

Control de enfermedades infecciosas transmitidas por vectores: Reflexiones

I Simposio 2015: “Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes “ 15 Abril 2015

Alejandro Llanos-Cuentas MD, PhD
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETV)

- Los vectores son artrópodos que transmiten patógenos de una persona (o animal) infectada a otra y ocasionan graves enfermedades en el ser humano.
- Estas enfermedades son más frecuentes en zonas tropicales y subtropicales y en lugares con problemas de acceso al agua potable y al saneamiento (asociada pobreza).
- ETV representan un 17% de la carga mundial estimada de enfermedades infecciosas. La más mortífera de todas ellas es la malaria que causó 627,000 muertes en 2012.
- No obstante, la ETV con mayor crecimiento en el mundo es el dengue, cuya incidencia se ha multiplicado por 30 en los últimos 50 años.

Artrópodos Involucrados en ETV

- mosquitos (Familia *Culicidae*),
- moscas (Familia *Simuliidae*, Subfamilia *Phlebotominae*),
- piojos (Familia *Pediculidae*),
- chinches besuconas (Familia *Reduviidae*),
- pulgas (Orden *Siphonaptera*)
- garrapatas (Familia *Ixodidae*).
- Géneros: *Plasmodium*, *Leishmania*, *Onchocerca* y *Trypanosoma*,
- arbovirus (Familia *Flaviviridae*) y
- rickettsias (*Rickettsia rickettsii*, *R. prowazekii*, *R. typhi*).

Principales ETV

1. Malaria
2. Oncocercosis
3. Enf. Chagas
4. Leishmaniasis
5. Dengue
6. Chikungunya
7. Bartonelosis
8. Encefalitis equina venezolana
9. Encefalitis equina Oeste
10. Encefalitis equina Este
11. Encefalitis equina Sn Luis
12. Encefalitis del Nilo
13. Fiebre amarilla
14. Peste
15. Fiebre montañas rocallosas
16. Tifus murino
17. Tifus exantemático
18. Tripanosomiasis africana
19. Filiarisis
20. Fiebre hemorrágica Crimea

Cuáles son las experiencias exitosas de control en ETV

Oncocercosis

- La oncocercosis es una parasitosis del hombre causada por *Onchocerca volvulus* que afecta la piel y ojos, llegando a producir ceguera. El parásito es transmitido por varias especies de insectos hematófagos del género *Simulium*.
- Ivermectina medicamento altamente eficiente y permite tratamiento en masa, que permite la erradicación.
- Iniciativa Mundial eliminación Oncocercosis (Centro Carter y agencias internacionales): Programa para la eliminación oncocercosis en las Américas: Colombia y Ecuador.
- Apoyo:
 - Apoyo financiero a los programas nacionales para que alcancen coberturas > 85%
 - Utilización eficaz de los medicamentos donados.
 - Aplicación de los lineamientos de certificación de la OMS
 - Además hay capacitación y constante comunicación.
 - Tiene apoyo político internacional.

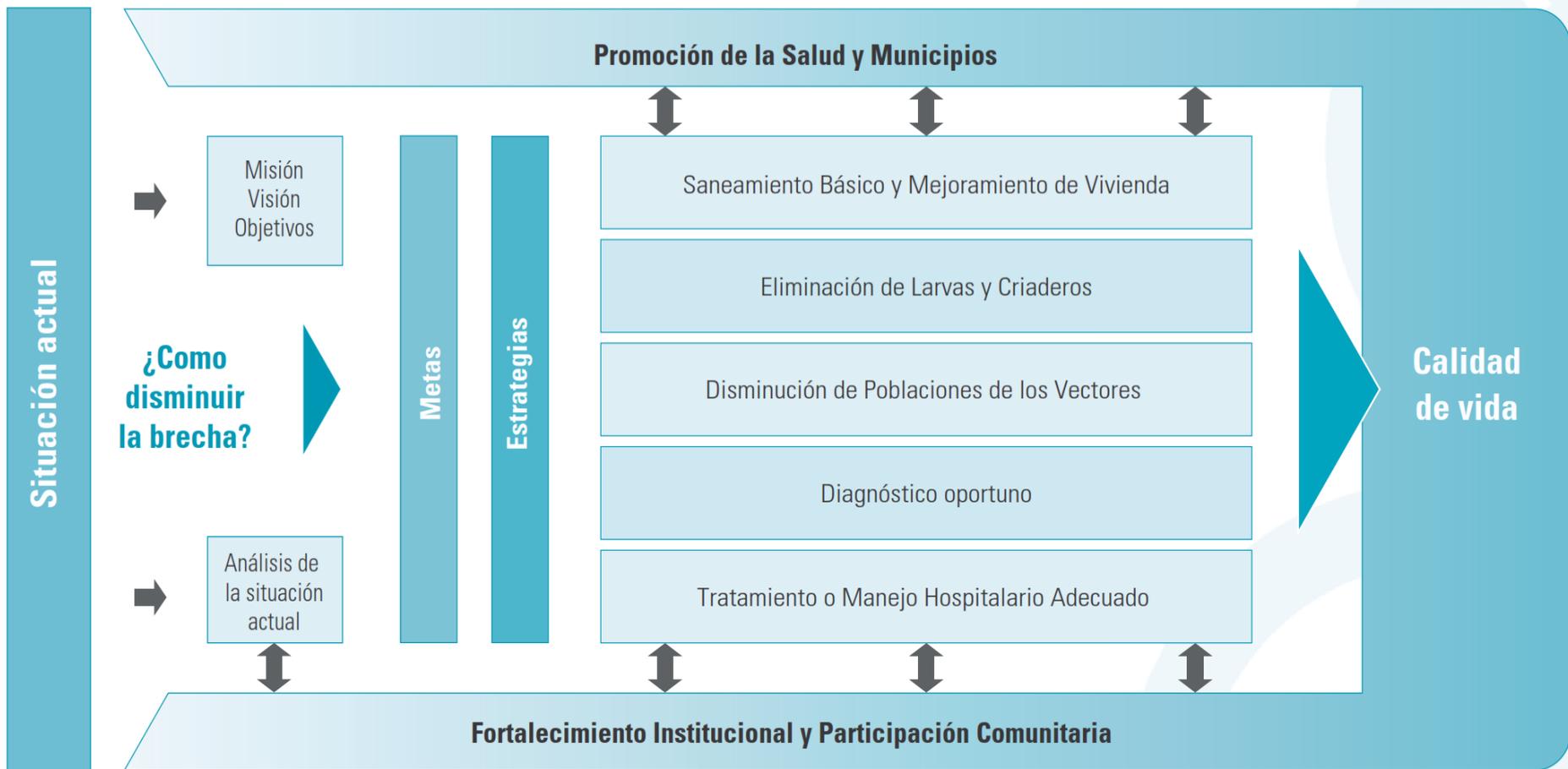
Fiebre Amarilla

- Es una enfermedad hemorrágica viral grave transmitida por mosquitos infectados; endémica en 44 países de regiones tropicales de África y las Américas.
- La infección con el virus de la fiebre amarilla (VFA) provoca diversos grados de enfermedad que van desde síntomas leves hasta enfermedad grave con hemorragia e ictericia y desenlace mortal.
- Es la ETV con mayor éxito en el control, y la estrategia se basa casi exclusivamente en la vacunación.
- Se estima que ocurren en el mundo 200,000 casos anuales de FA, la gran mayoría de casos y defunciones se notifican en el África subsahariana.
- Aproximadamente un 15% de las personas infectadas con el VFA evolucionan hacia una forma grave de la enfermedad (letalidad 50%). No existe tratamiento curativo para la fiebre amarilla.
- Desde que comenzó la vacunación contra la fiebre amarilla, en el decenio de 1930, y se han administrado > 600 millones de dosis, y solo se identificaron 12 casos de fiebre amarilla posvacunal.
- Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico examinó las últimas pruebas científicas y determinó que una **única dosis de la vacuna** es suficiente para inmunizar de por vida contra la fiebre amarilla, en especial países endémicos.

Enfermedad de Chagas

- La enfermedad de Chagas, descubierta por Dr. Carlos Chagas en 1909, se debe a la infección por el parásito *Trypanosoma cruzi*.
- 16 - 18 millones de personas infectadas, de las cuales cada año mueren 50,000. Hay transmisión en la mayoría de países Latinoamericanos. Debido a la migración, el número de casos ha aumentado en Europa y USA y plantea riesgos adicionales de transmisión a través de las transfusiones de sangre y los trasplantes de órganos.
- Las iniciativas intergubernamentales para mejorar el control de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica, basadas en el control de los vectores y el tratamiento de los casos.
- En los últimos decenios se han alcanzado importantes logros, pero la situación difiere mucho de una zona a otra.
 - En países como el Brasil se han observado reducciones importantes del número de casos agudos y de las poblaciones de triatomíneos intradomiciliarios.
 - El número estimado de muertes anuales en todo el mundo ha disminuido de 45,000 en 1990 a 12,500 en 2006
 - El número estimado de infecciones ha disminuido de 30 millones a 15 millones.
 - La incidencia anual durante este periodo de 16 años ha disminuído de 700,000 a 41,000.
 - La carga de la enfermedad de Chagas ha disminuído de 2,8 millones de años de vida ajustados en función de la discapacidad a menos de 500,000

Programa de Prevención y Control de las Enfermedades Transmitidas por Vector



Cuáles son las limitaciones de aplicación de esta matriz en los Programas de control?

El caso de Leishmaniasis y Malaria

Ciclo Biológico

Huésped Mamífero

Ciclo Enzootico



Amastigote

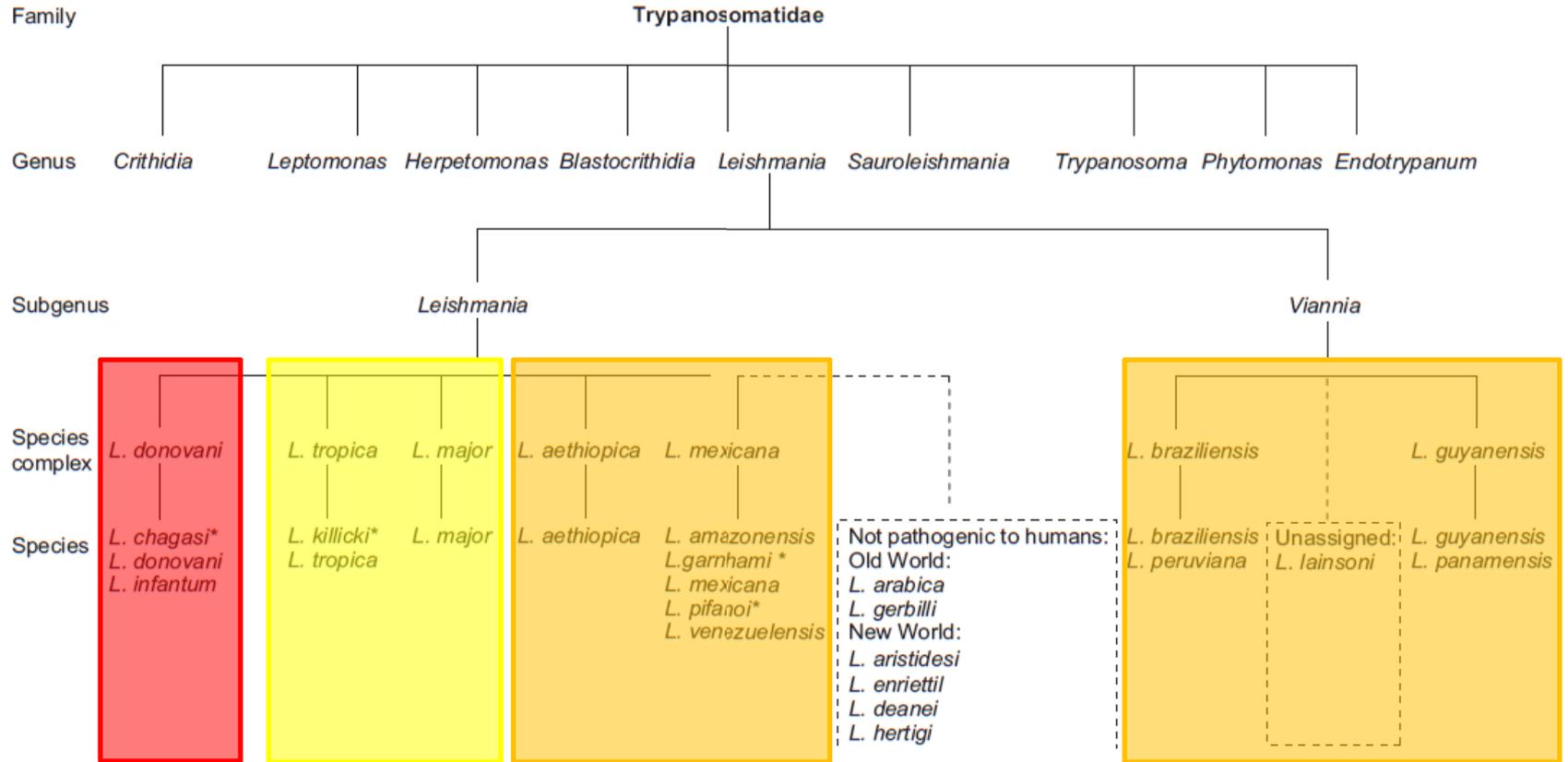


Sand fly

Promastigote



El Parásito: Especies



*Species status is under discussion. *L. chagasi* in the New World is the same species than *L. infantum*

Transmisión de *Leishmania (L.) mexicana*

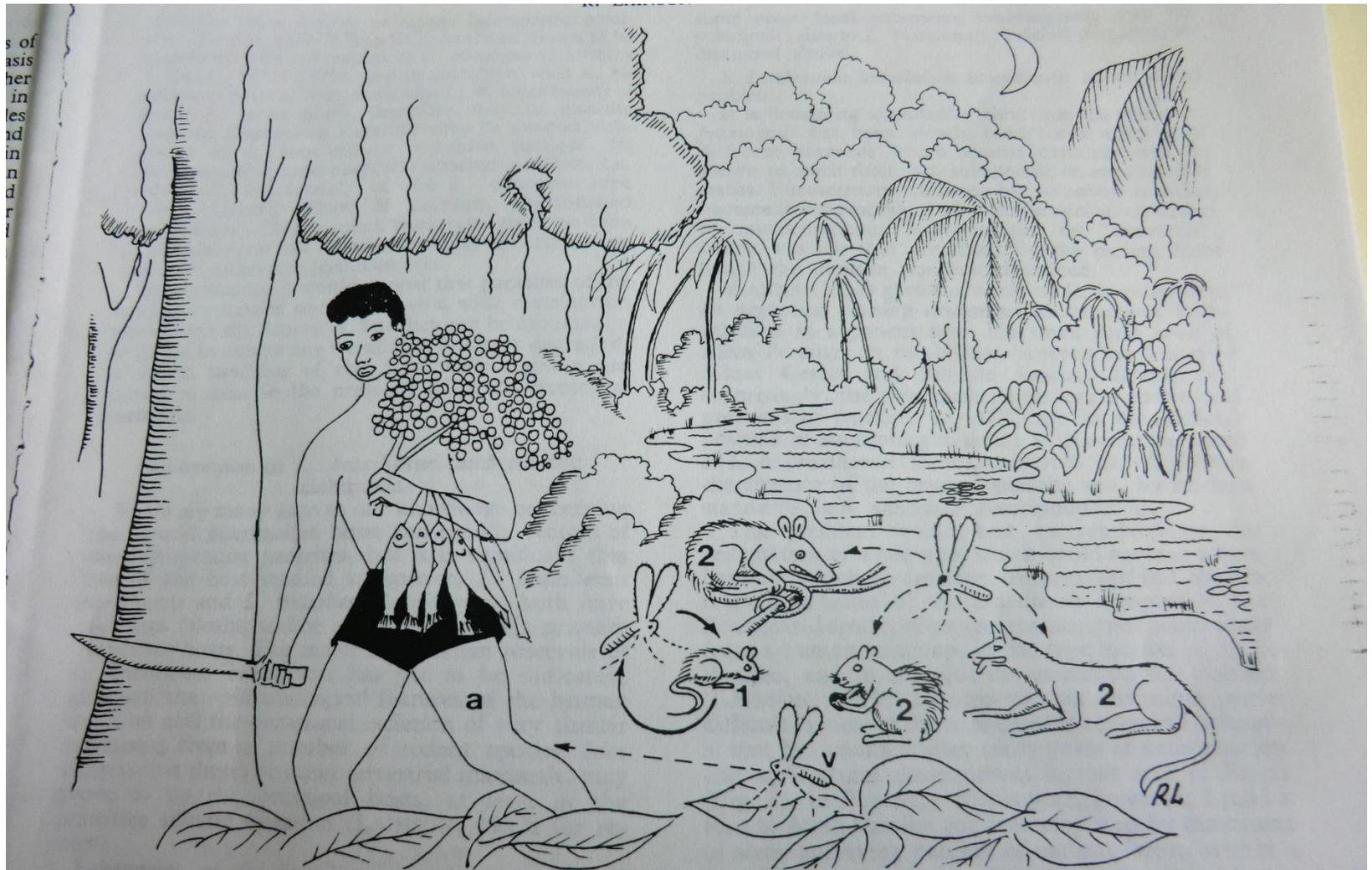


Fig. 13. The ecology of cutaneous and diffuse cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania mexicana amazonensis* in the Amazon basin. Major reservoir-host is the echimyid rodent, *Proechimys guyannensis* (1); secondary hosts (2) in other terrestrial rodents, marsupials and sometimes foxes. The vector (v) is *Lutzomyia flaviscutellata*, a low-flying and nocturnal sandfly which is not greatly attracted to man, who is essentially an accidental host (a). Human infection is therefore uncommon, and mostly acquired by those penetrating the humid riverine forests ("varzea") where the vector population is particularly high.

Transmisión de *Leishmania (V.) guyanensis*

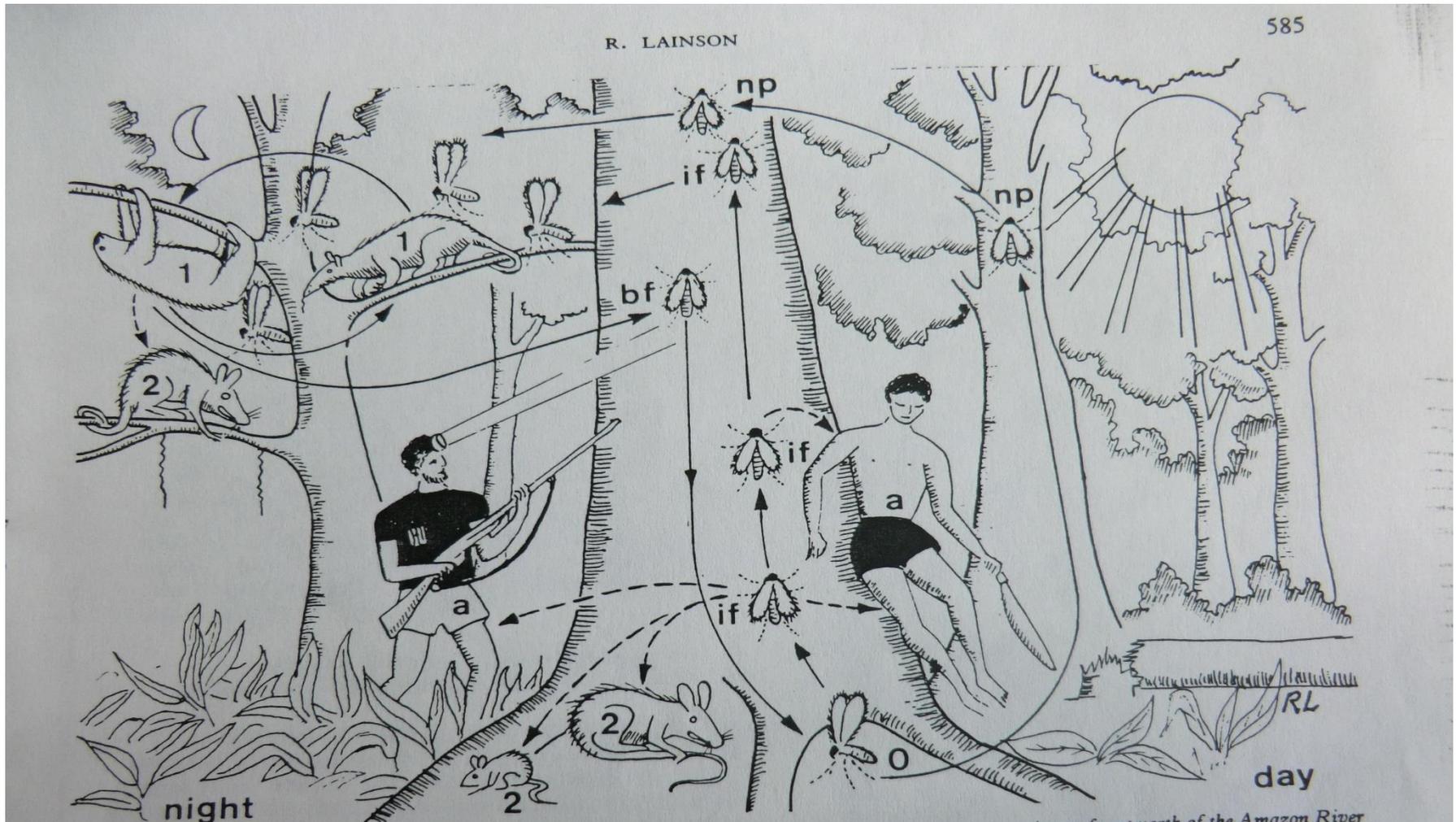


Fig. 14. The ecology of cutaneous leishmaniasis ('pian-bois') due to *Leishmania braziliensis guyanensis*, in the primary forest north of the Amazon River system. Principal reservoir-hosts (1) are arboreal endentates, *Choloepus didactylus* (two-toed sloth) and *Tamandua tetradactyla* (lesser anteater). The major vector is the sandfly *Lutzomyia umbratilis*. Blood-fed females (bf) descend from the canopy to oviposit (0), presumably on the forest floor. Newly emerged, nulliparous flies (np) migrate to the forest canopy to feed on the reservoir hosts. At the same time, infected flies (if) also move to the canopy, following oviposition, where they continue the transmission cycle: when disturbed from tree-trunks at ground-level, however, they may attack and transmit to secondary hosts (2) or man (a). Transmission to man is principally during the early part of the day when sandflies are concentrated on the tree-trunk bases.

Transmisión de *Leishmania donovani* en la Amazonía

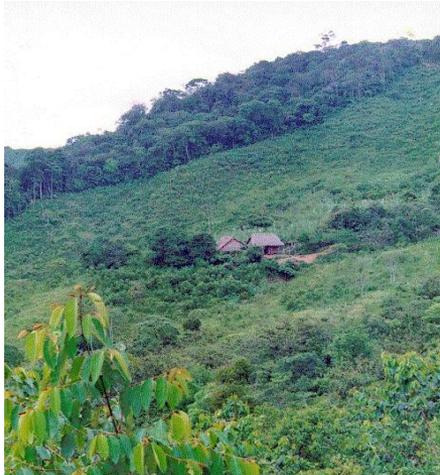


Fig. 15. The ecology of visceral leishmaniasis due to *Leishmania donovani* chagasi in the Amazon Region. The vector, *Lutzomyia longipalpis* (v) may infest rural houses that have not been treated with insecticides, or unsprayed animal-houses: chickens are excellent maintenance-hosts (m). Infected foxes (1) invade villages in search of food, bringing a source of infection for *Lu. longipalpis*, which occasionally transmit the parasite to dogs or man (a). Where the transmission cycle among foxes (*Cerdocyon thous*) takes place is uncertain. Possibly it is in the open savanna (extreme right); or in wooded areas on the village periphery, where other wild animal hosts (?) could be involved.

Patrones de Transmisión



Silvestre



Urbana



Peri-urbana



Resumen del análisis multivariado, estudio caso-control, Región 1 (valles Purísima y Canta)

Factor	Odds Ratio (95% i. c.)
• Características de la casa	
- Paredes de piedra	2.95 (1.65 - 5.25)
- Chimenea	4.89 (1.91 - 12.5)
• Características del entorno de la casa	
- Distancia a la carretera > 30 m	3.88 (1.41 - 10.74)
- Con jardín	2.83 (1.15 - 4.15)
• Conductas en el intradomicilio	
- Más de 6 residentes	4.25 (1.87 - 9.70)
- Usar lámpara de kerosene	6.61 (2.21 - 19.75)
• Conductas en el extradomicilio	
- Recolectar leña	7.38 (2.08 - 26.36)

Riesgo Relativo y Riesgo Atribuible Poblacional para tres factores asociados con transmisión dentro de las casas en los valles del Purísima y Canta.

Factor	Valor en el modelo	RR ajustado por los otros factores	Riesgo atrib Poblacion
Material de la pared			
Adobe	0		
Piedra	1	2.95	0.202
Chimenea			
Si	1	4.89	0.402
No	0		
Uso de lámpara de kerosene			
No	0		
Si	1	6.61	0.38
RAP (de los tres factores)			0.792

Calculo del Efecto Teórico de la Intervención

- Se definió factores de riesgo y se seleccionó aquellos factibles de ser intervenidos con fumigación intra y peridomiciliaria.
- Según el modelo era probable reducir la uta en:
 - Escenario Ancash y Lima (transmisión intradomicilio): 79.2%
 - Escenario Piura (transmisión rural): 5.1%

Resultados de la Intervención de Campo

- Se realizó la intervención controlada durante 5 años en las zonas estudiadas previamente con fumigaciones cada 6 meses intra y peridomicilio
- La leishmaniasis cutánea se redujo en:
 - En Lima + Ancash : 81%
 - En Piura : 4.6%
- Por lo tanto, la eficacia depende de un conocimiento adecuado de los patrones de transmisión. Una medida estándar no tendría éxito.

Diferencias Biológicas de los parásitos de la malaria humana

Characteristics	<i>P.falciparum</i>	<i>P.vivax</i>	<i>P.ovale</i>	<i>P.malariae</i>
Exoerythrocytic hepatic phase (days)	5.5	8	9	15
Erythrocytic cycle	2	2	2	3
Hypnozoites (relapses)	No	Yes	Yes	No
No. Merozoites per hepatic schizont	30,000	10,000	15,000	2,000
Erythrocyte preference	Young RBC	Reticul.	Reticul.	Old RBCs
Maximum duration of untreated infection (years)	2	4	4	40

Diferencias biológicas entre *P. falciparum* y *P.vivax*

- Tienen origen filogenético diferente.
- *P. vivax* proviene de una especie que infecta macacos en el Sud-oeste asiático hace 45,680 a 81,607 años.
- *P. falciparum* proviene de una especie de que infecta gorilas en África, \pm 60,000 años.

Diferencias Epidemiológicas Pv vs Pf

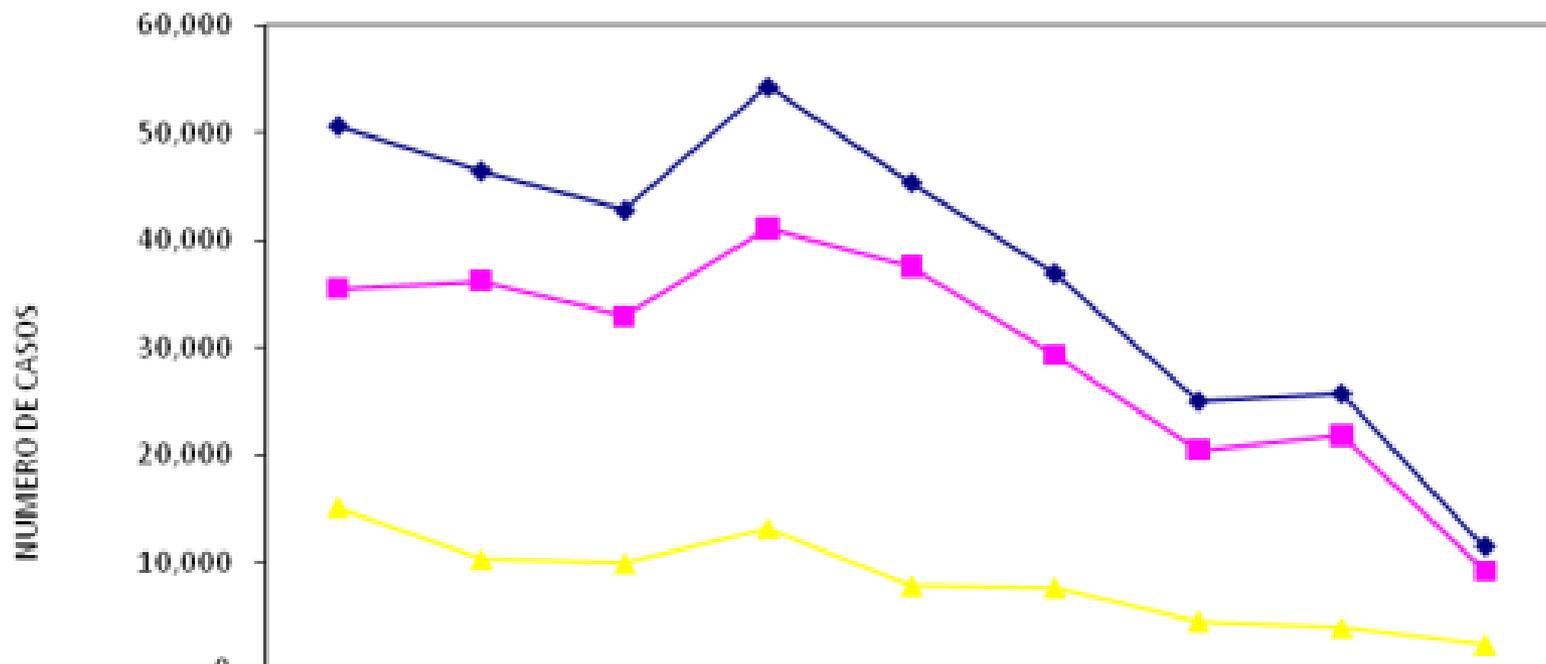
P. vivax

- Carga total mundial 132-391 millones
- 80-90% casos fuera de África
- Asia, Américas, África e Islas del Pacífico.
- Américas (2008): 560,298 casos, 96% vivax.
- Enfermedad afecta todas las edades.
- Epidemiología pobremente entendida (hipnozoitos, rol asintomáticos, efecto desordenes hereditarios).

P. falciparum

- Carga mundial 150-180 millones
- > 80% casos en África
- Afecta principalmente niños (< 3 años), gestantes y ancianos.
- **Causa > 90% muertes por malaria en el mundo.**
- Mayor conocimiento biológico
- Fuerza infección es mejor conocida

Tendencias de malaria en Loreto, Peru, 2002-2010

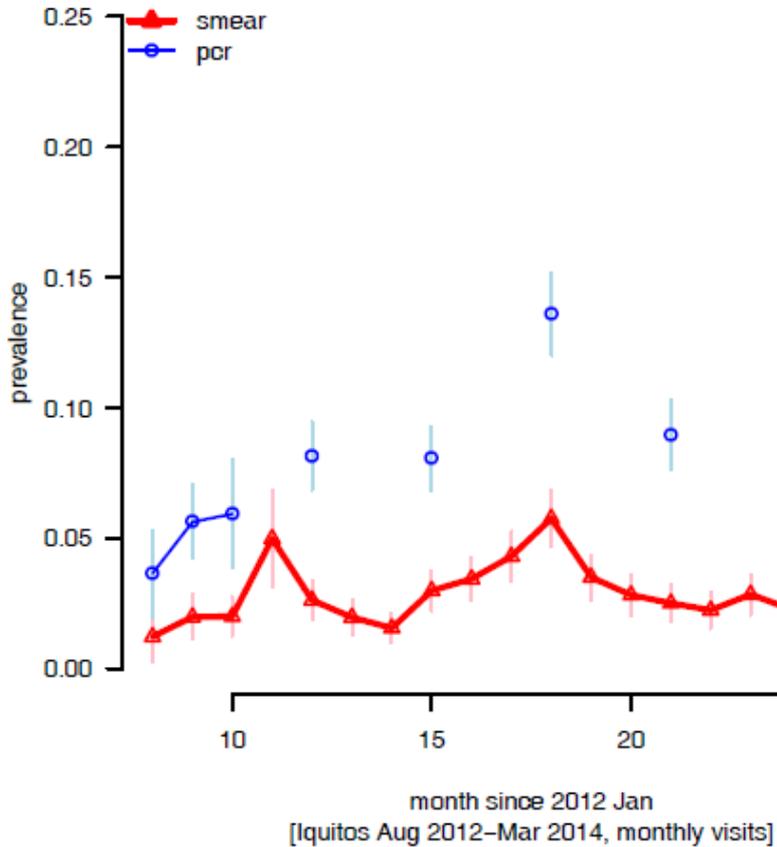


	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
—●— CASOS TOTALES	50,663	46,450	42,784	54,299	45,386	36,915	24,966	25,688	11,454
—■— Malaria Vivax	35,504	36,215	32,894	41,131	37,595	29,284	20,465	21,811	9,162
—▲— Malaria Falciparum	15,159	10,235	9,890	13,168	7,791	7,631	4,501	3,877	2,292

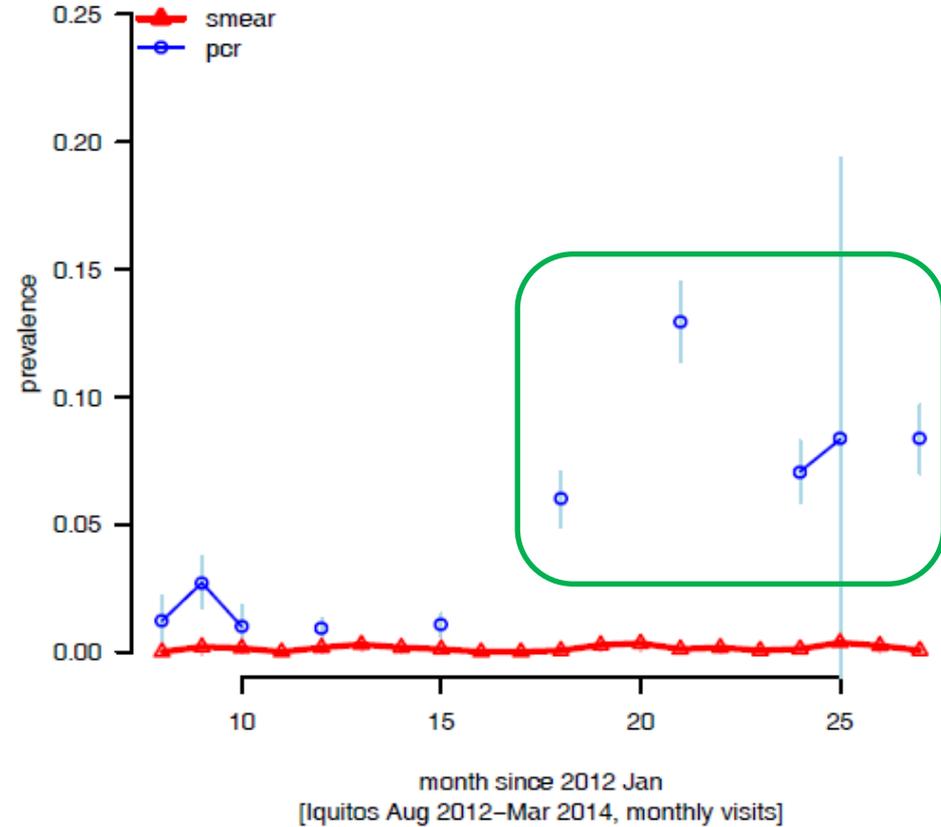
AÑOS

Reducción de *P.vivax* fue de 72.15% vs 82.59% de *P. falciparum*

Vivax by time



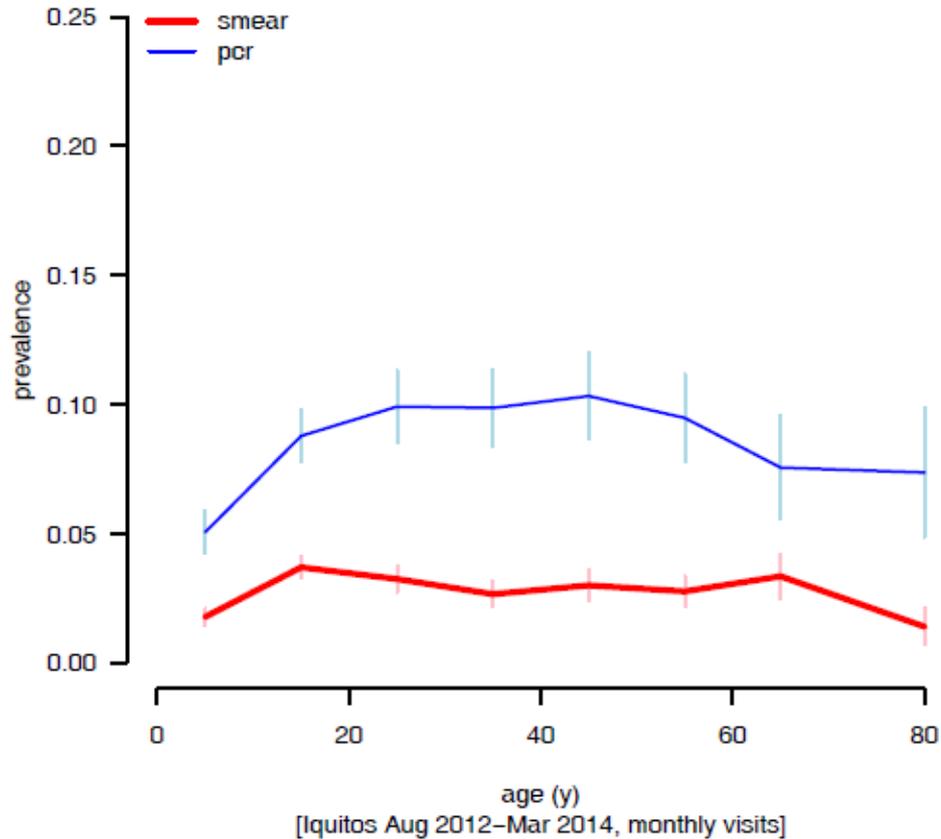
Falciparum by time



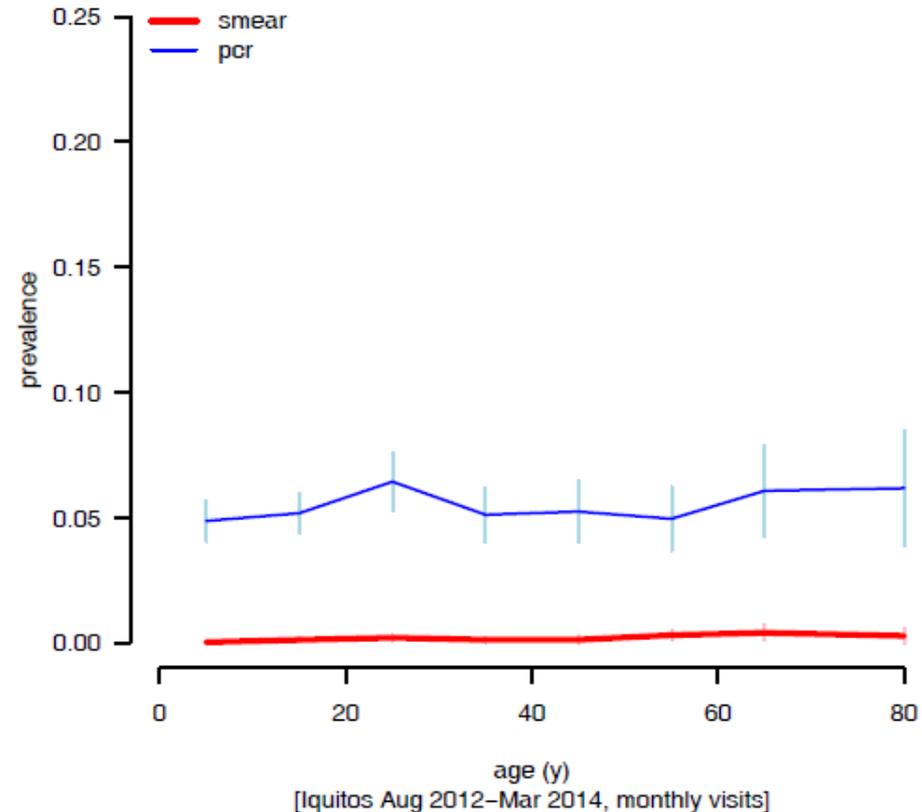
The prevalencia de “asintomáticos” en Pf medida por PCR fue significativamente mayor en la estación de baja transmisión.

Prevalence by Species by Age

Plasmodium vivax

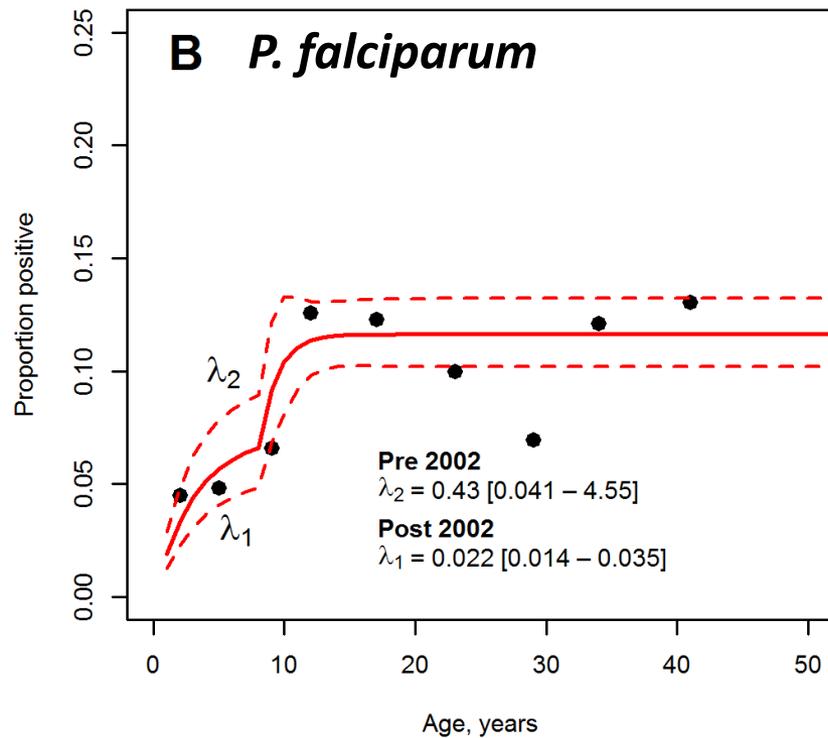
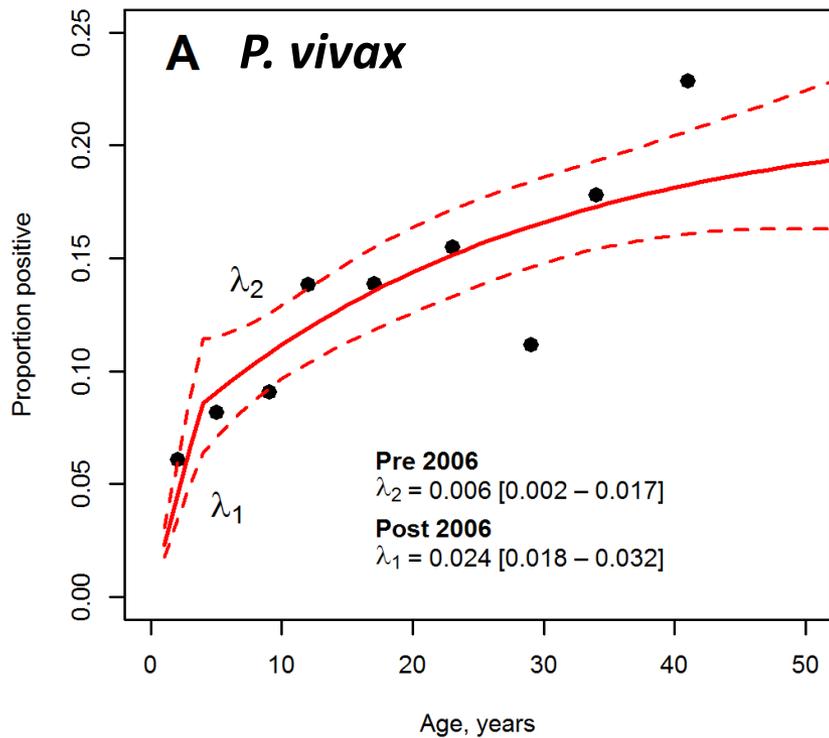
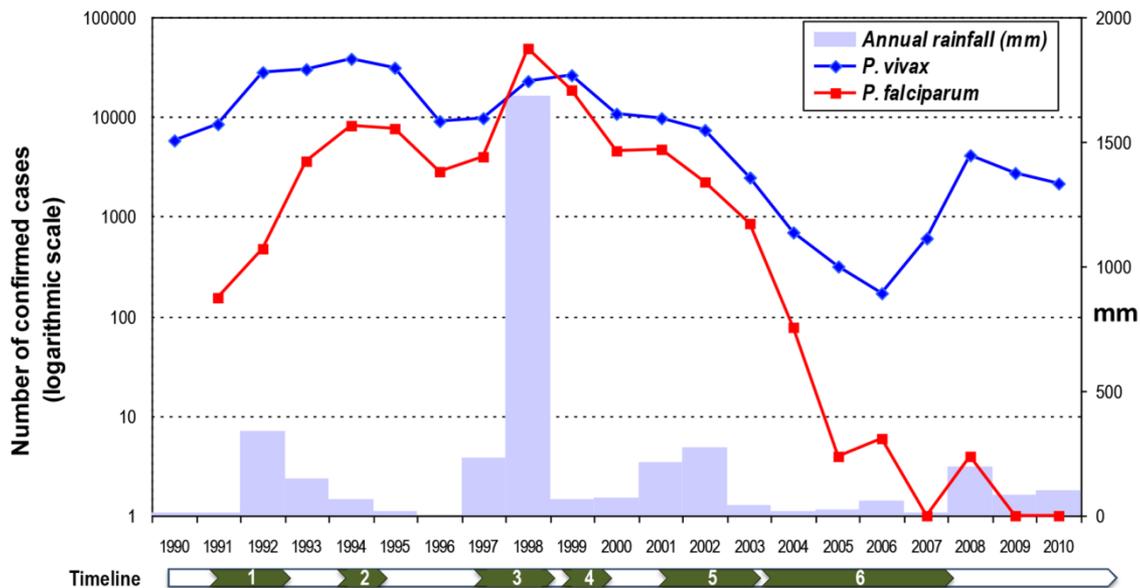


Plasmodium falciparum



- La prevalencia *P. vivax* medida por GG es 3 veces mayor que *P. falciparum*.
- La prevalencia *P. vivax* medida por PCR es 2 veces mayor que *P. falciparum*.
- La infección de Pf en contraste Pv es similar en todos los grupos de edad

Cambios en la transmisión de malaria

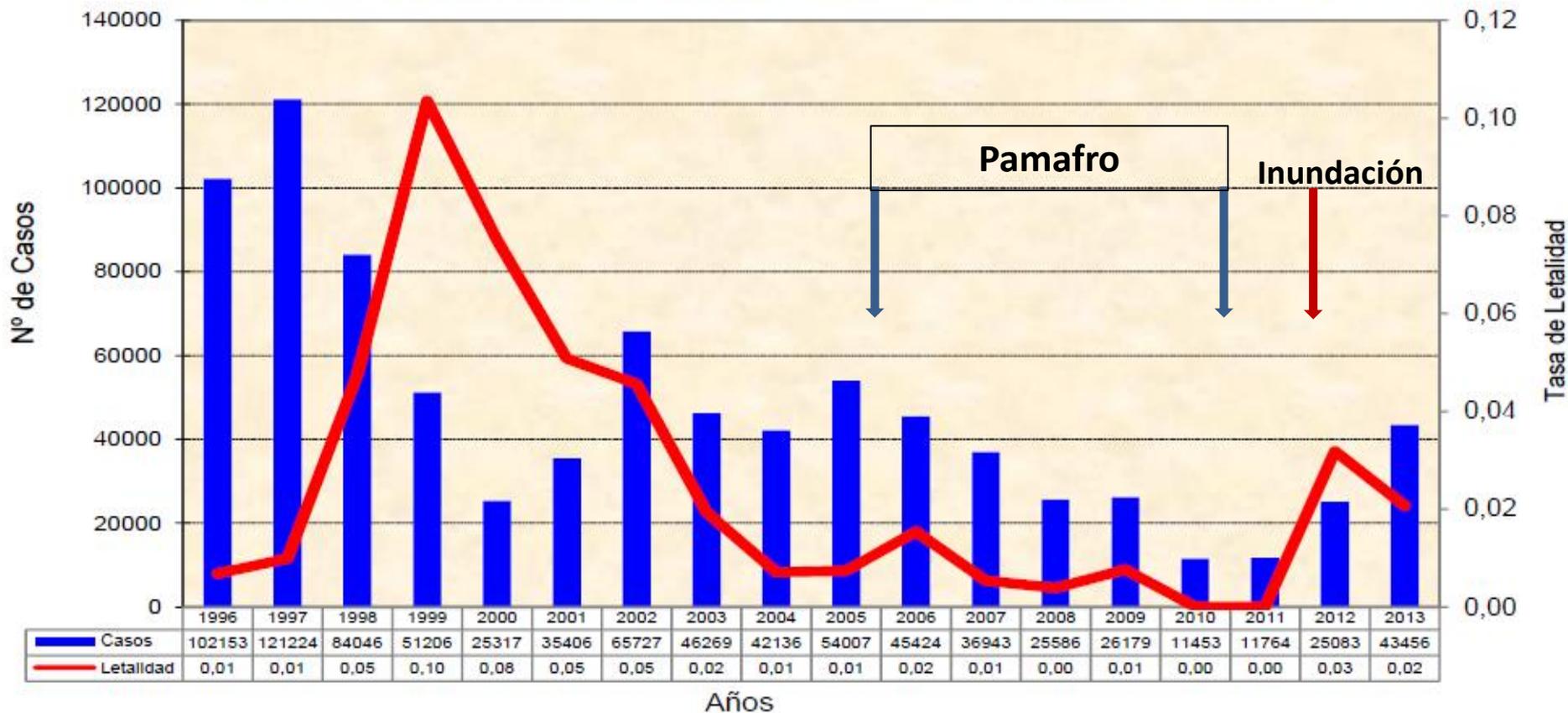


Es posible utilizar estrategias
comunes para el control de ETV?

En una lógica de mejorar la eficiencia
y costo-beneficio

Resurgencia de Malaria en Loreto

CASOS Y LETALIDAD POR MALARIA. LORETO AÑOS 1996 - 2013



Fuente: Dirección de Epidemiología – DIRESA Loreto

Funcionan los Programas de Control
Horizontales y Descentralizados

NO

Razones

- Insuficientes equipos técnicos en la mayoría de DIRESAS (se pretende hacer cambios con las mismas personas).
- Falta de estrategias de estrategias específicas para cada ETV, según escenarios.
- Conocimiento técnico sobre control limitado.
- Serias limitaciones económicas (“fondo único”).
- Interferencia política (inestabilidad en los programas).
- Alta rotatividad de funcionarios, técnicos e inclusive personal operativo, que genera pérdidas importantes económicas y sobre todo quiebra los procesos.

Limitaciones de los Actuales Programas de Control en ETV

Falta de integridad

Usualmente están fraccionados

Con frecuencia actúan como “Bomberos”

Estrategia del Chef



ENSALADA MEDITERRÁNEA

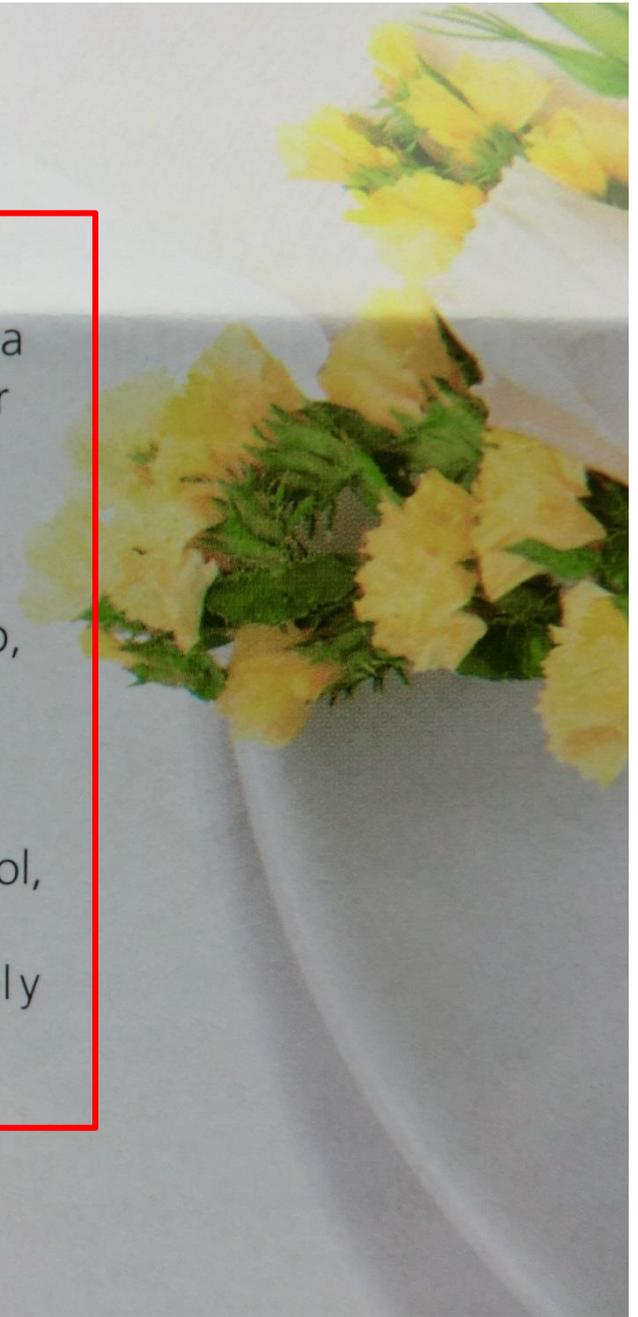
PORCIONES: 1

Ingredientes

2 tazas de carne de pollo cocida
1/2 lb de queso, a elección
3 tomates
1/2 taza de aceitunas negras
1/2 lechuga
1 cebolla morada
Aceite de oliva al gusto
1 chorrito de jugo de limón
Sal y pimienta

Preparación

Cortar el queso en forma de daditos, desmenuzar el pollo, picar las aceitunas, separar las lechugas con las manos (nunca cortarlas). Luego, cortar la cebolla en aros delgados y los tomates también. Colocar todos los ingredientes en un bol, mezclar y sazonar con aceite, jugo de limón, sal y pimienta.



Combinación de Intervenciones Múltiples

- .Diagnóstico precoz
- .Dx microscópico
- .Dx pruebas rápidas
- .Acceso diagnóstico
- .Sistema calidad Dx
- .Búsqueda activa y pasiva

- .Tratamiento eficaz y oportuno
- .Estandarización Tx zona homogénea
- .Reducción de la transmisión
- .Tx embarazadas
- .Adherencia
- .Eficacia

- . Control Integrado de Vectores
- .Rociamiento intrad.
- . Mosquiteros impr
- . Nebulizaciones
- . Identificación y eliminación criadero
- . Otras medidas CV

- . Alianzas estratégicas
- . Socios locales y nacionales
- . Apoyo político nacional y local

- . Información, Educación y Comunicación (IEC)
- . Educación para la salud
- . Comunicación para el cambio conductual (BCC)

- . Vigilancia epidemiológica
 - Convencional
 - Comunitaria
- . Red Vigilancia Epidemiológica
- . SIS nacionales

- . Monitoreo y Evaluación
- . Intervenciones
- . Procesos
- . Estrategias
- . Participación

- . Fortalecimiento sistema de salud
- . Fortalecimiento institucional
- . Integración de los servicios de salud

Mobilización comunitaria

Futuro

Complicado!!

Diferencias según enfermedades

Consecuencias (Impacto) de las Nuevas Estrategias de Control de la Malaria entre 2000 -2012

- Disminución de 60% de la incidencia de malaria en las Américas.
- Países en fase de pre-eliminación
- Países en fase de eliminación

Riesgos y Retos en el Control/ Eliminación de la Malaria

- Emergencia y diseminación de la resistencia a las drogas antimaláricas e insecticidas, que amenaza los logros conseguidos a la fecha:
 - Resistencia a las drogas derivados de la arteminsina (región del Mekong)
 - Incremento a la resistencia a los piretroides en África Subhariana.
- Se ha estimado que se necesita **\$US 5.2 billones por año**, entre el 2011-2020 para lograr un acceso universal a las intervenciones de malaria.
- El costo de mantener y extender las medidas de control en los países endémicos es prácticamente insostenible.

Propuesta

The world has three potential future trajectories for malaria...

Global annual malaria parasite incidence

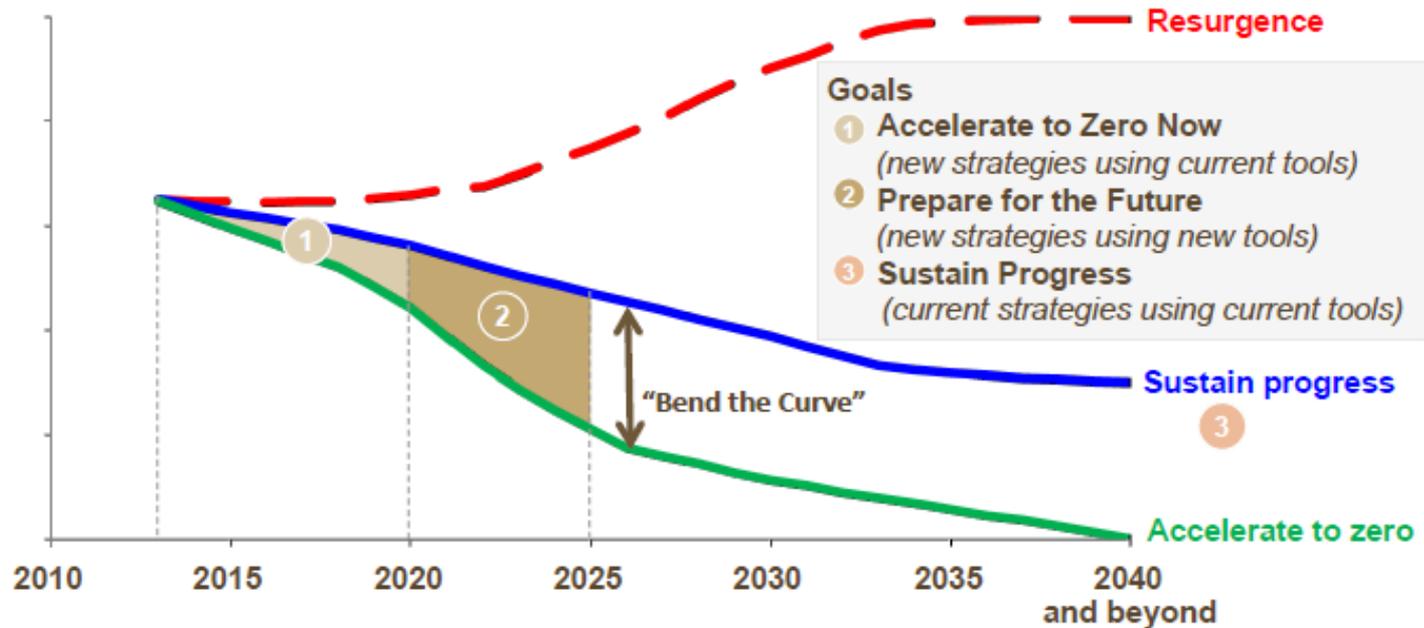
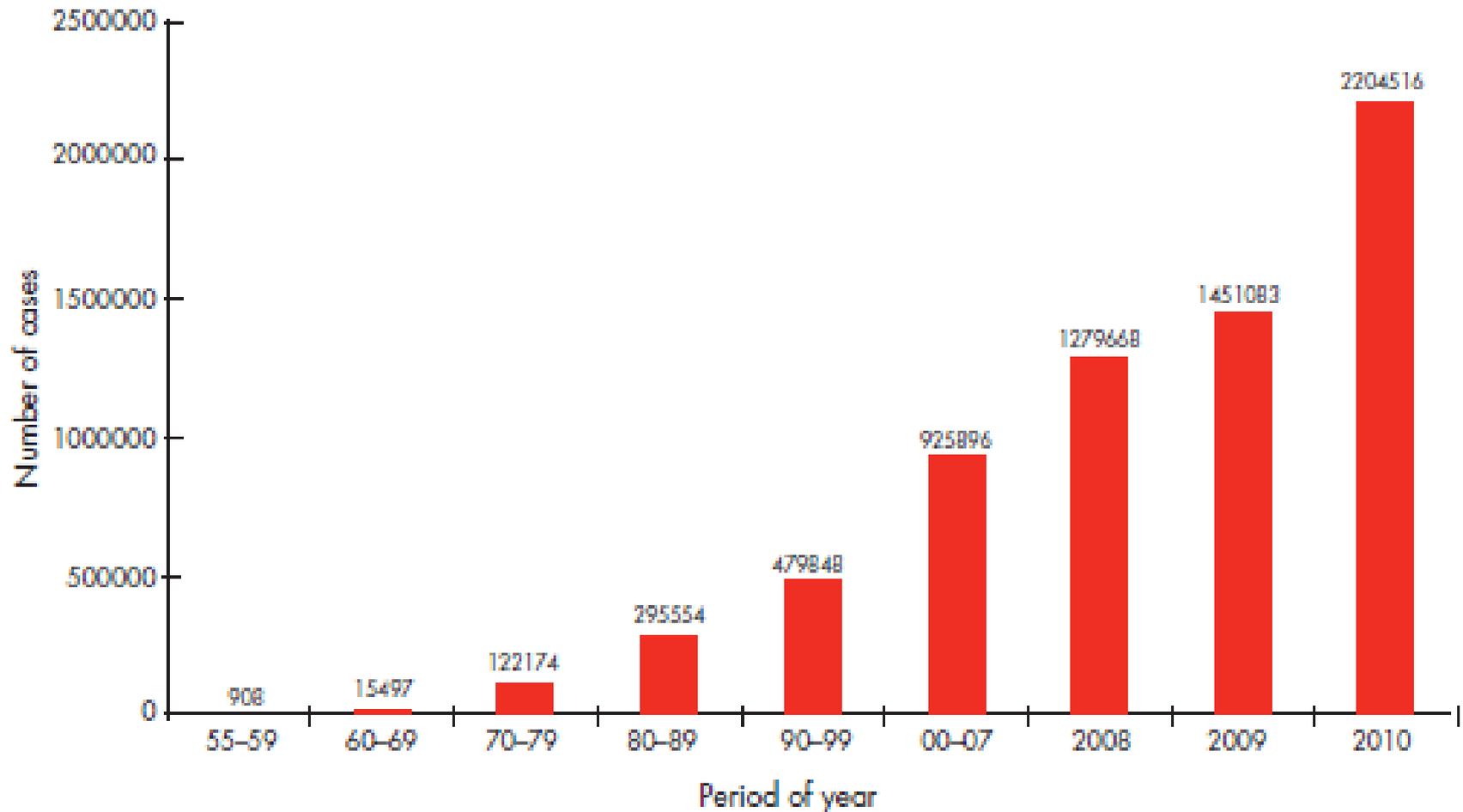
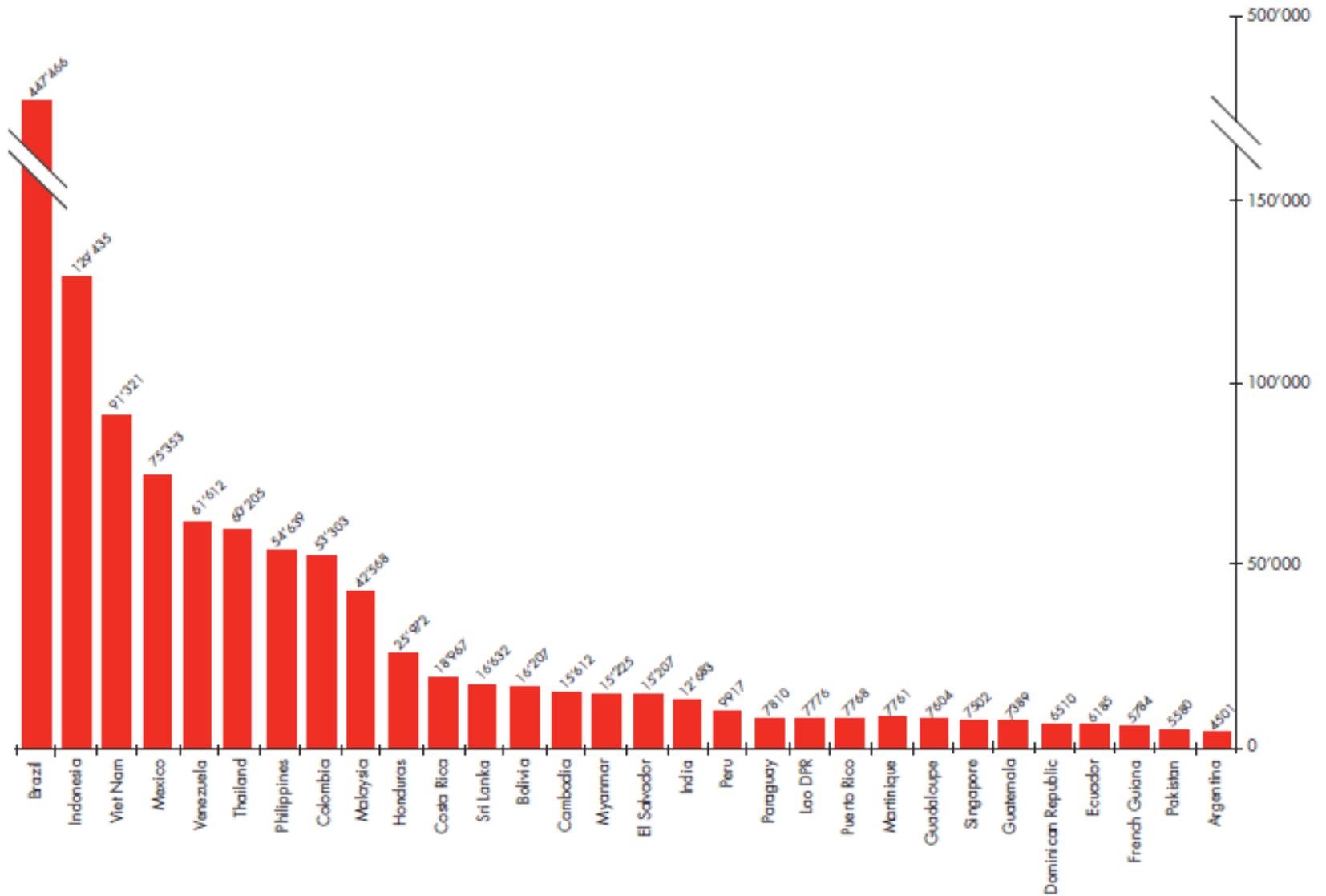


Figure 1. Average number of dengue and severe dengue cases reported to WHO annually in 1955–2007 and number of cases reported in recent years, 2008–2010



Últimos 50 años la incidencia se ha incrementado 30 veces

Figure 3. Average number of dengue cases in 30 most highly endemic countries/territories as reported to WHO, 2004–2010



América Latina situación hiperendémica

Objetivos Globales (OMS-2012)

- Reducir la mortalidad por lo menos el 50% en el 2020*.
- Reducir la morbilidad por lo menos el 25% en el 2020*.
- Estimar la carga de la enfermedad real en el 2015.

* Año base 2010

Causas* (1)

1. Incremento demográfico y urbanización (no planificada):
 - a. Casas “no seguras”
 - b. Inadecuado suministro de agua
 - c. Inadecuado saneamiento ambiental
2. Incremento del transporte y comercio
 - a. Aumento movilidad dentro, entre la ciudades y entre los países.
 - b. Incrementa la movilidad del vector/ virus
3. Cambio climático / Variabilidad climática
 - a. Vector muy sensible a factores climáticos
 - b. Incremento de temperatura, aparición en nuevas áreas.

* Ref. : Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012-2020, OMS 2012

Causas (2)

4. Deterioro de la capacidad técnica y manejo del control por parte de los Ministerios.
 - a. Deterioro de la vigilancia / control del vector
 - b. Recursos humanos insuficientes / formación inadecuada
5. Deterioro de la coordinación intersectorial (descentralización)
6. Brechas en el conocimiento en el diagnóstico, manejo y control (vector – comportamiento humano).
7. Estrategias de control fraccionadas (falta de integralidad)

Aedes aegypti

- Tiene distribución > 150 países, áreas tropicales o subtropicales.
- Hábitos netamente antropofílicos y domésticos.
- Los huevos son capaces de resistir desecación y temperaturas extremas con sobrevivencia de 7 meses a un año. La mayor parte de cada postura es de eclosión rápida, mientras un porcentaje reducido, constituyen los llamados huevos resistentes, inactivos o residuales, capaces de largas sobrevivencias.
- Las larvas se desarrollan entre 25°C a 29°C, en 5 a 7 días. Entre 28°C a 32°C se transforma en adulto en 1 a 3 días. Por lo tanto, cada 10 días se tiene una nueva generación de adultos.
- Adultos viven \pm 3 semanas. Hembras ponen 80-150 huevos por vez, 3 a 4 veces por mes.

Futuro del Dengue

- Dengue es un serio problema de salud, en incremento y con un panorama sombrío, sino es priorizado por el Estado y se decide combatir este problema en forma integral y multisectorial.
- La evolución del virus, cambio climático, factores socio-económicos, migración, la rápida urbanización, el comercio y la globalización son factores que van a incrementar la expansión e incidencia del dengue.
- Las acciones de mitigación que realizan en la actualidad los Ministerios de Salud, son insuficientes y no van a solucionar el problema de la expansión e incremento de la enfermedad.



GRACIAS