

Sesión I: Política de drogas antimaláricas en los países Amazónicos— Monitoreo de la resistencia a las drogas

Introducción

El Dr. Renato Gusmão, Coordinador del Programa de Enfermedades Transmisibles, OPS/OMS, indicó el interés de la Organización en el tema debido a la importancia de la malaria en las nuevas áreas de desarrollo abiertas a la colonización del continente americano. Aunque la mortalidad por malaria bajó significativamente en la Región en la década de 1990, todavía es necesario fortalecer aún más los programas nacionales de prevención y control, de tal manera de disminuir la incidencia de la enfermedad y prevenir la mortalidad. Recordó la importancia que la Región prestó a los resultados de la Reunión de Malaria realizada en Ámsterdam en 1992, donde se redefinieron las estrategias de control, poniendo especial énfasis en el diagnóstico oportuno y tratamiento inmediato y en la prevención de las epidemias. Señaló además, la importancia de la vigilancia de la resistencia de los parásitos de la malaria a las drogas antimaláricas y la relación entre los resultados de esa vigilancia y las políticas de tratamiento: mejor vigilancia, tratamientos más adecuados a la realidad epidemiológica.

En 1998, con el objetivo principal de reducir de forma significativa la carga de la malaria en el mundo, la Organización Mundial de la Salud lanzó la iniciativa de *Hacer Retroceder la Malaria*, asociación global que incluye organizaciones del sistema de las Naciones Unidas, otras instituciones, la sociedad civil y los gobiernos nacionales de los países en los que la malaria es endémica. Los elementos claves de la iniciativa refuerzan los de la Estrategia Global de Control de la Malaria y enfatizan la gerencia efectiva, el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, prevención múltiple e investigaciones operacionales. Adicionalmente, promueve una buena coordinación entre distintos grupos y organismos en la lucha contra la enfermedad y una asociación mundial dinámica entre todos los involucrados.

Indicó posteriormente, que el objetivo de la primera sesión de este evento es discutir la situación de la resistencia a las drogas antimaláricas en los países amazónicos; revisar las actividades que se llevan a cabo para establecer la eficacia a las drogas en los distintos países y cómo los resultados de los distintos estudios se reflejan en las políticas de tratamiento.

Cerrando su presentación, mencionó que tenía la esperanza en que esta iniciativa sea aprovechada por los países como una inspiración que incremente las acciones de prevención y control.

Malaria en las Américas

Se resumió la situación epidemiológica de la malaria en las Américas. La transmisión de malaria ocurre en 21 países de la Región. Todos ellos tienen programas de control de la enfermedad.

Se estima que aproximadamente 57% de la Región vive en 21 países donde hay transmisión. Once de ellos son de América del Sur: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Guyana, Paraguay, Perú, Suriname y Venezuela; y los demás son los siete países de América Central: Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá, junto con la República Dominicana, Haití y México. La información suministrada por estos 21 países indica que estiman que 293 millones de personas viven en áreas con diversas características sociales, económicas y ecológicas que favorecen distintas intensidades de transmisión. Cuando se suman las personas que se estima viven en áreas con algún riesgo de transmisión en los demás países, 293 millones (35,2%) de la población estimada en 800 millones de habitantes de la Región, se consideraban en riesgo de la enfermedad en el año 2000.

De los 1,14 millones de casos notificados en las Américas en el año 2000, Brasil contribuyó con 53,6%, seguido por Colombia 9,45%, Ecuador 8,65%, Perú 6,12%, Guatemala 4,68%, Honduras 3,08%, Bolivia 2,76%, Venezuela 2,61%, Guyana 2,11%, Haití 1,48% y Suriname 1,15%. Con la excepción de Haití, para el cual no se dispone de información, estos fueron los mismos países responsables de la gran mayoría de los 1,2 millones de casos en la Región en 1999.

Siendo el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno los principios básicos de la Estrategia Global de Control de la Malaria enunciada en 1992, los esfuerzos para lograr mayor cobertura se reflejan en el incremento del número de exámenes de sangre que se realizan anualmente. Este sobrepasó los 10 millones de exámenes realizados en el año 1999, siendo el mayor número anual de exámenes realizado durante la década. El anexo 1 describe en detalle la situación de la malaria en los distintos países de la Región en el año 2000.

Monitoreo de la resistencia a las drogas antimaláricas en el Este de África

Debido a la importancia del monitoreo de la resistencia a las drogas antimaláricas en la Región, se consideró importante conocer la experiencia en el tema en otros continentes. Así, en el Este de África se desarrolló la red para el monitoreo del tratamiento antimalárico. Desde su inyección en Daar es Salam, Tanzania, en febrero de 1997, cuando se realizó el acuerdo entre los gerentes de programas de malaria de Kenia, Tanzania y Uganda, se decidió que la red llevaría a cabo:

- i. Mapeamiento y monitoreo de la sensibilidad de *Plasmodium falciparum* a las drogas antimaláricas de primera y segunda línea, usando sitios centinela y metodología normalizada;
- ii. Identificación de factores que aumentan la emergencia y facilitan la diseminación de resistencia a las drogas antimaláricas en la subregión;
- iii. Detección de los genotipos resistentes a las drogas, y
- iv. Desarrollo de un banco de genes del parásito con muestras bien caracterizadas de ADN del parásito.

Posteriormente, durante ese mismo año, se llevó a cabo una reunión de planificación con la participación del Departamento para el Desarrollo Internacional, Gran Bretaña. En esa oportunidad se creó la secretaría de la organización y se llevó a cabo una propuesta de financiamiento. Al mismo tiempo se inició la capacitación de los equipos nacionales y el personal de los centros centinela, se obtuvo suministros, se preparó el manual de procedimientos de campo, las bases de datos y se creó un boletín informativo.

El financiamiento se aprobó en diciembre de 1998, fecha en la que el monitoreo se inició en los 3 países. En el año 2000 Rwanda se incorporó a la red. Los recursos con que cuenta el proyecto provienen de los ministerios de salud de los países involucrados, universidades (Nairobi en Kenia, Makerere en Uganda y Muhimbili en Tanzania), el Departamento de Desarrollo Internacional, la OMS/Ginebra y la Oficina Regional de OMS en África. El núcleo básico de financiamiento finaliza en el 2002, por lo que ya se están explorando nuevas fuentes potenciales de financiamiento.

El monitoreo (ensayos *in vivo*) brindó información actualizada sobre la eficacia del tratamiento con sulfadoxina/pirimetamina (SP) en 16 sitios de Uganda, 6 de Kenia y 5 de Tanzania. La emergencia de la resistencia a SP se identificó como de aparición en 2 fases. La primera, en una selección lenta de alelos resistentes, a medida que infecciones nuevas se encuentran con droga residual de tratamientos previos del huésped. La tasa de emergencia es función de la proporción de individuos tratados. La segunda fase se caracteriza por una rápida selección de genotipos, que escapan de la acción de la droga. La tasa de emergencia es función de la proporción de infecciones tratadas.

Asimismo se promovió investigación sobre el tema; desde el proceso de decisión para imponer una política de drogas antimaláricas y nuevas drogas cuyo blanco es el antifolato y su mecanismo de acción, hasta la terapia combinada en malaria, así como sobre modelos de emergencia y diseminación de resistencia. Durante la exposición se mencionó la racionalidad del uso de combinaciones terapéuticas. En África, se planteó la posibilidad de ensayar 9 combinaciones de drogas. (En las Américas, se pueden mencionar tres: artesunato (AS)+SP en Perú, AS+ amodiaquina en Colombia y AS+ mefloquina diaria por 3 días en el Brasil).

Desde el principio de las actividades fue claro que en el cambio en la política de tratamiento no solo hay que considerar la falla clínica de la(s) droga(s) de primera línea, sino que también la existencia de mecanismos que faciliten el proceso de cambio, abogacía

para el cambio y análisis de costo de ese cambio. Por último, un período de acción durante el cual una droga es reemplazada por otra.

En la actualidad, la información provista por la red es usada por los ministerios de salud de los cuatro países en las reuniones sobre política de drogas antimaláricas. El cuadro 1. muestra los cambios de política en el tratamiento de malaria que ocurrieron en los países desde 1998 a 2000.

Cuadro 1. Cambios en la política de tratamiento, Subregión Este de África, 1998-2001

Año	País	Cambio
1998	Kenia	De CQ a SP monoterapia
2000	Tanzania	De CQ a SP monoterapia
2000	Uganda	De CQ a SP y CQ
2000	Rwanda	De CQ a AQ y SP. AQ y artesunato o SP y artesunato
2001	Kenia	De SP a AQ, AQ y SP, o AQ y artesunato

CQ: cloroquina. SP: sulfadoxina/pirimetamina. AQ: amodiaquina.

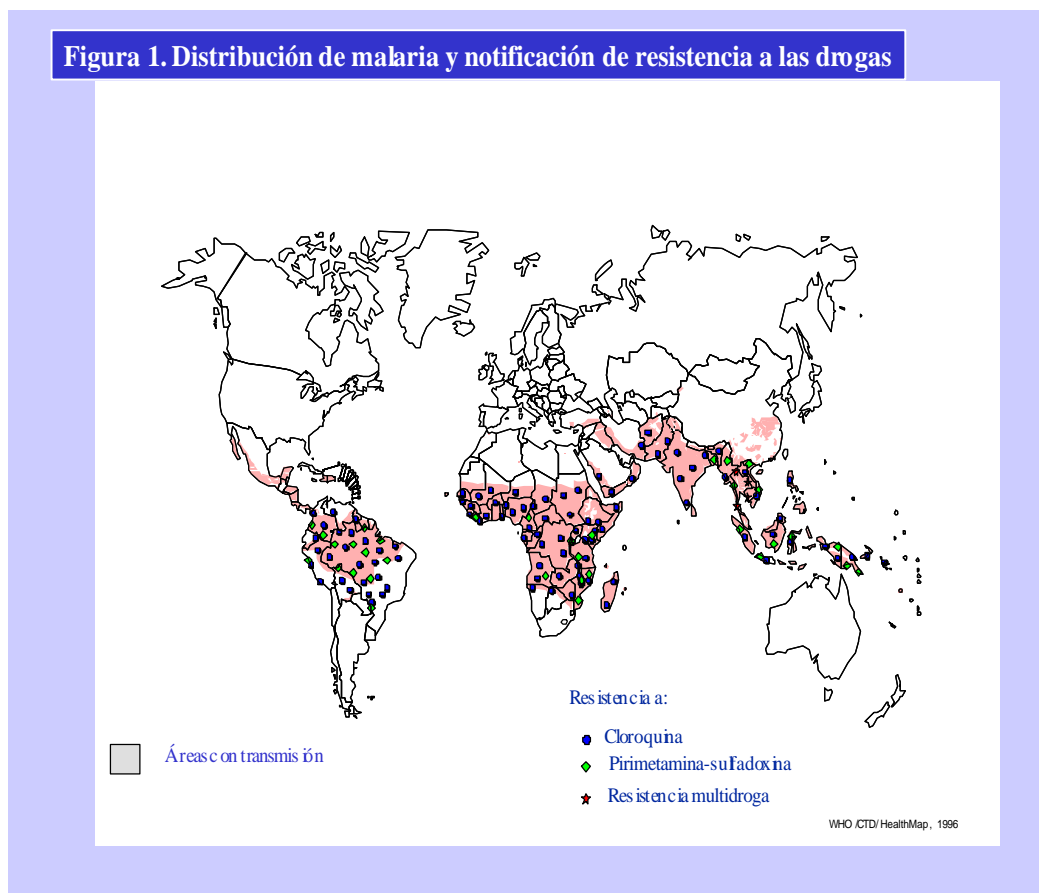
A pesar del éxito de la empresa hasta el momento, durante la ejecución del proyecto se detectaron varios elementos favorables y desfavorables, que se describen en el cuadro 2. Es conveniente que los mismos sean tenidos en cuenta cuando se plantee el desarrollo de una actividad similar tanto en África como en otros continentes.

Cuadro 2. Elementos favorables y desfavorables encontrados durante la ejecución de la Red del Este de África para el monitoreo del tratamiento antimalárico

Elementos favorables	Elementos desfavorables
Se estableció capacidad nacional siendo los Ministerios de Salud los propietarios de la información	Los objetivos planteados para el ensayo de drogas, frecuencia de los ensayos, validación de los datos y la automatización del mismo, a menudo no estuvieron acordes con la realidad
Se compartieron recursos y experticia y fue beneficioso el apoyo mutuo obtenido	Se mantiene todavía como problema no resuelto la propiedad de los datos, el banco de genes y la agenda de investigación.
Los realizadores de políticas usaron para ello información del país y de la red.	Retardo excesivo en la obtención de personería de ONG.
Se estableció un foro científico sobre quimioterapia de la malaria.	No se previnieron futuros problemas financieros.

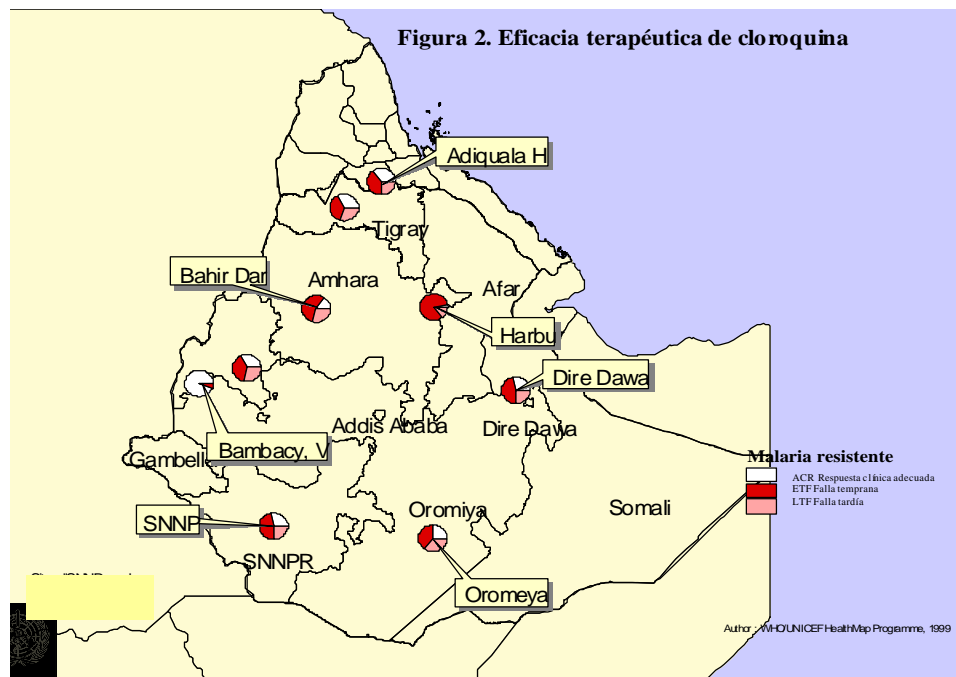
Resistencia a las drogas antimaláricas: Vigilancia y contención

La OMS, ya en 1973, consideraba que tanto la resistencia de *P. falciparum* a las drogas y su consecuencia, la falla de tratamiento, se producían por la capacidad del parásito de sobrevivir y/o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de una droga dada en dosis iguales o más elevadas que aquellas usualmente recomendadas, pero dentro del rango de tolerancia de los sujetos que la recibían. El fenómeno, originado tanto por factores del parásito como del huésped, se encontraba en casi todas las áreas endémicas para malaria por *P. falciparum* (Figura 1).



En la reunión se describieron los exámenes que se usan *in vivo* para establecer esa resistencia y el rol que cumple en esa tarea el protocolo estandarizado propuesto por OMS para áreas de alta, moderada y baja transmisión, tomando siempre en consideración la edad del infectado, la parasitemia y un seguimiento de 14 a 28 días. Se hizo además énfasis sobre la importancia de la interacción entre el criterio clínico y el parasitológico, las limitaciones en los ensayos debido al nivel de inmunidad del paciente y el tratamiento previo o concomitante, poniendo como ejemplo la nueva clasificación realizada en Etiopía: respuesta clínica adecuada, falla tardía de tratamiento y falla temprana de tratamiento (véase figura 2).

En relación a las pruebas *in vitro*, aunque todavía les falta ser estandarizadas, proveen información de base útil para establecer tendencias y cuando sus resultados son positivos, habitualmente preceden a la aparición de resistencia *in vivo*. Por otro lado, los marcadores genéticos diferencian entre recrudescencia y re-infección y correlacionan la existencia de mutaciones con datos de resistencia obtenidos *in vitro* e *in vivo*. Se indicaron además los cambios en el gen y codones del parásito que coinciden con la resistencia a los distintos tipos de drogas antimaláricas; por ejemplo, a la cloroquina, el gene *pfmdr 1* y *pfcr1* y a la artemisinina el *pfmdr 1*.



Son nuevos desafíos la distribución amplia de resistencia, los distintos cuadros clínicos: malaria complicada, no complicada y malaria grave cuya profilaxis requiere de nuevos esquemas de tratamiento (Cuadro 3). Sin embargo, el establecer la distribución de la resistencia y el plantear los nuevos esquemas de tratamiento son solo parte de la ecuación ya que es clave el desarrollo de una nueva política que requiere de su posterior implementación. Esta debe ser monitoreada, lo que conducirá a su reevaluación periódica y su posible modificación de acuerdo a los cambios que exijan los resultados evaluativos.

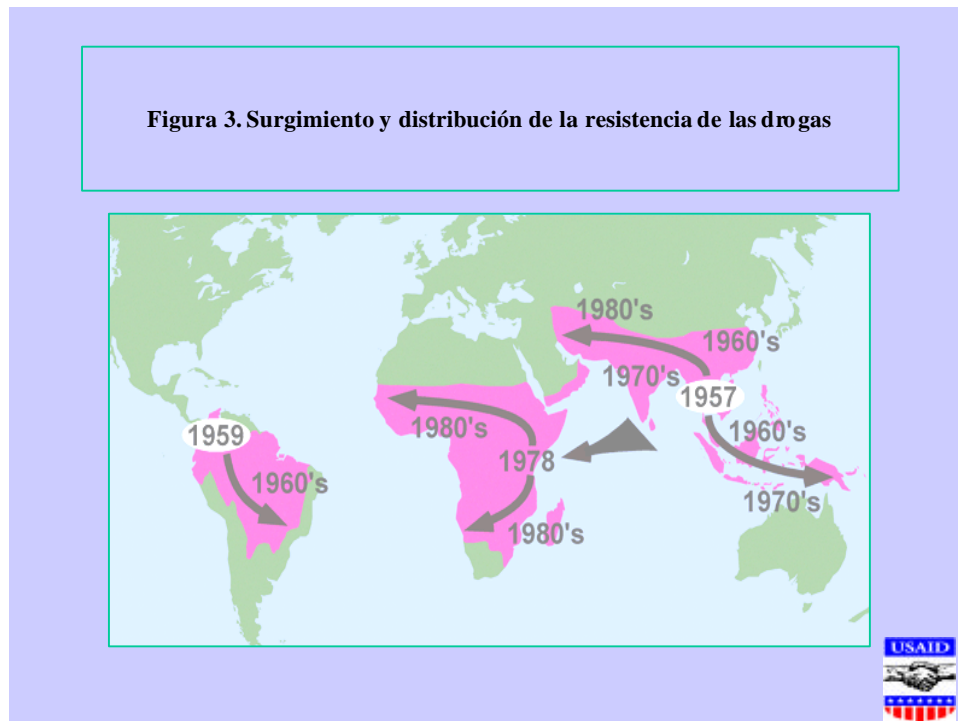
Cuadro 3. Tratamiento con drogas antimaláricas: Pasado, presente y futuro

Pasado: Cloroquina Sulfadoxina-pirimetamina Quinina-mefloquina Nuevas posibilidades: CT con o sin derivados de artemisinina	Presente: <i>Malaria no complicada</i> Derivados de artemisinina Artesunato, artemeter, dihidroartemisinina Atovaquona-proguanil Artemeter-lumefantrina	Futuro: <i>Malaria no complicada</i> Clorproguanil-dapsona (Lap-Dap) Piperaquina-dihidroartemisinina-trimetoprima Derivados de artemisinina en combinación Cloroquina, amodiaquina, mefloquina, pironaridina, lap-dap Modificadores de resistencia Bloqueadores del canal de calcio, antihistaminicos, antidepresores triciclicos
	Malaria grave Derivados de artemisinina Artemeter, arteether	Malaria grave Derivados de artemisinina Ácido artelínico, artesunato rectal
	Profilaxis Atovaquona-proguanil	Profilaxis Primaquina, tafenoquina

El desafío de la malaria en la Región Amazónica.

La visión de la Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos de América (AID)

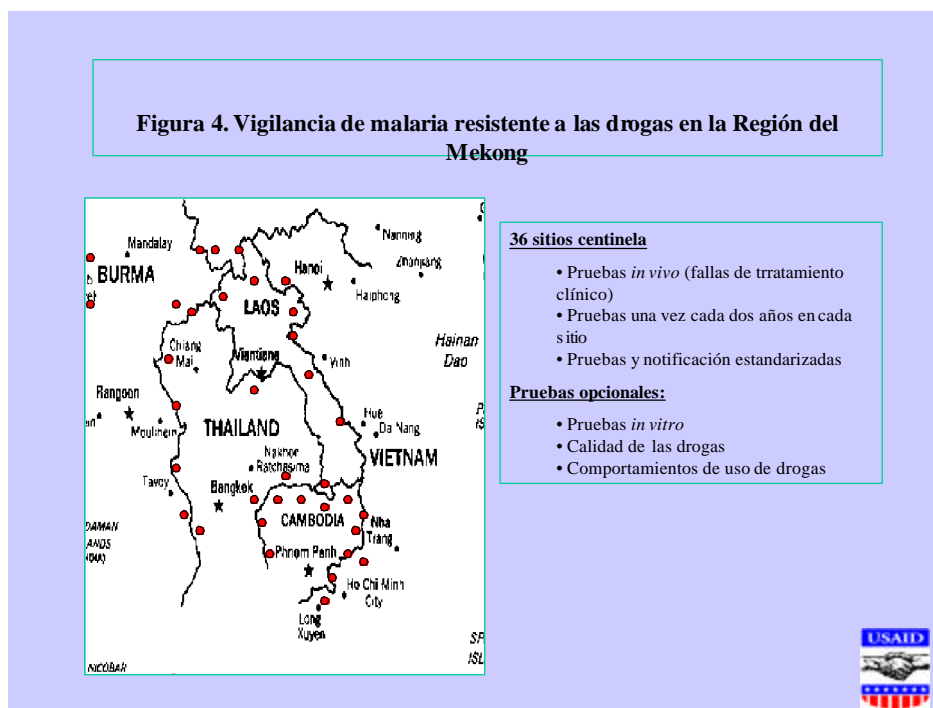
La percepción de que la resistencia al tratamiento con antimaláricos ha adquirido una nueva dimensión, por la creciente expansión geográfica desde la década de 1950, de las variantes de *P. falciparum* resistentes a las drogas (Figura 3).



Este hecho ha intensificado el interés de la AID por hacer actividades destinadas a disminuir la intensidad del problema. El foco estratégico de la agencia es contribuir a disminuir a la mitad las muertes por malaria hasta el año 2010. Esto significa:

- i. Prevenir la infección y enfermedad por malaria;
- ii. Promover el tratamiento efectivo de la enfermedad;
- iii. Proteger a las embarazadas de la infección;
- iv. Responder a amenazas de emergencias complejas;
- v. Desarrollar nuevas herramientas para la prevención y el control y
- vi. Responder a la emergencia constituida por la diseminación de la resistencia.

Como ejemplo de las actividades de la AID en el control de la malaria y el monitoreo de la resistencia a las drogas, se encuentra el apoyo brindado a la iniciativa en la Región del Mekong, en el Sudeste Asiático, que incluye a Camboya, Tailandia y Vietnam (Figura 4). Allí las actividades de control y monitoreo son llevadas a cabo por los países involucrados. La agencia apoya sobre todo las actividades de capacitación, recolección de información y su análisis. En la actualidad existen en la región 36 sitios centinela. El monitoreo *in vivo* con un protocolo estandarizado (fallas clínicas), se lleva a cabo cada dos años en cada uno de ellos. La información se comunica también en forma estandarizada. Son optativos los ensayos de resistencia *in vitro*, determinaciones de la calidad de las drogas antimaláricas en uso por la población y el comportamiento de ésta en relación al uso de drogas antimaláricas.



La situación en la Región Amazónica, justifica el que se desarrolle una iniciativa similar a la de la Región del Mekong. La AID podría apoyar el desarrollo de la misma por un total de US\$10 millones en un periodo de cinco años.