

Esquemas Terapéuticos de la Malaria en Sudamérica

Dr. Leopoldo Villegas

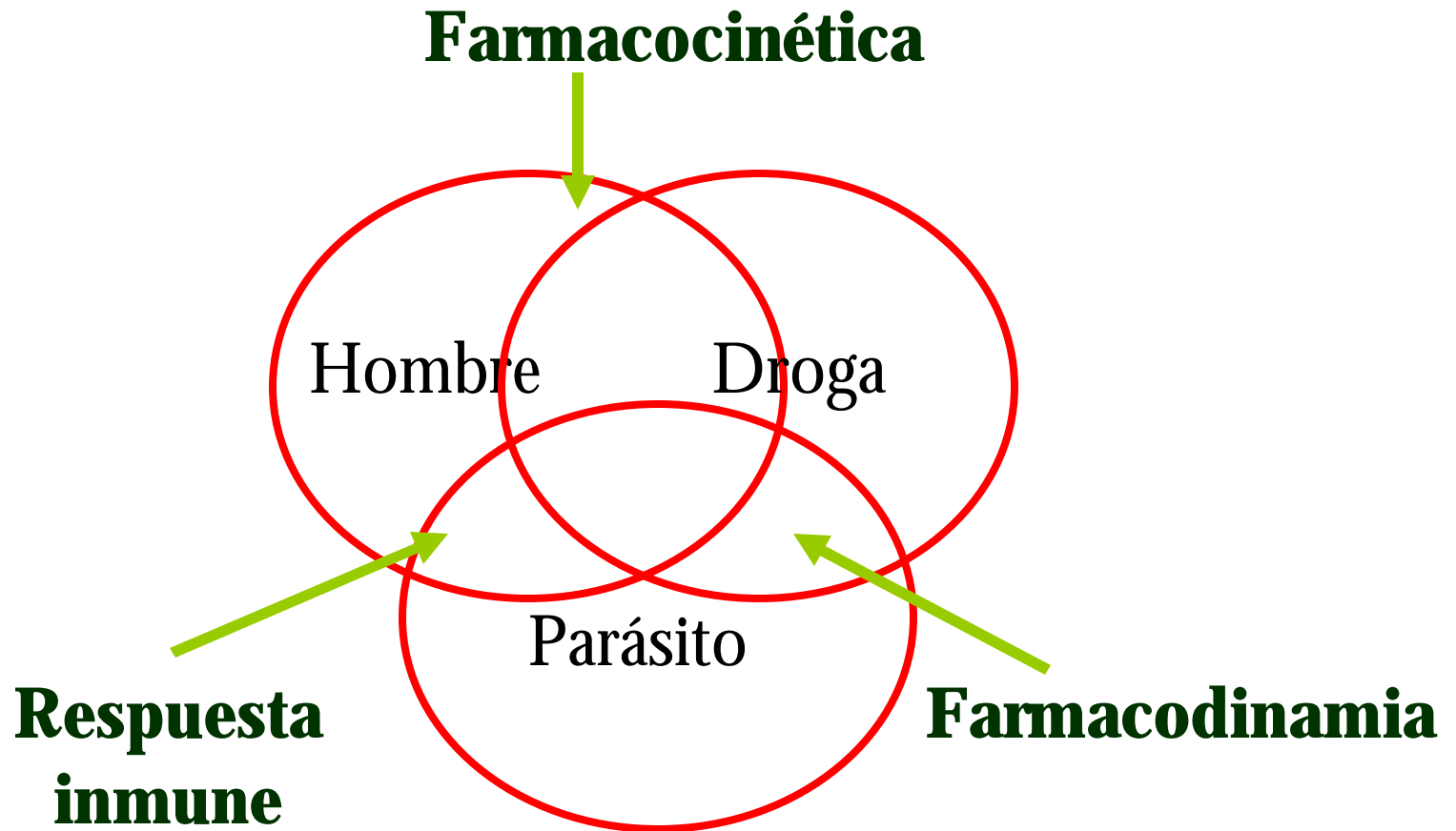
MD, DTM&H, MSc, DrPH

**Reunión de Directores Nacionales de Epidemiología y Programas de Malaria
(San José, Costa Rica, 7-10 Noviembre, 2005)**

Contenido

- **Definiciones:** resistencia, terapia combinada, derivados artemisinina, etc.
- **Fundamentos de la Terapia Combinada en Malaria**
- **Evidencias científicas**
- **Antimalarial Drug Resistant Networks:** Asia, África, Américas
- **Tratamiento Pf, Pv, Pm**
- **Alternativas terapéuticas en poblaciones móviles**
- **Malaria durante el embarazo: tto, estrategias, redes.**
- **Gametocitos**
- **Conclusiones**

Quimioterapia de la Malaria

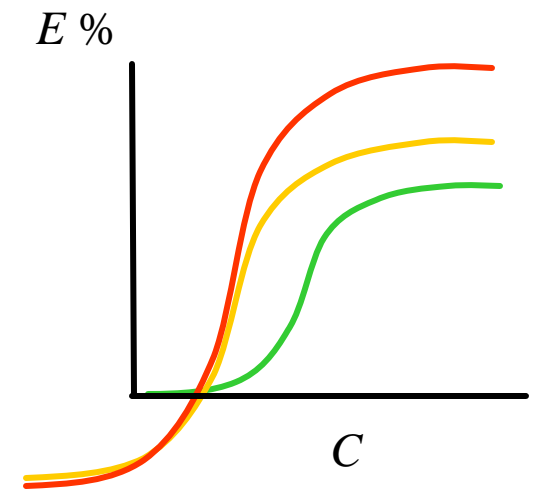


Tratamiento

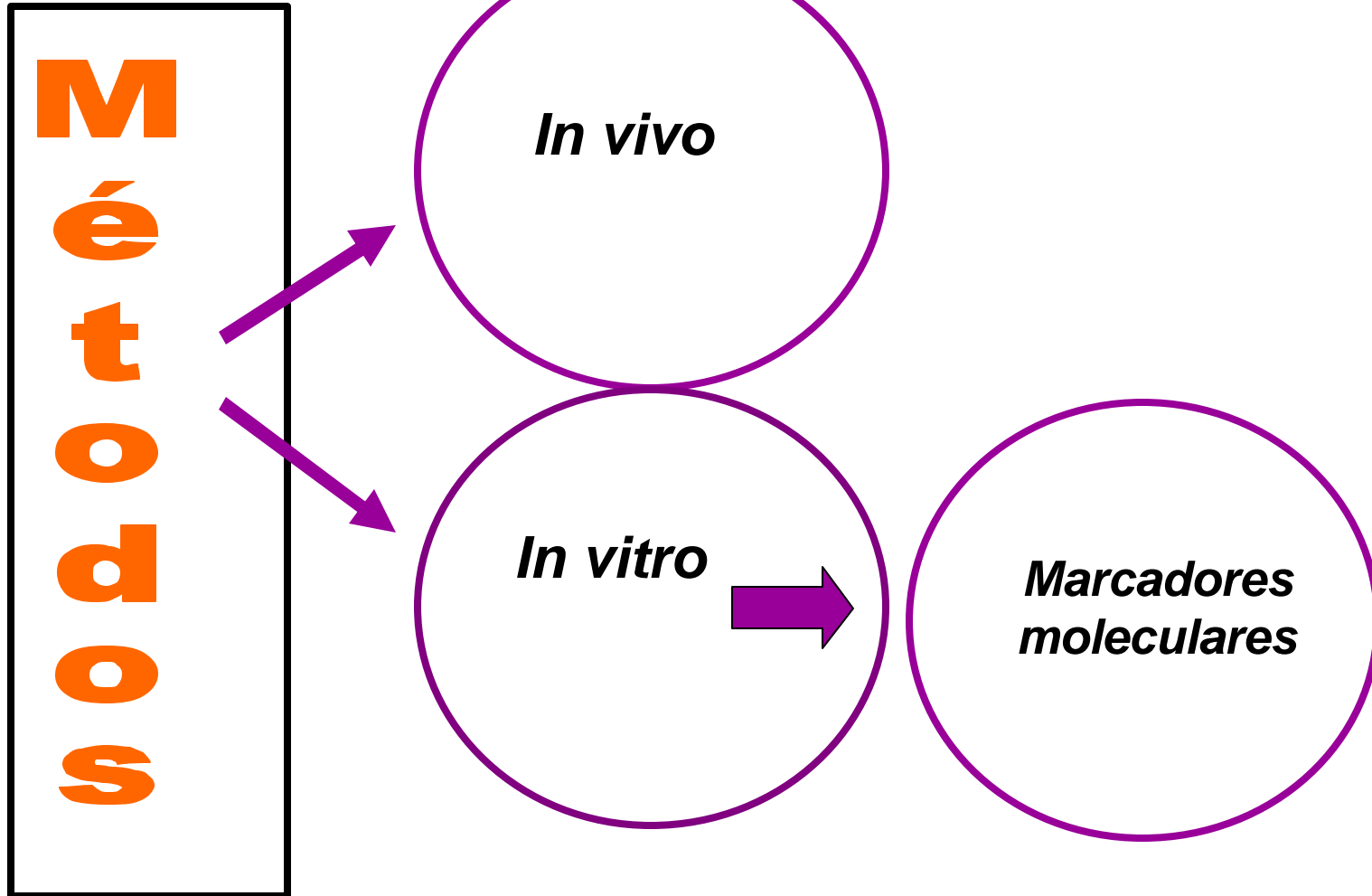
- Administración Masiva de Medicamentos
- Presuntivo
- Profiláctico
- Cura Radical

Resistencia a las Drogas Antimaláricas

- Cambio en la curva concentración-efecto antimalárico.
- Las mutantes espontáneas son seleccionadas por la presión de las drogas.
- Mecanismos de resistencia a las drogas:
 - cambios en la acumulación
 - reducción en la afinidad



Métodos de Evaluación de la Resistencia





Artemisinina y derivados

- Más activos de todos los antimaláricos
 - Reducen el número de parásitos en aprox. 10^4 per. ciclo asexual
- Rápida respuesta clínica
- Excelente perfil de seguridad y efectos adversos
- Reducen portadores de gametocitos y por ende transmisión
- No evidencias de resistencia a estas drogas
- Eliminadas rápidamente (corta vida media)



Artemisinina y derivados

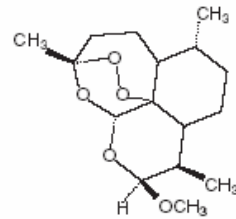
Artemether*

Route of administration:

Oral, intramuscular

Elimination half-life:

3-7 hours (converted to dihydroartemisinin)



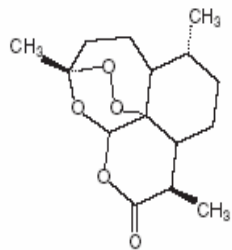
Artemisinin

Route of administration:

Oral, rectal

Elimination half-life:

2-3 hours



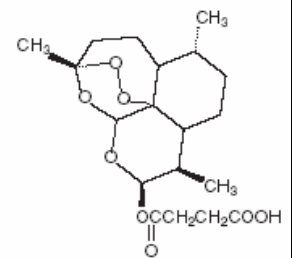
Artesunate (artesunic acid)

Route of administration:

Oral, rectal, intravenous, intramuscular

Elimination half-life:

2-5 minutes (converted to dihydroartemisinin)



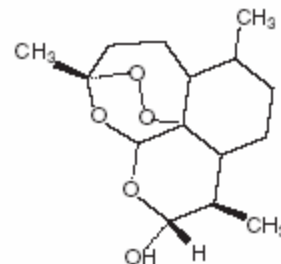
Dihydroartemisinin

Route of administration:

Oral, rectal

Elimination half-life:

40-60 minutes





Combinación terapéutica (CT)

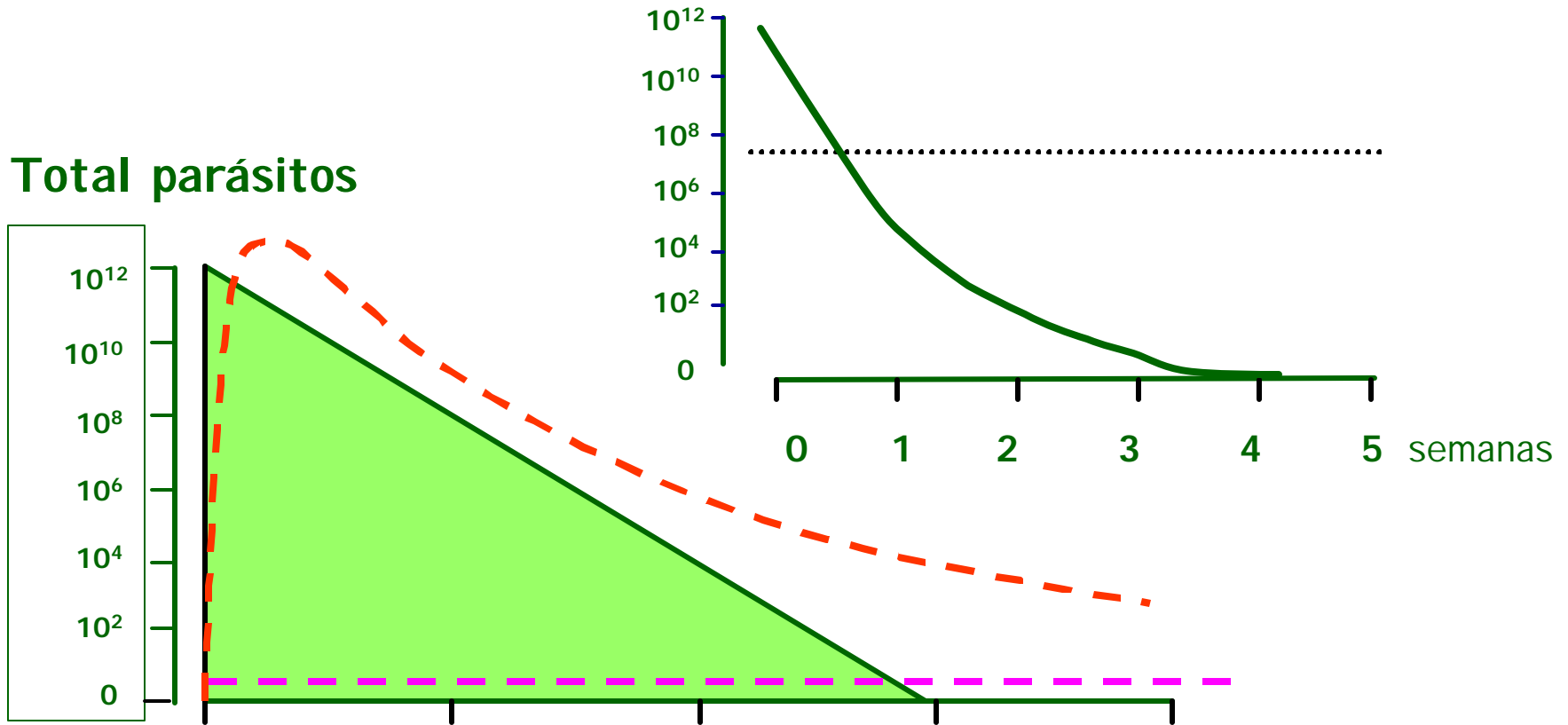
Es el uso simultáneo de 2 o más esquizonticidas sanguíneos con modos de acción independientes y diferentes sitios de ataques en el parásito



Ventajas del tratamiento combinado

- Protege la droga de acción lenta
- Reduce potencialmente la transmisión malárica
- Reduce la resistencia emergente
- Reduce la dispersión de cepas resistentes a drogas
- Intervención costo-efectiva

Teoría tras la terapia combinada para malaria

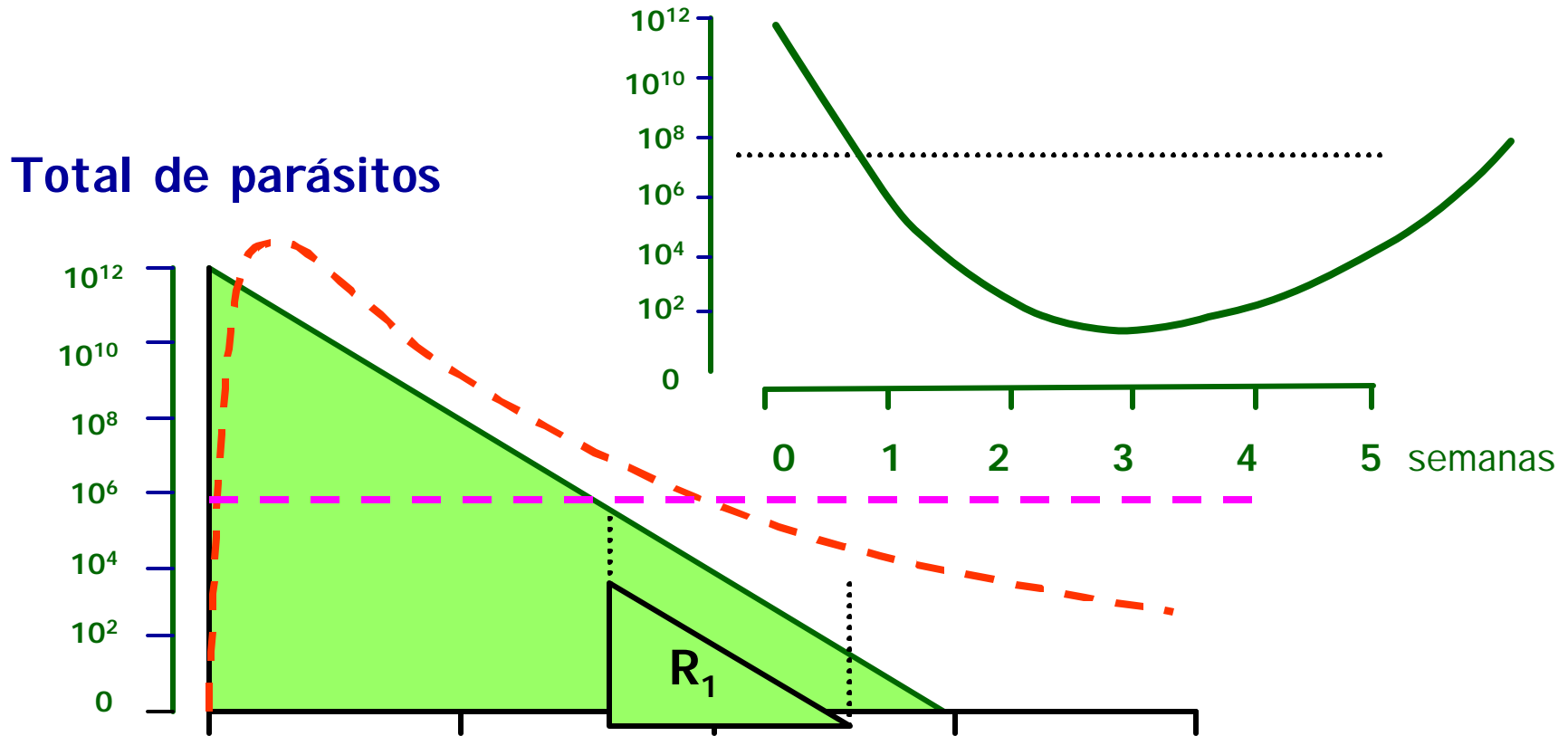


Nivel de drogas

Densidad parasitaria

Nivel mínimo de drogas que
mate 99% de las parásitos plenamente sensitivos

Teoría tras la terapia combinada para malaria



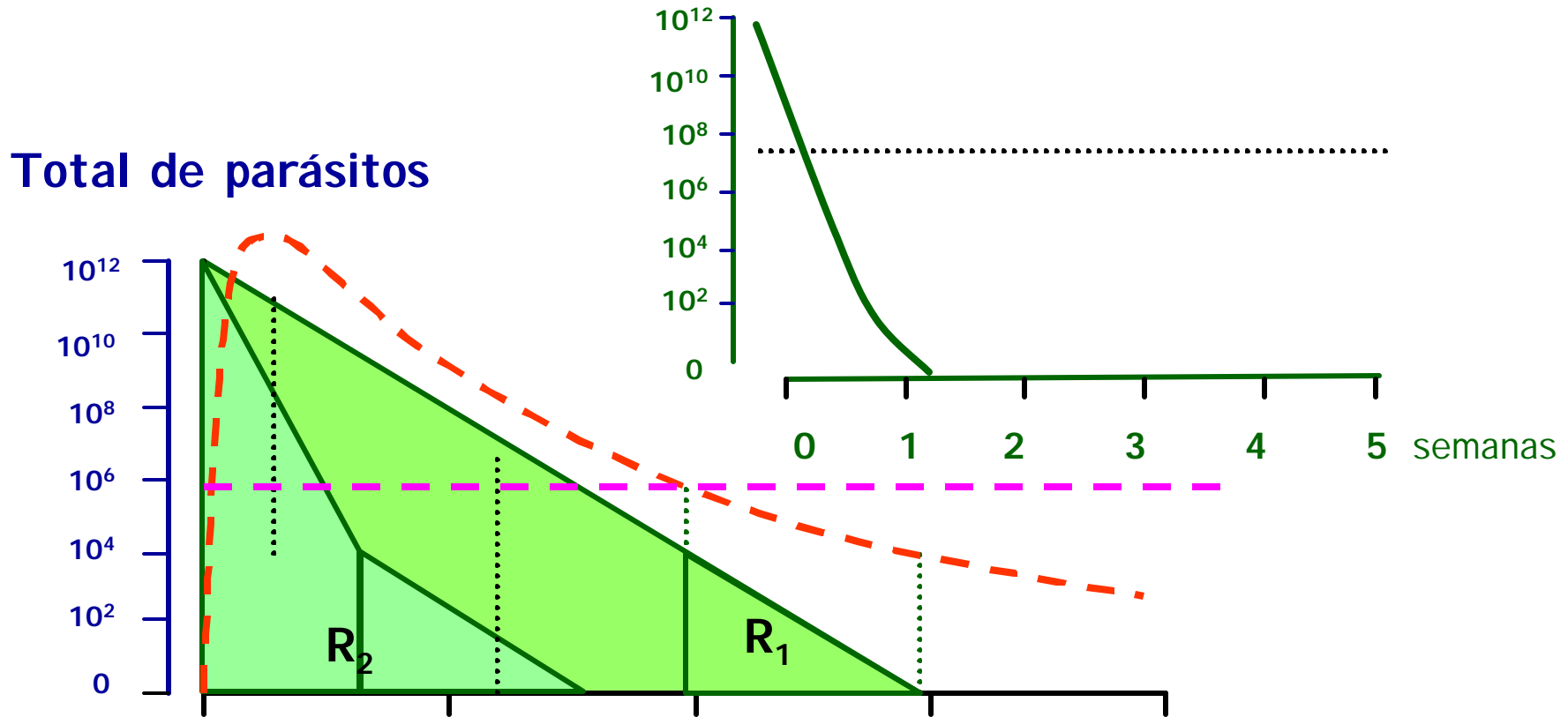
Nivel de drogas

Densidad parasitaria

Nivel mínimo de drogas
que mate 99% de parásitos
resistentes

R_1 = Carga residual parasitaria

Teoría tras la terapia combinada para malaria



Nivel de drogas

Densidad parasitaria

Nivel mínimo de drogas
que mate 99% de los
parásitos resistentes

R_1 = Carga residual parasitaria

R_2 = Carga residual parasitaria
expuesta a la monoterapia



Terapia Combinada sin derivados artemisinina

- **Cloroquina + Sulfadoxina-pirimetamina (CQ+SP)**
- **Amodiaquina + Sulfadoxina-pirimetamina (AM+SP)**
- **Atovaquona + Proguanil (Malarone)**
- **Mefloquina + Sulfadoxina-pirimetamina (MSP)**



Terapia Combinada con derivados de artemisinina

- **Artesunato + Cloroquina (AS+C)**
- **Artesunato + Amodiaquina (AS+AM)**
- **Artesunato + Sulfadoxina-pirimetamina (AS+SP)**
- **Artesunato + Mefloquina (MAS)**
- **Artemeter-Lumefantrina (Coartem)**
- **Malarone + Artesunato**
- **Mefloquina + Dihidroartemisinina (M+DHA)**
- **Piperaquina + Dihidroartemisinina (Pip+DHA)**

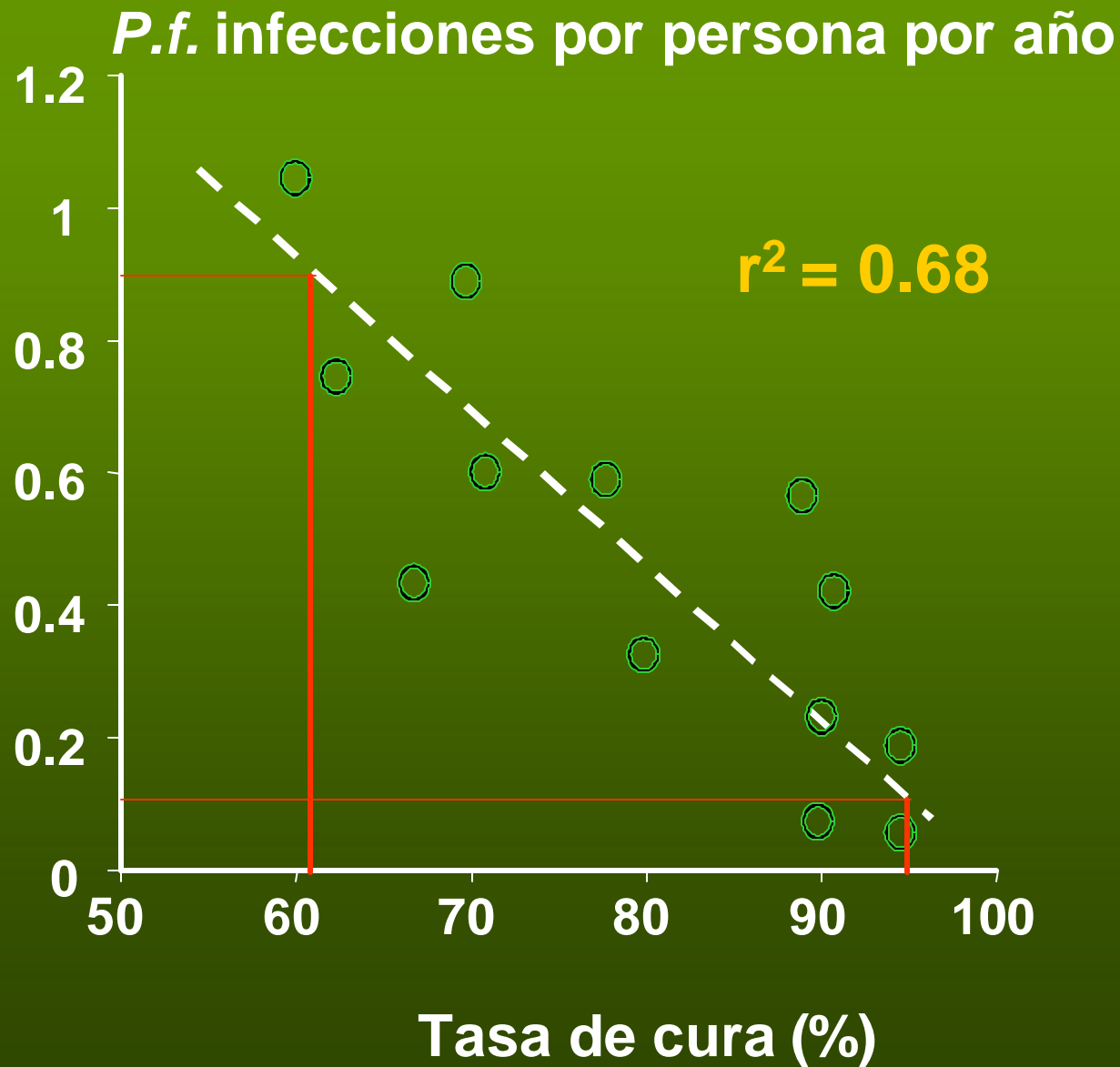
Mefloquina + Artesunato (MAS3)

Medicamento	No. días	Días		
		D1	D2	D3
Artesunato	3	4 mg/kg peso	4 mg/kg peso	4 mg/kg peso
Mefloquina	2		15 mg/kg peso	10 mg/kg peso

Artemether-Lumefantrine (Coartem®)

WEIGHT (kg)	NUMBER OF TABLETS (each at time 0, 8h, 24h, 36h, 48h, & 60h)	Artemether/Lumefantrine PER DOSE
<10	not recommended at this time*	
10-14	1	20 mg A + 120 mg L
15-24	2	40 mg A + 240 mg L
25-34	3	60 mg A + 360 mg L
>34	4	80 mg A + 480 mg L



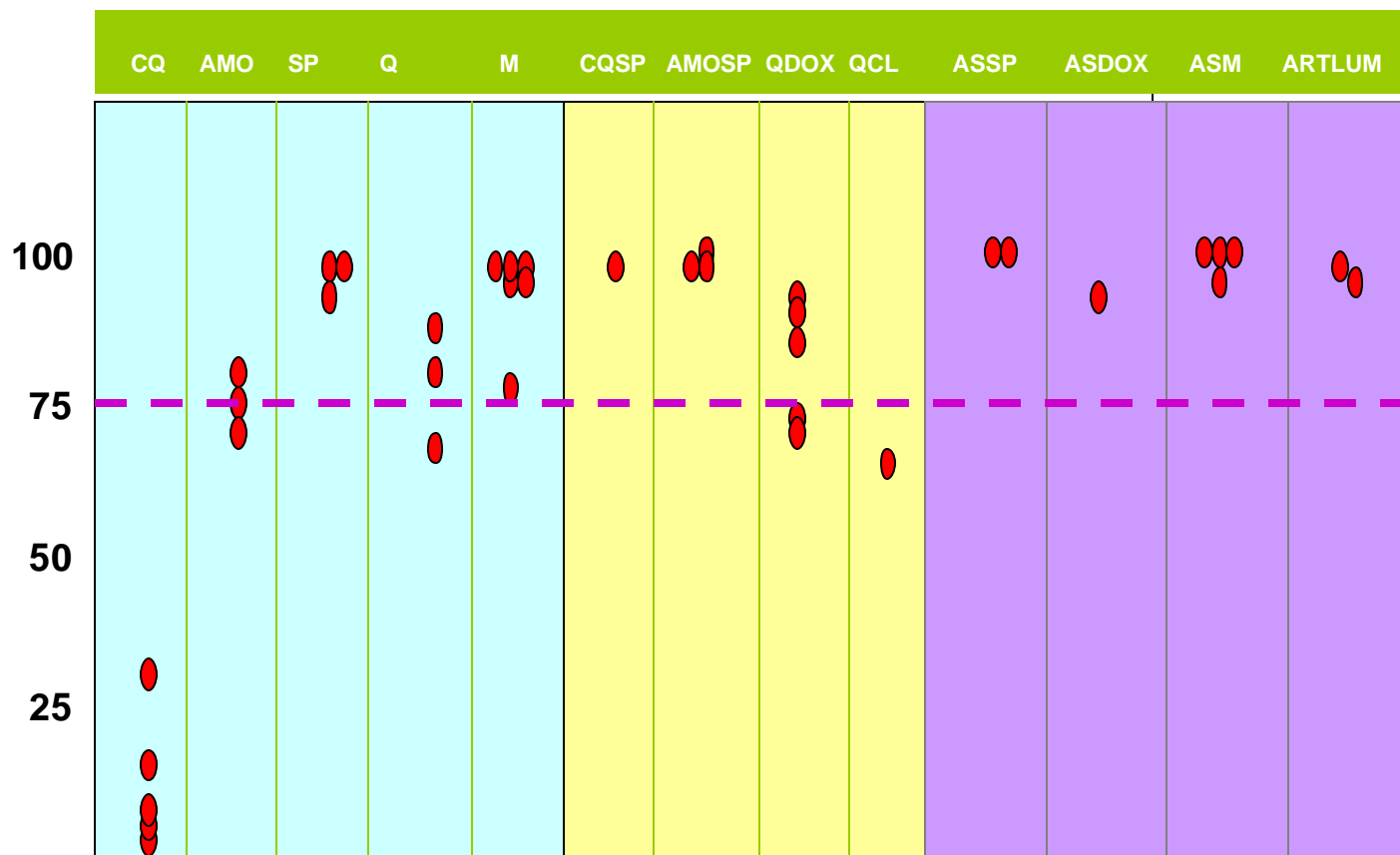


Evidencias en las Américas

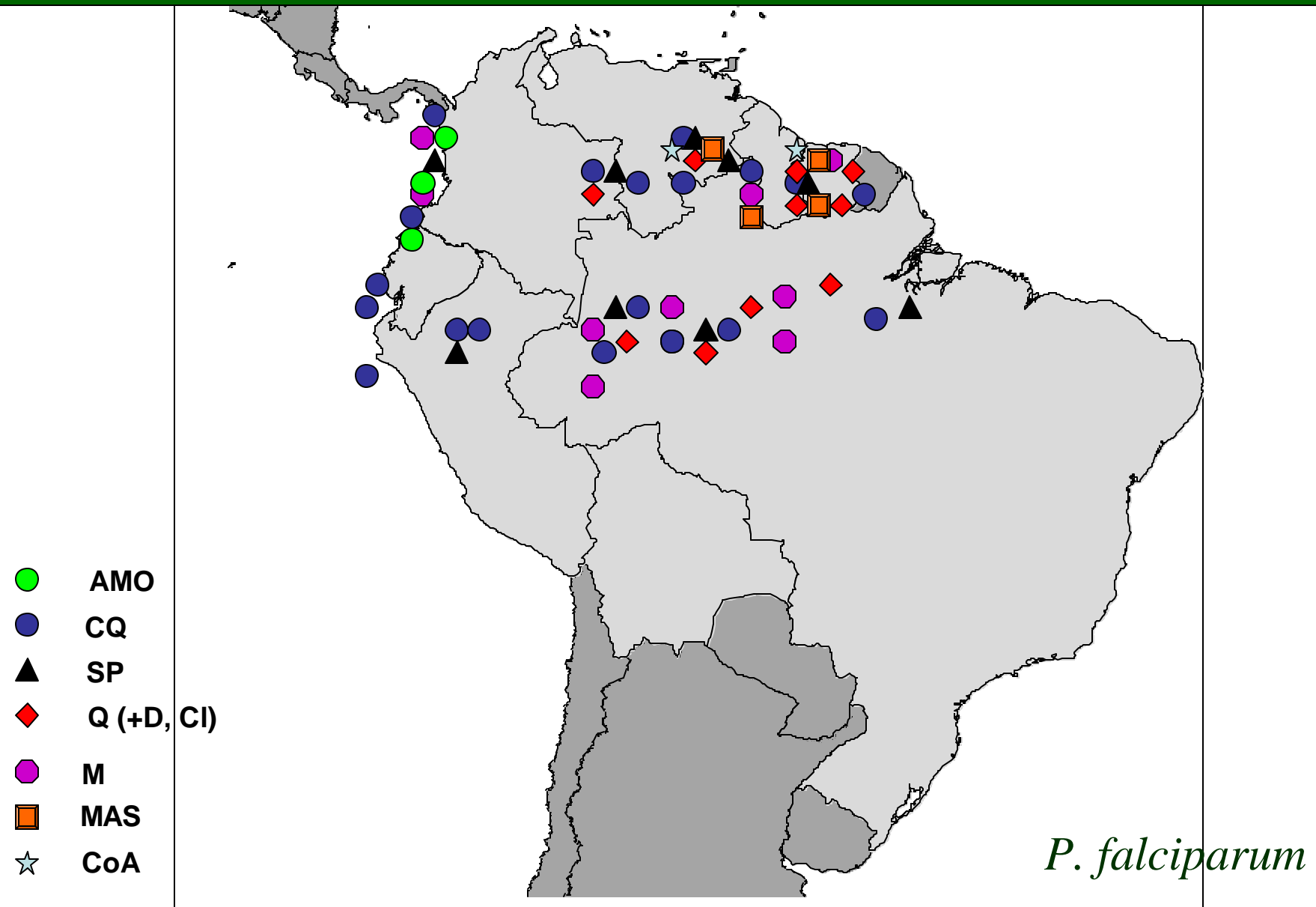
- Estudios pioneros en Brasil en la década 1990
 - Instituto de Medicina Tropical de Manaus
- Estudios en Perú
 - Marquiño et al, AJTMH, 2003
 - Primer país en adoptar Terapia combinada MAS Amazonas y SP+AS en la Costa Pacífica
- Estudios en Bolivia
 - Segundo país en adoptar Terapia Combinada MAS+Primaquina en las Américas

Resultados generales, estudios de eficacia de *P. falciparum*

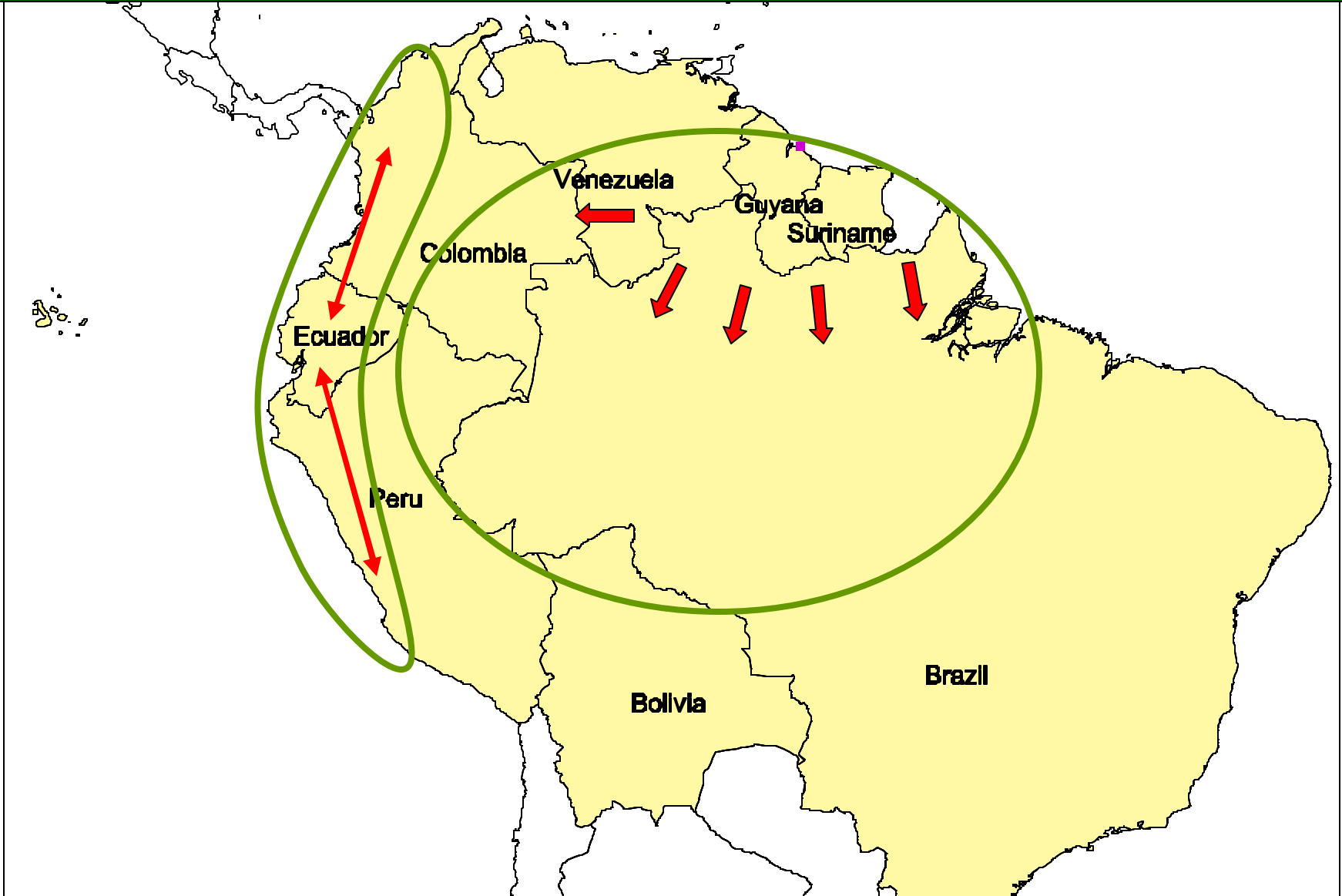
% Eficacia



Resistencia a las drogas antimaláricas en la Amazonía, 2005



Perfiles de la resistencia a las drogas antimaláricas (RAVREDA / AMI)



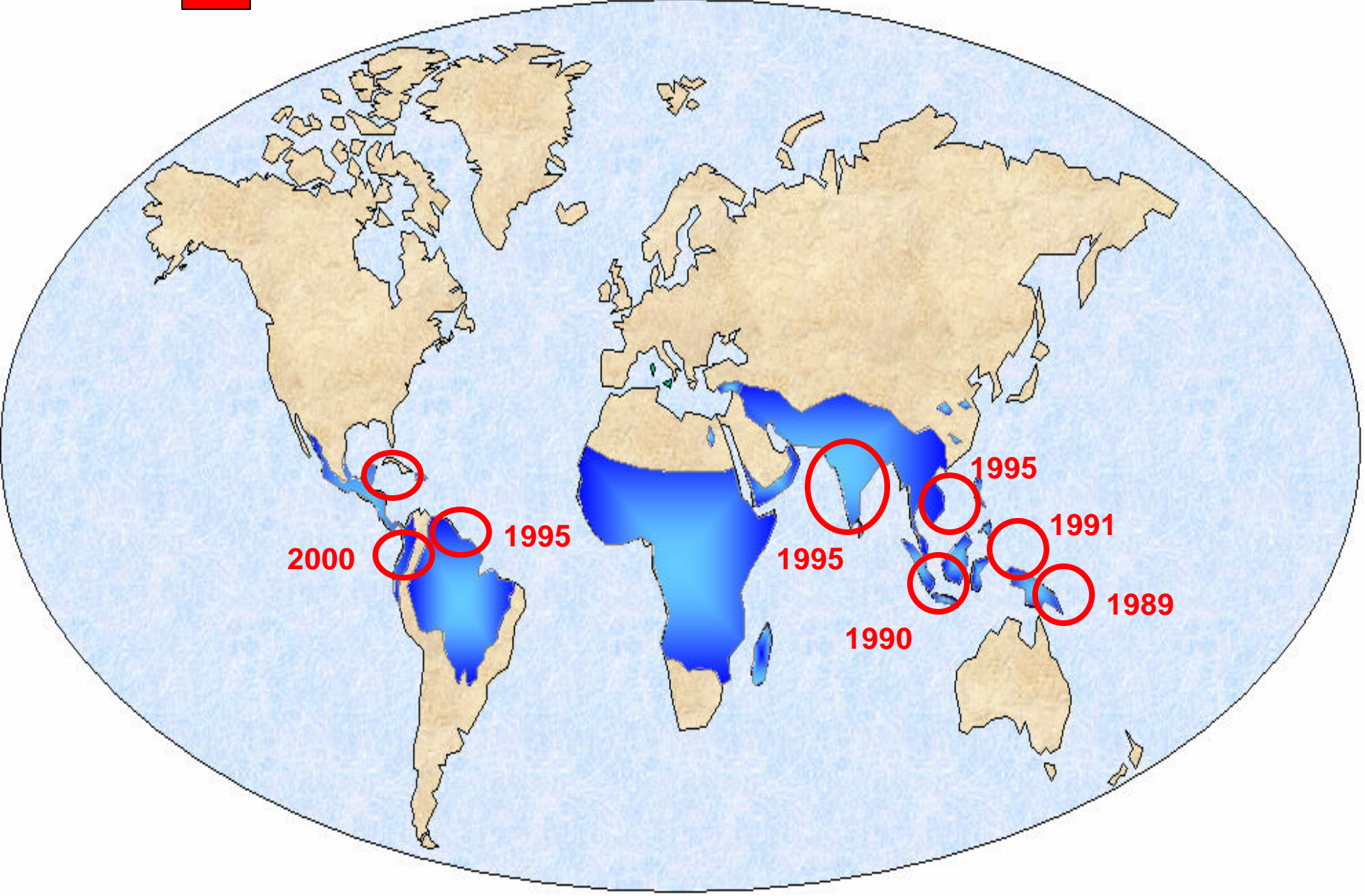
Tratamientos de 1^{era} Línea para *P. falciparum* no complicado en los países Amazónicos

Esquema	1998	2004
Bolivia	Q7d	MQ+AS+ P
Brasil	Q3d+D5d	Q3d+D5d
Colombia	CQ + SP	AM+SP+ P
Ecuador	CQ	SP+AS
Guyana	Q5d+SP	LUM+ATM
Perú		
Costa	CQ	SP+AS
Amazonas	SP/ Q7d+T7d	MQ+AS
Suriname	Q 5d	LUM+ATM
Venezuela	CQ	MQ+AS



Distribución de la malaria

Reportes de resistencia a la cloroquina *P. vivax*



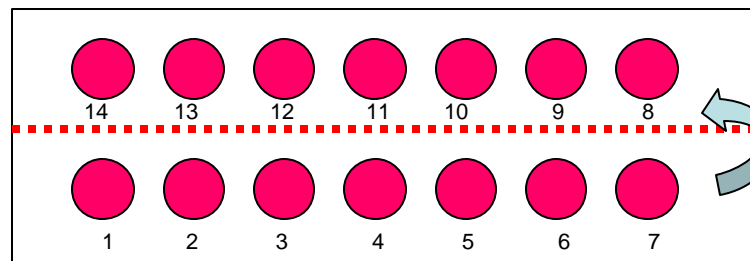
Tratamientos *P. vivax* en Sudamérica

Esquema	Cloroquina	Primaquina
Bolivia	25 mg/kg en 3 d	7 d
Brasil	25 mg/kg en 3 d	7 d
Colombia	25 mg/kg en 3 d	14 d
Ecuador	25 mg/kg en 3 d	7 d
Guyana	25 mg/kg en 3 d	14 d
Perú		
Costa	25 mg/kg en 3 d	14 d
Amazonas	25 mg/kg en 3 d	14 d
Suriname	25 mg/kg en 3 d	14 d
Venezuela	25 mg/kg en 3 d	14 d

***P. vivax* en Sudamérica**

- **Fallas terapéuticas a la cloroquina varían entre 1% a 20%**
- **Resistencia reportada en Perú, Colombia, Guyana y por confirmar Bolivia, Brasil y Venezuela**
- **Importancia de evaluar la eficacia de la CQ+P7d vs. CQ+P14d vs. CQ+P5d**
- **Protocolo Eficacia común Perú, Suriname y Venezuela**
- **Falla adherencia Tto Pv 7/14d= 12-75%**
- **Importancia de evaluar estrategias de empaques para mejorar adherencia**

PRIMAQUINA



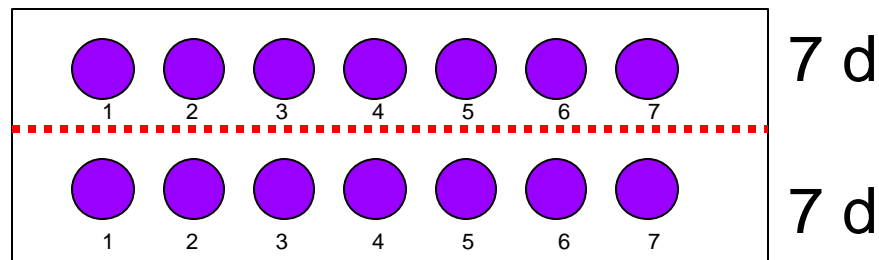
Presentación: tabletas 5 mg y 15 mg

14 d

Peso	Tabletas 5 mg	Tabletas 15 mg
	0,25 mg/kg/d	0,25 mg/kg/d
5.0 - 14.9	1 { $\frac{1}{2}$	
15.0 - 26.9	1 { 1	
27.0 - 38.9		1 { $\frac{1}{2}$
39.0 - 80.9		1 { 1
81.0 - 104.9		2 { $1 \frac{1}{2}$
105.0 - 120.9		2 { 2

Tratamiento para *Plasmodium vivax* x 14 d
Rango: 0,25 -0,50 mg/kg peso/día

PRIMAQUINA



Presentación: tabletas 5 mg y 15 mg

Peso	Tabletas 5 mg	Tabletas 15 mg
	0,25 mg/kg/d	0,25 mg/kg/d
5.0 - 14.9	2 { 1 2	
15.0 - 26.9		
27.0 - 38.9		2 { 1 2
39.0 - 80.9		
81.0 - 104.9		3 { 3 4
105.0 - 120.9		

Tratamiento para *Plasmodium vivax* x 7 d
Rango: 0,50-0.75 mg/kg peso/día

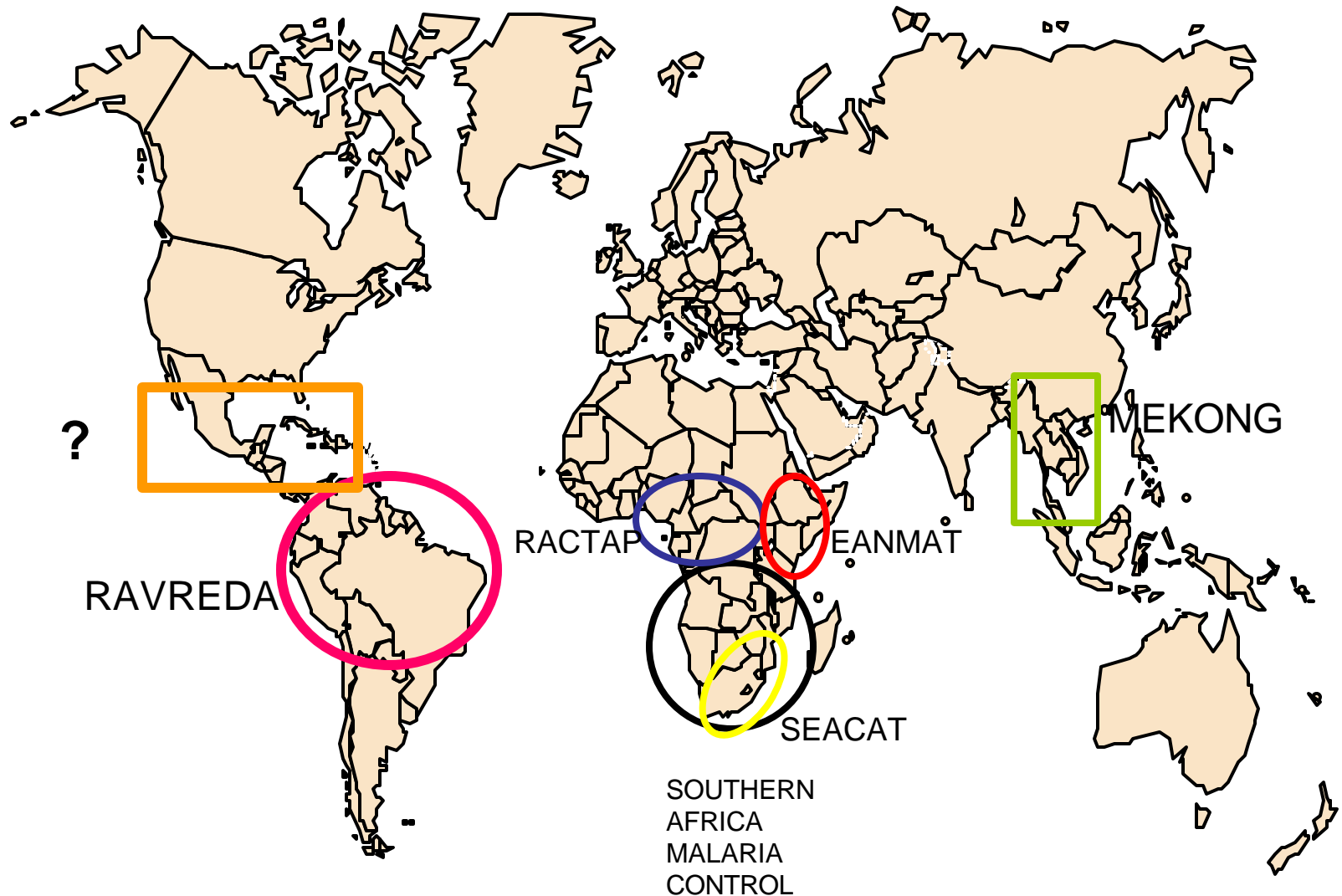
Tratamientos *P. malariae* en Sudamérica

Cloroquina: 25 mg/kg peso en 3 d

+

Primaquina: 0,25 mg/kg peso x 3 d

Redes de la resistencia a las drogas antimaláricas



Malaria en poblaciones móviles

- Alternativas terapéuticas en poblaciones móviles/indígenas
- Tratamientos acortados a 2 días Pf
- Nuevas opciones terapéuticas en el mercado farmacéutico Pf
- Posibilidades de co-formulación de medicamentos



Malaria en poblaciones móviles

- Mefloquina + artesunato 3 d co-formulación
- Mefloquina + Artesunato 2 d en grupos especiales: mineros / indígenas.
 - Resultados preliminares 100% RCA
- Piperaquina-Dihidroartemisinina 2-3 días
 - Buenos resultados en el sudeste Asiático y Perú.
 - En planeación estudios en Surinam, Venezuela





Malaria en embarazadas

- Tiene efectos dañinos en el feto y la madre
- Aborto, RCIU, Anemia, mortinato y muerte materna descritos
- Efecto disminución del Peso al nacer
- Peso al nacer (<2500 g): FR morbilidad y mortalidad
- *P. falciparum* causa más daño que *P. vivax* durante el embarazo
- Terapia combinada no ha sido utilizada ampliamente en embarazadas



Country	Treatment		Prevention					ANC malaria education	Remarks
	Pf	Pv	ITNs	ANC Active Search	Prophylaxis	Hematinic suppl.	Intern. Treatment		
VENEZUELA	Q 7d + C 7 d MAS3	CQ	No	No	Yes CQ: 300 mg/weekly	No	No	No	Prophylaxis after Treatment Shortage supplies of haematinics In discussion new policy for pregnancy
SURINAME	Q 7d+ C 7 d	CQ	Yes	Yes Malaria smear	No	Yes Ac Folic Fe	No	Yes	
PERU	Q 7d + C 5 d	CQ	No	No	Yes CQ: 300 mg/weekly	No	No	No	
BOLIVIA	Q 7d + C 5 d	CQ	No	No	No	No	No	No	
ECUADOR	CQ	CQ	No	No	Yes CQ: 300 mg/weekly	No	No	No	In discussion national recomendations
BRASIL	Q 3d + C 7 d	CQ	No	No	Yes CQ: 300 mg/weekly	Yes	No	Yes	
COLOMBIA	AQ	CQ	No	No	No	No	No	No	

Q= Quinine; C= Clindamycine; CQ= Chloroquine;MAS3= Mefloquine+Artesunato; ANC=Antenatal Clinic; AQ=Amodiaquine; ITNs=Insecticide Treated Nets; Pf=Plasmodium falciparum; Pv=Plasmodium vivax

Redes Malaria y embarazo

MIPESA

PREMA-EU

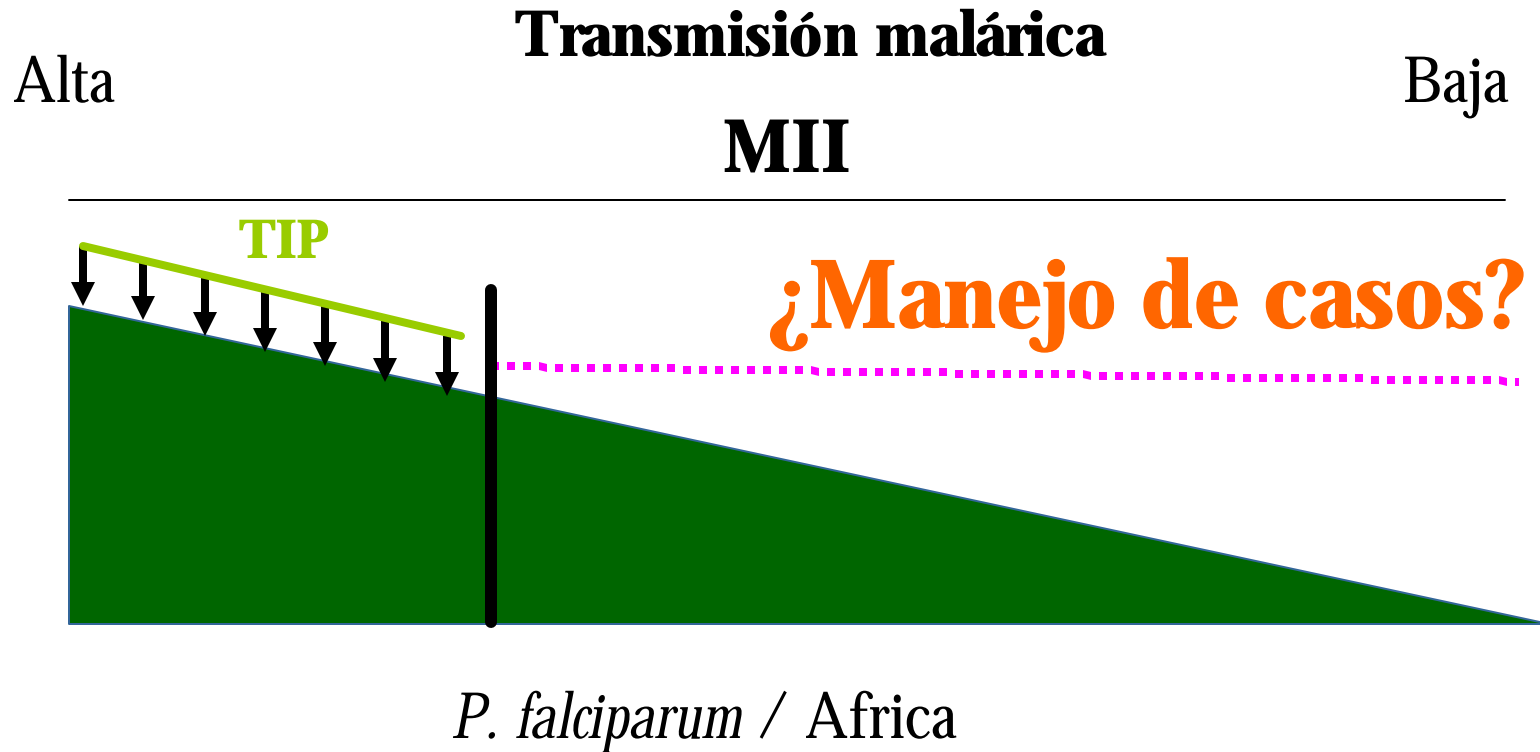
JHPIEGO

RAOPAG

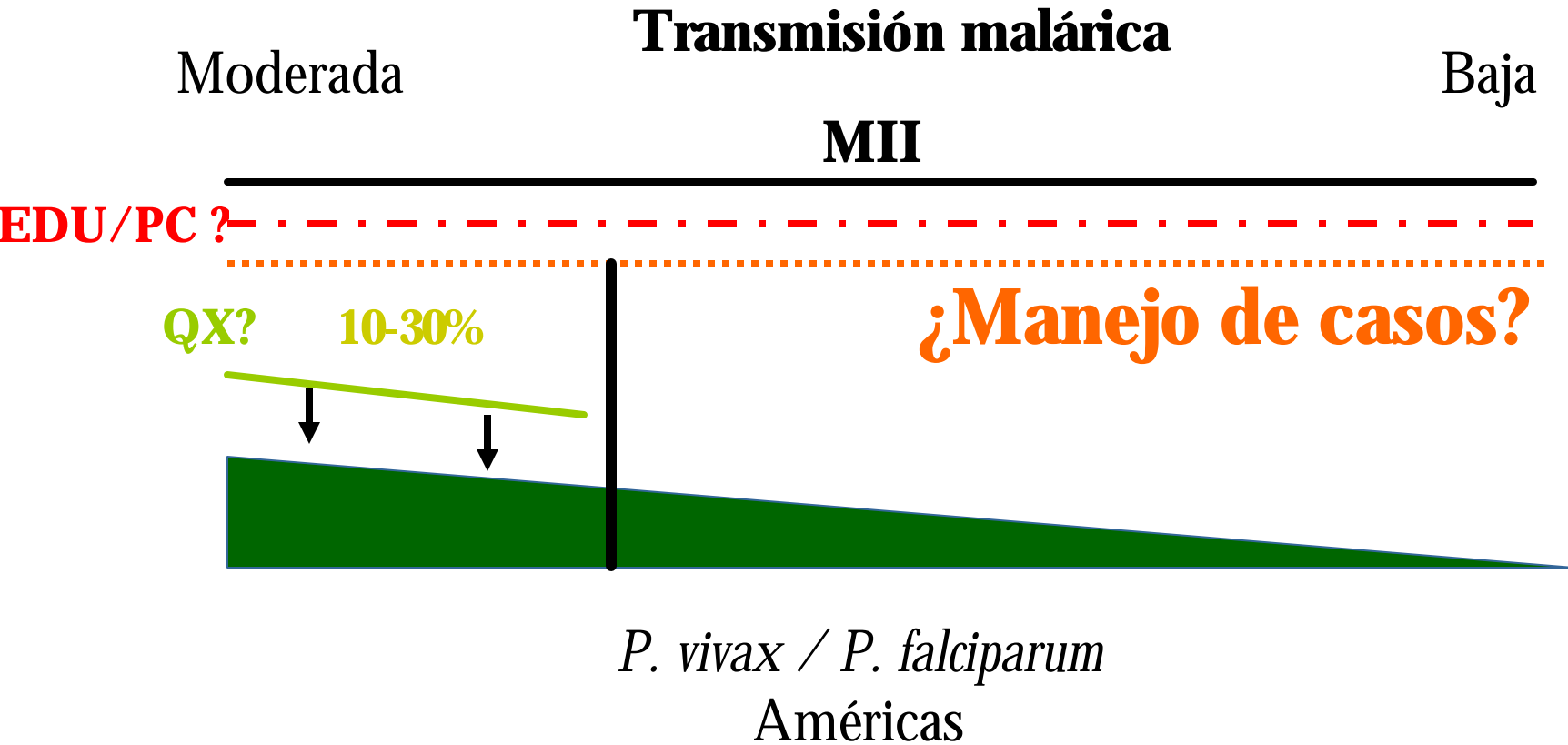
RELAMPAGO

Urgente necesidad de coordinar esfuerzos en las actividades de malaria durante el embarazo

Malaria y Embarazo: Estrategias



Malaria y Embarazo: Estrategias



Gametocitos

Se debería utilizar primaquina conjuntamente con terapia combinada como gametocitocida?

Asia y África no utilizan ampliamente primaquina: G6PD

Las Américas utilizan primaquina desde más de 50 años

Necesaria información epidemiológica de los países sobre gametocitemia en Pf y estudios de seguridad

Bolivia es el único país que utiliza M+AS+Primaquina

Conclusiones

- La cura radical es la política regional de tratamiento de la malaria
- Pf es multiresistente en la cuenca Amazónica
- La costa Pacífica presenta un perfil de resistencia diferente a la Amazonía
- Seis de ocho países ya han cambiado e implementado TC en Pf
- Pv permanece sensible a la cloroquina en la mayoría de los países sudamericanos
- Se incrementan las fallas terapéuticas a la cloroquina en Pv –
Importante el uso racional de medicamentos

Conclusiones

- Los derivados de la artemisinina han demostrado ser drogas potentes, seguras y bien toleradas que logran una respuesta clínica rápida.
- Terapia combinada con artemisininas impedirá futuros incrementos de la resistencia y disminuirá la transmisión
- En la medida que administremos el Tx (TC) de mayor eficacia, el No. de casos de Pf se disminuirá
- Alternativas terapéuticas en grupos especiales
- Importantes logros trabajando en redes
- Necesidad de estrategias regionales y mundiales en malaria y embarazo (tto y prevención) en zonas de baja transmisión

