



Malaria

Epidemiología, Profilaxis, Patogenia y Diagnóstico

Dr. Gerardo A. Mirkin

Profesor Regular Adjunto

Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología

Facultad de Medicina – Universidad de Buenos Aires

Objetivos

- Interpretar las causas de la amplia distribución mundial de la malaria.
- Razonar las medidas profilácticas posibles a partir del conocimiento del ciclo biológico del parásito y sus formas de transmisión.
- Interpretar la patología que se desarrolla durante el curso de la infección en función de los mecanismos patogénicos.
- Reconocer las distintas alternativas diagnósticas, sus alcances y limitaciones.
- Reconocer la malaria como un problema de salud de magnitud mundial.

Contenidos

- Distribución mundial de las especies de *Plasmodium* y sus vectores.
- Métodos de profilaxis ambiental e individual.
- Desarrollo de anemia y complicaciones de la malaria.
- Métodos de diagnóstico de rutina y métodos rápidos.
- Situación de la malaria en América y el resto del mundo.

Agente causal

- Rama Apicomplexa
- Subclase Coccidiida
- Orden Haemosporida
- Familia Plasmodidae
- Género *Plasmodium*
- Especies: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*

Aspectos epidemiológicos

- La mitad de la población mundial vive en riesgo de adquirir la enfermedad.
 - Entre 300 y 500 millones de personas se enferman de malaria cada año.
 - Mata aproximadamente 3 millones de personas cada año.
 - Cada minuto 3 a 5 niños (~1,5-2,6 millones/año) mueren de malaria.
 - Principal causa de muerte de niños menores de 5 años en Africa subsahariana.
-
- Especies humanas: *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* y *P. malariae*.
 - Distribución geográfica asociada a la de sus vectores biológicos (mosquitos *Anopheles spp.*)
 - Factores ambientales: Altura y régimen pluvial.

Grupos en riesgo

- Niños pequeños en áreas de transmisión estable sin inmunidad protectora contra las formas severas de la enfermedad.
- Gestantes no inmunes.
- Gestantes semi-inmunes en áreas de alta transmisión (1ra y 2da gestación).
- Gestantes semi-inmunes y HIV+ en áreas de transmisión estable.
- Gestantes con infección placentaria (aumento del riesgo de transmisión de HIV).
- Individuos con HIV/SIDA.
- Viajeros de áreas no endémicas (malaria del viajero):
- Inmigrantes que visitan su país de origen con transmisión estable.

¿Qué aspectos en común tienen estos casos?

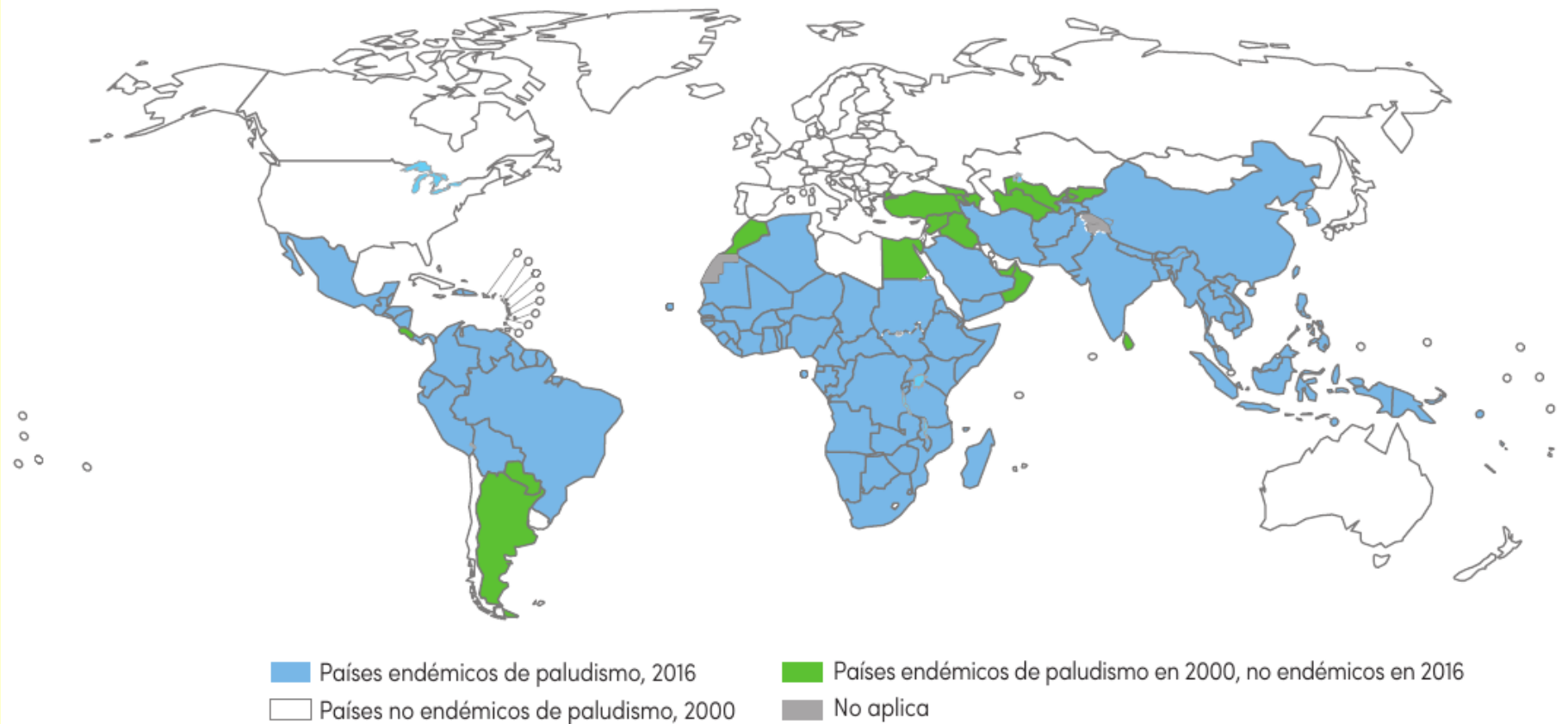
Grupos en riesgo

- Los niños pequeños de zonas con transmisión estable que todavía no han desarrollado inmunidad protectora frente a las formas más graves de la enfermedad. Los niños pequeños son el grupo que más contribuye a la mortalidad mundial por paludismo.
- Las embarazadas no inmunes. El paludismo produce tasas elevadas de aborto (hasta un 60% en el caso de la infección por *P. falciparum*) y tasas de mortalidad materna del 10% al 50%.
- Las embarazadas semiinmunes de zonas con alta transmisión. El paludismo puede producir abortos y bajo peso al nacer, especialmente durante los dos primeros embarazos. Se calcula que anualmente mueren 200 000 lactantes a consecuencia del paludismo adquirido durante el embarazo.
- Las embarazadas semiinmunes infectadas por el VIH de zonas con transmisión estable corren mayor riesgo de sufrir el paludismo en todos sus embarazos. Las mujeres con infección palúdica placentaria también corren mayor riesgo de transmitir la infección a sus hijos recién nacidos.
- Los pacientes con VIH/SIDA. La inmunidad celular y humoral son deficientes debido a la depleción de linfocitos T CD4.
- Los viajeros internacionales procedentes de zonas no endémicas corren mayor riesgo de sufrir el paludismo y sus consecuencias, pues carecen de inmunidad.
- Los emigrantes de zonas endémicas y sus hijos residentes en zonas no endémicas también corren mayor riesgo cuando vuelven de visita a sus países, debido a la inexistencia o atenuación de la inmunidad.

Aspectos epidemiológicos

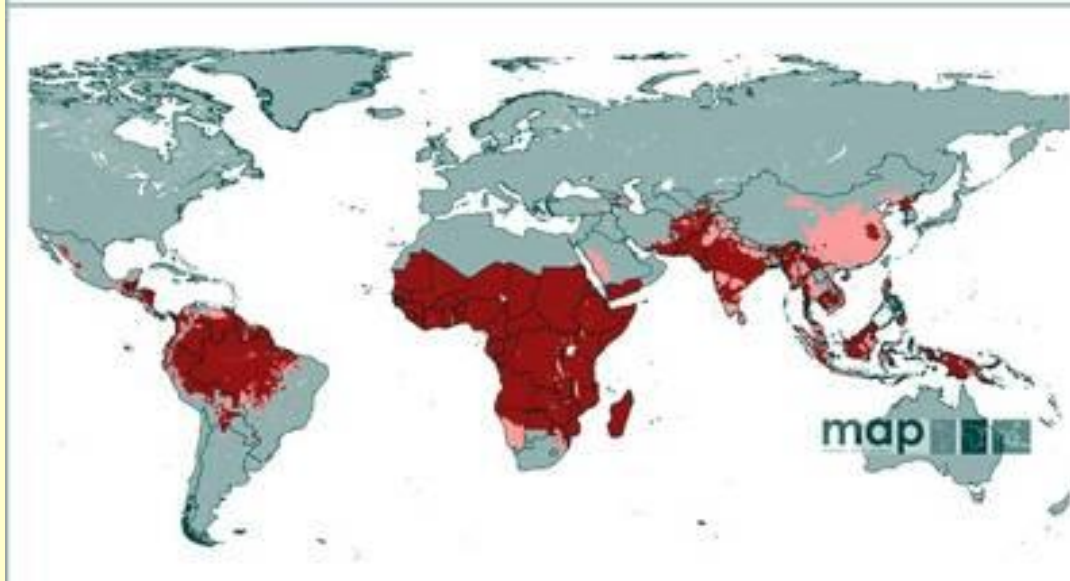
Áreas endémicas

Países endémicos de paludismo en 2000 y 2016



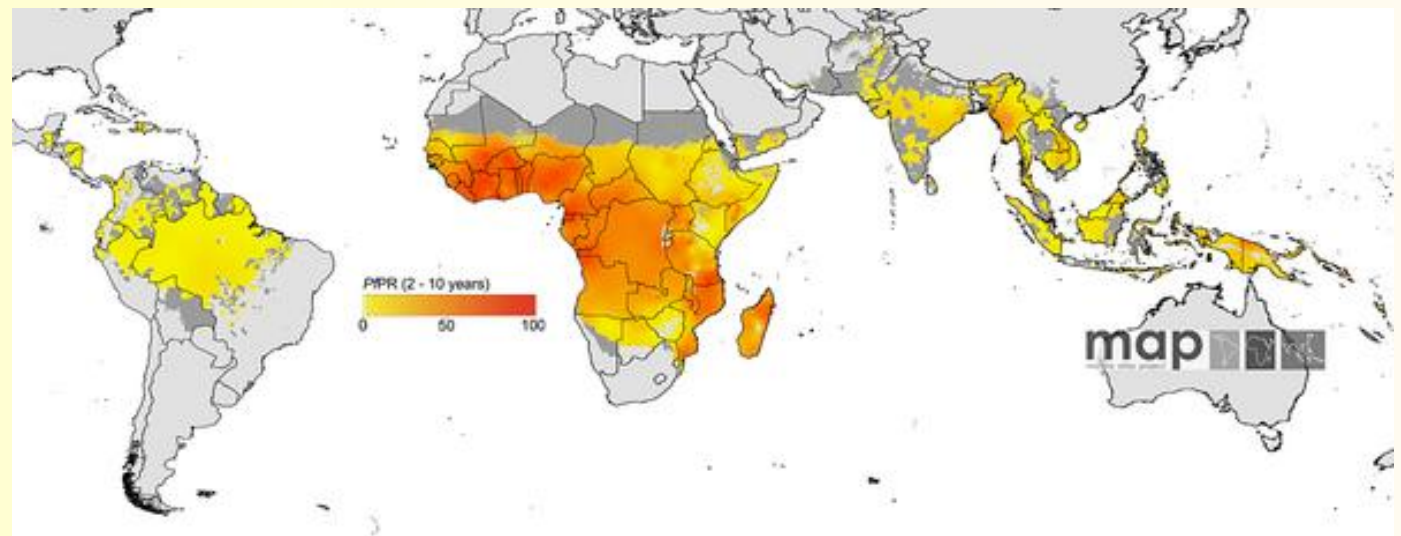
Aspectos epidemiológicos

Distribución mundial de especies de *Plasmodium*



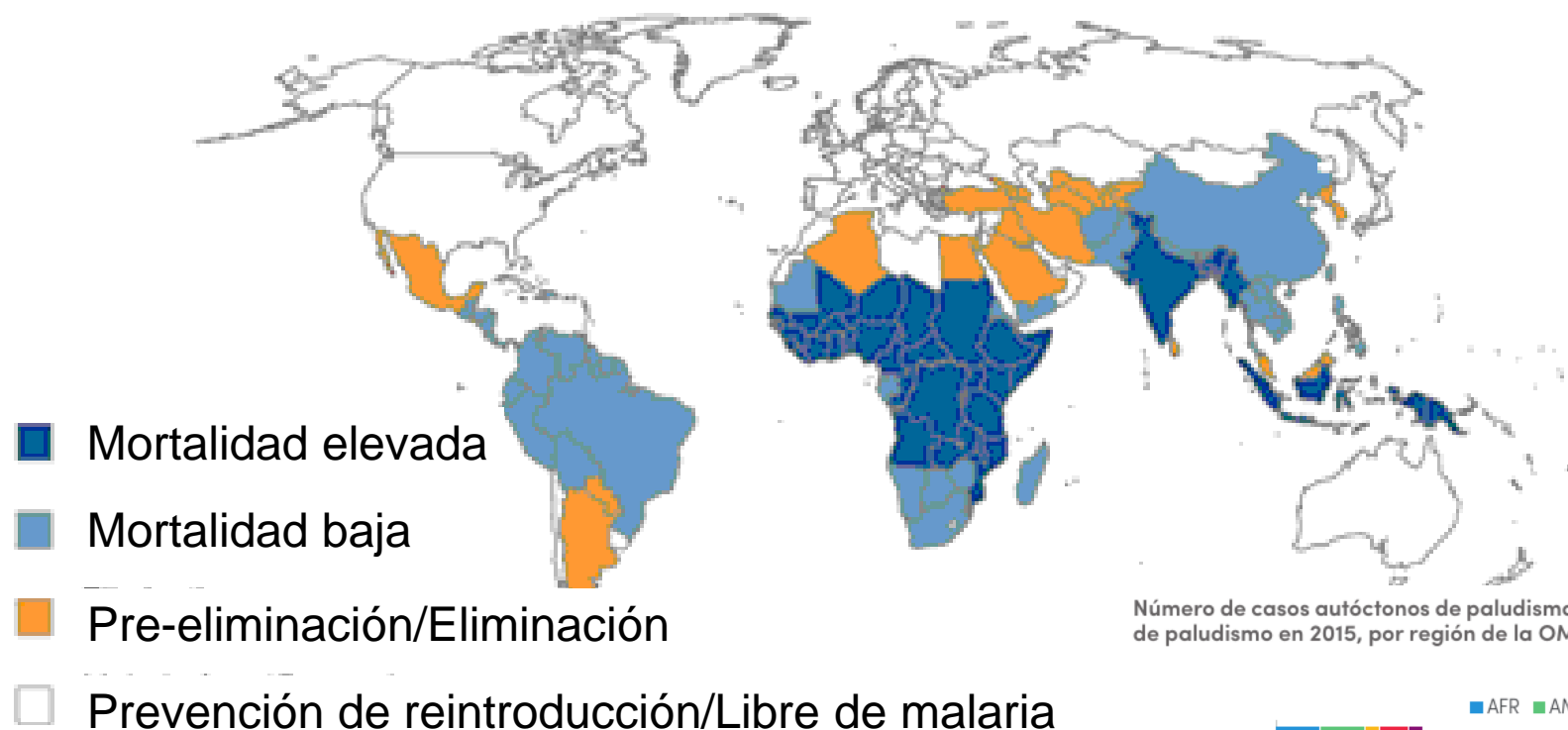
P. vivax (2009)

P. falciparum (2007)

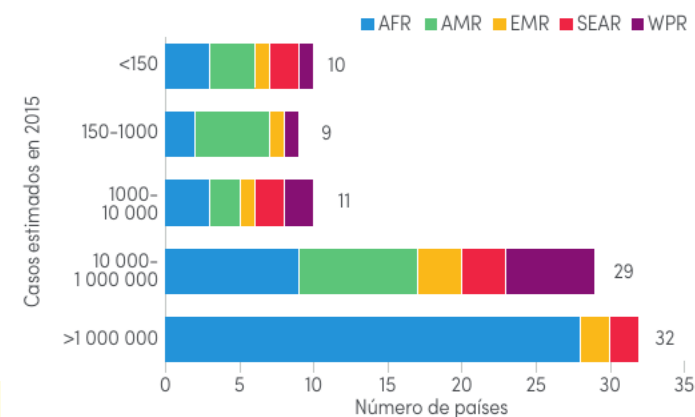


Aspectos epidemiológicos

Categorización de países por estado del control y carga de enfermedad



Número de casos autóctonos de paludismo por países endémicos de paludismo en 2015, por región de la OMS

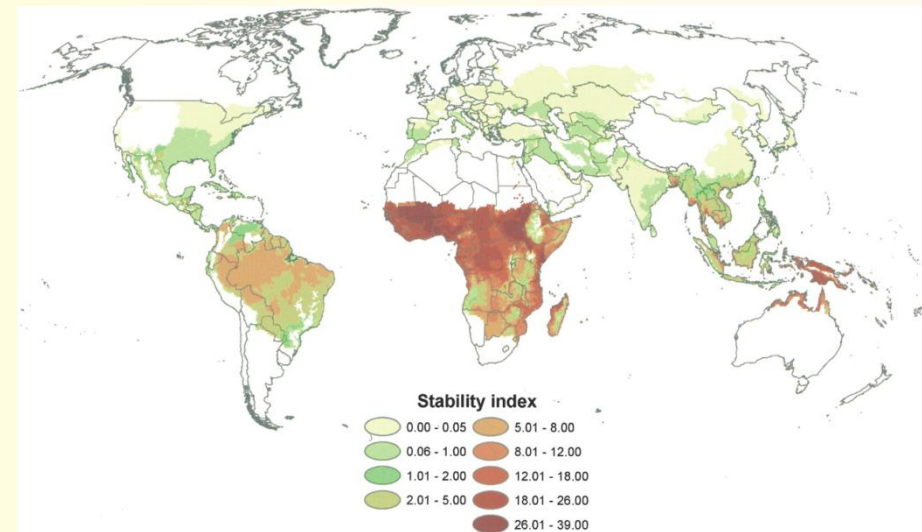


AFR, Región Africana; AMR, Región de las Américas; EMR, Región del Mediterráneo Oriental; SEAR, Región de Asia Sudoriental; WPR, Región del Pacífico Occidental.

Fuente: Estimaciones de la OMS.

ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה ה

- Gran variedad de especies (más de 35)
- Altitud: 0-3500 m (en los trópicos).
- Latitud: Mackay, Queensland, Australia (22°30' S) a Kostany, Kazakhstan (61,30° N).
- La transmisión variable (depende de tasa de picaduras, tasa de supervivencia y período de incubación extrínseco).



Kiszewski y col., 2004

Aspectos epidemiológicos

América Latina y el Caribe

- *P. vivax*: 75%. Muerte: evento raro.
- *P. falciparum*: 25%. Muerte: evento más frecuente.
- Año 2007: 775.500 casos. Muertes: 212.

Fuente: OPS – OMS, 2008

Aspectos epidemiológicos

Programas de control

- OMS (OPS) TDR
- Roll-Back Malaria (“Hagamos retroceder la malaria”)

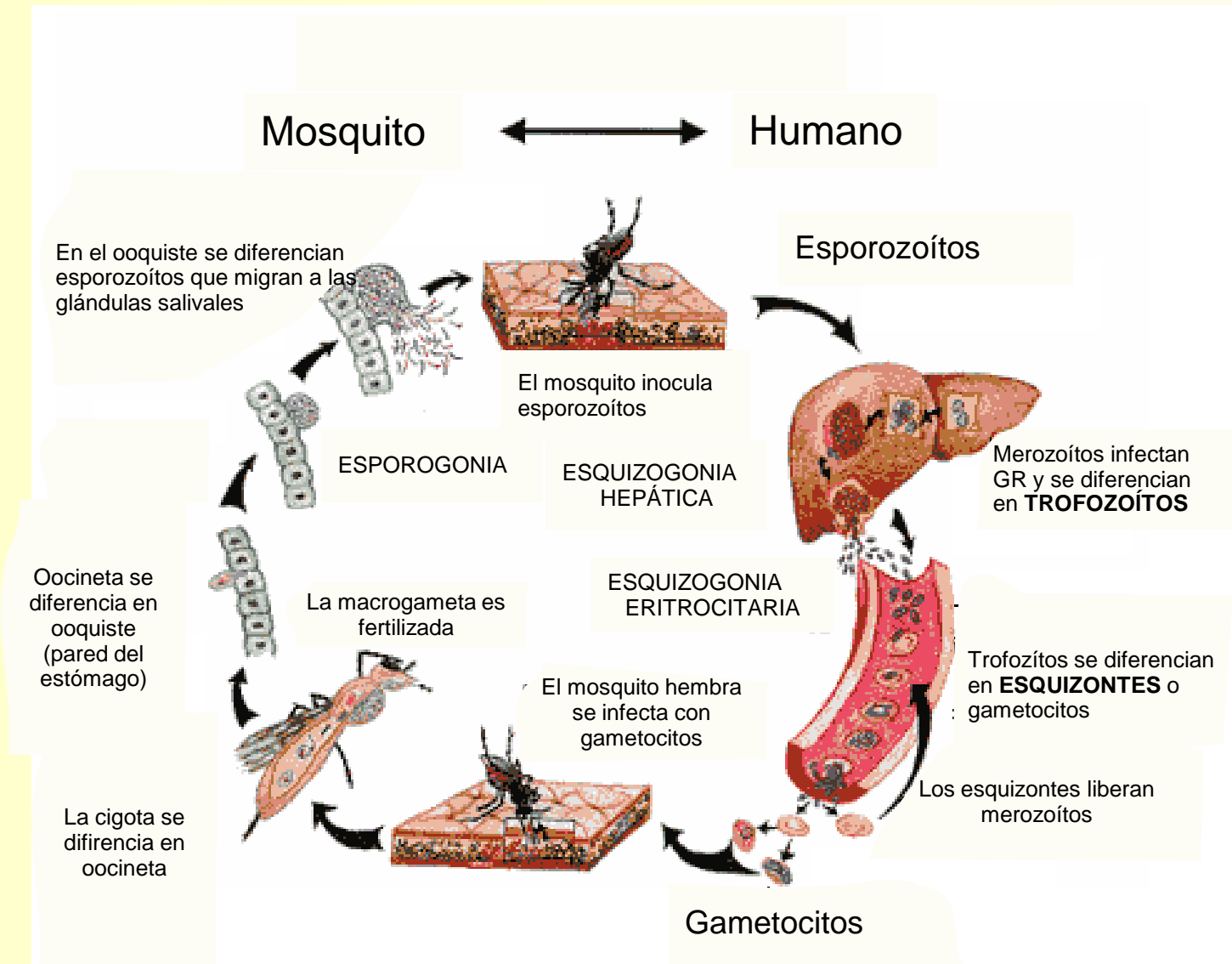
OBJETIVOS

- 2010: Lograr cobertura universal (poblaciones en riesgo).
- 2010: Reducir los casos a un 50% de los detectados en 2000 (Al 25% para 2015).
- 2010: Reducir las muertes a un 50% de las denunciadas en 2000 (Al 25% para 2015).
- 2015: Eliminar malaria en 8-10 países. Luego en los países en fase actual de pre-eliminación.
- A largo plazo: erradicar la malaria globalmente.

Para lograr estos objetivos el Plan de Accion Global contra la Malaria diseñó una estrategia en tres etapas:

- Controlar la malaria para reducir la carga actual. Sostener el control tanto tiempo como sea necesario hasta su eliminación.
- Eliminar la malaria progresivamente, país a país.
- Investigar nuevas herramientas y abordajes para apoyar el control global y los esfuerzos de eliminación.

Ciclo biológico de *Plasmodium*



Malaria

Formas de transmisión

- Vectorial
- Transfusional
- Connatal
- Uso de drogas endovenosas

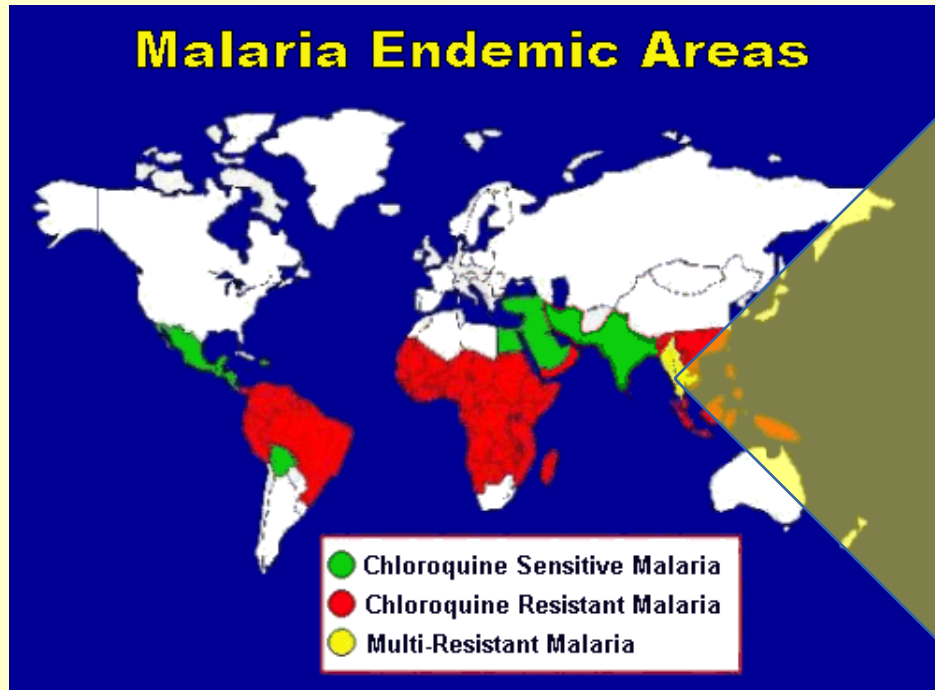
Profilaxis de la Malaria

Abordajes según grupo en riesgo

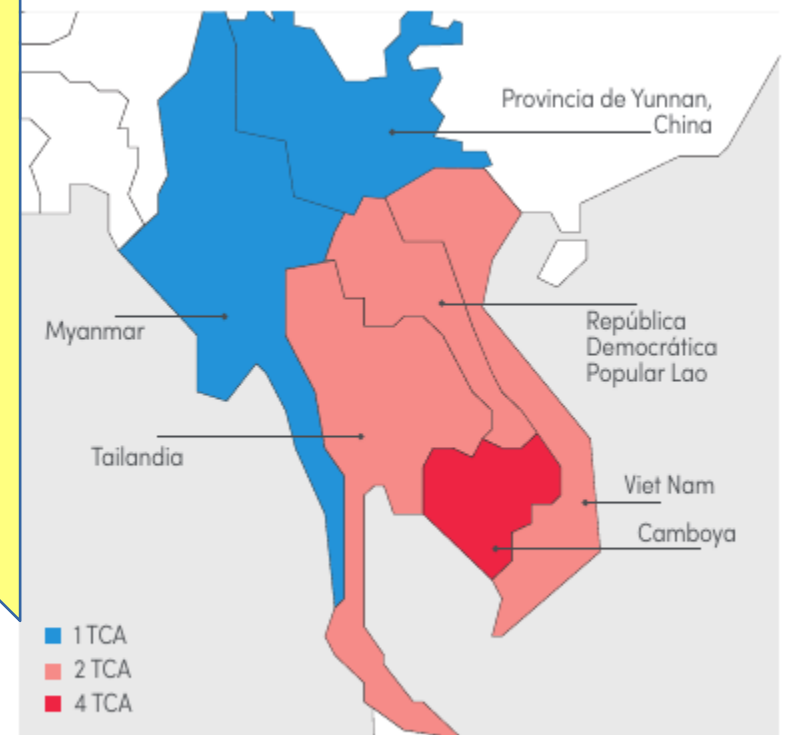
- Residentes: Física, química, biológica o farmacológica (gestantes).
- Viajero: Farmacológica.

Aspectos epidemiológicos

Distribución global de la resistencia a anti-maláricos



Distribución de la resistencia a múltiples fármacos antipalúdicos, 2016

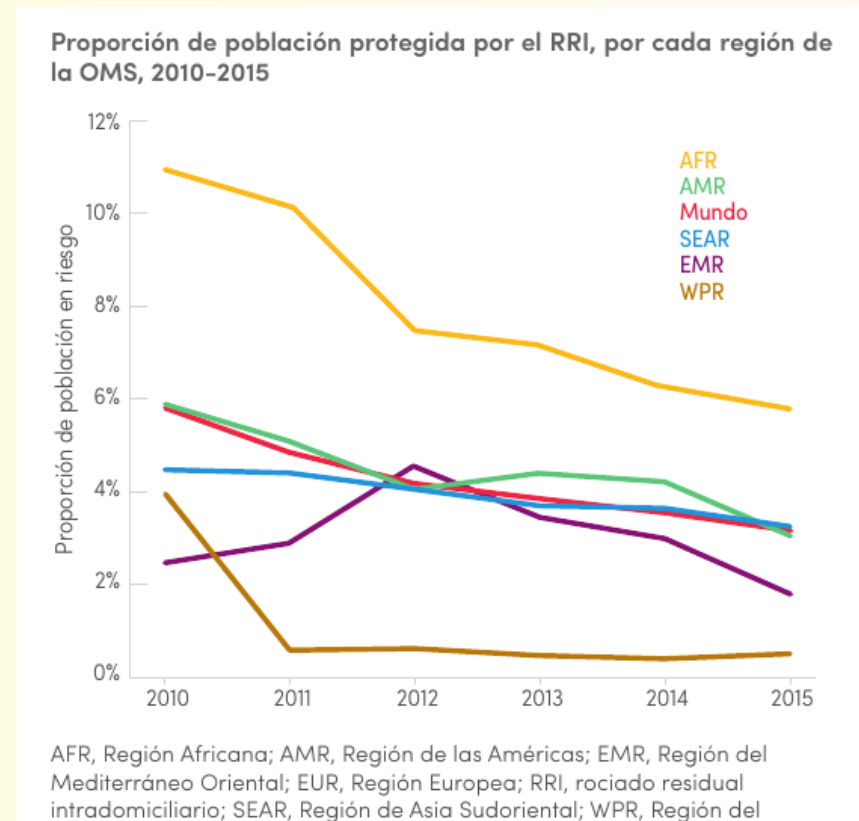
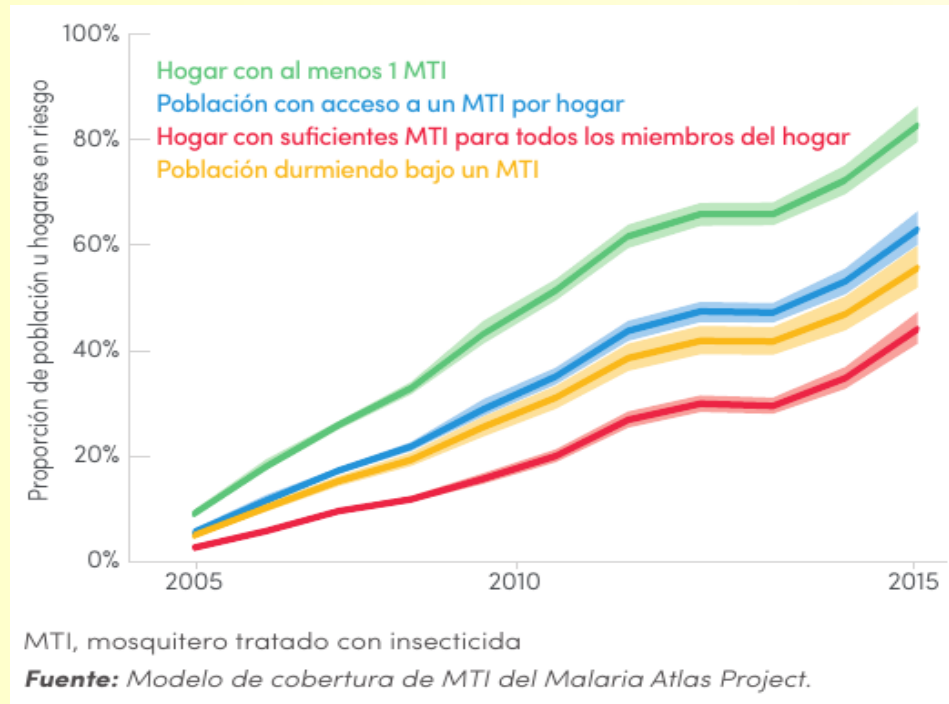


TCA, terapia combinada con artemisinina.

Fuente: Base de datos de la OMS.

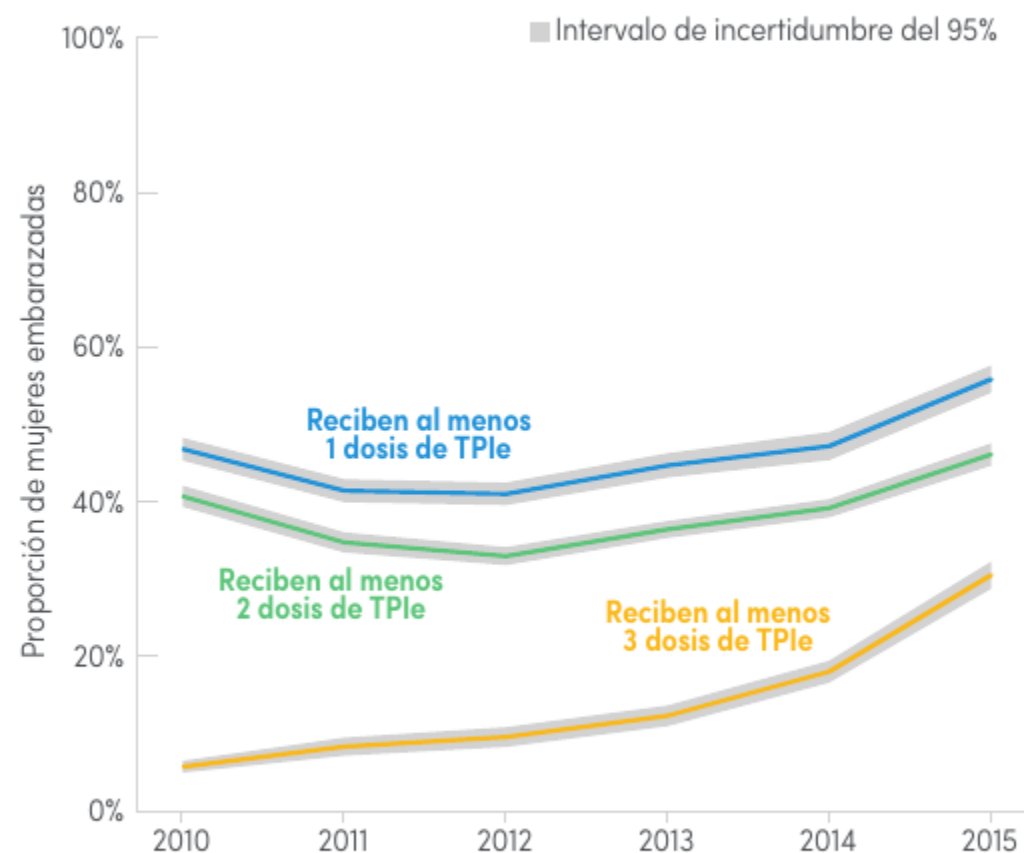
Profilaxis de la Malaria

Uso de tules y rociado residual



Tratamiento profiláctico en gestantes

Proporción de mujeres embarazadas que recibieron el TPIe, por dosis, África subsahariana, 2010-2015

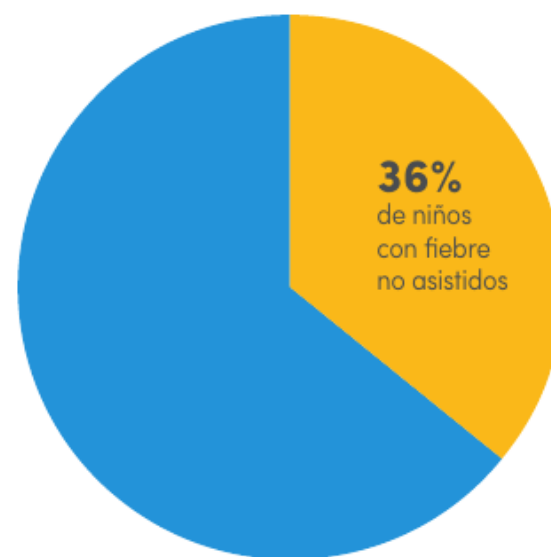
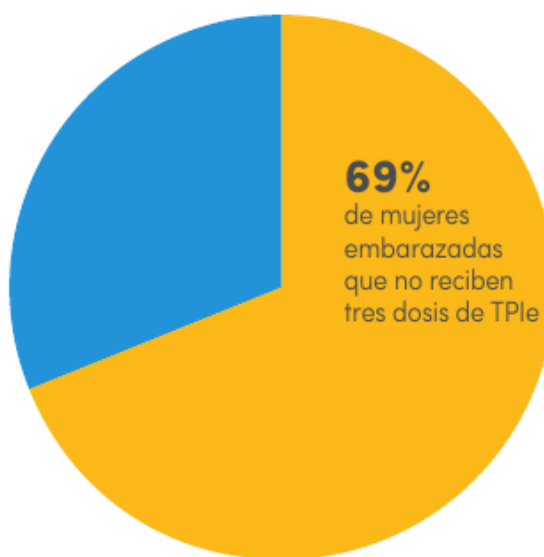
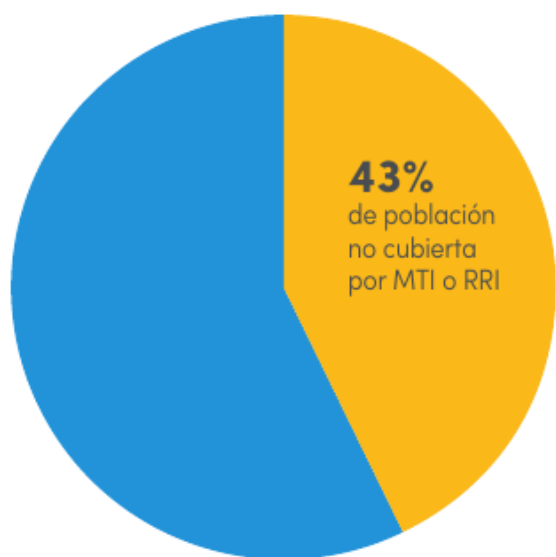


TPIe, tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo.

Fuente: Informes de los programas nacionales de control del paludismo y estimaciones de la población de las Naciones Unidas.

Brechas en la profilaxis antimalárica: 2015

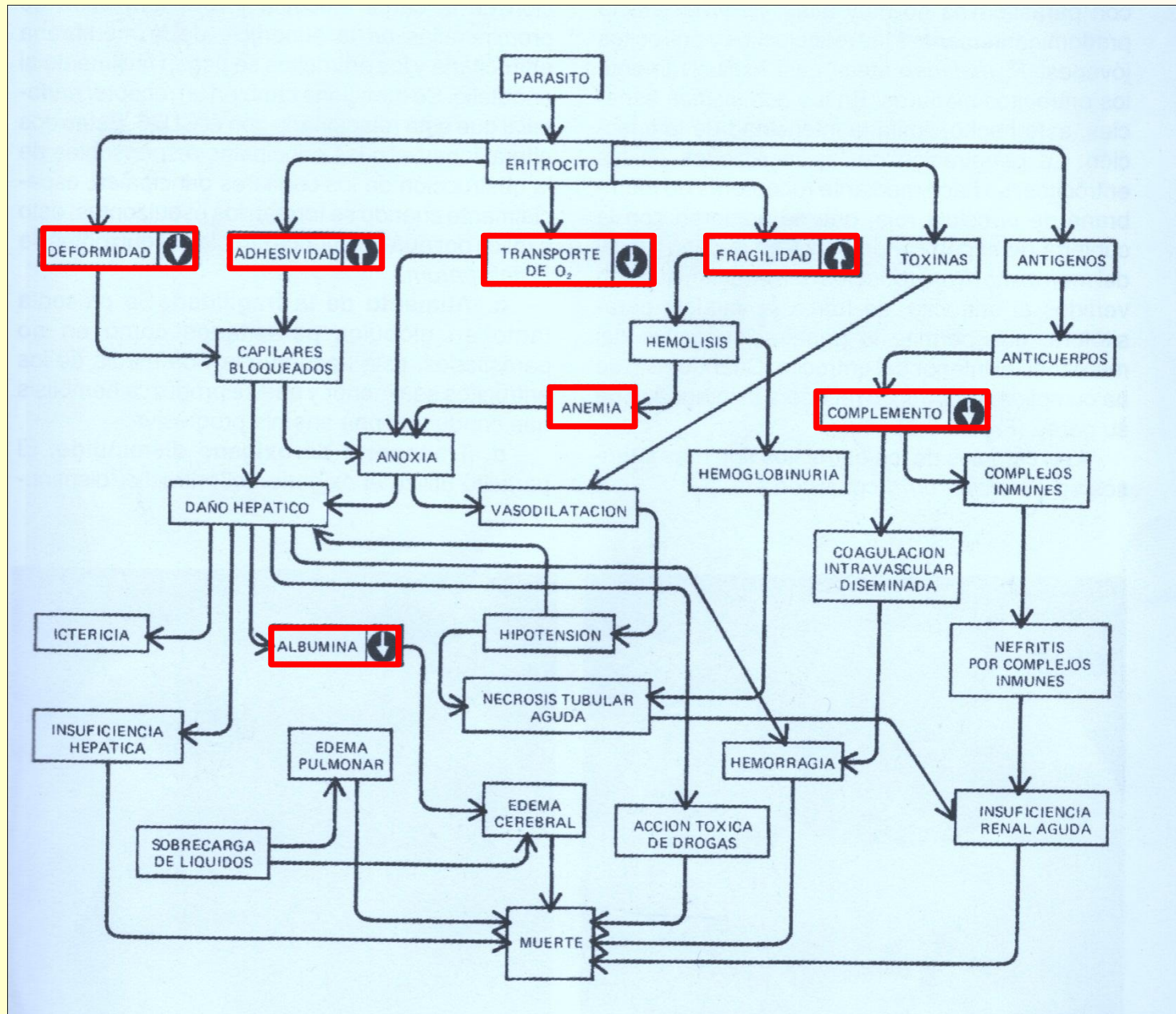
Proporción de población no cubierta por MTI o RRI, proporción de mujeres embarazadas que no reciben tres dosis de TPIe y proporción de niños con fiebre no asistidos, África subsahariana, 2015



MTI, mosquitero tratado con insecticida; RRI, rociado residual intradomiciliario; TPIe: tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo.

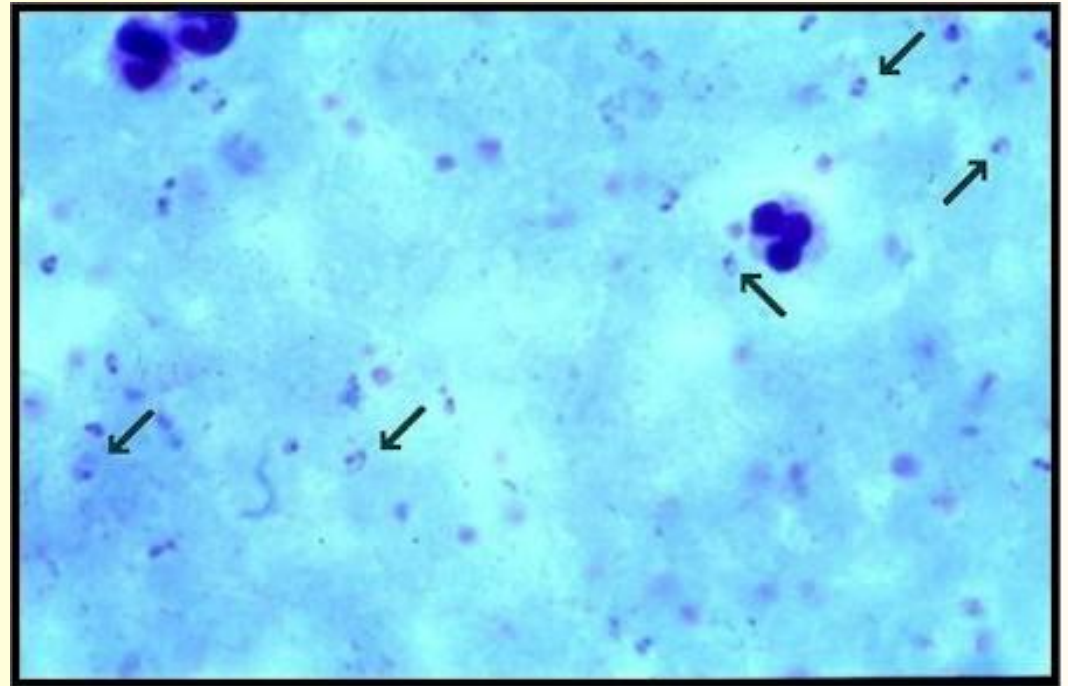
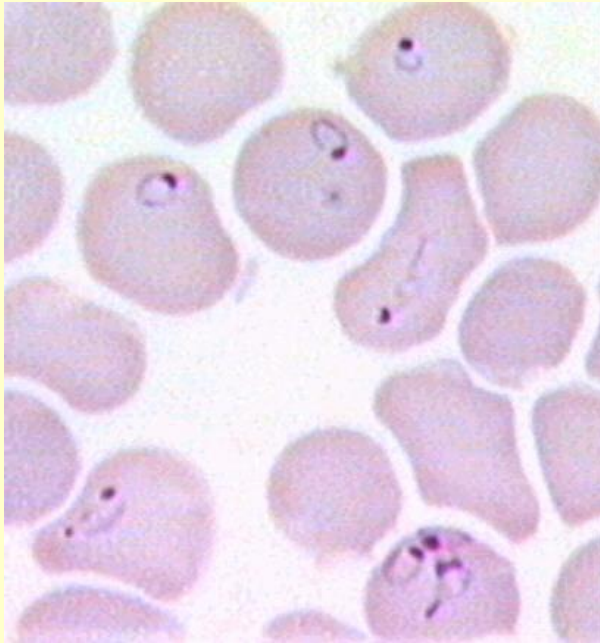
Fuente: Datos de encuestas hechas en hogares representativos, de encuestas demográficas y de salud, y encuestas de indicadores de paludismo.

Fisiopatogenia



Diagnóstico de Malaria

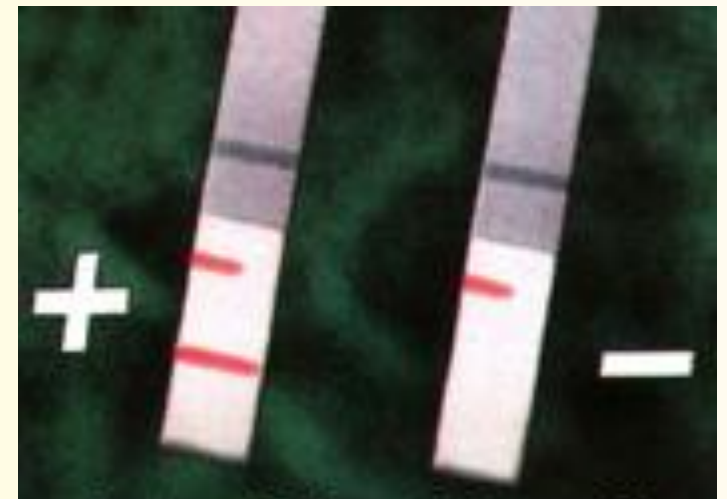
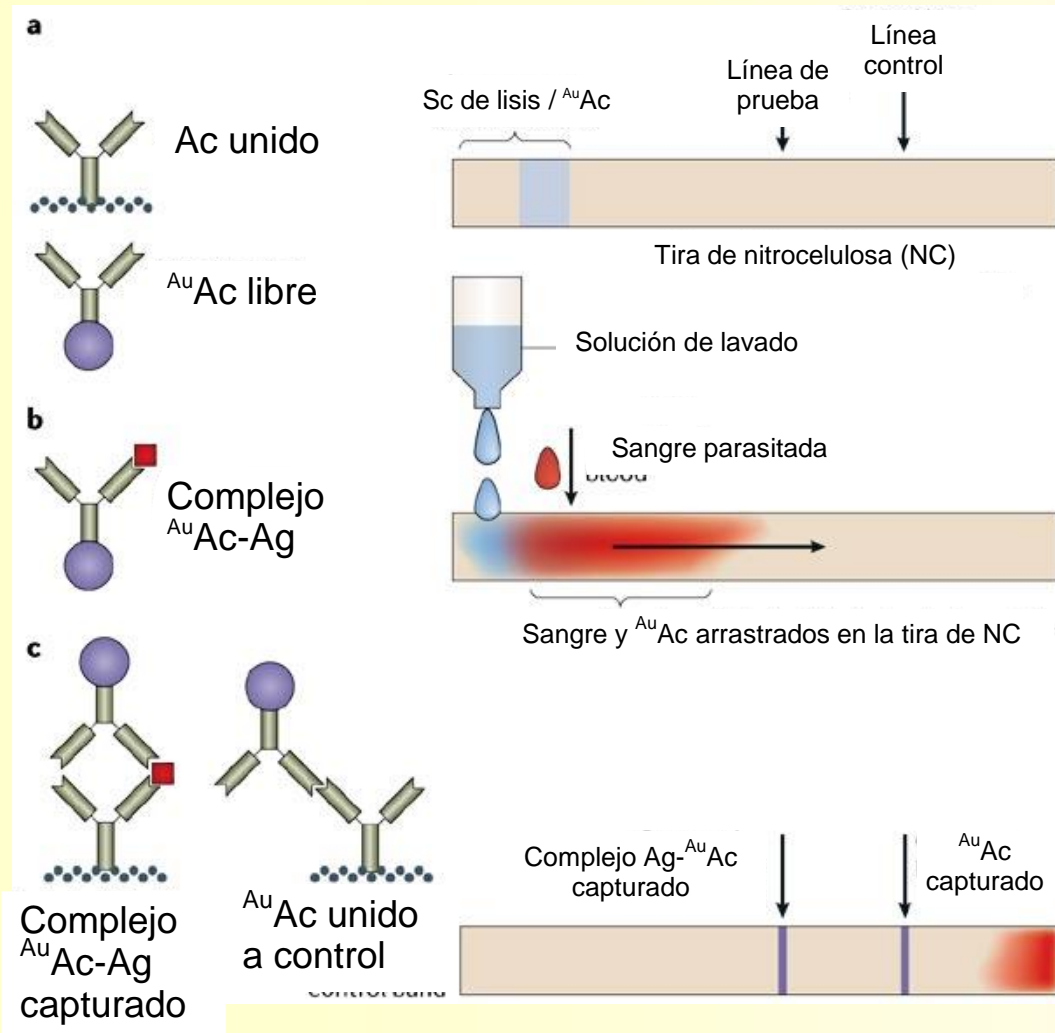
Métodos convencionales: frotis, gota gruesa.



Trofozoítos de *P. falciparum*

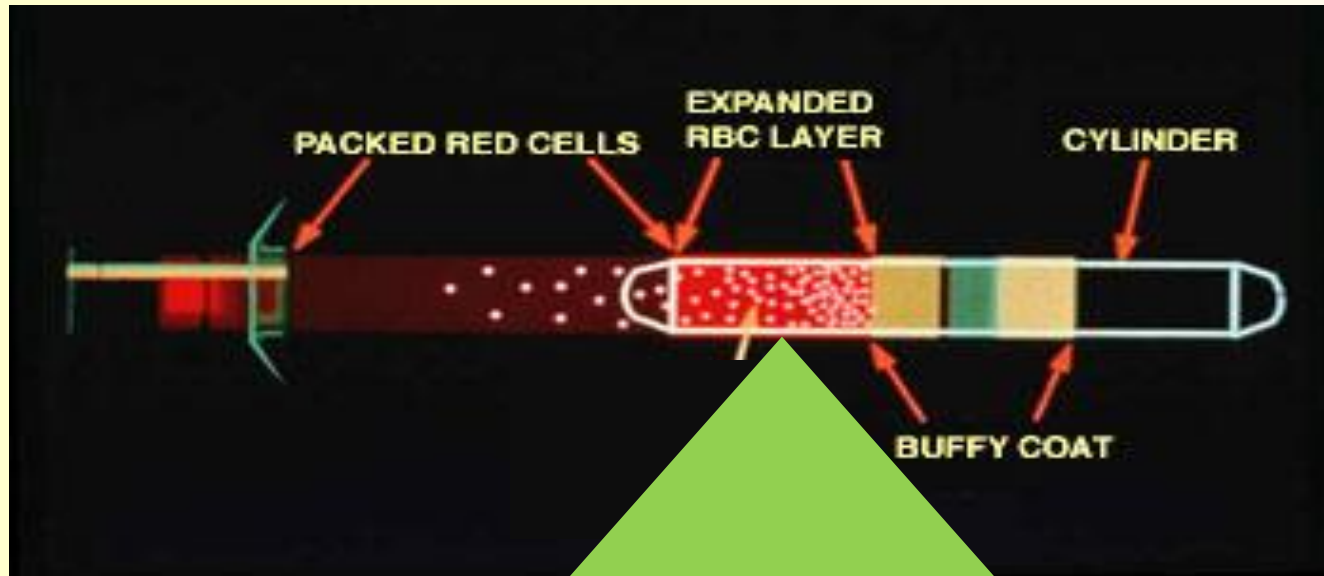
Diagnóstico de Malaria

Métodos rápidos: inmunocromatografía

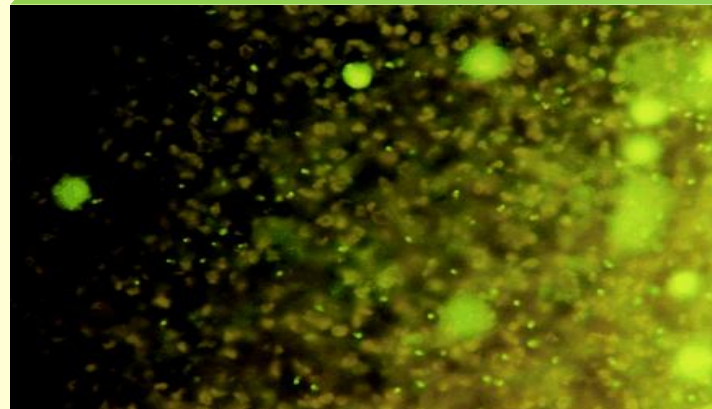


Diagnóstico de Malaria

Métodos de fluorescencia: QBC



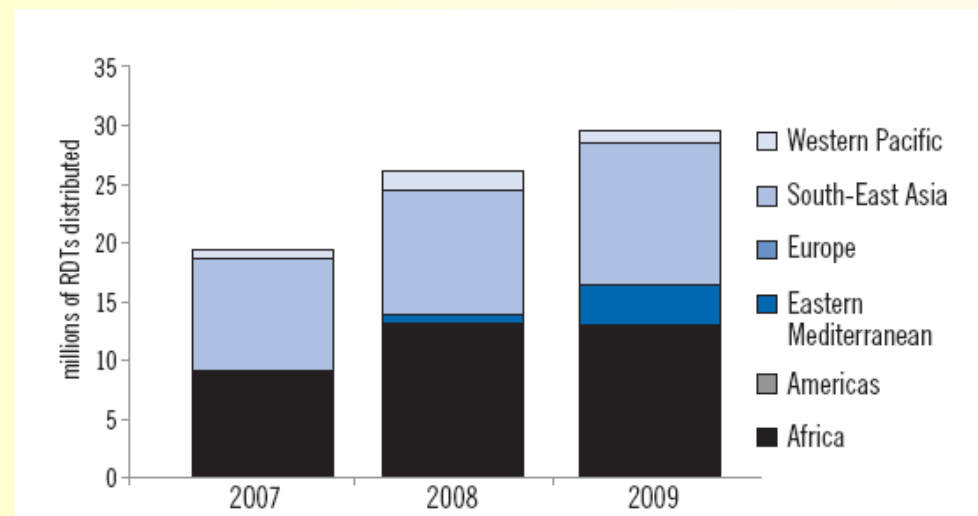
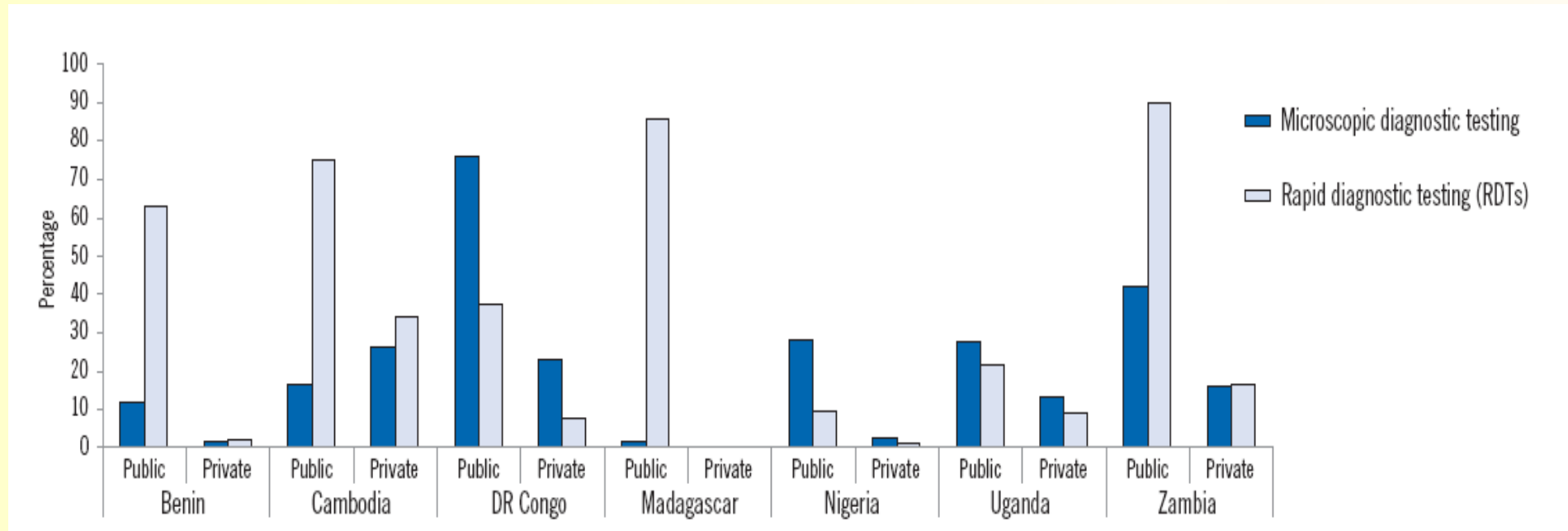
Naranja de acridina
Benzotíocarboxipurina
Rodamina-1,2,3



NO DISTINGUE ESPECIE

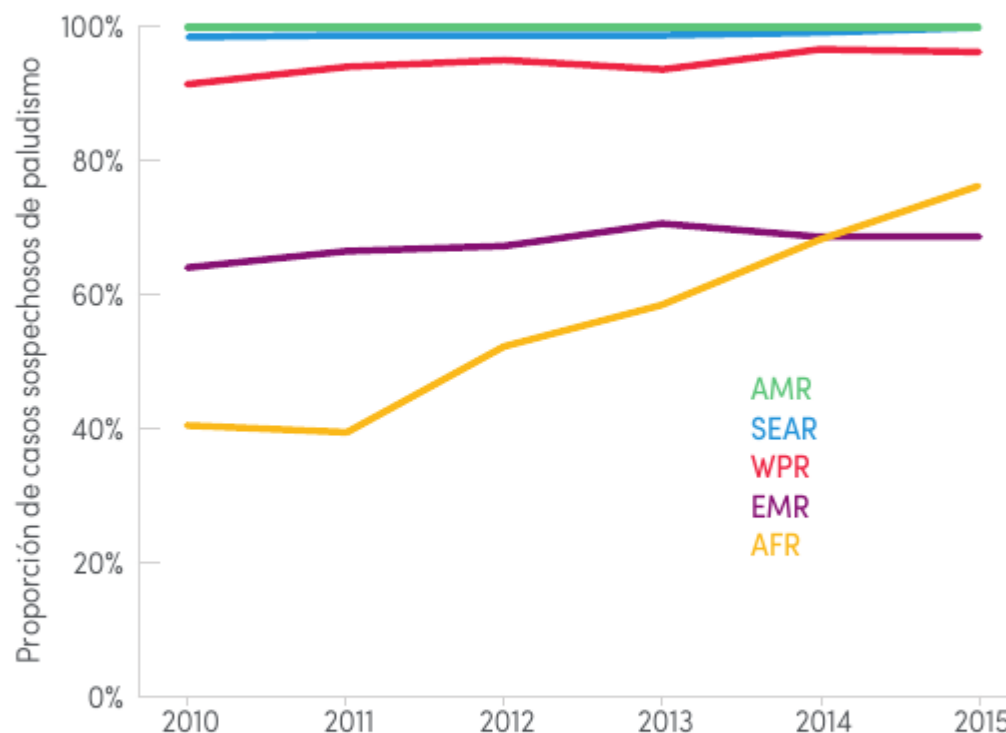
Diagnóstico de Malaria

Comparación en el uso de métodos



Empleo de pruebas rápidas de diagnóstico

Proporción de casos sospechosos de paludismo que asisten a centros de salud públicos y que reciben una prueba de diagnóstico rápido, por región de la OMS, 2010-2015



AFR, Región Africana; AMR, Región de las Américas; EMR, Región del Mediterráneo Oriental; SEAR, Región de Asia Sudoriental; WPR, Región del Pacífico Occidental.

Fuente: Informes de los programas nacionales de control del paludismo.

El reporte mundial de malaria 2010

- **Resumen de 106 países endémicos y sus colaboradores en el control.**
- Fondos internacionales para control:
- 2004. US\$ 200 millones
- 2009. US\$ 1.5 mil millones
- 2008- Más de 289 millones de tules tratados con insecticida distribuidos en el África sub-sahariana Africa (protección del 75% de los 765 millones de habitantes en riesgo.
- 2000-2010. 11 países de África y 32 en otros continentes reportan reducciones de $\geq 50\%$ en casos de malaria o admisiones y muertes.

Plan Global de Acción contra la malaria (GMAP)

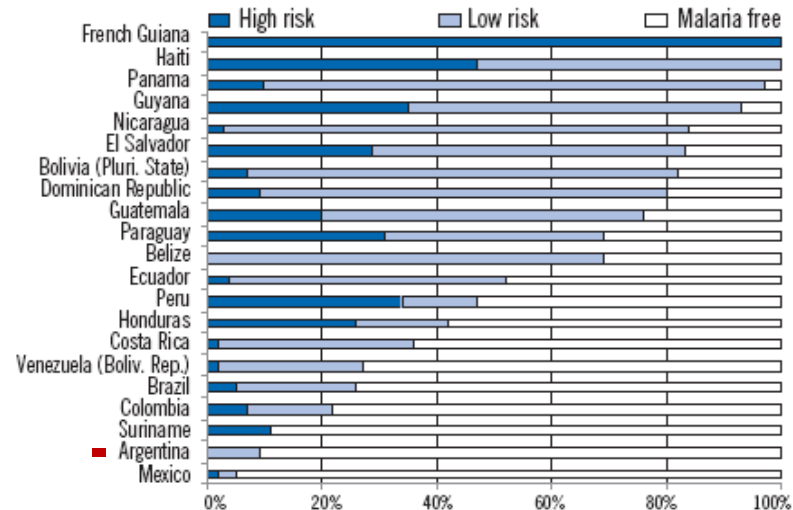
OBJETIVOS

- Controlar la malaria para reducir su carga actual y sostener el control hasta su eliminación.
- Investigar nuevas herramientas y abordajes para apoyar los esfuerzos de control y erradicación globales
- 2010. Lograr cobertura universal para las poblaciones en riesgo.
- Sostener la cobertura hasta que pueda limitarse a áreas/estaciones de alto riesgo.
- 2010. Reducir el número de casos y la mortalidad al 50% de los niveles en 2000.
- 2015. Reducir el número de casos al 75% de los niveles en 2000.
- 2015. Reducir las muertes prevenibles a valores cercanos a 0. Eliminar la malaria en 8-10 países. Luego, en todos los países en fase actual de pre-eliminación.
- A largo plazo, erradicar la malaria.

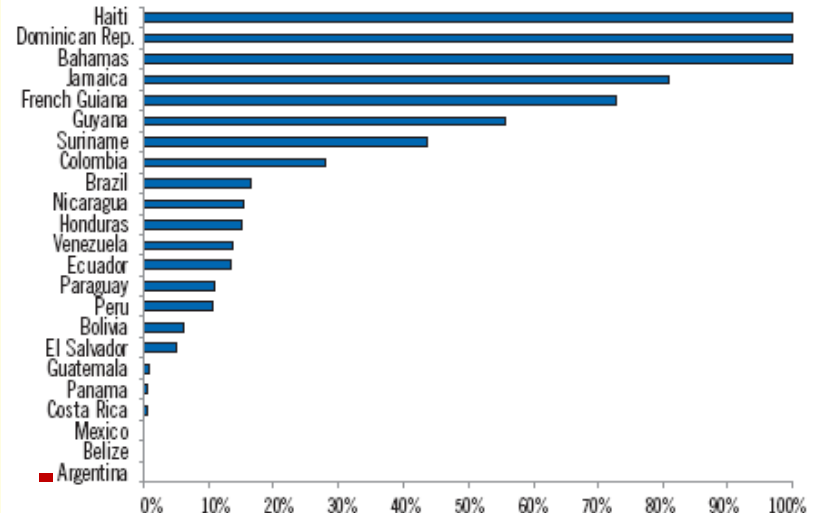
Situación en América

Algunos indicadores

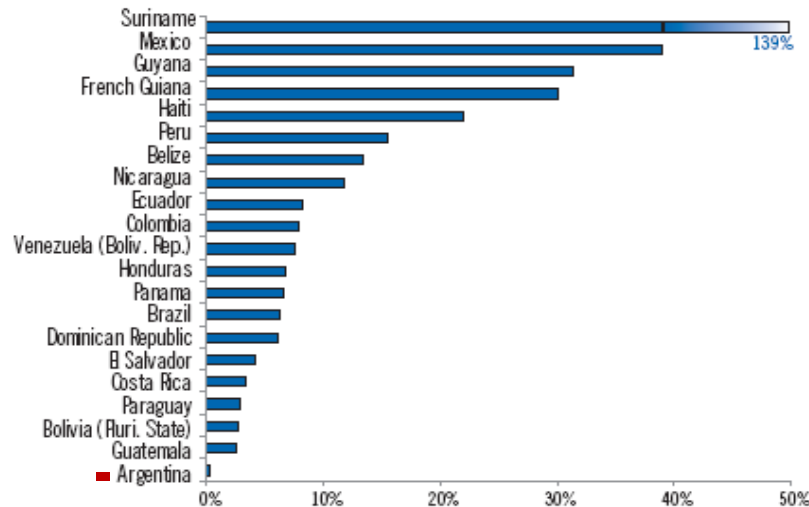
a) Population at risk, 2009



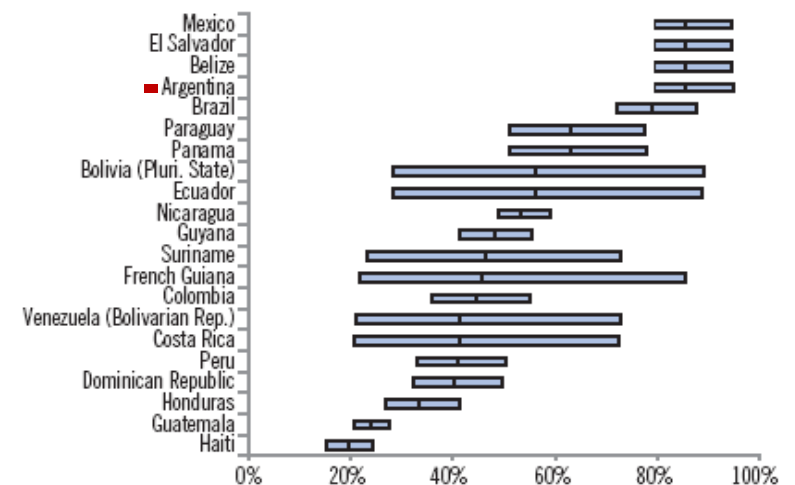
b) Percentage of cases due to *P. falciparum*, 2009



c) Annual blood examination rate, average 2000–2009



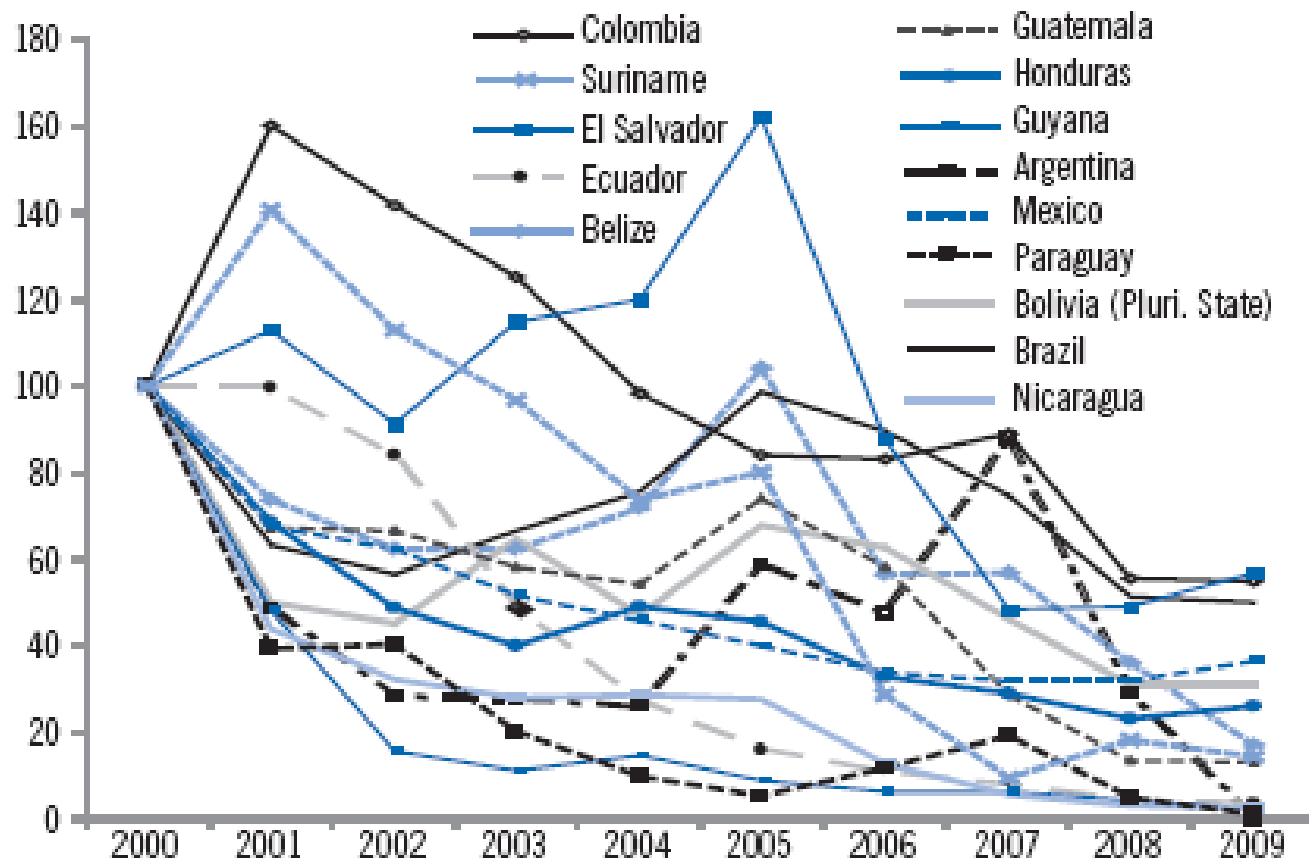
d) Confirmed cases as a percentage of total estimated cases, 2009



Situación en América

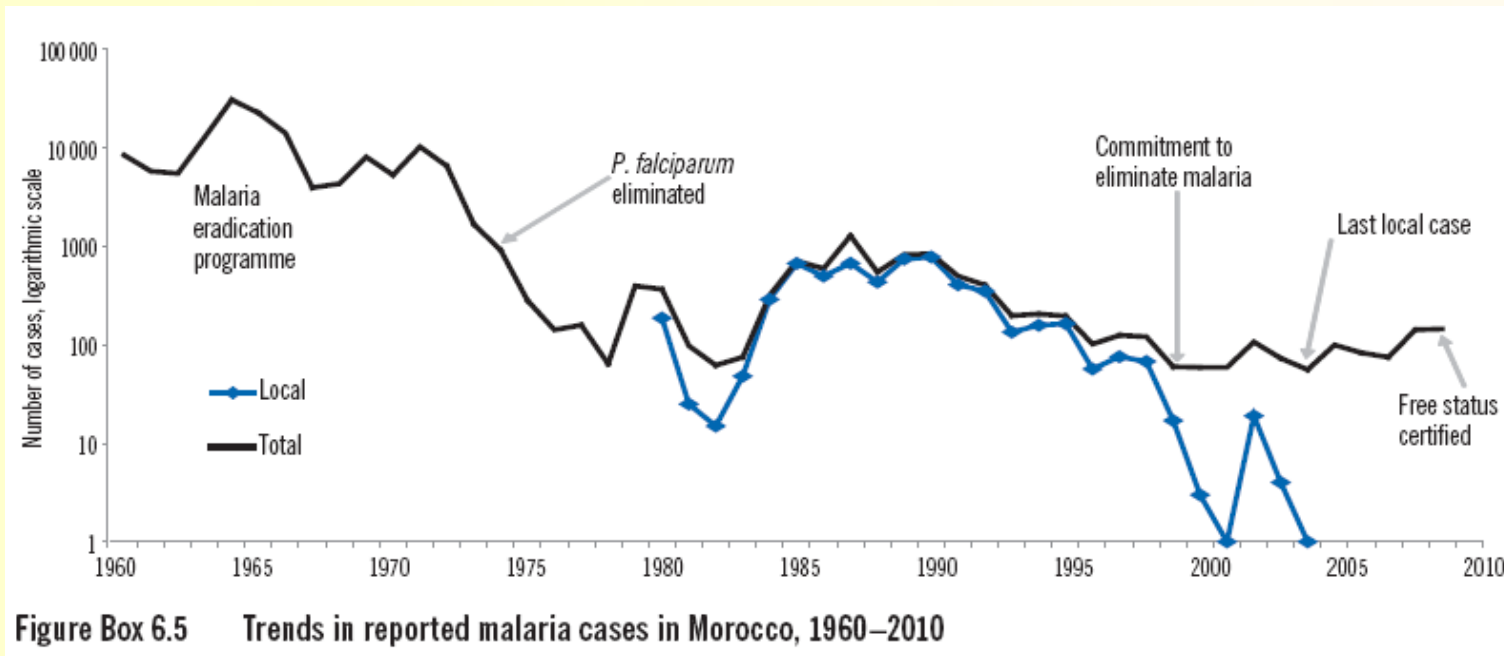
Países con decrecimiento sostenido de casos

*e) Changes in numbers of confirmed cases, 2000–2009:
countries with evidence of sustained decrease in cases*



El ejemplo de Marruecos

La interrupción de la transmisión es posible



Interrupción de la transmisión certificada por OMS en **mayo de 2010**.

Desafíos actuales:

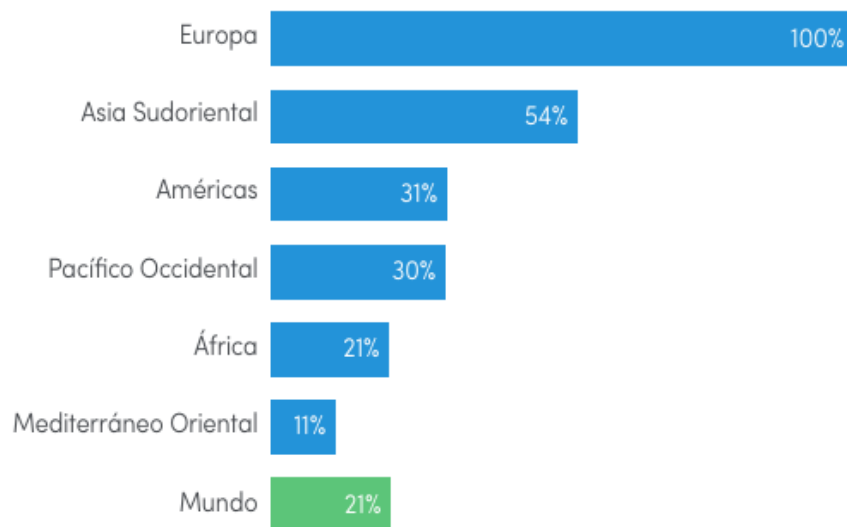
- Aumento del número de casos importados.
- Movimientos de población ilegal.
- Reducción gradual de programas de entrenamiento.

Reducción de la malaria

Día Mundial del Paludismo, 25 de abril de 2017

Incidencia

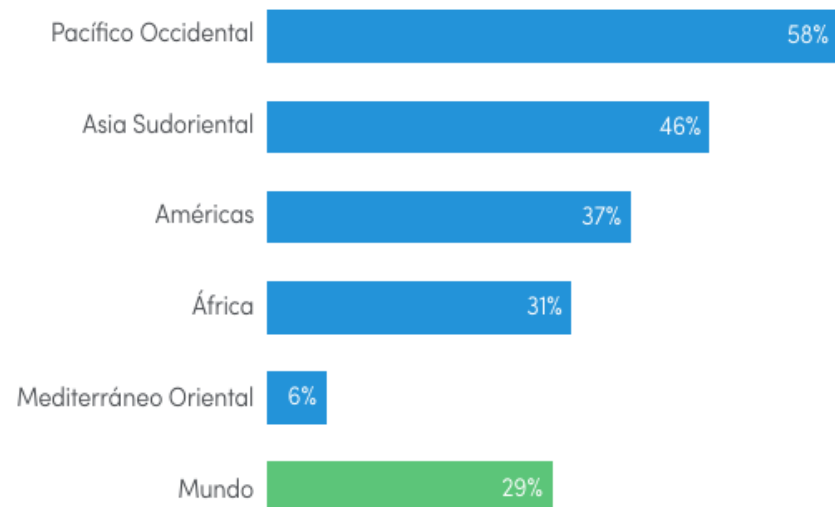
Reducción en la incidencia del paludismo, por región de la OMS, 2010-2015



Fuente: Estimaciones de la OMS.

Mortalidad

Reducción en la tasa de mortalidad por paludismo, por región de la OMS, 2010-2015



No se registraron muertes por paludismo autóctono en la Región de Europa de la OMS de 2010 a 2015.

Fuente: Estimaciones de la OMS.

Malaria en el mundo 2000-2009

ESTIMATES OF MALARIA CASES AND DEATHS BY WHO REGION, 2000–2009

CASES (in thousands)	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Uncertainty bounds	
											lower	upper
African	173 000	178 000	181 000	185 000	187 000	188 000	187 000	186 000	181 000	176 000	117 000	241 000
Americas	2 800	2 300	2 200	2 100	1 900	1 900	1 700	1 500	1 100	1 100	1 000	1 300
Eastern Mediterranean	15 000	16 000	17 000	16 000	14 000	12 000	12 000	12 000	13 000	12 000	10 000	15 000
European	47	34	27	22	13	7	4	2	1	1	1	1
South-East Asia	38 000	38 000	35 000	35 000	37 000	39 000	34 000	32 000	34 000	34 000	28 000	41 000
Western Pacific	2 800	2 500	2 200	2 500	2 800	2 300	2 500	2 100	1 900	2 300	2 000	2 500
World	233 000	236 000	237 000	241 000	243 000	244 000	238 000	233 000	231 000	225 000		
lower bound	181 000	181 000	182 000	184 000	185 000	185 000	179 000	175 000	171 000	169 000		
upper bound	302 000	304 000	308 000	313 000	314 000	317 000	310 000	304 000	298 000	294 000		

DEATHS	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Uncertainty bounds	
											lower	upper
African	900 000	893 000	885 000	880 000	870 000	853 000	832 000	802 000	756 000	709 000	554 000	892 000
Americas	2 400	2 300	1 400	1 400	1 500	1 600	1 600	1 400	1 100	1 300	900	1 700
Eastern Mediterranean	18 000	18 000	21 000	19 000	17 000	17 000	16 000	15 000	16 000	16 000	12 000	26 000
European	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
South-East Asia	58 000	55 000	51 000	50 000	52 000	50 000	48 000	43 000	48 000	49 000	37 000	63 000
Western Pacific	6 800	5 800	5 200	5 900	6 500	4 900	5 400	4 700	4 200	5 300	3 400	7 300
World	985 000	974 000	963 000	957 000	947 000	927 000	904 000	867 000	826 000	781 000		
lower bound	797 000	785 000	775 000	769 000	765 000	744 000	725 000	694 000	662 000	628 000		
upper bound	1 228 000	1 214 000	1 199 000	1 191 000	1 174 000	1 153 000	1 120 000	1 075 000	1 024 000	968 000		

La situación global

Casos anuales globales: 247 millones.

Africa: 212 millones

Asia: 21 millones

Medio Oriente: 8,1 millones

America: 2.7 millones

Población en riesgo: 3.300 millones.

Malaria

La muerte en números

Muertes anuales: 881.000

África: 801.000 (91%)

Medio Oriente: 38.000

Asia: 36.000

América: 3.000

85% de las muertes son niños menores de 5 años.

Países afectados: 109 (35 países, 30 en el África subsahariana y 5 en Asia, sufren el 98% de las muertes globales).

“La malaria mata anualmente casi tanta gente como el SIDA ha matado durante los últimos 15 años, pero no tiene tanta publicidad”.

Malaria

Resumen y conclusiones

- La malaria es causada por parásitos del género *Plasmodium*.
- Es una endemia asociada a la distribución de su vector biológico, distintas especies de mosquito *Anopheles*.
- Afecta a la población mundial, predominantemente a niños y particularmente en el África subsahariana.
- El signo cardinal de la malaria es la anemia, relacionada con la invasión de eritrocitos. *P. falciparum*, además, puede afectar el SNC como consecuencia de la trombosis que causa en sus capilares.
- La profilaxis se orienta a evitar el contacto entre el vector y el hospedero susceptible o a su tratamiento, dependiendo del contexto.
- El diagnóstico es esencialmente directo.
- Las estrategias de control apuntan a la reducción de los ambientes de cría del vector, a la profilaxis de la población susceptible y al tratamiento de los individuos infectados.
- Sólo el sostenimiento en el tiempo de estas actividades permitirá eliminar la malaria.