

Prevención de malaria en viajeros.

Dra. Victoria Frantchez
Cátedra de Enfermedades Infecciosas



Malaria: generalidades.

- Enfermedad febril aguda, parasitaria, potencialmente mortal.
- *Plasmodium spp* que se transmite al humano por el mosquito del género *Anopheles*.
 - *Plasmodium falciparum*
 - *Plasmodium vivax*
 - *Plasmodium malariae*
 - *Plasmodium ovale*
 - *Plasmodium knowlesi* (parásito del mono en zonas boscosas de Asia Sudoriental).
- *Anopheles*:
 - Mosquito hembra, pica desde anochecer al amanecer.
 - Agua dulce, poco profunda.
 - Aumenta la transmisión:
 - Cuando tiene vida larga y donde prefiere picar a humanos (África).
 - Precipitaciones, temperatura, humedad (transmisión estacional).
 - Poblaciones sin semi-inmunidad (niños).



Malaria: epidemiología.

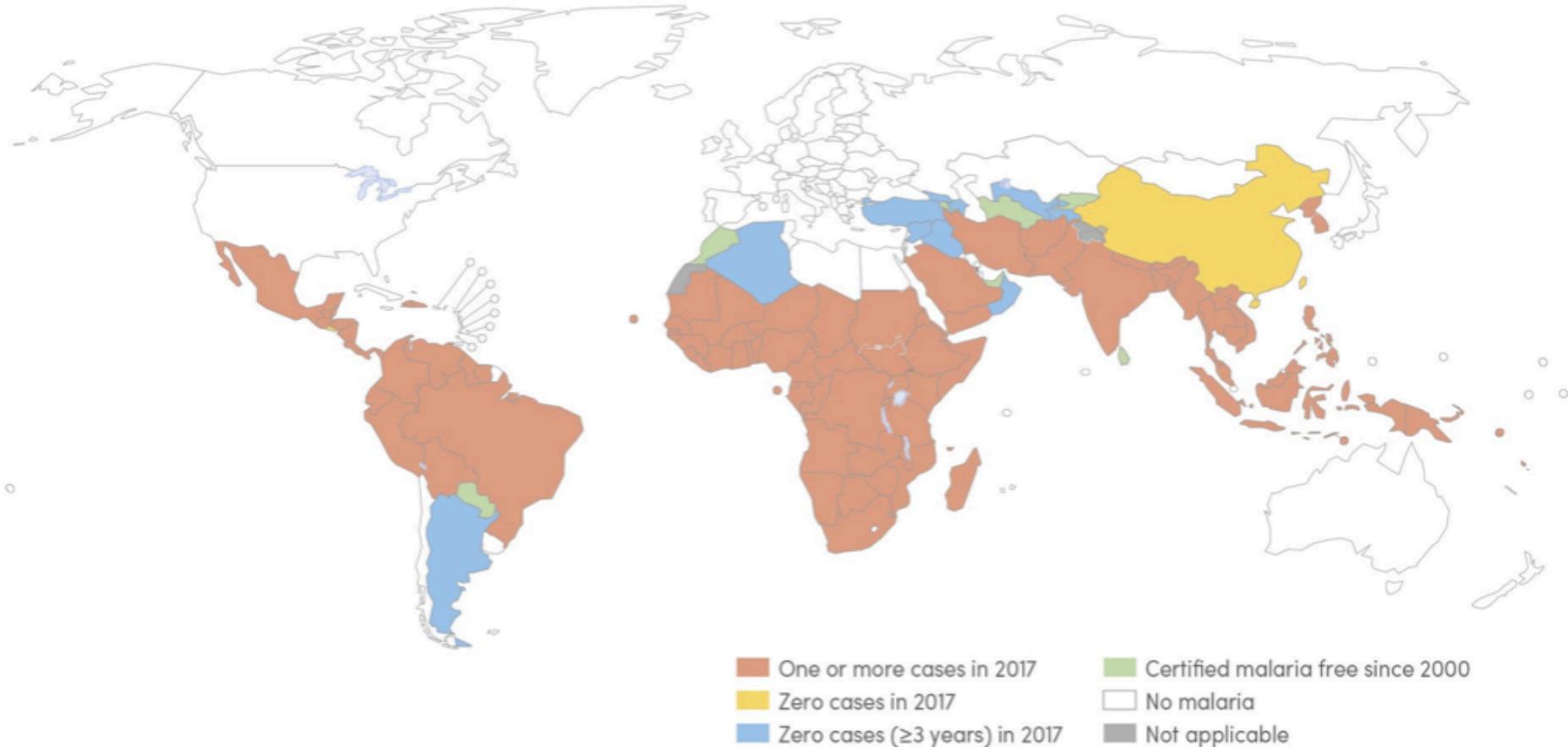
- Afecta a 87 países del área tropical y subtropical.
- OMS 2017: 219 millones de casos / 435.000 muertes.
- Desaceleración de nuevos casos y muerte y en algunas áreas incremento entre 2015-2017.
- **80% de la carga mundial en 15 países** de África subsahariana e India.
 - 50%: Nigeria (25%), Rep. Dem. Del Congo (11%), Mozambique (5%), India (4%), Uganda (4%).
- **80% de la mortalidad en 17 países:** 16 Africa subsahariana e India.
 - Todos las regiones han disminuído la mortalidad (2010-2017) excepto las Américas.
- Conflictos, crisis humanitarias y volatilidad política afectan el control.



Malaria: epidemiología.

Distribución:

- Mayormente áreas rurales Centro y Sudamérica, Asia, algunas islas de Oceanía y Africa subsahariana (menor afectación urbana).
- India, mayor afectación en áreas urbanas.



Malaria en viajeros.

- **Aumento de malaria importada:**
 - Aumento de inmigración.
 - Viajes a países endémicos: turismo, negocios, cooperación.
 - **Viajeros de mayor riesgo:** inmigrantes de áreas endémicas que se desplazan temporalmente a países de origen (**VFR**, *visiting friends and relatives*).
- **Mayor severidad por carencia de inmunidad previa.**
- **Diagnóstico diferencial amplio.**
- **Debe descartarse en todo viajero con fiebre.**
- **Baja sospecha (7 días-3 meses post-viaje) aumenta mortalidad.**
- **QP no previene 100%.**



Infecciones importadas por inmigrantes y viajeros + Redivi Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi

Marta Díaz-Menéndez^{a,*}, Jose A. Pérez-Molina^a, Nuria Serre^b, Begoña Treviño^b, Diego Torrús^c, Mariano Mataranz^d, Esteban Martín^e, Gerardo Rojo-Marcos^f, Paloma Aguilera^g, Alicia Rico^h, Inés Suárez-Garcíaⁱ, Rogelio López-Vélez^a y Grupo de trabajo de +Redivi^o

Motivos de consulta según tipo de caso				
Motivo de consulta	Tipo de caso			
	Viajeros (n = 1.259)	Inmigrantes (n = 2.578)	VFR-inmigrantes (n = 620)	VFR-viajeros (n = 112)
Síntomas gastrointestinales	413 (32,8%)	164 (6,4%)	69 (11,1%)	36 (32,1%)
Examen de salud	461 (33,6%)	1470 (57%)	307 (49,5%)	44 (39,2%)
Síndrome febril	204 (16,2%)	154 (6%)	85 (13,7%)	18 (16%)
Síntomas cutáneos	157 (12,5%)	114 (4%)	28 (4,5%)	4 (3,6%)
Alteraciones en pruebas de laboratorio	43 (3,4%)	528 (20,5%)	116 (18,7%)	11 (9,8%)
Síntomas musculoesqueléticos	28 (2,2%)	70 (2,7%)	22 (3,5%)	3 (2,7%)
Síntomas genitourinarios	16 (1,3%)	48 (1,9%)	9 (1,4%)	0
Síntomas respiratorios	18 (1,4%)	86 (3,3%)	8 (1,3%)	0
Síntomas neurológicos	15 (1,2%)	37 (1,4%)	7 (1,1%)	0
Adenopatías	5 (0,4%)	27 (1%)	1 (0,1%)	0
Otros	18 (1,4%)	52 (2%)	6 (9,9%)	1 (0,9%)
Total	1.377 (100%)	2.750 (100%)	657 (100%)	117 (100%)

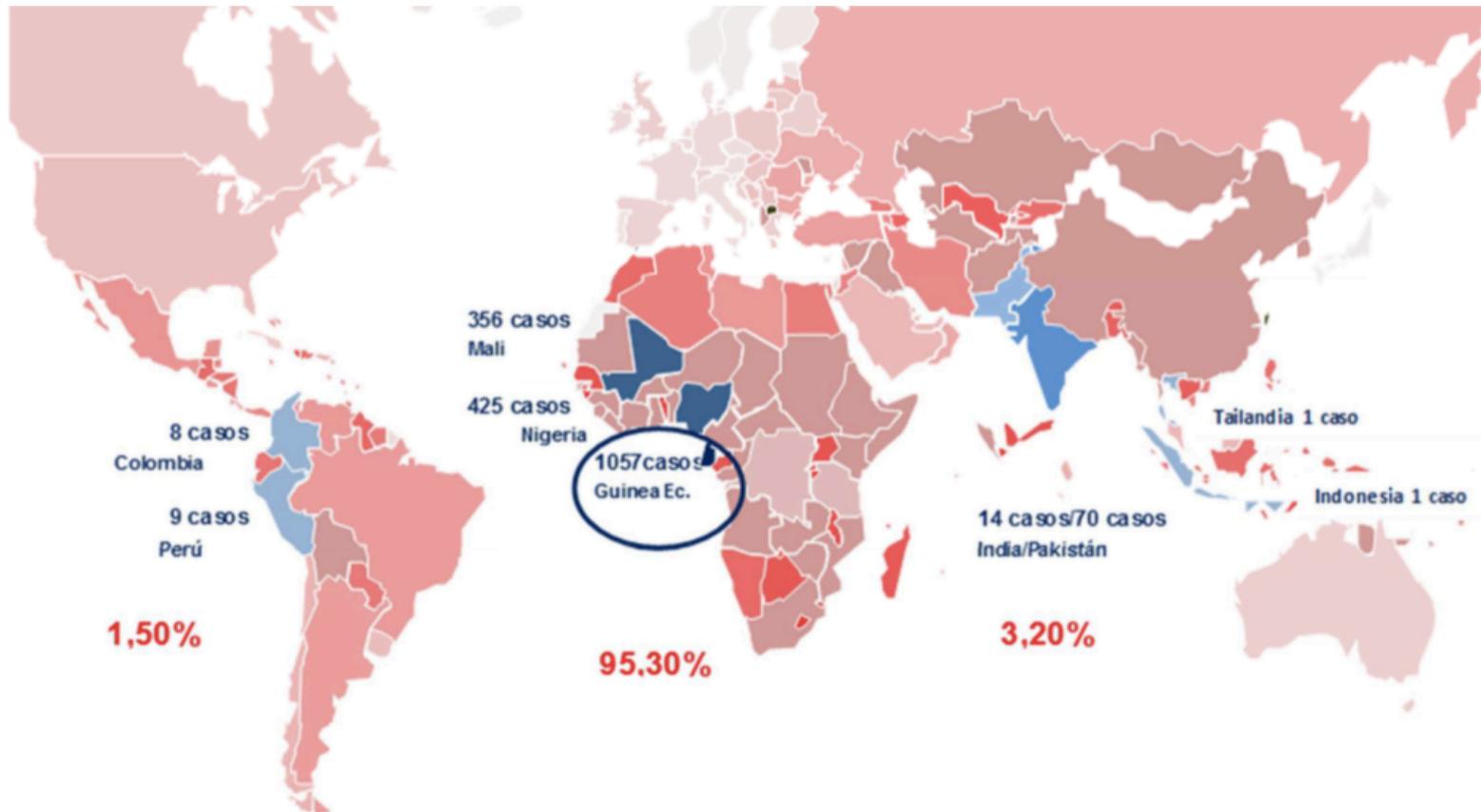
Diagnósticos más frecuentes según tipo de caso				
Diagnósticos ^{a,b}	Viajeros	Inmigrantes	VFR-inmigrantes	VFR-viajeros
Sano ^c	372 (33,7%)	411 (18,4%)	124 (21,6%)	29 (28,1%)
Diarrea aguda de etiología desconocida	117 (10,6%)	4 (0,2%)	15 (2,6%)	2 (1,9%)
Giardiasis	93 (8,4%)	64 (2,9%)	24 (4,2%)	1 (0,9%)
Malaria	43 (3,9%)	57 (2,5%)	60 (10,4%)	6 (5,8%)
Síndrome febril inespecífico	42 (3,8%)	9 (0,4%)	8 (1,4%)	5 (4,9%)
Eosinofilia de etiología desconocida	37 (3,4%)	286 (12,8)	80 (13,9)	14 (13,6)
Esquistosomiasis	36 (3,3%)	66 (3%)	10 (1,7%)	2 (1,9%)
Dengue	30 (2,7%)	1 (0,95%)	4 (0,7%)	2 (1,9%)
Larva <i>migrans</i> cutánea	23 (2,1%)	5 (0,2%)	2 (0,3%)	0
Infección del tracto urinario	19 (1,7%)	37 (1,7%)	1 (0,2%)	1 (1%)
Amebiasis	16 (1,5%)	32 (1,4%)	16 (2,8%)	4 (3,9%)
Infección tuberculosa latente	9 (0,8%)	274 (12,2%)	32 (5,5%)	1 (0,9%)
Estrongiloidiasis	9 (0,8%)	136 (6%)	56 (9,7%)	2 (1,9%)
Otras geohelminthiasis	5 (0,5%)	57 (2,5%)	13 (2,3%)	2 (1,9%)
Enfermedad de Chagas	0	492 (22%)	82 (14,3%)	0
Infección por VIH	3 (0,3%)	52 (2,3%)	2 (0,3%)	1 (1%)
Infección crónica por VHB	1 (0,1%)	41 (1,8%)	15 (2,6%)	0

VFR: inmigrante que viaja (*visiting friends and relatives*); VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B.



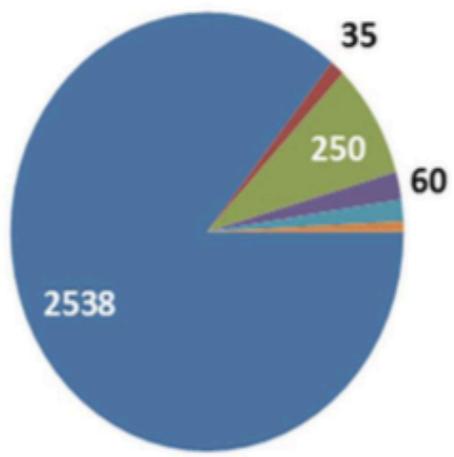
Malaria en viajeros: España.

- **Aumento de malaria importada:** principal grupo afectado es VFR.
- **700 casos anuales:**
 - Adquirida en África 95% (34% Guinea Ecuatorial), Asia 3,5%, América 1,5%.
 - 2010-2015 reportes de pocos casos en India (14), Tailandia (1), Indonesia (14) áreas con gran afluencia de viajeros por turismo.

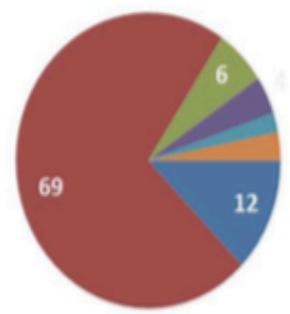


Malaria en viajeros: España.

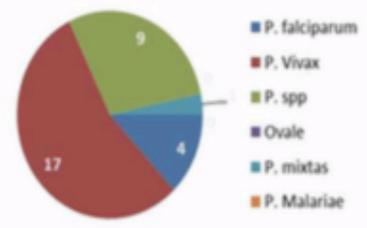
África



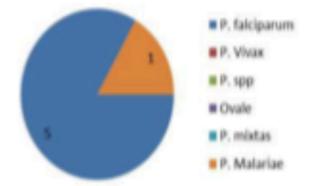
Asia



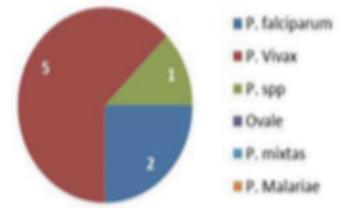
América del Sur



Caribe



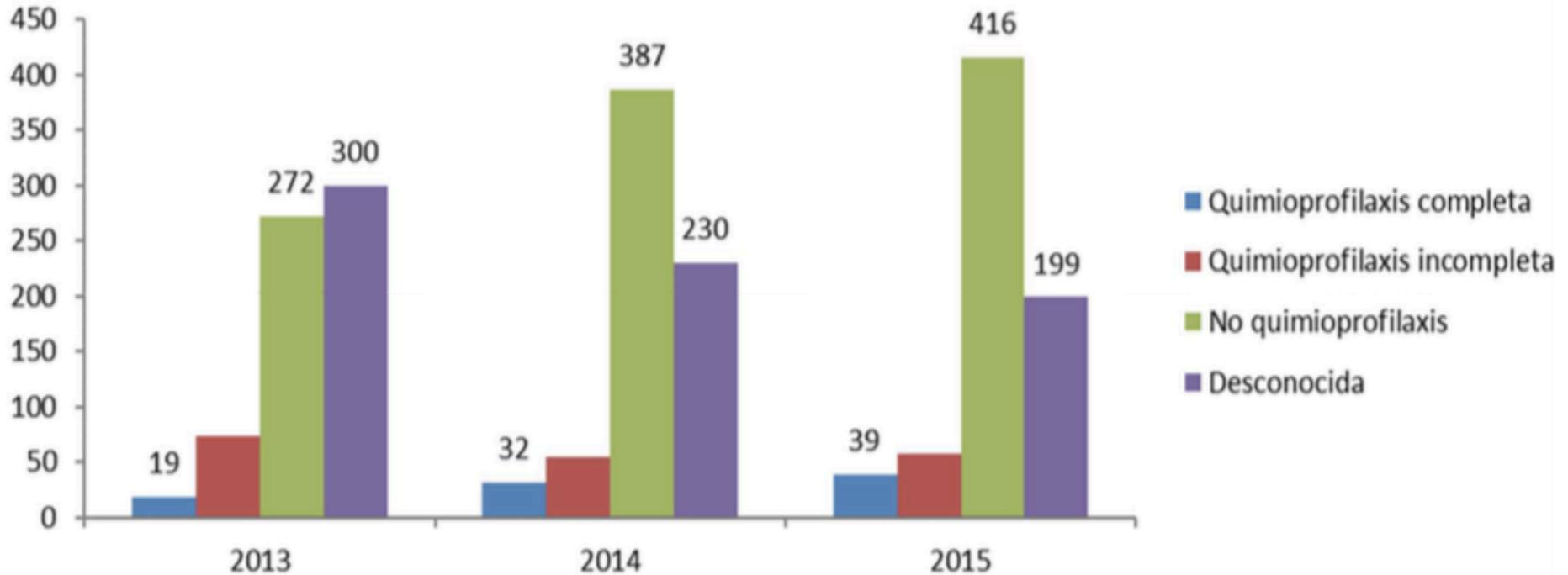
Centroamérica



- *P. falciparum*
- *P. Vivax*
- *P. spp*
- *Ovale*
- *P. mixtas*
- *P. Malariae*



Malaria en viajeros: España.



Uruguay:

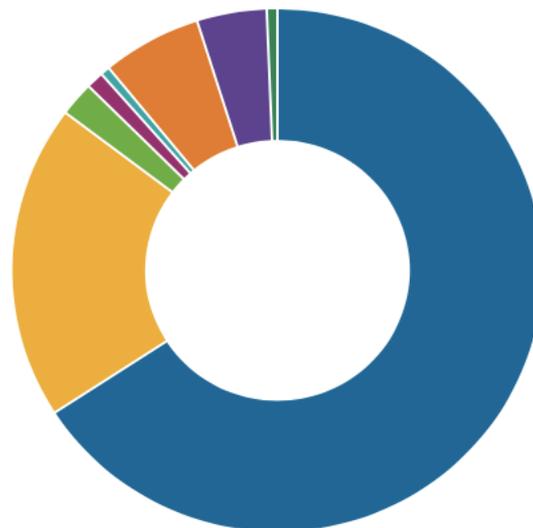
EL OBSERVADOR

Uruguayo viajero: gasto en viajes creció en US\$ 100 millones en semestre

En la primera mitad del año salieron del país algo más de 1 millón de personas; se destaca crecimiento de destinos como Brasil y Europa



Turismo emisoro
Residentes en Uruguay con viajes al exterior
Fuente: Mintur



■ Argentina ■ Brasil ■ Paraguay ■ Chile ■ Resto de América ■ Centro y Norte América ■ Europa ■ Otros destinos del mundo



Uruguay:

REPORTAJE MULTIMEDIA

Las historias de los inmigrantes indios que eligieron quedarse a vivir en Uruguay

La comunidad del país asiático echó raíces y mezcló su cultura con la de los locales. Estiman que son 400 establecidos en todo el territorio.



Navdeep Solanki abrió un local de comida india en Montevideo. Foto: F. Macchi.

Historia de vida

La inmigración desconocida: en 10 años llegaron 900 africanos

Acorde creció el comercio, también lo hizo el movimiento de población. Mitad de las embajadas en el continente son más por política que por negocio.

Domingo, 14 Octubre 2018



El lateral izquierdo Steve José Hillman, quien debutó en Fénix. Foto: F. Flores

Ultimos 4 años, 52.000 residencias:

- 1,5% de la población.
- 2018: 15.000.
- Venezuela 5000.
- India 1300 (2017).
- África 1000 (global).

La ola migratoria de venezolanos a Uruguay es de “nivel educativo medio-alto”

La cantidad de residencias concedidas a venezolanos se disparó a partir de 2015 y no para de crecer: suman 4.057 en menos de tres años. El reconocimiento de los títulos profesionales de estos inmigrantes es su principal complicación.

ACTUALIZADO: 04 DE SETIEMBRE DE 2017 — POR: REDACCIÓN 180



(ADHOC ©PABLO VIGNALI) (TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS)

Prevención de malaria:

Estrategias de prevención:

- **Medidas de protección de picaduras de mosquitos:**
 - Conocer y evitar el hábitat del mosquito.
 - Medidas físicas: ropa apropiada, alojamiento protegidos de vectores, **mosquiteras** c/ ó s/ tratamiento de permetrina.
 - Uso de repelentes.
- **Quimioprofilaxis:**
 - Causal: estadio hepático (esquizonte hepático).
 - Supresiva: estadio eritrocítico (esquizonte eritrocítico).
 - Contra hipnozoítos.
- **Tratamiento de emergencia (TREM) o autotratamiento.**



Medidas de protección de picaduras de mosquitos:

- DEET, icardina, picardina, citradiol, IR3535.
- **DEET:** repelente de referencia, ampliamente estudiado y utilizado.
 - Eficacia en concentraciones >20% hasta 50% donde aumenta el riesgo sin beneficio.
 - Duración proporcional a la dosis (5% por hora).
- **IR3535:** biopesticida, toxicidad mínima, eficacia se reduce con el tiempo.
 - Requiere aplicación frecuente, 70 min-4hs según insecto.
- **No utilizar:** citronela por la volatilidad.
 - Homeopatía.
 - Vit B (B1, B6)
 - Dispositivos electrónicos.
 - Aceites esenciales: lavanda, eucaliptus. Otros: ajo, levaduras.

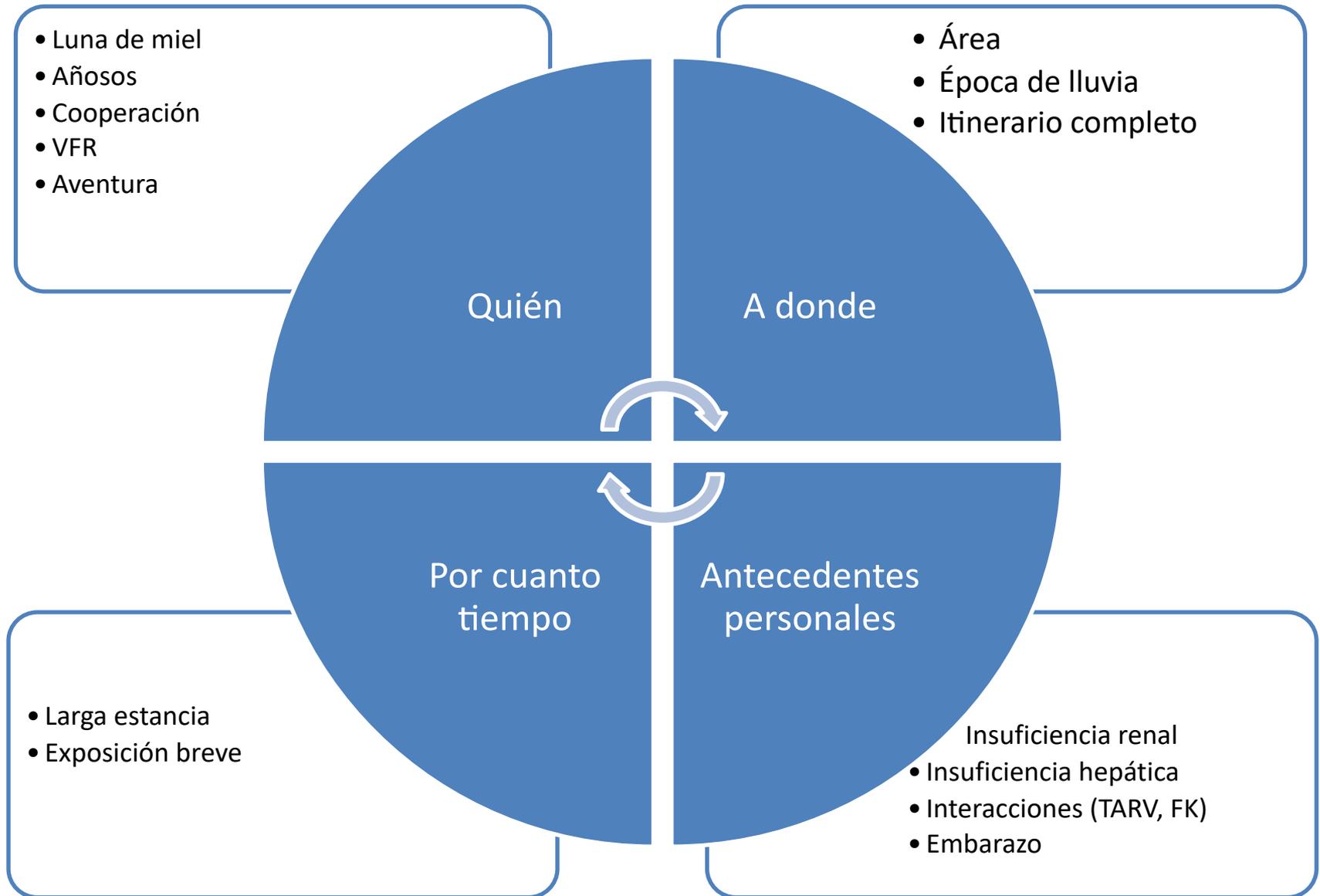


Repelente:

- Sólo en zonas expuestas.
- Directamente o con la mano.
- Evitar el contacto con mucosas.
- No aplicar en párpados y labios, con moderación alrededor de oídos.
- No aplicar sobre heridas abiertas, rozaduras o piel quemada por el sol.
- Lavar las manos después de aplicarlo.
- No permitir que niños pequeños se apliquen el repelente a sí mismos.
- No usar formulaciones combinadas con protector solar.
- **Aplicar protector solar y 20-30 minutos luego el repelente.**



Quimiopprofilaxis:



Quimioprofilaxis:

- Disparidad en recomendaciones.

Enfoque básico de riesgo



Enfoque riesgo / beneficio



Evolución hacia recomendaciones menos rígidas:

- **Mayor énfasis en el diagnóstico precoz.**
- **Mayor uso de tratamiento de emergencia.**

¿Cómo estimar el riesgo de malaria en viajeros?

Gold standard:

- **Casos de malaria en viajeros/100.000 viajeros.**
- Problemas:
 - Infranotificación de malaria importada, ausencia de datos sobre el total de viajeros a cada destino.
 - La información en destinos poco visitados es fragmentada o ausente.

Indicador alternativo:

- **Annual Parasite Incidence (API) = casos/1.000 residentes en un período de tiempo determinado (anual).**
- Calculado según el informe anual de malaria de OMS.
- Se realiza la extrapolación del riesgo de residentes a viajeros.
- Problemas:
 - Percepción del riesgo, condiciones de vivienda, otras medidas de prevención son muy distintas en residentes y viajeros.



¿Cómo estimar el riesgo de malaria en viajeros?

Incidencia anual de malaria en residentes de país endémico	Extrapolación: incidencia anual en viajeros a ese país endémico	API
1 caso / 1.000 residentes	1 caso / 100.000 viajeros	1
10 casos / 1.000 residentes	10 casos / 100.000 viajeros	10

- Guía OMS International Travel and Health:
 - Áreas de alta transmisión: $API > 1$ QP + MAM
 - Áreas de baja transmisión: $API < 1$ sólo MAM
- Disparidad en diferentes guías:
 - Conservadores
 - Progresistas
- Otras guías:
 - $API > 10$ riesgo alto
 - API 1-10 riesgo moderado
 - $API < 1$ riesgo bajo



¿Cómo estimar el riesgo de malaria en viajeros?:

Conservadores:

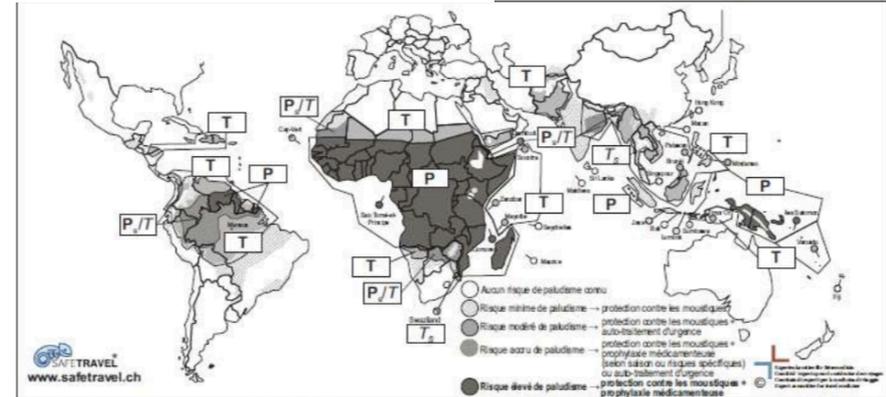
- **OMS:** riesgo alto con API>1.
- **CDC:** recomendaciones basadas en N° de casos notificados en viajeros de EEUU y el volumen estimado de viajes a los distintos países.
- **Francia:** QP para la mayoría de las áreas de riesgo.

Progresistas:

- **SAFE-TRAVEL.CH** (Alemania, Suiza, Austria, Holanda): recomendaciones basadas en N° de casos en viajeros europeos y en la API.
- QP sólo para API>10 (África continental, Este de Indonesia, Papua NG y áreas limitadas de la Cuenca Amazónica).



P	Prophylaxie médicamenteuse avec atovaquone/proguanil (ATP), méfloquine (MF) ou doxycycline (DP)
P/T	À certaines saisons* (cf. liste de l'OFSP) ou pour des groupes à risques spécifiques* (cf. liste de l'OFSP) : évt. recours à une spécialité), une prophylaxie médicamenteuse avec atovaquone/proguanil (ATP), méfloquine (MF) ou doxycycline (DP) peut être indiquée. Sinon, auto-traitement d'urgence avec arteméthérum/luméfane (ALT) ou atovaquone/proguanil (ATP)
T	Prophylaxie médicamenteuse non recommandée. Auto-traitement d'urgence avec arteméthérum/luméfane (ALT) ou atovaquone/proguanil (ATP)
T₂	Prophylaxie médicamenteuse non recommandée. Auto-traitement d'urgence avec atovaquone/proguanil (ATP) selon risques régionaux/saisonniers* particuliers (cf. liste de l'OFSP)



Adapté d'après: OMS International Travel and Health & World Malaria Report 2017

Vers. 5.0 / 2019-04 B.R. Beck, Swiss TPH; O. Vior, EPFL/ULB



¿Cómo estimar el riesgo de malaria en viajeros?:

Intermedios: Reino Unido, Italia, España.

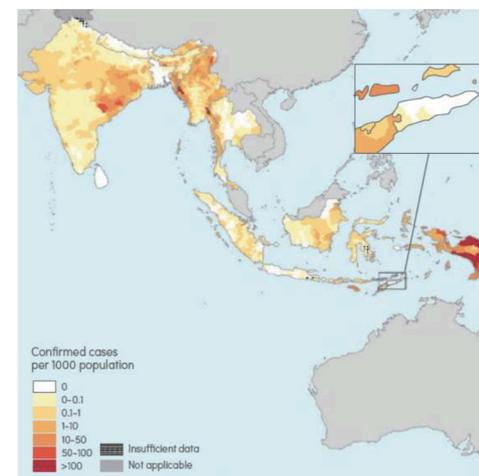
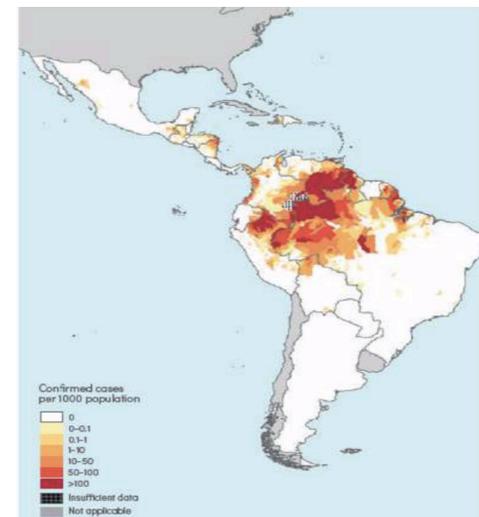
Riesgo Alto	Riesgo Bajo
API > 10	API < 1
QP + MAM	MAM

Riesgo moderado

API 1-10

MAM + se valorará TREM en función de viajero, características y duración del viaje.

QP en viajeros de alto riesgo: esplenectomizados, embarazadas, inmunodeprimidos.



Quimioprofilaxis:

Zonas con *P. falciparum* sensible a cloroquina:

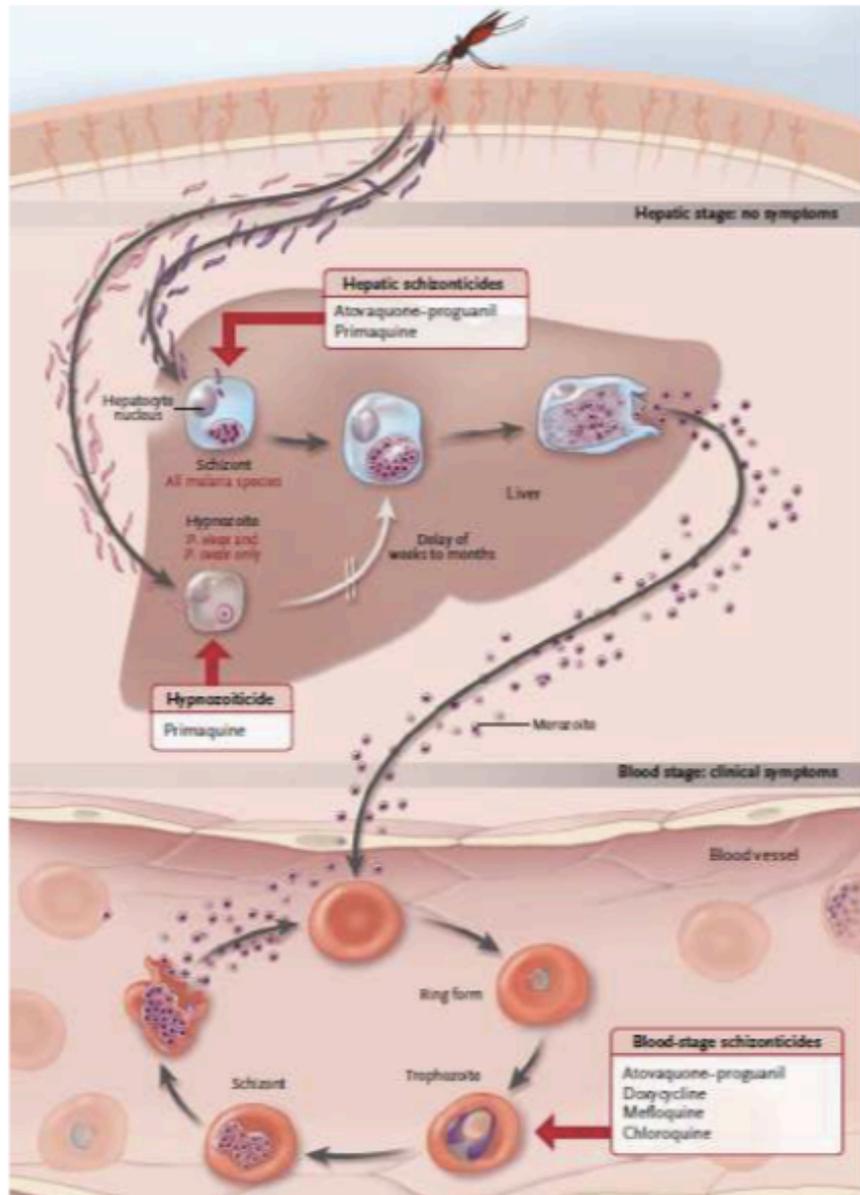
- Cloroquina: semanal, -1, durante, +4.

Zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina:

- 1^{era} opción:
 - ATOVACUONA-PROGUANIL (Malarone).
 - Diario, -1, durante, +7.
- 2^{da} opción:
 - **MEFLOQUINA** (Lariam),
 - Semanal, -1, durante, +4.
- 3^{era} opción:
 - **DOXICICLINA.**
 - Diario, -1, durante, +30.



Quimiopprofilaxis:



Fase hepática:

- **Atovacuona-proguanil.**
- **Px causal:** actúa sobre esquizonte hepático, evita la progresión del ciclo y la entrada del parásito al eritrocito.

Fase eritrocitaria:

- **Mefloquina.**
- **Doxiciclina.**
- **Px supresiva:** actúa sobre el esquizonte eritrocítico, por lo que deben tomarse 4 semanas luego de salida de zona endémica.

Quimioprofilaxis: MEFLOQUINA

- Potente esquizonticida hemático, sin actividad causal, resistencia en áreas del sudeste asiático.
- 1 comprimido (250mg) semanal: -1, durante, +4.
- Efectos adversos: digestivo leve, vértigo, insomnio, pesadillas, convulsiones, trastornos neuropsiquiátricos (alucinaciones, ansiedad).
- Se puede administrar en embarazo y lactancia.
- Precauciones:
 - Patología cardíaca o de la conducción.
 - Coordinación fina: pilotos, buceo.
 - No se ajusta en insuficiencia renal.
- Contraindicado:
 - Insuficiencia hepática grave.
 - Antecedentes de trastornos psiquiátricos ó epilepsia.
 - Alteración QT



Quimioprofilaxis: DOXICICLINA

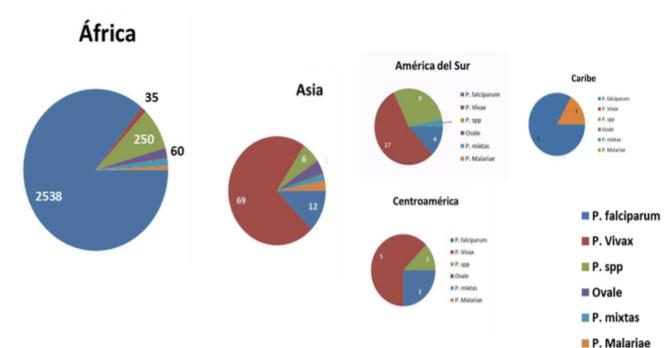
- Esquizonticida hemático, intracelular, potencia equivalente a mefloquina, activa frente a multirresistentes.
- 1 comprimido (100mg) diario: -1, durante, +30.
- Efectos adversos: digestivo leve, esofagitis, fotosensibilidad, candidiasis vaginal.
- No se puede administrar en embarazo y lactancia.
- Precauciones:
 - Insuficiencia renal y hepática pero no es necesario ajustar la dosis.
- Contraindicado:
 - Hipersensibilidad a tetraciclinas.
 - Insuficiencia hepática grave.
 - <8 años.
- Chequear interacciones.



Dro ga	Beneficios que justifican su prescripción	Desventajas que limitan su prescrip ción
Atovaquone/ Proguanil (MALARONE)	<ul style="list-style-type: none"> -Permite iniciar la profilaxis inmediatamente antes de iniciar el viaje (dentro de las 24 a 48 horas). -La dosis es diaria, ideal para viajes cortos, la ventaja frente a otros esquemas es que se debe recibir solo 7 días después de retornar del área con transmisión de paludismo vs 4 semanas. -Buena tolerancia y no se describen eventos adversos frecuentes. -Se fabrican presentaciones pediátricas. 	<ul style="list-style-type: none"> -No se puede prescribir en embarazadas, durante la lactancia ni en niños con un peso < 5 kg. - Contraindicado en pacientes con enfermedad renal avanzada. - Requiere de la adherencia del paciente, dado que la toma es diaria. - No se encuentra disponible en nuestro país. -Alto costo.
Doxiciclina	<ul style="list-style-type: none"> -La dosificación es diaria. -Ideal para viajeros que deciden su destino 24 a 48 horas antes de llegar a áreas con circulación. -Bajo costo. -Es útil para otras enfermedades: rickettsia y leptospirosis. 	<ul style="list-style-type: none"> -No se puede utilizar en mujeres embarazadas y en niños < de 8 años. -No se recomienda en viajeros con baja adherencia dado que la dosis es diaria. - No se recomienda en viajes cortos dado que al retorna la profilaxis la debe continuar por 4 semanas. -Puede producir hipersensibilidad en piel con la exposición solar. -Se asocia a malestar gástrico.
Mefloquina	<ul style="list-style-type: none"> -Ideal para viajeros que prefieren una dosis semanal. -Ideal para viajes prolongados. -Se puede utilizar durante el embarazo. 	<ul style="list-style-type: none"> -No se recomienda en destinos dónde existe resistencia a mefloquina. -No se puede prescribir en viajeros que padezcan las siguientes comorbilidades: patología psiquiátrica, epilepsia y trastornos en la conducción cardíaca. -No se recomienda en viajeros que deciden el destino 24-48 horas antes. -No es recomendable en viajes cortos dado que al retornar deben continuar durante 4 semanas con la medicación.

Quimiopprofilaxis: *P. vivax*

- *P. vivax* es la forma más prevalente fuera de África.
- Predomina en Latinoamérica y Asia.
- Bajos niveles de parasitemia, paucisintomáticos.
- Hipnozoítos no se eliminan con antimaláricos habituales y causan reactivación luego de QP supresiva.
- La QP frente a *P. no falciparum* no está bien definida.
- Opciones escasas, mal toleradas, poco accesibles.
- Primaquina:
 - Profilaxis primaria (diario, -1, durante, +7).
 - Profilaxis terminal (últimos 14 días de DX y MQ, 7 días A-P).





Tratamiento de urgencia o autotratamiento (TREM):

- OMS 1988 para **destinos remotos**, frente a síntomas compatibles y **ausencia de pronta atención**.
- Alternativa a QP en zonas de transmisión baja-moderada (intermedia) o viajeros con características especiales.
 - Viajeros a zonas de distinto riesgo, itinerario incierto, larga estancia, muy corta estancia.
- TREM:
 - Fiebre con o sin síntomas.
 - Estancia en zona endémica al menos 7 días antes de los síntomas.
 - Imposibilidad de atención en las 24hs siguientes.
- Atovacuona-proguanil, artemeter-lumefantrina, piperaquina-dehidroartemisinina.



En suma:

- Enfermedad potencialmente mortal.
- 80% de la carga mundial en Africa subsahariana e India.
- Mayor afectación en areas rurales.
- Malaria importada en aumento pero a expensas de migración y VFR, no de turismo convencional.
- Prevencion: MAM, QP, TREM.
- Enfoque básico de riesgo para definir QP esta siendo sustituido por enfoque riesgo / beneficio con menos QP.
- Es importante chequear varias guias tradicionales y progresistas y conocer exactamente el itinerario.
- Elegir fármaco según perfil del viajero.
- Informar sobre importancia de adherencia y el post-viaje.
- Chequear interacciones e informar de efectos adversos.
- TRAM como estrategia cada vez más utilizada.

