

# Iniciativa Amazónica Contra la Malaria/ Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia a los Antimaláricos

Documento estratégico para el monitoreo  
de la eficacia y resistencia de los antimaláricos  
en el contexto actual epidemiológico



**Sobre este documento:** Este documento es parte de la Iniciativa Amazónica contra la Malaria (AMI, inglés) y fue financiado por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID, inglés).

**Fotos de la portada:**

Parte superior: © 2008 David Parsons Esquina inferior izquierda:

© 2005 James Gathany/CDC Esquina inferior derecha:

© 2008 David Spitz/PAHO-WHO

citación recomendada: Barillas, E., Barojas, A, y V. Pribluda. 2011. Documento estratégico para la gestión del suministro y garantía de la calidad de los medicamentos e insumos para el diagnóstico y tratamiento de la malaria.

**Citación recomendada:** Organización Panamericana de la Salud. 2011. Documento estratégico para el monitoreo de la eficacia y resistencia de los antimaláricos en el contexto actual epidemiológico. Preparado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en colaboración con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y Links Media, LLC. para la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) bajo la Iniciativa Amazónica Contra la Malaria. Gaithersburg, MD: Links Media, LLC.

**Cláusula de exención de responsabilidades**

El contenido de ésta publicación refleja los puntos de vista y opiniones de su autor y no reflejan necesariamente los puntos de vista o políticas de la USAID o del gobierno de los Estados Unidos. Abril 2011.

# Iniciativa Amazónica Contra la Malaria/ Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia a los Antimaláricos

## TABLA DE CONTENIDO

**Abreviaciones y acrónimos / 2**

**Objetivo / 3**

**Introducción / 3**

**Propuesta de la aplicación de las herramientas disponibles para el monitoreo de la eficacia y resistencia de los antimaláricos según el contexto epidemiológico / 9**

**Como utilizar las herramientas disponibles en los diversos escenarios epidemiológicos / 15**

**Referencias / 17**

---

**Anexo 1:** Resumen de los estudios *in vivo* llevados a cabo en la Región de las Américas / **21**

**Anexo 2:** Flujograma de Zonas de alta/moderada a baja transmisión / **22**

**Anexo 3:** Flujograma de Zonas de muy baja transmisión / **23**

**Anexo 4:** Flujograma de Zonas de muy baja transmisión a sin transmisión, pero con riesgo / **24**



## ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

<b>AMI</b>	Iniciativa Amazónica Contra la Malaria
<b>AQ</b>	Amodiaquina
<b>AS</b>	Artesunato
<b>ATM</b>	Artemetero
<b>CQ</b>	Cloroquina
<b>CDC</b>	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América
<b>DOX</b>	Doxiciclina
<b>IPA</b>	Índice Parasitario Anual
<b>LUM</b>	Lumefantrina
<b>MSH</b>	Management Sciences for Health
<b>MQ</b>	Mefloquina
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>Q</b>	Quinina
<b>RAV REDA</b>	Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia a los Antimaláricos
<b>SP</b>	Sulfadoxina-pirimetamina
<b>SPS</b>	Strengthening Pharmaceutical Systems
<b>µL</b>	microlitos
<b>USAID</b>	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional

# 1

## Objetivo

Contar con un documento estratégico para el monitoreo de la eficacia y resistencia de los antimaláricos en el contexto actual epidemiológico, que facilite a los países la visualización de todas las herramientas disponibles y su aplicación según el contexto epidemiológico.

# 2

## Introducción

La epidemiología del paludismo en América Latina, ha evolucionado a lo largo de la década pasada a una situación marcada por la reducción de la incidencia de la malaria, especialmente de la malaria transmitida por *Plasmodium falciparum*. Esto ha traído como resultado la coexistencia de áreas con riesgo de transmisión con muy baja o ninguna transmisión, y otras con alta incidencia de malaria (Cuadro 1). Así como que se modifique la ocurrencia de los casos de paludismo, que es positivo por un lado para la salud pública, pero trae nuevos desafíos para los programas nacionales de vigilancia y control del paludismo.

En 2009, se registraron en las Américas 564,541 casos de paludismo, 52% menos de los notificados a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el 2000 por todos los países miembros de la OPS (Cuadro 1); registrándose en la Región un descenso importante de la transmisión de esta enfermedad que incapacita y compromete la calidad de vida de una porción importante de la población del continente.

Después de haberse certificado la interrupción de la transmisión en algunos países durante la década de 1960, actualmente 21 países de la Región tienen transmisión endémica de paludismo: Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Guayana Francesa, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Suriname y Venezuela. Sin embargo, dada la tendencia de la enfermedad en los últimos años permite pensar que en algunos países como Argentina, El Salvador, México y Paraguay podría

haber un avance constante hacia la reducción, que podría llevar a la eliminación de la enfermedad en los próximos años.

La situación del paludismo en la Región se puede analizar con la agrupación de los países en cuatro subregiones, que entre sí, tienen características ecoepidemiológicas y factores sociales determinantes en común.

El primer grupo de países incluye aquellos que comparten la selva Amazónica y conforman la subregión del mismo nombre. Allí se concentró el mayor número de casos de paludismo y 90% del total de la carga de enfermedad del continente en 2009. Entre los países Amazónicos, Brasil reportó en 2009 el mayor número de casos que fue de 308,498 y 55% del total de las Américas.

Colombia, ha sido desde hace varios años el segundo país del continente con mayor número de casos de paludismo. Esto se debe a que tiene grandes extensiones en condiciones sociales y medioambientales propicias para la transmisión del paludismo. Asimismo, constituye un punto importante de conexión entre la subregión amazónica y Mesoamérica.

México y América Central conforman una subregión donde el grado de transmisión es más bajo y donde predomina el paludismo por *Plasmodium vivax* con un 96%. En estos países, las cepas de *P. falciparum* son sensibles a la cloroquina.

Haití y la República Dominicana, que ocupan la isla de la Hispaniola, constituyen el tercer grupo y presentan un panorama epidemiológico único en el Caribe. Dado que sólo en esa isla hay actualmente transmisión endémica de paludismo. Además, casi el 100% de los casos allí notificados son de paludismo por *P. falciparum*, lo que representa un problema de salud pública grave, una amenaza potencial al turismo, y un riesgo de diseminación de casos a otros territorios del Caribe que han estado libres de transmisión.

Finalmente, Argentina y Paraguay constituyen el cuarto grupo, que se caracteriza por una transmisión del paludismo por *P. vivax* muy baja y focalizada.

La mayoría de los países en las Américas han adoptado la Estrategia Global para el Control del Paludismo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con cuatro componentes, de los cuales entre los principales está el contar con un diagnóstico y tratamiento antimalárico oportuno y efectivo como el mejor medio para reducir la morbilidad y mortalidad por paludismo. El éxito

de ésta estrategia radica en la habilidad de los ministerios de salud para brindar medicamentos antimaláricos que en verdad sean eficaces. Debido a la extensión e intensificación de la resistencia a muchos de los medicamentos antimaláricos actualmente disponibles, la decisión basada en evidencia sobre qué medicamento recomendar como primera y segunda línea de tratamiento se torna cada año más compleja.

Existe una variedad de métodos para evaluar la eficacia y resistencia a los medicamentos antimaláricos como lo son los estudios *in vivo*, las pruebas *in vitro*, y los análisis moleculares. La mayoría de los programas nacionales para el control del paludismo utilizan los datos de los estudios *in vivo* para evaluar la eficacia de los medicamentos de primera y segunda línea, y para decidir si se necesitan hacer cambios en la política del tratamiento para el paludismo, lo que hace a ésta metodología la prueba estándar para determinar la eficacia o no de los medicamentos antimaláricos. El método más usado para estos estudios sigue los lineamientos de la OMS, los cuales fueron revisados recientemente, con modificaciones recomendadas por la OPS para estudios en las Américas. El objetivo de dichos estudios es evaluar los medicamentos antimaláricos que se usan en la actualidad como tratamiento de primera y segunda línea para la malaria no complicada por *P. falciparum*, así como también el tratamiento para *P. vivax* y para comparar su eficacia con la de los posibles tratamientos alternativos. Estos datos son básicos para guiar el desarrollo de las políticas de tratamiento fundamentadas para medicamentos antimaláricos en áreas endémicas (Cuadro 2).

En las Américas, la meta principal de la terapia antimalárica es eliminar la parasitemia y no sólo eliminar los síntomas de la infección. Por esta razón, el énfasis en la evaluación de la eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas está en la eliminación de la parasitemia, aunque también se evalúa la respuesta clínica de los pacientes.

Durante la década de 1960, la cloroquina (CQ) era el medicamento de elección para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* en las Américas, basado en su rápida acción, seguridad y bajo costo relativo a otros antimaláricos. Debido al creciente incremento de la resistencia a la CQ en la Cuenca Amazónica, durante los años 70, algunos países comenzaron a cambiar su tratamiento de primera línea de CQ a sulfadoxina-pirimetamina (SP o Fansidar®). A mediados de los 80, evidencias de la resistencia creciente a SP en el área Amazónica obligó al Programa Nacional para el Control de la Malaria de Brasil a iniciar el uso de quinina más tetraciclina o mefloquina (MQ) como medicamentos de primera línea en ésta región. En la Costa del Pacífico de América del Sur, la CQ o amodiaquina aún es utilizada en varios países, aunque en los últimos años el incremento de la resistencia a la CQ ha ocasionado que Colombia y el Perú cambien a SP en combinación con amodiaquina o artesunato (AS) como medicamento de primera línea (Cuadro 2 y 3).

**Cuadro 1. Casos de paludismo reportados del 2000 al 2009 en la Región de las Américas**

País	Año									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Argentina	440	215	125	122	115	259	209	387	130	–
Belice	1,486	1,097	928	928	1,066	1,549	844	845	540	256
Bolivia	31,469	15,765	14,276	20,343	14,910	20,142	18,995	14,610	9,748	9,743
Brasil	613,241	388,303	348,259	408,886	465,004	606,067	549,469	458,652	315,642	308,498
Colombia	144,432	231,272	207,225	180,961	142,243	121,647	120,096	125,262	79,230	79,252
Costa Rica	1,879	1,363	1,021	718	1,289	3,541	2,903	1,223	966	262
Ecuador	104,528	108,903	86,757	52,065	28,730	17,050	9,863	8,464	4,891	4,120
El Salvador	745	360	117	83	111	65	48	40	33	20
Guatemala	53,311	35,824	35,540	31,127	28,955	39,571	31,093	15,382	7,198	7,080
Guyana	24,018	27,122	21,895	27,627	28,866	38,984	21,064	11,656	11,815	13,673
Guyana Francesa	3,708	3,823	3,661	3,839	3,038	3,414	4,074	2,797	3,264	2,800
Haití	16,897	9,837	9,837	9,837	10,802	21,778	32,739	29,825	36,774	49,535
Honduras	35,125	24,149	17,223	14,123	17,293	16,007	11,561	10,270	8,225	9,216
México	7,390	4,996	4,624	3,819	3,406	2,967	2,514	2,361	2,357	2,703
Nicaragua	23,878	10,482	7,695	6,717	6,897	6,642	3,114	1,356	762	610
Panamá	1,036	928	2,244	4,500	5,095	3,667	1,663	1,281	744	778
Paraguay	6,853	2,710	2,778	1,392	694	376	823	1,341	341	91
Perú	68,321	78,544	99,237	88,408	93,581	86,272	64,871	56,538	42,214	36,886
Rep.Dominicana	1,233	1,038	1,296	1,529	2,355	3,837	3,525	2,711	1,840	1,643
Surinam	13,132	16,003	12,837	10,982	8,378	9,131	3,289	1,178	1,530	1,371
Venezuela	29,736	20,006	29,491	31,719	46,655	45,049	37,062	41,749	32,037	35,828
Total	1,182,858	982,740	907,066	899,725	909,483	1,048,015	919,819	787,928	560,281	564,451



**Cuadro 2. Cambios de la Política de Tratamiento para casos no complicados de *P. falciparum* en los países Amazónicos 1998-20091**

Esquema	Año	
	1998	2009
Bolivia	CQ7d	AS + MQ
Brasil	CQ3d + D5d	LUM + ATM
		AQ + SP
Colombia	CQ + SP	AS + MQ
		LUM + ATM
Ecuador	CQ	SP + AS
Guyana	Q5d + SP	LUM + ATM

**Cuadro 3. Revisión periódica de los esquemas de tratamiento de *P. falciparum* en la región<sup>2</sup>**

Esquema	Año		
	2010	Propuesta*	Presentaciones de medicamentos**
Bolivia	AS+MQ (mono-fármaco)	AS+MQ+PQ	Dosis fija o co-blister
Brasil	ATM-LUM AS-MQ	ATM-LUM AS-MQ+PQ	Ambas combinaciones de dosis fija
Colombia	ATM-LUM	ATM-LUM+PQ	Combinación de dosis fija
Ecuador AS+SP (Co-blister)	ATM-LUM+PQ	Dosis fija	
Guyana	ATM-LUM	ATM-LUM+PQ	Combinación de dosis fija
Perú (Costa Amazonas)	AS+SP AS+MQ (mono-fármaco)	AS+MQ+PQ	Dosis fija o co-blister
Surinam	ATM+LUM	ATM+LUM+PQ	Combinación de dosis fija

\*La combinación terapéutica subrayada se encuentra entre los cambios sugeridos a los esquemas actuales.

\*\*Las combinaciones a dosis fijas no incluyen primaquina (PQ).

– Sin información

1. Información de Países a la OPS. Cambios basados en estudios de eficacia por AMI/RAVREDA financiado por USAID. Disponible en [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=11789&Itemid=](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=11789&Itemid=)
2. Información presentada en la reunión de AMI/RAVREDA efectuada en Cartagena de Indias, Colombia, del 13 al 15 del 2010, últimas modificaciones subrayadas por: Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) de Management Sciences for Health. 2010. Informe técnico: Análisis de los criterios de selección, programación de necesidades y adquisición de medicamentos antimaláricos en los países que comparten la Cuenca del Amazonas. Presentado a la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional por el Programa Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) de Management Sciences for Health (MSH). Arlington, VA: Management Sciences for Health.



# 3

## Propuesta de la aplicación de las herramientas disponibles para el monitoreo de la eficacia y resistencia de los antimaláricos según el contexto epidemiológico

### 3.1 Contexto epidemiológico

A modo de estandarizar procedimientos, el contexto epidemiológico se encuentra basado según el Índice Parasitario Anual (IPA). Esto se obtiene, del número total de casos de paludismo reportados que han sido divididos por el total de la población y multiplicados por 1000; el IPA debe ser calculado para cada distrito o unidad geográfica más pequeña, según los lineamientos de la OPS/OMS. De acuerdo a lo anteriormente descrito se utiliza la siguiente clasificación:

Situación epidemiológica	IPA
Alta transmisión	> 10 casos /1000 personas
Moderada transmisión	1 - 10 casos /1000 personas
Baja transmisión	<1 caso /1000 personas
Sin transmisión	no hay evidencia de transmisión autóctona

### 3.2 Herramientas disponibles

#### ○ Estudios *in vivo*

- Guía práctica revisada para estudios de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas. HSD/DC/M/0o5-10. Revisada y modificada en 2010. Disponible en: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=11531&Itemid=](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=11531&Itemid=)
- Protocolos genéricos para estudios *in vivo* de eficacia de los medicamentos antimaláricos

en las Américas. La lista de protocolos mencionados aquí son utilizados como referencia, y se aconseja que cada país adapte los mismos según el esquema de tratamiento en uso.

Eficacia de la terapia con cloroquina y sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento de malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*. Disponible en [http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/mal-genericPf\\_CQ-SP\\_esp.doc](http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/mal-genericPf_CQ-SP_esp.doc)

Eficacia y seguridad de la terapia con mefloquina y la combinación de mefloquina-artesunato para el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*. Disponible en [http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/mal-GenericPf\\_MQ-AS\\_esp.doc](http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/mal-GenericPf_MQ-AS_esp.doc).

Eficacia de la cloroquina para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*. Disponible en [http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/mal-genericPv\\_CQ\\_Esp.doc](http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/mal-genericPv_CQ_Esp.doc)

○ Otros documentos

Flujograma: Eficacia y seguridad de la terapia con mefloquina y la combinación de mefloquina-artesunato para el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*. Disponible en <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/mal-fluxograma-PF-MQ-AS.pdf>

### 3.3 Marcadores moleculares

A través de la utilización de marcadores moleculares conocidos y validados como son los de MQ, SP y la CQ, se apoyará a los países a conocer la situación de la resistencia a las drogas antimaláricas en situaciones puntuales. Además, servirán como información complementaria a los estudios *in vivo*.

### 3.4 Pruebas *in vitro*

Las metodologías más comúnmente utilizadas para las pruebas *in vitro* para los antimaláricos son: el micro-test *in vitro* Mark III, el test isotópico, el ensayo de sensibilidad de las drogas basado en la medición del HRP2 y/o del pLDH con ELISA y el test SYBER green. Ver: Basco, L. 2007. Field application of *in vitro* assays for the sensitivity of human malaria parasites to antimalarial drugs. Geneva: World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241595155/en/index.html>.

Utilización de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* en la vigilancia de la resistencia a los antimaláricos en AMI/RAVREDA: Lineamientos propuestos en una reunión técnica sobre la estan-

darización del uso de pruebas *in vitro* en AMI/RAVREDA. Disponible en <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/ravreda3-pruebas-in-vitro.doc>

En el siguiente cuadro pueden observarse qué estudios son sugeridos según el escenario epidemiológico actual.

**Cuadro 4. Como utilizar las herramientas disponibles en los diversos escenarios epidemiológicos**

Vigilancia con	Moderada transmisión	Baja transmisión o en descenso (pre-eliminación o eliminación)
In-vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta 8 sitios centinelas</li> <li>Cada 3 años</li> <li>Un brazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un sitio al menos cada 3 años</li> <li>Estudios multicéntricos*</li> <li>Un brazo</li> </ul>
Marcadores moleculares	Concomitante con los estudios	in-vivo Recolectar muestras cada 18 meses
In-vitro (ELISA)	Concomitante con los estudios	in-vivo Recolectar muestras cada 18 meses

Los estudios *in vivo* son considerados como el método de elección para proporcionar los datos necesarios que orienten a cambios en la política de tratamiento de la malaria, debido a que se correlacionan mejor con la respuesta clínica de los pacientes a los medicamentos. La OMS ha publicado recomendaciones para estos estudios orientadas hacia áreas de alta transmisión. Así como también, debido a los cambios epidemiológicos, recientemente han sido publicadas recomendaciones con modificaciones apropiadas para áreas de baja o moderada transmisión, como es el caso de las Américas a través de la “Guía práctica para estudios *in vivo* de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas”.

Los estudios *in vivo* no requieren una tecnología sofisticada; sin embargo, no son sencillos de realizar. Es imprescindible contar con un equipo clínico y de laboratorio bien capacitado que siga estrechamente el protocolo. Además, es necesario identificar un laboratorio que pueda realizar pruebas de biología molecular, determinación en suero del medicamento y sus metabolitos y/o pruebas *in vitro*, si están indicados. Debido a la baja transmisión de la malaria en los países de las Américas, muchas veces hay dificultades para completar el tamaño de la muestra requerido de pacientes con malaria por *P. falciparum*. En poblaciones dispersas y móviles, debe evaluarse la pertinencia y estrategia a utilizar para el desarrollo de estudios que garanticen el seguimiento y limiten al máximo el abandono del seguimiento del estudio.

Los estudios *in vivo* llevados a cabo en la última década en las Américas (ver Anexo 1) han usado los protocolos estándar basados en las recomendaciones de la OMS/OPS, específicamente los del documento Guía práctica para estudios *in vivo* de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas elaborada en el año 2003 y revisada en el 2010. Esta guía, sirve como un complemento

a los protocolos estándares y está basada en las experiencias con estudios de eficacia de los medicamentos antimaláricos realizados en la Región de las Américas.

Cuando se tiene dificultades para reclutar un número representativo de pacientes en los sitios a realizar el estudio, se debe tomar en cuenta las siguientes recomendaciones (Métodos para la Vigilancia de la Eficacia a los antimaláricos, OMS, 2009) según la situación epidemiológica:

### **3.5 Zonas de alta a moderada transmisión** (ver Anexo 2)

- El límite inferior de parasitemia se reduce a 1000 parásitos/microlitos ( $\mu\text{L}$ ) de sangre.
- Considerar que en áreas de alta transmisión pueden ser frecuentes los portadores asintomáticos de parasitemias muy bajas, las cuales pueden desaparecer espontáneamente conllevándose a una subestimación de la falla terapéutica.
- La lectura de las láminas debe ser muy precisa para evitar errores de clasificación de la falla terapéutica temprana, que se basa en la comparación de la parasitemia entre los días 0 y los días 2 ó 3.
- Otras modificaciones en el protocolo incluyen, cambiar la edad de reclutamiento de 6 meses a 15 años. Además, se usa como criterio de inclusión de la historia de fiebre en las últimas 24 horas en lugar de la fiebre confirmada al momento de la admisión.

### **3.6 Zonas de moderada a baja transmisión** (ver Anexo 2)

- Se ha reducido el límite inferior de parasitemia en estas áreas a 250 parásitos/ $\mu\text{L}$  de sangre.
- Esta reducción conlleva las mismas consideraciones aplicadas a lugares de alta transmisión en donde, la lectura de láminas debe ser muy precisa para evitar errores en la clasificación de la falla terapéutica temprana.
- El principal beneficio de reducir el límite inferior es que permite incrementar un aproximado de 30% en el número de pacientes que pueden ser incluidos.
- Si en un determinado país, al menos cuatro o cinco pacientes por semana no pueden ser incluidos en un sitio centinela en un período de 6 meses, deberían considerarse otras alternativas como lo son la realización de estudios multicéntricos o con equipos móviles.
- Se sugiere que la vigilancia se realice de cada dos a tres años.

### **3.7 Zonas de baja a muy baja transmisión** (ver Anexo 3)

- En áreas donde la transmisión es muy baja, se sugiere realizar el estudio de eficacia *in vivo* cada tres años, mediante estudios multicéntricos dentro del mismo país o en varios países vecinos. Deben realizarse estudios con marcadores moleculares que utilicen marcadores conocidos y validados anualmente (ej. MQ, SP y CQ) así como con las muestras colectadas en los estudios de eficacia.

- Si para el país no es factible realizar pruebas de eficacia terapéutica cada tres años, la vigilancia debería basarse en otros elementos dentro de los sistemas de alerta temprana, tales como estudios con marcadores moleculares o estudios *in vitro*.

### **3.8 Zonas de muy baja transmisión a sin transmisión, pero con riesgo** (ver Anexo 4)

- Se debe hacer búsqueda activa de casos y todos los pacientes, de todas las edades y todo nivel de parasitemia, deben ser hospitalizados de ser posible hasta que su parasitemia y síntomas desaparezcan.
- A los países en etapa de pre-eliminación o eliminación se les recomienda hacer seguimiento de los pacientes por lo menos 28 días. En todos los casos, se debe recopilar la misma información que se colecta de los pacientes enrolados en los estudios de eficacia y muestras, para su eventual utilización con pruebas *in vitro* y marcadores moleculares.





# 4

## Todos los niveles de transmisión

En situaciones de altos niveles de fallas terapéuticas, en situación o no de epidemia, donde no es posible desarrollar un estudio *in vivo* se debe considerar la obtención de muestras para pruebas *in vitro*. Los resultados obtenidos, podrán justificar/orientar el cambio o modificación del esquema de tratamiento para esa situación específica.

### Otras consideraciones que se deben tener en cuenta

- 1 Estos estudios deben garantizar la vigilancia de la eficacia de los antimaláricos utilizados como primera y segunda línea para el tratamiento de la malaria por *P. vivax* y *P. falciparum* no complicada.
- 2 La única herramienta para comprobar la falla terapéutica son los estudios de eficacia *in vivo*.
- 3 Los estudios que utilicen pruebas *in vitro* y marcadores moleculares son complementarios a los estudios *in vivo*.
- 4 Debido a la baja incidencia de casos, se recomienda realizar estudios de un solo brazo.
- 5 La duración de los estudios de eficacia no debe superar los 6 meses.
- 6 Se debe incorporar como elemento obligatorio del protocolo el coleccionar la sangre en papel de filtro en el día 0 y el día de la falla terapéutica para diferenciar los casos de recrudescencia y reinfección, mediante la genotipificación.

En estudios de monitoreo de eficacia de CQ para malaria por *P. vivax*, se deberán tener las siguientes consideraciones:

- La parasitemia deberá ser  $> 250$  parásitos/  $\mu\text{L}$  de sangre,
  - Temperatura axilar de  $\geq 37.5$  oC al momento de captación, o historia de fiebre en las últimas 48 horas,
  - El período de seguimiento será por 28 días,
  - La administración de primaquina será el último día de seguimiento (día 28) y,
  - La clasificación de la respuesta terapéutica será la misma que la de *P. falciparum*.
- 7 Se debe considerar la medición de los niveles en la sangre completa de antimaláricos (con prioridad en los días 7 y día de falla al tratamiento, y en el día 28 de no existir falla al tratamiento) en todos los estudios de CQ en *P. vivax* (para toda la región) y *P. falciparum* (América Central y la Isla de la Hispaniola, donde aún *P. falciparum* es sensible a la CQ), y en estudios con la combinación ATM-LUM para la LUM, mediante colección de 100  $\mu\text{l}$  de sangre en papel filtro (Whatman 31ETCHR).

- 10 Debido a las bajas parasitemias esperadas, la evaluación de la parasitemia al día 3 requiere de una buena experticia en microscopía.
- 11 La segunda lectura de la lámina de gota gruesa obtenida durante la identificación y captación del paciente, deberá ser leída en las primeras 24-48 horas de obtenida la muestra.  
Es obligatorio realizar la supervisión del 100% de la administración del tratamiento.
- 12 En situaciones especiales donde no es posible realizar un estudio *in vivo* (ej. poblaciones móviles) se sugiere realizar la evaluación de la parasitemia en los días 2 y 3 del seguimiento.  
La no reducción o incremento de la parasitemia nos ayudaría a detectar que pudieran existir problemas con la eficacia del medicamento utilizado.

La detección precoz de variaciones en la susceptibilidad de los parásitos a los derivados de la artemisinina es posible mediante el uso de pruebas *in vitro* con las técnicas de ELISA (HRP2 o pLDH). Para la elección de la prueba se debe considerar su sensibilidad, especificidad, experiencia del uso en la región, y costo.

Si bien la concordancia con la falla terapéutica (medida por estudios *in vivo*) no es buena para los antimaláricos en uso, esta técnica permite evaluar variaciones temporales en los valores de IC50 de los derivados de artemisininas y de otros medicamentos importantes tales como los componentes de primera y segunda línea que manejan los casos de malaria grave [ej. MQ y quinina (Q)]. Varios medicamentos pueden ser evaluados con la misma muestra de pacientes y las mismas placas.

Esto ayuda a conseguir más fácil los tamaños de las muestras requeridas a través de un solo contacto con el paciente, lo cual es interesante en situaciones de baja transmisión. El problema está en que debe haber mucho rigor y disciplina en la estandarización y seguimiento del protocolo. Se propone identificar laboratorios de la región que tengan experiencia, cuyos equipos técnicos puedan brindar colaboración a los países.

Los hallazgos de las evaluaciones de susceptibilidad a los antimaláricos deben complementar la información sobre eficacia terapéutica obtenida mediante los estudios *in vivo*. Los siguientes factores hacen de estas pruebas adecuadas para llenar vacíos metodológicos y logísticos dejados en el sistema de vigilancia por las evaluaciones *in vivo*, que brindan información de gran utilidad para tomar decisiones con respecto a la política de antimaláricos:

- Evalúa la resistencia independiente del efecto de la inmunidad y factores farmacodinámicos.
- Evalúa independientemente los componentes de los esquemas en uso o medicamentos ya retirados.

- Tienen menos limitaciones de inclusión de pacientes que los estudios *in vivo*, especialmente porque no tienen que garantizar el seguimiento de pacientes, ni tienen que satisfacer otras exigencias éticas de los ensayos clínicos.

Con base en dichas ventajas complementarias de las pruebas *in vitro*, puede identificarse básicamente dos objetivos fundamentales para su utilización como complemento a las evaluaciones de eficacia en el marco de un sistema de vigilancia de la resistencia. Estos objetivos son: orientar decisiones sobre cambios en los esquemas terapéuticos, y el monitoreo de la resistencia a los antimaláricos en uso.

Las pruebas *in vitro* pueden complementar a los estudios *in vivo* para guiar cambios en los esquemas terapéuticos. El registro de las variaciones temporales y/o de diferencias espaciales en la susceptibilidad *in vitro*, podrán indicar la realización de estudios *in vivo* e incluso en algunos casos, directamente contribuir a la toma de decisiones sobre cambiar o no políticas de antimaláricos. El aporte de las pruebas como otra herramienta en el sistema de vigilancia permite monitorear la susceptibilidad de los componentes de las combinaciones, y ser una alternativa para registrar el problema de la resistencia en lugares o circunstancias donde no es posible realizar evaluaciones *in vivo*.

Para confirmar la resistencia a las drogas antimaláricas son necesarias otras herramientas, como lo son los ensayos de sensibilidad *in vitro*, los estudios de las mutaciones o amplificaciones genéticas asociadas a la resistencia del parásito y/o la medición de la concentración de droga antimalárica.

La finalidad secundaria de la política de antimaláricos hace referencia a reducir al mínimo la presión de selección para la farmacoresistencia. Actualmente, las políticas sobre medicamentos persiguen esta finalidad secundaria a través de:

- la restricción del uso de la quimioprofilaxis,
- la restricción de indicaciones y distribución de antimaláricos específicos,
- la recomendación de emplear solamente dosis plenamente curativas,
- el uso de la terapia combinada y,
- mejorar el uso de los antimaláricos.

El efecto que la implementación de la política para cumplir con dicha finalidad secundaria deber ser evaluada. Las pruebas *in vitro*, mediante el registro de variaciones temporales y espaciales en la susceptibilidad constituyen una herramienta de gran importancia para evaluar el efecto que las políticas, y contener o evitar la diseminación o emergencia de la resistencia a mediano y largo plazo.



## Referencias

1. Basco, L. 2007. Aplicación en terreno de las pruebas *in vitro* para la sensibilidad humana de los parásitos de la malaria a las drogas antimaláricas. (Field application of *in vitro* assays sensitivity of human malaria parasites antimalarial drugs). Ginebra: Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241595155/en/index.html>. (En Inglés.)
2. Organización Mundial de la Salud. 2010. Nota informativa en los criterios de selección para la compra de las pruebas rápidas de diagnóstico para malaria (PRD). Washington, D.C.: Organización Mundial de la Salud, Programa Global de Malaria. Septiembre. (En Español.)
3. Organización Panamericana de la Salud. 2008. Informe de la Situación del Paludismo en las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud. [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=2459&Itemid=2000&lang=es](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2459&Itemid=2000&lang=es). (En Español.)
4. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. 2010. Guía práctica revisada para estudios de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (HSD/CD/M/005-10). Versión anterior OPS/DPC/CD/240/03. [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=11531&Itemid=](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=11531&Itemid=). (En Español.)
5. Programa Regional de Malaria, Organización Panamericana de la Salud. Página web. [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=2155&Itemid=1912](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2155&Itemid=1912).
6. Organización Mundial de la Salud. 2010. Informe global sobre la eficacia y resistencia antimalarial de la medicina: 2000-2010. (Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010). Preparado por el Programa Global de Malaria de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500470/en/index.html>. (En Inglés.)
7. Organización Mundial de la Salud. 2009. Métodos para la vigilancia de la eficacia a las drogas antimaláricas. (Methods for Surveillance of Antimalarial Drug Efficacy). Preparado por el Programa Global de Malaria de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241597531/en/index.html>. (En Inglés.)
8. Organización Mundial de la Salud. 2009. Reporte Mundial sobre el Paludismo. (World Malaria Report 2009). Ginebra: Organización Mundial de la Salud. [http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2009/en/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/en/index.html). (En Inglés.)
9. World Health Organization. 2003. Evaluación y monitoreo de la eficacia del medicamento antimalarial para el tratamiento de la malaria no complicada del falciparum. (Assessment and Monitoring of Antimalarial Drug Efficacy for the Treatment of Uncomplicated falciparum Malaria). (Ginebra: Organización Mundial de la Salud. (WHO/HTM/RBM/2003.50). <http://www.emro.who.int/rbm/publications/protocolwho.pdf>. (En Inglés.)



## Anexos

## ANEXO 1. Resumen de los estudios *in vivo* llevados a cabo en la Región de las Américas

x	País	Especie de Plasmodium	Droga Antimalárica testada	Año de finalización del estudio	Localidad/ Municipalidad	Número de pacientes que completaron el estudio	Falla terapéutica (%)	Fuente
1		Pv	CQ	2003	Yaquiba	60	0	
2		Pv	CQ	2003	Riberalta	59	15	
3		Pv	CQ	2007	Yaquiba	57	0	
4		Pv	CQ	2007	Guayaramerin	75	12.1	
5		Pv	CQ	2007	Riberalta	81	6.1	
6	Brasil	Pf	MQ	2004	Macapa	33	6	
7		Pf	AS+MQ	2007	Macapa	58	0	
8		Pv	CQ	2004	Careiro	40	25	
9		Pv	CQ	2004	Coari	98	2	
10		Pf	AS+MQ	2006	Colniza	49	0	
11		Pf	AT+LM	2006	Porto Velho	54	0	
12		Pf	MQ	2004	Sao Luis	11	9	
13		Pf	MQ	2004	Manaus	73	1	
14		Pv	CQ	2004	Manaus	108	19	
15		Pv	CQ	2004	Macapa	136	18	
16		Pv	CQ	2004	Sao Luis	46	13	
17		Pv	CQ	2004	Belem	165	10	
18		Pf	Q+DOX	2004	Macapa	63	18	
19		Pv	CQ	2004	Porto Velho	87	8	
20		Pf	MQ	2004	Porto Velho	54	7	
21		Pv	CQ	2004	Cuiaba	75	13	
22		Pf	Q+DOX	2007	Coari	86	33.6	
23		Pf	AT+LM	2007	Coari	117	0	
24		Pf	AS+MQ	2006	Porto Velho	86	0	
25		Pf	Q+DOX	2004	Belem	79	11	
26	Colombia	Pf	AQ+SP	2004	Buenaventura	5	50	RAVREDA/AMI
27		Pf	AQ+SP	2003	Turbo	44	2.3	
28		Pf	AS+SP	2004	Turbo	47	2.1	
29		Pf	AS+SP	2004	El Bagre	51	1.9	
30		Pf	MQ+SP	2004	El Bagre	33	0	
31		Pf	AQ	2004	El Bagre	12	42	
32		Pf	MQ+SP	2004	Turbo	20	0	
33		Pf	AQ	2004	Turbo	21	23	
34		Pv	CQ	2004	Buenaventura	42	0	
35		Pf	AQ	2004	Buenaventura	14	57	
36		Pf	AQ	2003	Tumaco	29	38	
37		Pv	CQ	2003	Turbo	45	2.2	
38		Pf	MQ	2003	Turbo	45	2.2	
39		Pf	MQ	2003	Tumaco	50	0	

3 Información de Países a la OPS. Disponible en [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=11789&Itemid=](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=11789&Itemid=).

**ANEXO 1. Resumen de los estudios *in vivo* llevados a cabo en la Región de las Américas** (continuado)

x	País	Especie de Plasmodium	Droga Antimalárica testada	Año de finalización del estudio	Localidad/ Municipalidad	Número de pacientes que completaron el estudio	Falla terapéutica (%)	Fuente
40		Pf	AQ+SP	2003	El Bagre	46	2.2	
41		Pv	CQ	2003	El Bagre	47	0	
42		Pv	CQ	2003	Guapi	34	0	
43		Pf	SP	2003	Guapi	44	0	
44		Pf	AQ	2003	Guapi	40	15	
45		Pf	AQ+SP	2003	Tumaco	49	0	
46		Pv	CQ	2003	Tumaco	49	2	
47		Pf	MQ	2003	El Bagre	47	6.4	
48	Ecuador	Pf	AQ+SP	2004	Esmeraldas	34	0	
49		Pf	CQ	2003	Portoviejo	22	81	
50		Pv	AQ	2003	Esmeraldas	22	0	
51		Pf	AQ	2004	Santo Domingo	60	47	
52		Pf	SP	2003	Portoviejo	29	0	
53		Pf	SP	2003	Milagro	49	0	
54		Pf	CQ	2003	Milagro	15	80	
55		Pf	CQ+SP	2004	Esmeraldas	50	0	
56		Pf	AS+SP	2004	Machala	48	0	
57		Pf	AT+LM	2005	Esmeraldas-Milagro-Santo Domingo	62	0	
58		Pf	AS+SP	2003	Esmeraldas	61	0	
59	Guyana	Pf	MQ	2003	Port Kaituma	37	28	
60		Pf	AT+LM	2008	Georgetown	63	1.7	
61		Pf	AS+MQ	2005	Madhia	82	1.2	
62		Pf	MQ	2005	Madhia	82	3.6	
63		Pf	AS+MQ	2003	Port Kaituma	27	7.5	
64		Pf	AT+LM	2004	Georgetown	72	0	
65		Pv	CQ	2006	Georgetown	68	32.3	
66		Pv	CQ+PQ	2006	Georgetown	8	25	
67	Honduras	Pf	CQ	2009	Puerto Lempira	67	0	
68		Pf	SP	2006	Bonanzas y Rosita	28	0	
69		Pf	CQ	2006	Bonanzas y Rosita	30	0	
70	Perú	Pf	AS+MQ	2005	Iquitos	95	1.01	
71		Pv	CQ	2002	Iquitos	132	4	
72		Pf	CQ	2002	Ullpayacu	20	90	
73		Pf	SP	2002	Ullpayacu	34	12	
74	Surinam	Pf	AT+LM	2003	Paramaribo	53	1.9	RAVREDA/AMI
75		Pf	MQ	2002	Paramaribo	55	7	
76		Pf	AT+LM	2006	Paramaribo	44	4.5	

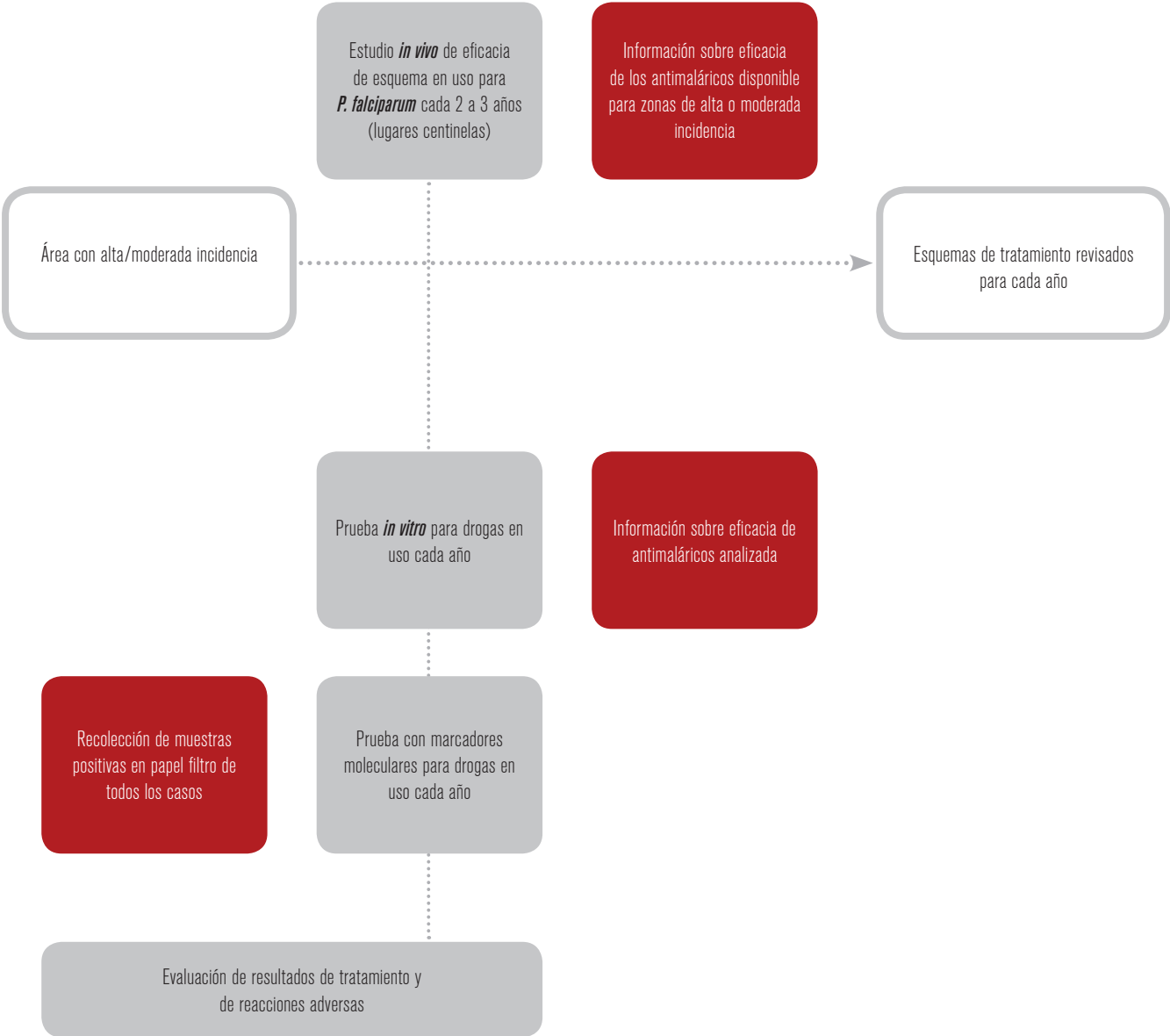


**ANEXO 1. Resumen de los estudios *in vivo* llevados a cabo en la Región de las Américas** (continuado)

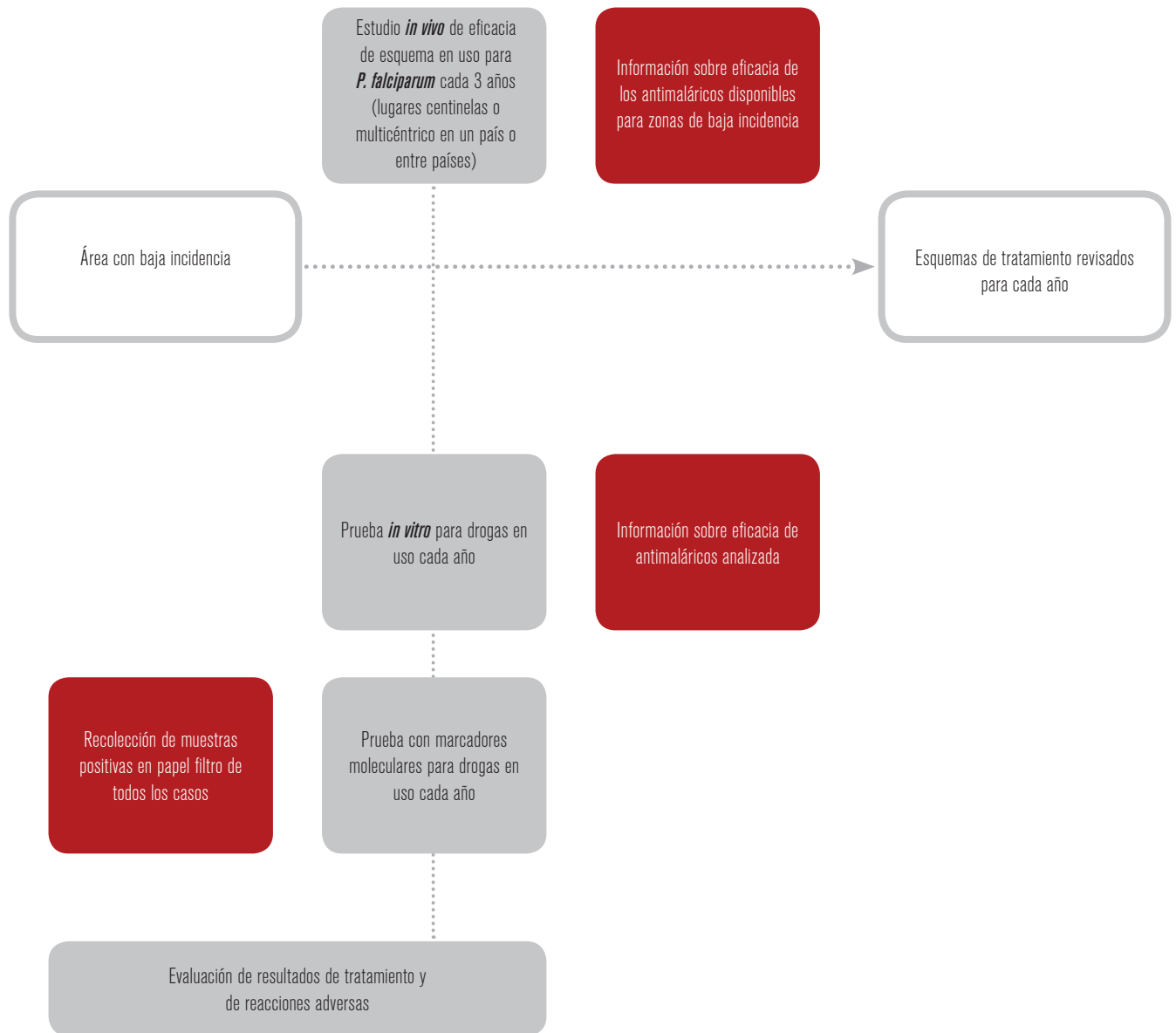
x	País	Especie de Plasmodium	Droga Antimalárica testada	Año de finalización del estudio	Localidad/ Municipalidad	Número de pacientes que completaron el estudio	Falla terapéutica (%)	Fuente
77		Pf	AS+MQ	2002	Paramaribo	52	6	
78		Pf	AT+LM	2003	Marowijne	49	2	
79		Pf	AT+LM	2005	Paramaribo	36	2.8	
80		Pf	Articom	2005	Paramaribo	31	6.5	
81		Pf	AS+DOX	2003	Paramaribo	49	18	
82		Pf	Artecon	2006	Paramaribo	43	4.6	
83		Pf	AS+MQ	2003	Paramaribo	41	2	
84	Venezuela	Pf	AS+MQ	2005	La Leona	17	0	
85		Pv	CQ+PQ	2002	Yaguaraparo	102	0	
86		Pv	CQ	2004	La Leona	18	0	
87		Pv	CQ	2004	Tumeremo	19	31.6	
88		Pf	AS+MQ	2006	Atures	51	0	
89		Pf	AS+MQ	2005	Atures	60	0	
90		Pv	CQ	2005	Atures	65	1.5	
91		Pv	CQ	2005	Yaguaraparo	8	0	
92		Pf	AS+MQ	2005	KM 88	5	0	
93		Pf	AT+LM	2005	Atures	60	0	
94		Pf	CQ	2002	Atures	17	100	
95		Pv	CQ+PQ	2002	Atures	102	0	
96		Pf	Q+PQ	2003	Atures	52	9.6	
97		Pf	CQ	2002	Manapiare	5	80	
98		Pf	Q+PQ	2002	Manapiare	19	0	
99		Pf	CQ	2002	Tumeremo	21	76	
100		Pf	AT+LM	2004	Tumeremo	27	11.1	RAVREDA/AMI
101		Pf	Q+PQ	2003	Tumeremo	45	22.2	
102		Pf	AS+MQ	2004	Tumeremo	20	0	
103		Pv	CQ	2003	KM 88	44	0	
104		Pv	CQ	2003	El Dorado	25	0	
105		Pv	CQ+PQ	2003	Tumeremo	94	0	

Pf: *Plasmodium falciparum*, Pv: *Plasmodium vivax* CQ: Cloroquina, AS: Artesunato, MQ: Mefloquina, Q: Quinina, PQ: Primaquina, AT: Artemetero, LM: Lumefantrina, DOX: Doxiciclina, SP: Sufadoxina-pirimetamina, AQ: Amodiaquina

**ANEXO 2. Flujograma de Zonas de alta/moderada a baja transmisión**



### ANEXO 3. Flujoograma de Zonas de muy baja transmisión



**ANEXO 4. Flujoograma de Zonas de muy baja transmisión a sin transmisión, pero con riesgo**

