurológica - muerte
- Todos los casos neurológicos: fatales
- Remisión de la lesión cutánea con tratamiento adecuado
- El tratamiento no previene lesión neurológica ni la muerte

**AMOEBAS ANGIOTIC LESIONS OF THE
CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN
Balamuthia mandrillaris AMOEBIASIS**

**Sixto Recavarren-Arce, MD., Claudia Velarde, MD.,
Eduardo Gotuzzo, MD., Juan Cabrera, MD.**

Human Pathology Vol. 30, No.3, pp. 269-272, March 1999





INFECCION POR AMEBAS DE VIDA LIBRE (*Balamuthia mandrillaris*) 2006

•Norte América	28
•México	15
•Australia	11
•Tailandia	8
•Venezuela	2
•Chile/Argentina/Brasil	5
•Perú	60

RABIA

CAMBIOS EN VECTORES DE TRANSMISIÓN DE RABIA EN AMERICA LATINA

Epidemias de trascendencia (Murciélagos)

- Entre 1960 y 1992 se notificaron 367 casos de rabia transmitida a humanos por vampiros
- Entre 1992 y 2004 se notificaron 517 casos

Según información de la OMS/OPS

brotes hasta 1990 han sido las siguientes:

1975:	Aguaranas, Perú:	11 casos (indígenas)
1983-84:	Huambisa, Perú:	15 casos (indígenas)
1989:	Madre de Díos, Perú:	24 casos (mineros)
1990:	Amazonas, Perú:	24 casos (indígenas)

CAMBIOS EN VECTORES DE TRANSMISIÓN DE RABIA EN AMERICA LATINA

Epidemias de trascendencia (Murciélagos)

Brotos más recientes

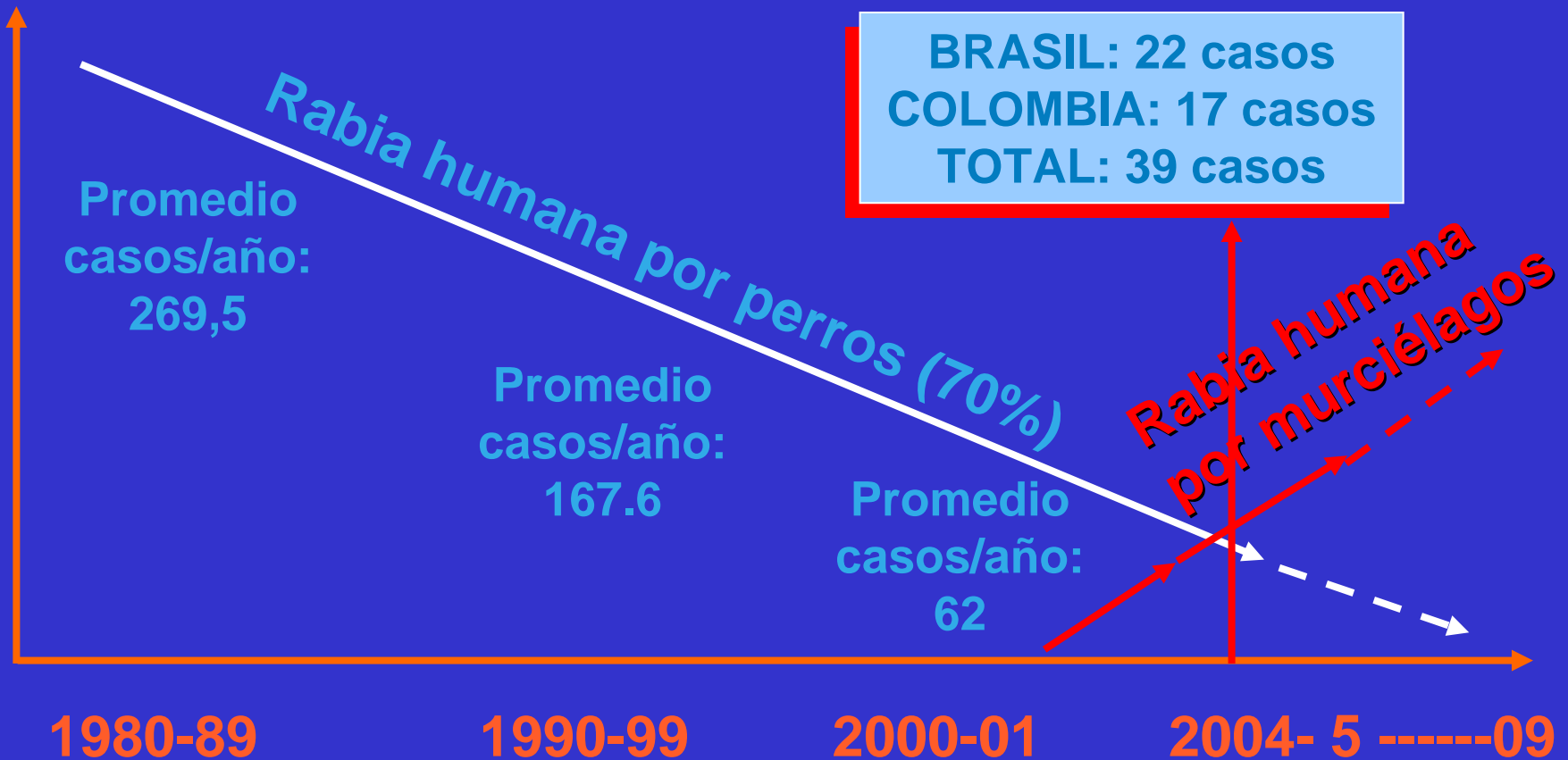
2001:	Costa Rica: ¹	2 casos (zona rural)
2004:	Para, Brasil:	22 casos
2004:	Chocó, Colombia: ²	13 casos (niños indígenas) †
2005:	Chocó, Colombia:	4 casos (indígenas) †

¹ Luego de 31 años de silencio epidemiológico

² Luego de 8 años de silencio epidemiológico

EVOLUCION DE CASOS DE RABIA EN AMERICA LATINA

Origen del vector, 2005



Población de riesgo: 2.470 individuos

Mordidos por vampiros: 224

TPE: 173 (77%)

Manejo inadecuado de toldillos

Escasez de recursos para el control de la epidemia



HTLV-I

EPIDEMIOLOGIA INTERNACIONAL DE HLTV-I

Asia

- Sur de Japón (Okinawa and Kyushu)
Región hiperendémica 10-14%

Melanesia

- Papua Nueva Guinea
- Aborígenes Australianos

Africa

- Costa de Marfil
- Ghana
- Nigeria
- Zaire
- Kenya
- Sudáfrica

EPIDEMIOLOGIA INTERNACIONAL DE HLTV-I

Caribe

Exclusivamente personas de ancestros africanos, no en personas de ancestros caucásicos o indios

América Latina

- Honduras
- República Dominicana
- Panama
- Venezuela
- Colombia (Costa del Pacífico)
- Brazil
- Chile
- Perú
- Argentina (Norte)

VIAS DE TRANSMISION/ FACTORES DE RIESGO

	Perinatal	Sexual	Sangre
	Lactancia	Heterosexual y Homosexual	Consumidores de drogas EV
Vias de Transmisión	Ninguna evidencia de transmisión vertical	Hombre-mujer Mas riesgo	Transfusión de componentes celulares
Prevención	No lactancia	Cambio del comportamiento	Cambio del comportamiento Despistaje

TRANSMISION DE MADRE A HIJO EN PERU

- 66 madres con TSP/HAM con 199 niños
- 17 madres con Strongyloides con 46 children
- 58/245 (23.7%) fueron positivas a HTLV-I

Tiempo de lactancia

<6 meses	2/47	(4.3%)	
6-12 meses	12/63	(19%)	
>12 meses	39/101	(38.6%)	p < 0.01

Nacidos de madres con:

- Strongyloides	32.8%	
- TSP/HAM	19.0%	p < 0.01

HTLV-I EPIDEMIOLOGIA ESTUDIO DE CASO-CONTROL EN MARTINICA

FACTORES DE RIESGO

- Mujeres ($p < 0.05$)
- Transfusión de sangre ($p < 0.001$)
- Bajo nivel socio-económico

Frery N, Chavance M, Valette I, Schaffar L, Neisson-Vernant C, Jouannelle J, Monplaisir N. HTLV-I infection in French West Indies: a case-control study. *Eur J Epidemiol.* 1991;7(2):175-82.

HTLV-I EN TRABAJADORAS SEXUALES (TS) PERU 1992

	CALLAO (n=395)	IQUITOS (n=72)
HTLV-I	25.1%	4.2%
HIV	0	0
FTA-Abs	18.7%	15.3%
HEPATITIS B	66.8%	68.1%

HTLV-I ENTRE TSC EN LIMA, PERU

Prácticas sexuales y prácticas de prostitución

• Tiempo que trabajan como TSC, meses	65.7±58.4	39.8±47.1	0.006
• Promedio de parejas por día	4.8 ±3.7	4.4 ±3.8	0.6
• Sexo anal	14.3	8.3	0.28
• Sexo oral	71.0	65.0	0.48

Gotuzzo E., et al. The Journal of Infectious Diseases 1994;169:754-9

Análisis multivariado de la historia médica sociodemográfica y de factores de comportamiento asociados con evidencia serológica del HTLV-1

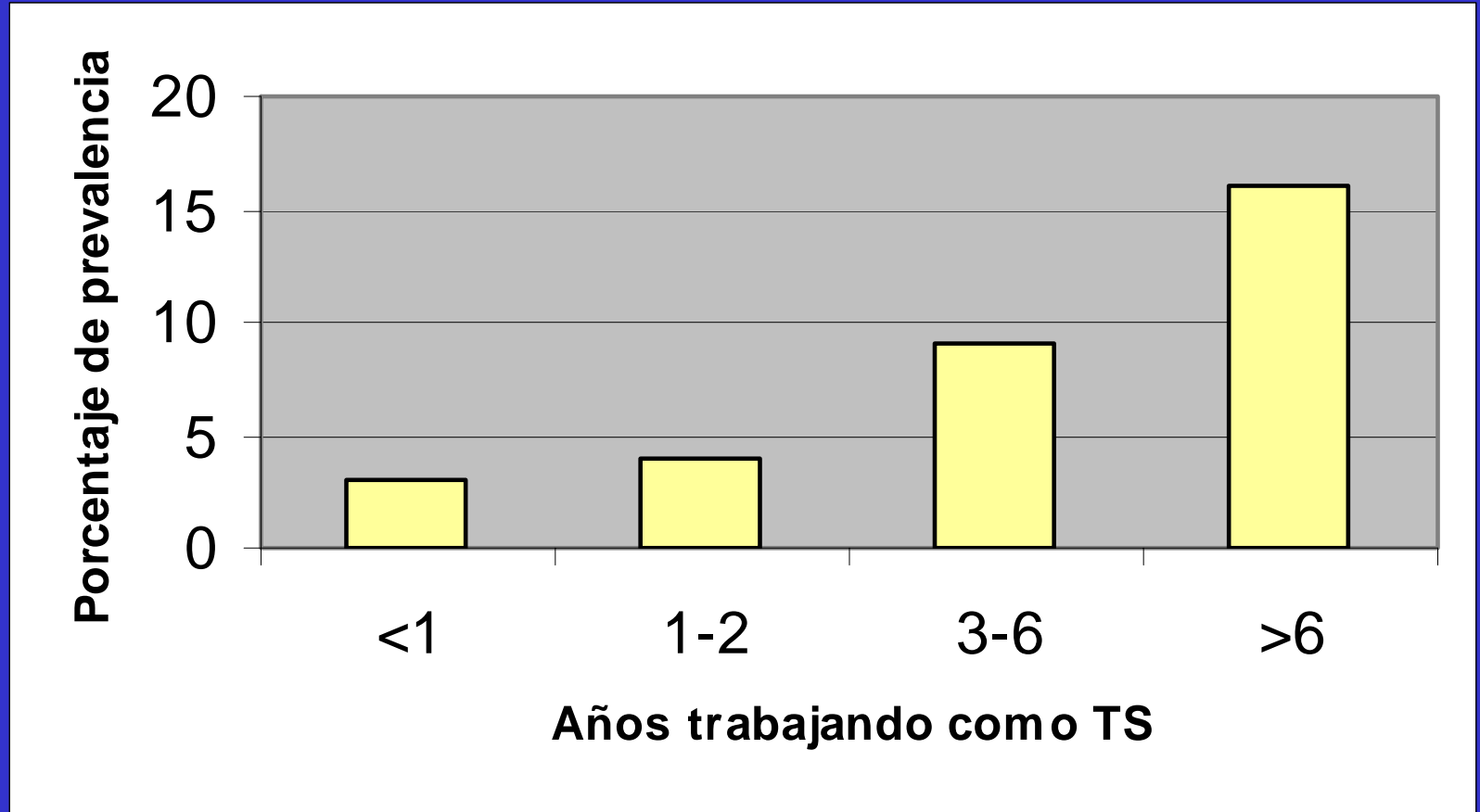
	Odds Ratio	Odds Ratio 95%CI)
• Años trabajando como TS		
<3	1.0	
3-6	2.8	1.8 (0.63-4.93)
>6	5.1	3.4 (1.20-9.64)
• Uso de condón mitad del tiempo por >3 años o por el tiempo completo de la prostitución si es <3 años	0.24	0.34 (0.13-0.89)

Asociación entre evidencia serológica de ETSs y HTLV-I después del ajuste del tiempo de la prostitución y el uso del condón

	Odds Ratio	Odds Ratio Corregido (95% CI)	p. Valor
<i>T. pallidum</i>	1.5	0.8 (0.3-2.2)	0.74
<i>C. trachomatis</i>	4.5	3.8 (1.3-11.3)	0.02
HSV-2	6.3	3.7 (0.5-28.4)	0.21
<i>H. ducreyi</i>	1.9	1.2 (0.5-2.8)	0.67

HTLV-I en trabajadoras sexuales en Lima

Prevalencia de HTLV-I en función del tiempo trabajando como TS



Frecuencia de uso de condón e historia de enfermedades transmitidas sexualmente durante los últimos 5 años, entre trabajadoras sexuales en Lima

Uso del Condón

	Ocasionalmente o nunca n=39	Siempre n=119	OR (CI 95%)	p
Historia de alguna ETS %	41.0%	19.3%	0.34 (0.15-0.75)	<0.01
Úlcera Genital %	25.6%	9.2%	0.29 (0.11-0.76)	<0.01
HTLV-1	10.3%	1.7%	0.15 (0.03-0.86)	<0.05

HTLV-I COMO ENFERMEDAD DE TRANSMISION SEXUAL

RESUMEN

- Se encuentra en grupos de alto riesgo sexual (prostitutas, homosexuales o bisexuales)
- Se ha asociado a:
 - Número de parejas
 - Tiempo de prostitución
 - Otras ETS (*Chlamydia*, sífilis, otras úlceras genitales)
- HTLV-I se aísla en semen y células del cérvix
- Transmisión mas efectiva de hombre a mujer
- Se reduce la transmisión de manera significativa con el uso de condón

HTLV-I EN INMIGRANTES JAPONESES (Nikkei) EN PERU

- Inmigrantes de Japón 13/82 (15.6%)
(Principalmente de Okinawa y Kiushu)
- Primera Generación 10/247(4%)
- Segunda Generación 0/78 (0%)
Mujeres: 6.9% Hombres: 3.2%

(Resultados similares en Brasil, Bolivia y Hawaii)

E. Gotuzzo. Int J of Inf Dis. 1996; 1(2): 75-77.

HLTV-I EN MUJERES SANAS EN PERU (n= 568)

Grupos Etnicos

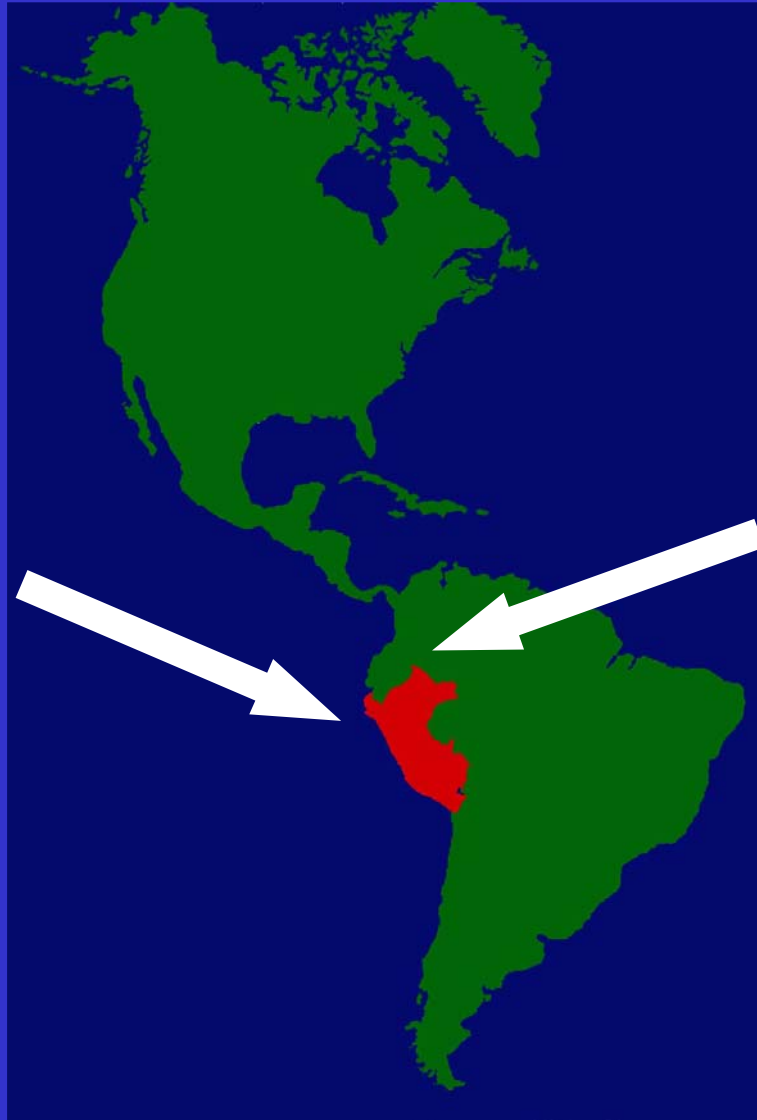
• Africano-Americano	2.6%
• Quechua	2.5%
• Mestizo	2.3%

Edad

• < 30 años	1.5%
• 31-40 años	2.3%
• 41-50 años	3.2%
• > 50 años	4.1%

Origen del HTLV-I en las Americas

Japon: hace
100 años

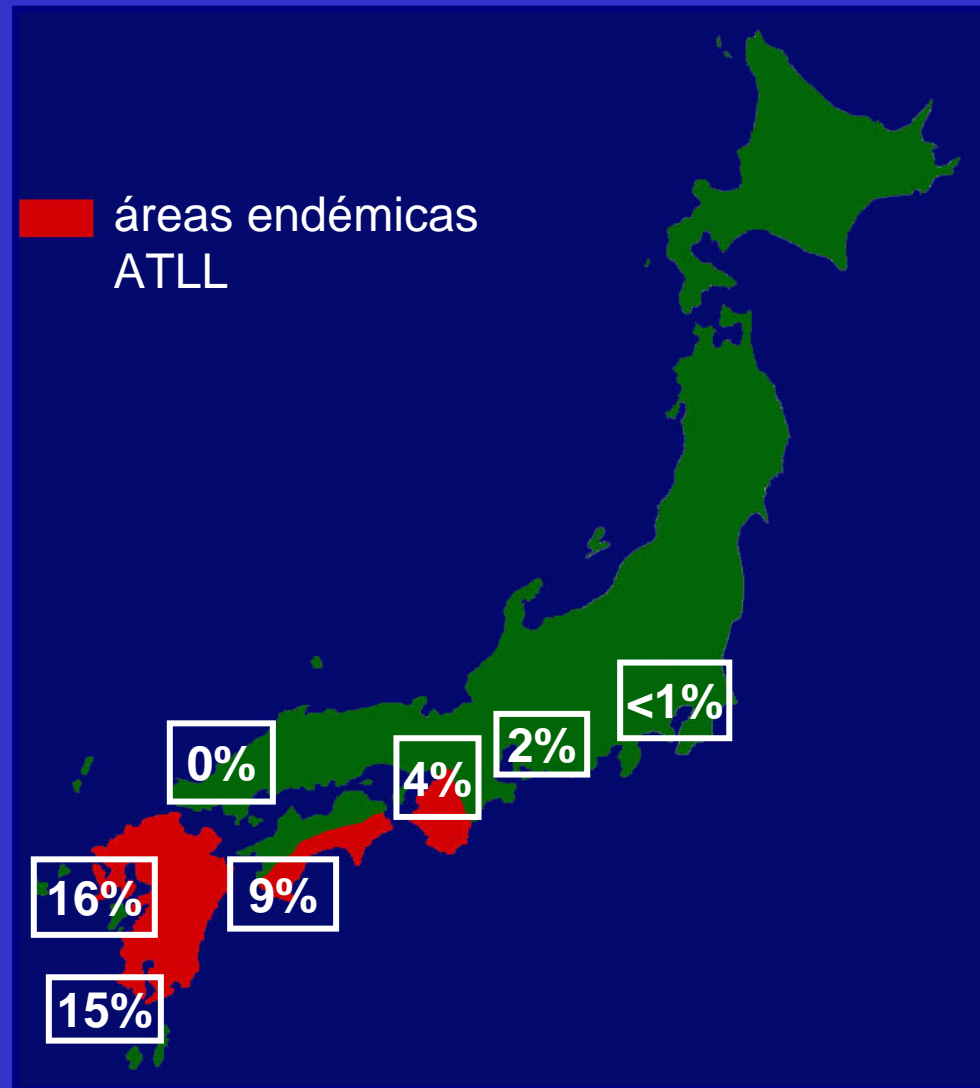


Comercio de
esclavos del Africa
a través de
Cartagena: hace
400 años

Enfermedades asociadas a HTLV-I

1. Neoplasia
 - Leucemia linfoma de células T
2. Inmunosupresión
 - Sarna
 - Estrongiloidiasis
 - Tuberculosis
 - VIH
3. Síndrome Auto-inmunes
 - Paraparesia Espástica Tropical (PET)
 - Síndrome sicca
 - Uveítis
 - Alveolitis

Seroprevalencia de HTLV-I y linfoma/leucemia de células T: Japón



Blattner WA et al. JAMA 1983; 250:1074-80

HTLV-I

- Hasta $\leq 4\%$ de los pacientes desarrollan malignidad alrededor de los 56 años de edad.
- La hipótesis es que adquieren la infección durante el parto.
- No hay casos reportados de malignidad después de transfusión de sangre
- Se desconoce trigger
- Formas
 - Latente ATL
 - Crónica ATL
 - Aguda ATL
(mal pronóstico <11 meses)
 - Linfoma cutáneo

PARAPARESIA ESPASTICA TROPICAL (PET)

CARACTERISTICAS CLINICAS

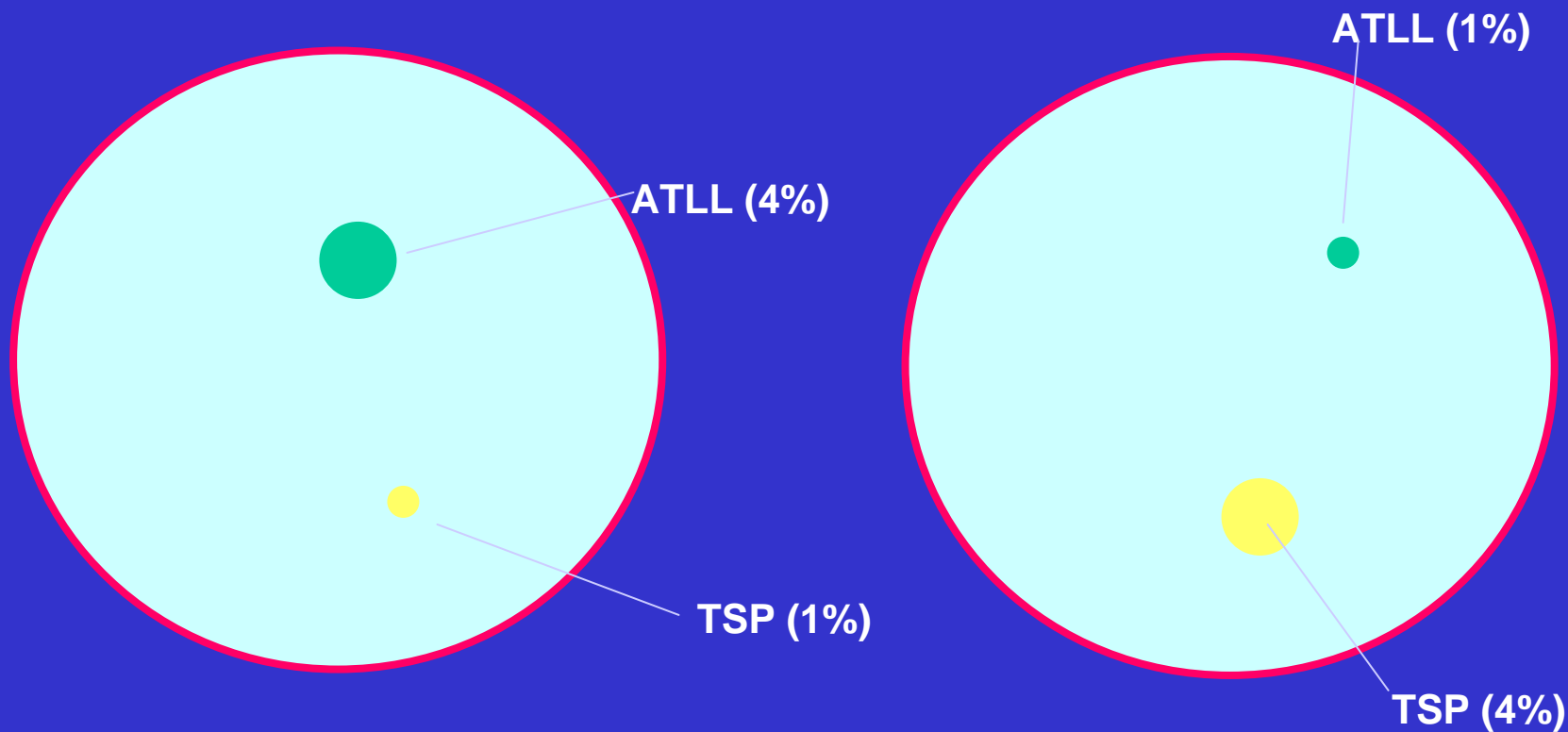
- Síndrome Piramidal
 - Parálisis espástica progresiva
 - Trastorno del esfínter
 - Pérdida leve de la sensibilidad
- Progresión lenta sin remisión
- Anormalidades ocasionales de los linfocitos

EVOLUCION DE LESION NEUROLOGICA EN PET DOS PATRONES DIFERENTES

- Lento y progresivo 80%
Usan bastón o caminan sin
necesidad de ayuda después de 2
años de aparecidos los síntomas
- Rápida 20%
En 2 años los pacientes usan
bastones o sillas de ruedas



Riesgo durante la vida de desarrollar una enfermedad con seropositividad



IMPACTO DE HTLV-I EN EL PRONOSTICO DE INFECCION VIH/SIDA

Mortalidad	38/60 (63.3%)	VIH
	12/15 (80%)	VIH/HTLV-I

Tiempo de Supervivencia

(n=50 pacientes murieron con SIDA)

VIH	10.07 + 4.4 meses
VIH / HTLV-I	5.02 + 3.27 meses

p<0.001

E Gotuzzo. Arch Int Med 1992; 152: 1429.

HLTV-I EN PACIENTES CON ESTRONGILOIDIASIS

Pacientes	Seropositividad a HTLV-I
a. Auto-infestación <i>Strongyloides</i>	18/21 (85.7%)
b. Control: Saludable asintomático (Según edad y sexo)	1/21 (4.7%)
c. Infección Intestinal por <i>strongyloides</i>	6/62 (9.7%)

a vs b= $p < 0.001$
a vs c= $p < .001$
b vs c= $p > 0.05$ (NS)

HTLV-I COMO FACTOR DE RIESGO POR FALLA EN EL TRATAMIENTO EN ESTRONGILOIDES INTESTINAL

< 10 años	2/5	0/1	2/6
10-29 años	6/7	3/6	9/13
30-49 años	8/8	5/7	13/15
>50 años	3/5	8/8	11/13
	19/25 (76%)	16/22 (72.7%)	35/47(74.5%)

Terashima A et al. IJID 2002; 6(1):28-30

ESTRONGILOIDES Y HTLV-I

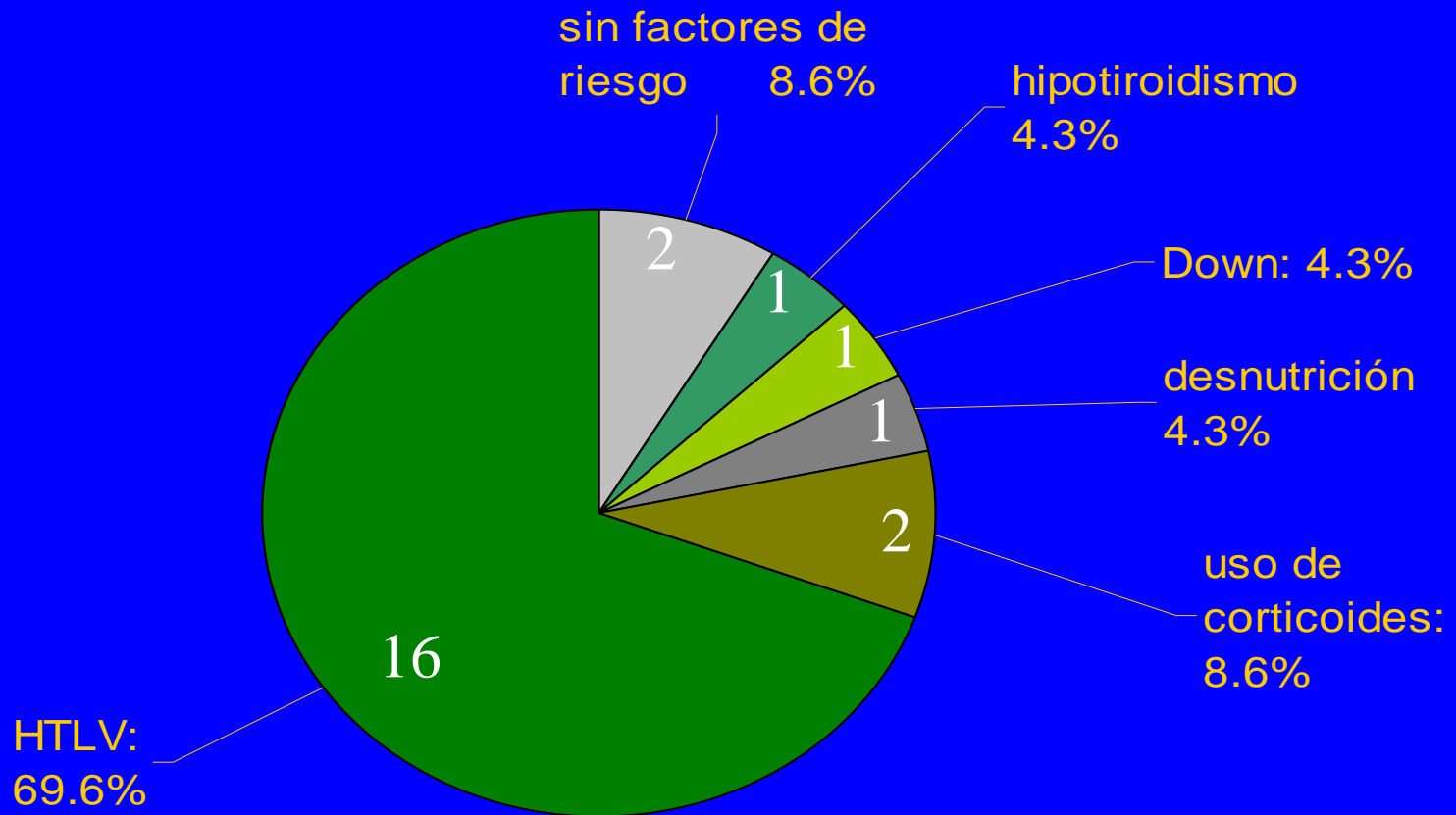
- La estromgiloidiasis puede reducir el tiempo de la incubación de ATLL
- Algunos autores mencionan que *St. st* podría ser un cofactor desencadenante para ATLL
[carga proviral HTLV-I] fue mas elevada mas de 5 veces en los portadores de HTLV-I con *St.st* que en individuos sin *St.st* ($p < 0.009$)







Sarna noruega (n=23 pacientes)



Dermatitis crónica infecciosa

- Aparece tempranamente en la niñez.
- Frecuente en niños pero no en adultos.
- Características, infecciones crónicas de piel.
(cabeza, orejas, cuello, axilas)
- *S. aureus*, staphylococcus aislados
- Mejora con tratamiento de antibióticos.
- Es muy común en América Latina y el Caribe.



HTLV-I y TUBERCULOSIS

Prevalencia de HTLV-I entre pacientes hospitalizados con tuberculosis:

- Bahia, Brazil: 10.8%
(background seroprevalencia: 2.0%)
- Lima, Peru: 7.3%
(background seroprevalencia: 3.8%)

Pedral-Sampaio D et al. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 1997;1:31-35
Henríquez C et al. 4th World Congress on Tuberculosis, Washington, 2002

HTLV-I y TUBERCULOSIS; LIMA, PERU

Factores independientemente asociados con muerte de pacientes hospitalizados con TBC:

- HTLV-I adjusted OR: 9.4 [2.2-40.6]
- Meningitis TBC adjusted OR: 3.8 [1.3-11.5]

HTLV-I y TUBERCULOSIS (PERU)

Historia de TBC entre casos índices con HTLV-I-positivo y sus familiares

	Pacientes	Familiares	Familiares
HTLV-I	Positivo	positivo	negativo
Número	638	397	847
Historia de TBC	89 (13.9%)	45 (11.3%)	36 (4.3%)

P<0.0001

Conclusiones

1. HTLV-I es endémico en algunos países de América Latina.
2. En áreas endémicas, la lactancia es un factor importante, sin embargo, es una frecuente ETS en estas áreas.
3. Algunos indígenas americanos, principalmente de origen quechua, son comúnmente afectados.
4. PET en asociación a HTLV-I es una condición común.
5. LTA en asociación a HTLV-I es común en leucemia linfoma Non-Hodgkin en adultos

Conclusiones (Cont)

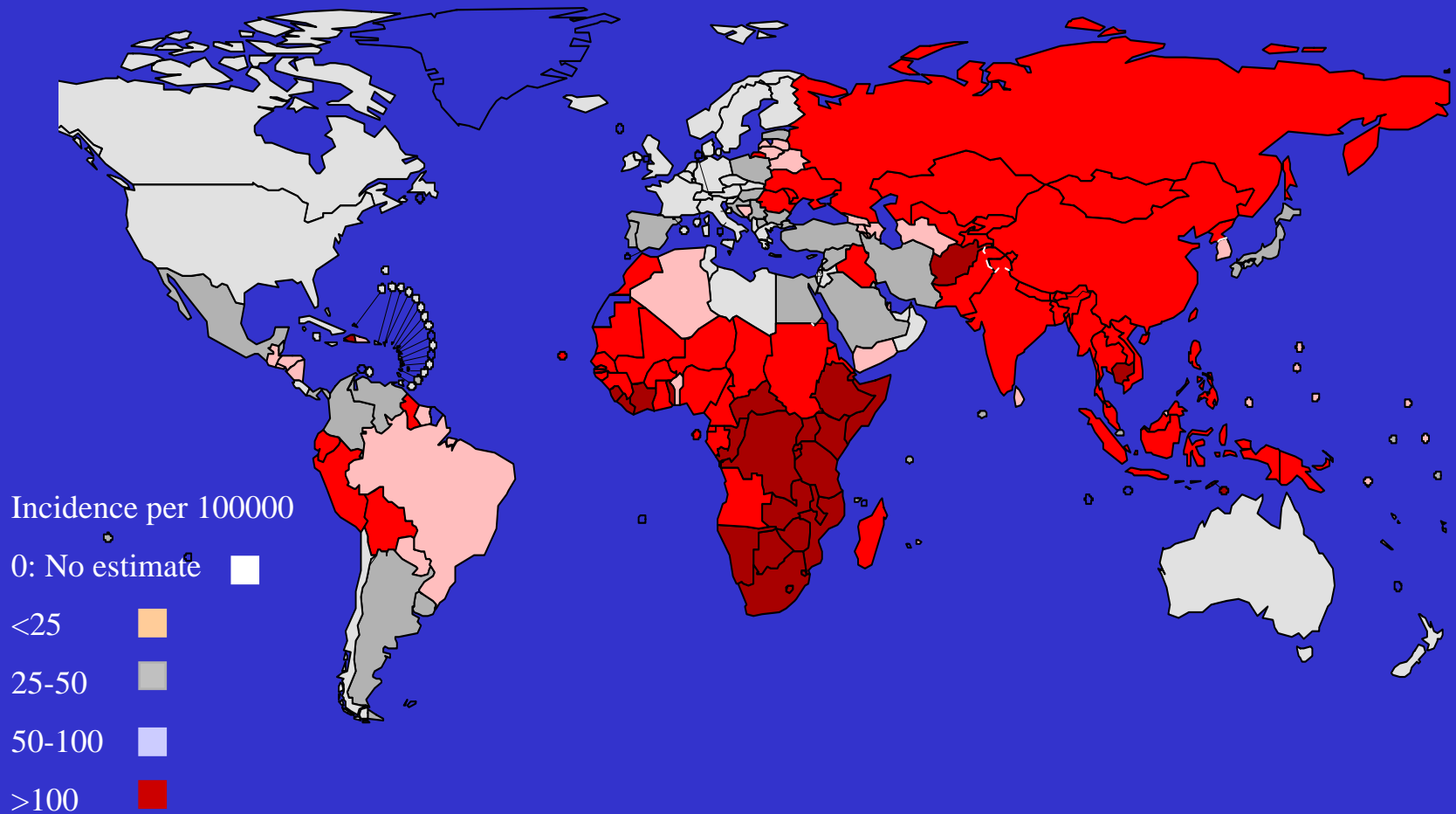
6. Algunos cuadros inusuales como *Strongyloides*, Sarna Noruega y una alta mortalidad con TBC han sido asociados a HTLV-I en la región
7. Se recomienda hacer descarte de HTLV-I en donantes de sangre
9. Cuando se detecta un caso de HTLV-I, es necesario examinar a la familia
10. HTLV-I es una Enfermedad Emergente en América Latina con cuadros clínicos complejos

TBC-MDR

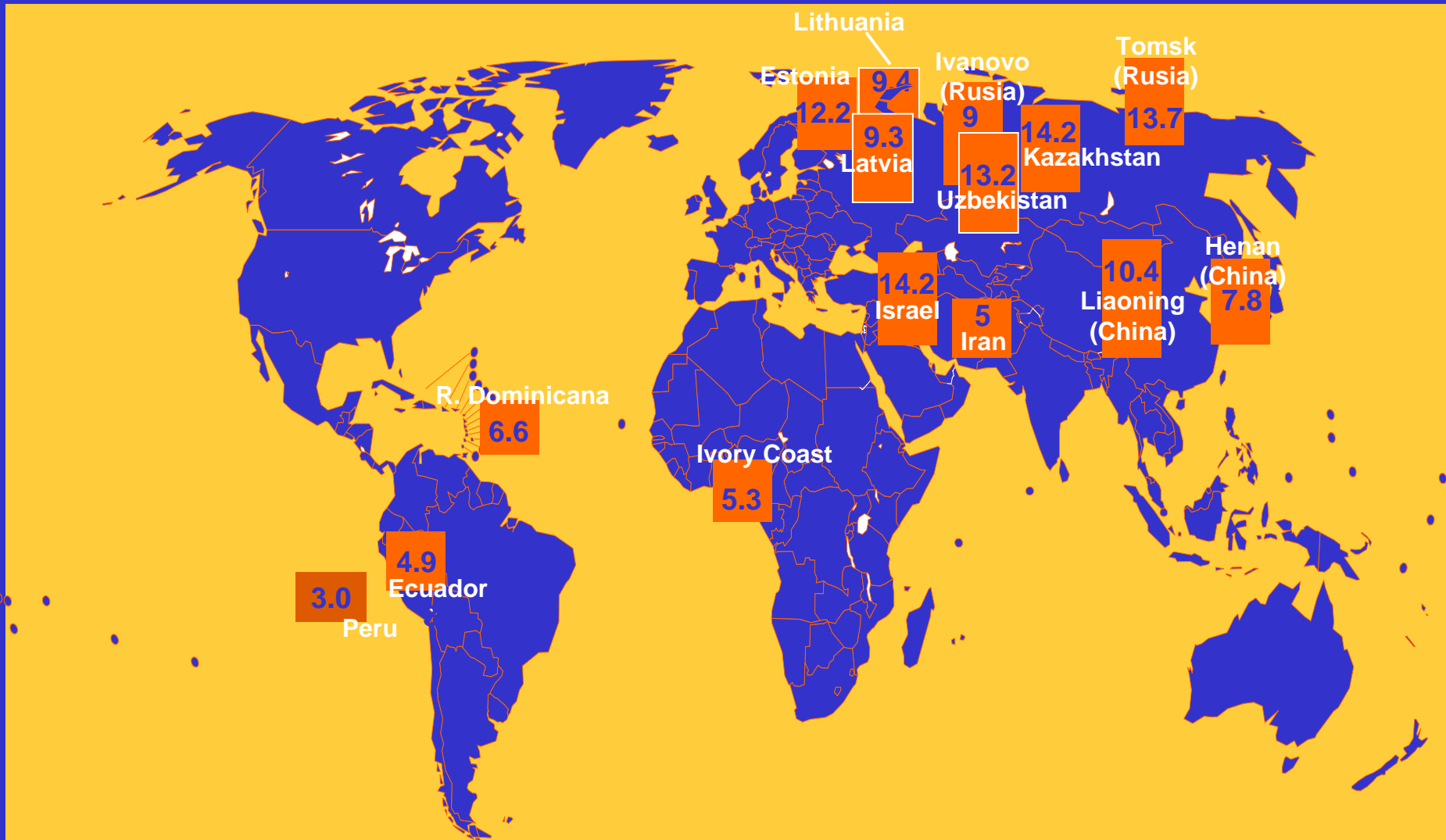
La magnitud de la tuberculosis, 2005

- 9 millones de nuevos casos de TBC
- 80% de estos casos viven en el Africa del Sub Sahara y Asia
- 1.6 billones de US\$ en los 22 paises de alta endemia
- 741,000 adultos con VIH
- 1.7 millones murieron con TBC
- 248,000 murieron por con infección VIH TBC
- TBC MDR en 63 de 72 paises estudiados en 1994-1999; promedio mundial : 2-4%

Tasas estimadas de incidencias de TBC, 2004



TBC-MDR en casos nuevos: 1994-2003



CONO NORTE DE LIMA Y LA TBC

Representa :

- 7.6% de la poblacion Peruana
- 18% de pacientes con TB BK+
- 38% de TB MDR de casos del pais. Con tasa >20 x 100,000 con TB-MDR

TBC-MDR

Factores de riesgo

- Historia de tratamiento previo anti TBC
- Contacto directo con paciente TBC MDR (familiar)
- Personas de areas de alta prevalencia de TBC MDR
- VIH +
- Diabetes mellitus?
- Personal de Salud
- Cultivo BK positivo o persistente despues de recibir una terapia anti TB por 2 meses

Personal de Salud con TBC MDR

Perú, 2003 - 2007¹



TBC RESISTENTE EN RELACION AL VIH/SIDA

	Primaria	VIH (-)	VIH (+)	Secundaria	VIH (-)	VIH (+)
Argentina	4.6%	0.8%	29.6%	22.2%	19%	48%
Chile	2.5%		11.9%			
Mexico	2.0%			20.0%		
Brazil	0.8%			5.7%		
Perú	2.5%	2.0%	10-15%	20%	15%	40%

TB-MDR en pacientes infectados con VIH Lima-Peru

- 36/81 (43%) VIH (+)
- 38/996 (3.9% VIH (-)

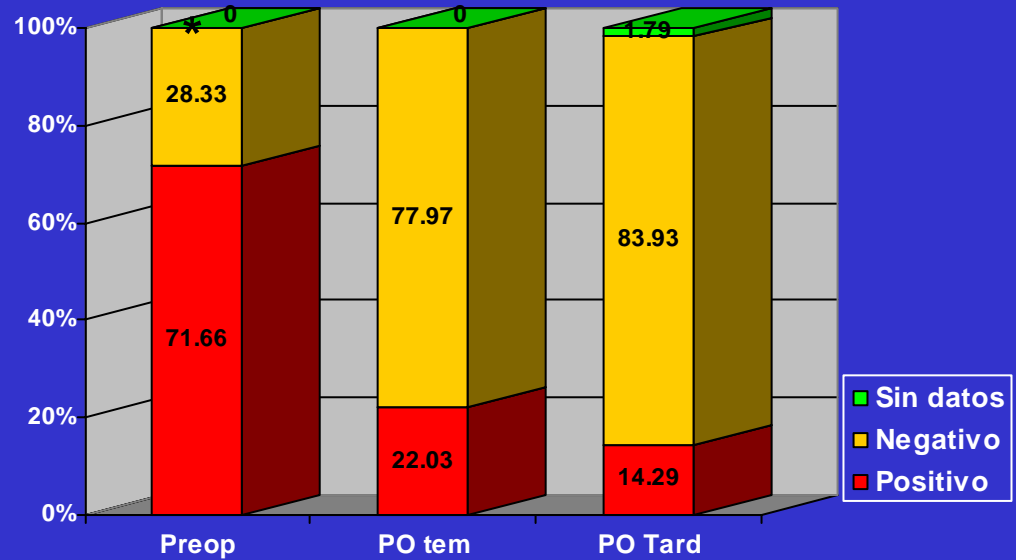
La TBC difiere del VIH por que tiene exposiciòn mas frecuente a servicios clinicos y terapia previa mas frecuente o profilaxis.

TBC MDR

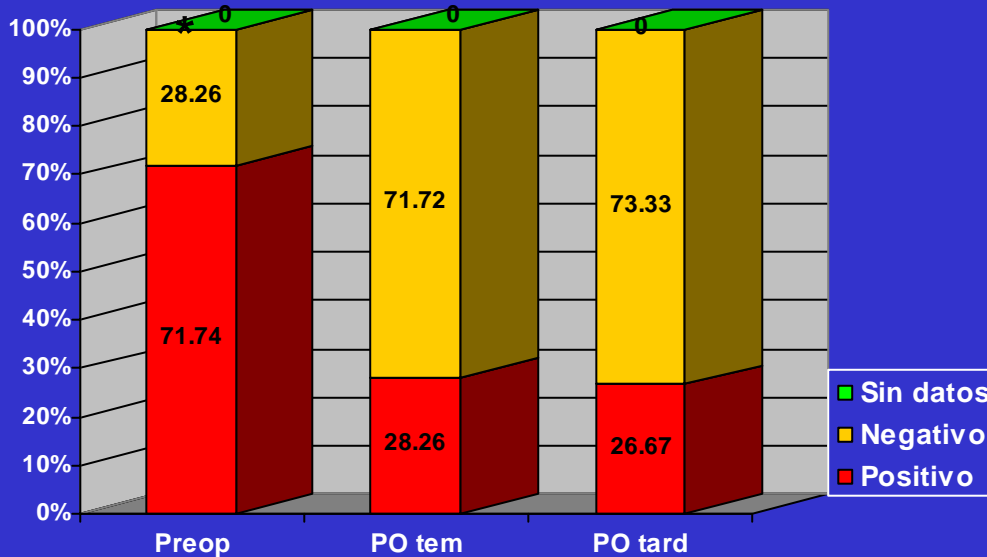
- Tratamiento con 5- 6 drogas. Inyectable por 6 meses minimo
- Terapia diaria durante 18 -24 meses
- Pobre adherencia
- Costo:
 - ☞ Profilaxis < 5 US Dollars
 - ☞ Tratamiento TBC-S 150-200 US Dollars
 - ☞ Tratamiento TBC-MDR 4,000 US Dollars
- Tasa alta de efectos colaterales
- Contactos familiares: Todavía no es evaluado la profilaxis
CDC recomienda Pyz mas fluoroquinolonas por 9-12 meses

CONVERSION BACTERIOLOGICA POST CIRUGIA

UNILATERAL



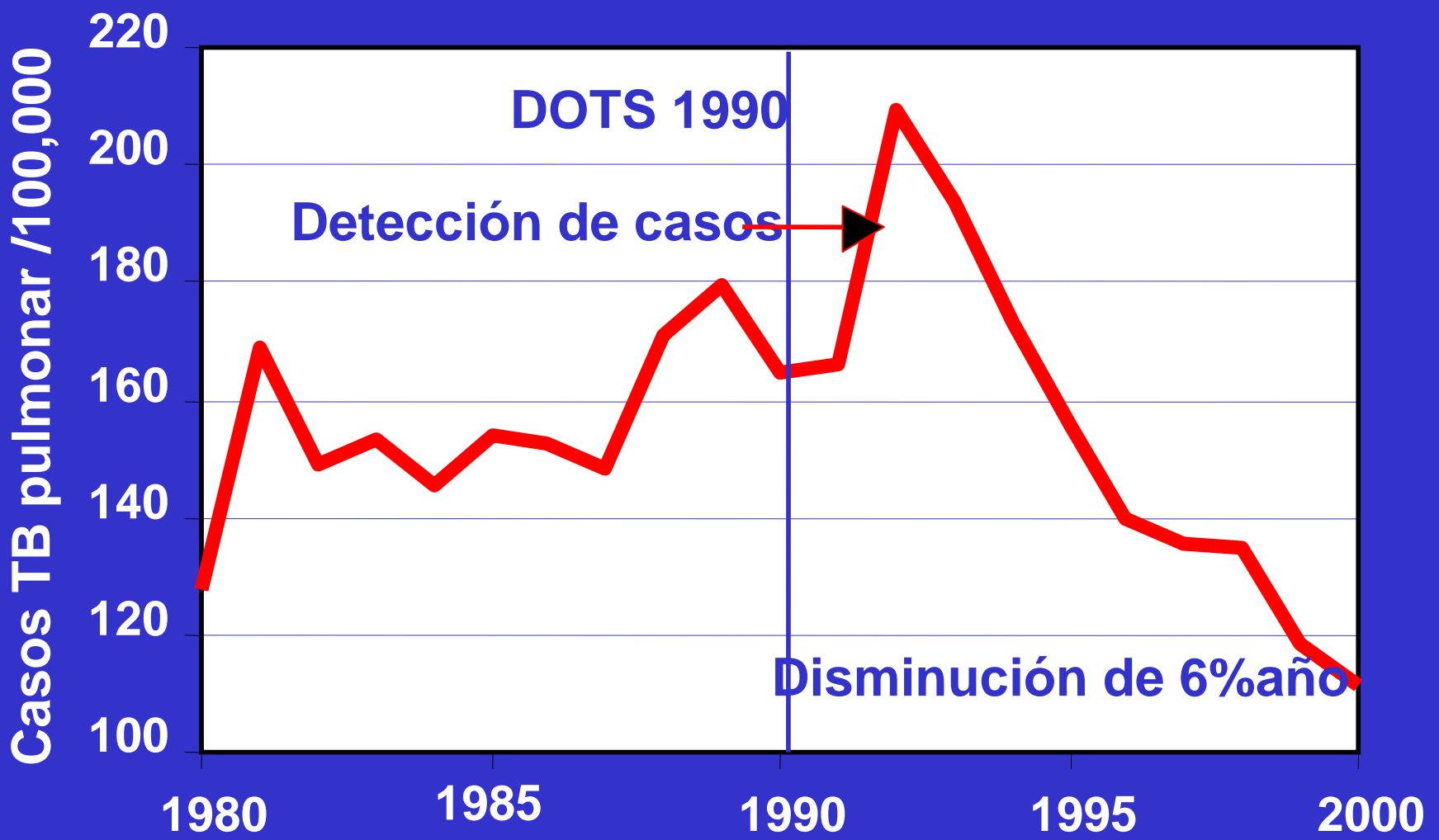
BILATERAL



MORTALIDAD
4.7 %

DOTS disminuye la incidencia de TB

La experiencia peruana



TB- MDR

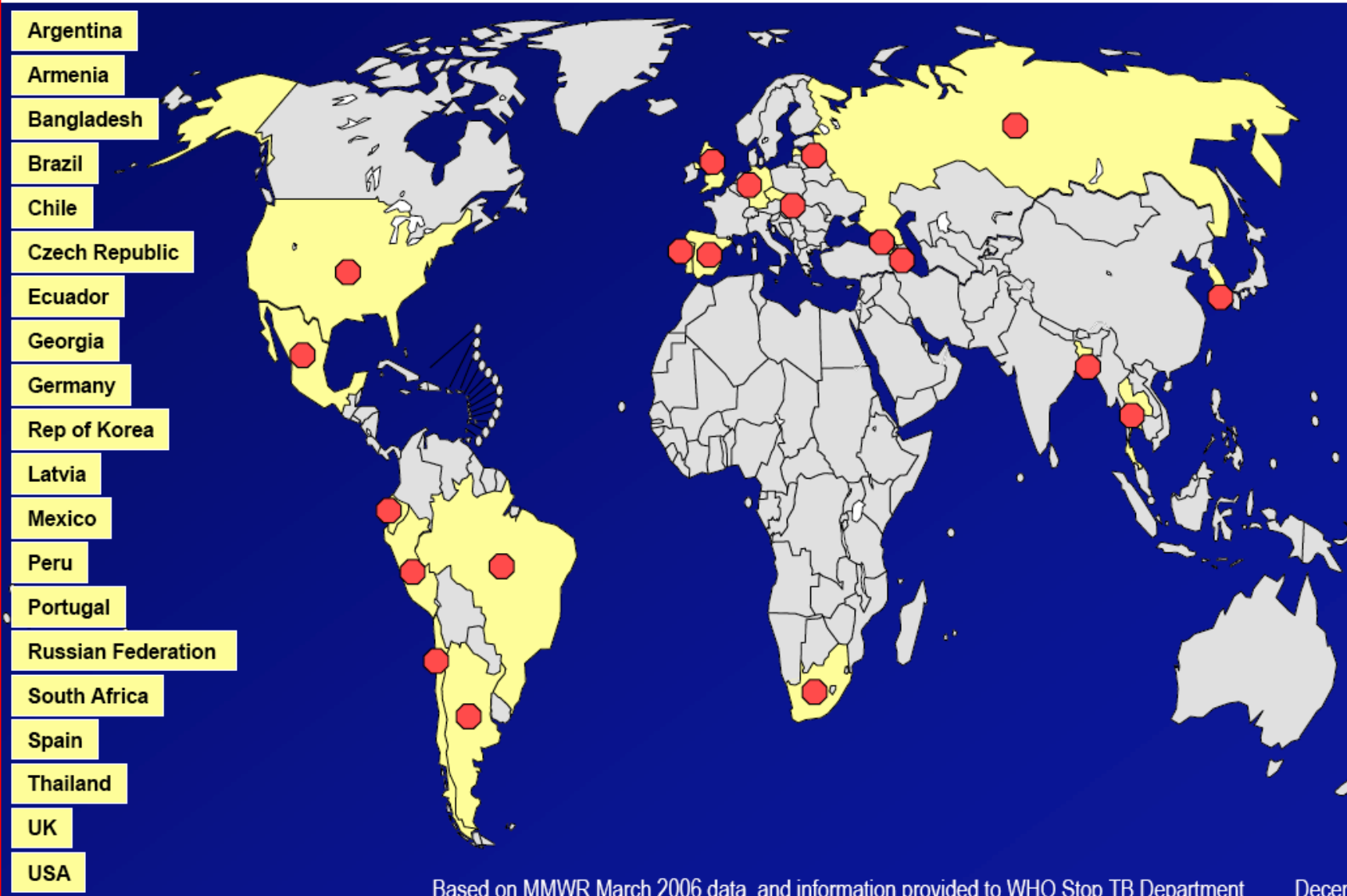
Por què dos de los mejores
Programas Nacionales
DOT's tales como Vietnam
y Perù tienen un problema
creciente en TB-MDR?

TBC-XDR

- Nueva definición de WHO en octubre 2006
 - M. tuberculosis resistente a:
 - INH y RIF (=TBC-MDR)
Mas
 - Cualquier quinolona
Mas
 - Cualquier **otro** de los 3 inyectables de drogas de 2^a. línea

Countries with XDR-TB

Confirmed cases to date



Based on MMWR March 2006 data, and information provided to WHO Stop TB Department.

Decen