

Presentación del trabajo de incorporación: “Aportes de la Academia para el control y la eliminación de la malaria”

AN Dr. Alejandro Llanos

El problema de la malaria

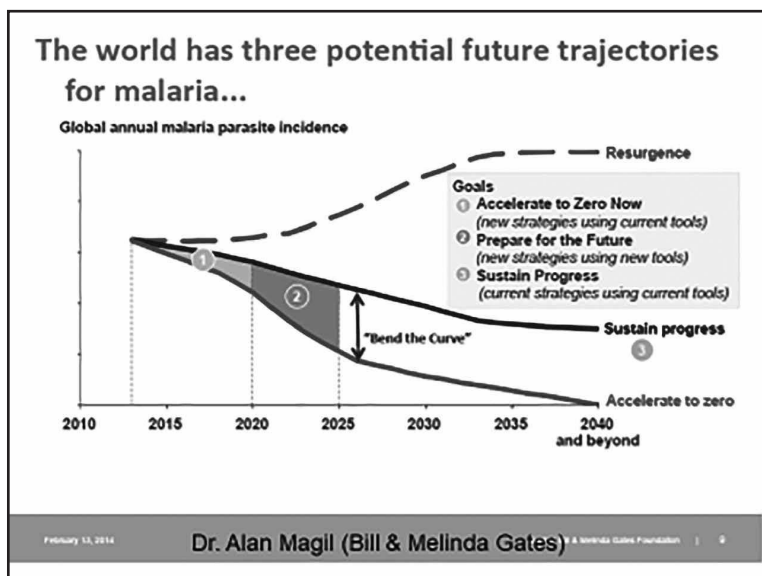
La Malaria continúa siendo un serio problema de salud pública a nivel global (OMS 2016). Al inicio del año 2000, en promedio se diagnosticaban entre 300-500 millones de nuevos casos de malaria por año y la enfermedad causaba entre 1 a 3 millones de muertes por año (aproximadamente 1 persona cada 40 segundos), de ellos el 80% eran niños y la mayoría eran africanos. Por estas razones, es que malaria conjuntamente con VIH-SIDA y TBC, fueron priorizadas por las Naciones Unidas como las 3 enfermedades infecciosas más importantes a ser controladas a nivel mundial y fue incluida entre las metas del milenio. A partir de esta decisión política, los países y las agencias donadoras dieron un apoyo económico muy importante tanto para el control como para la investigación en malaria; en promedio más de 3 billones de dólares por año en la última década. En el periodo 2000 – 2015 se han desarrollado e implementando nuevas y más eficientes estrategias de control (i.e., uso de mosquiteros impregnados con insecticidas de larga duración –LLINs-), se ha mejorado la calidad y el acceso al diagnóstico y tratamiento oportuno con terapias combinadas, tanto para malaria por *P. falciparum* como *P. vivax*. Como consecuencia de estos cambios hubo una importante reducción de la morbilidad y mortalidad de la malaria, así, en el 2015 el número de casos disminuyó en 51% en comparación con el año 2,000 y la mortalidad se redujo en 45%. Sin embargo, a pesar del progreso en mención, en el 2015 aún se ha reportado 207 (rango 135-287) millones de

casos de malaria y registrado 620,000 muertes (rango 135-287), por lo que es un consenso que el progreso aún es insuficiente e inestable. Adicionalmente se necesitan 5.1 billones de dólares por año para controlar la enfermedad (OMS 2016) con tendencia a incrementarse, por lo que a largo plazo es insostenible mantener este nivel de gasto, tanto para los instituciones y países donadores, como para los países endémicos en malaria.

Es por estas razones que la Fundación Bill & Melinda Gates en 2007 y posteriormente diversas agencias internacionales, entre ellas la Organización Mundial de la Salud (OMS) decidieron ir del control hacia la eliminación de la malaria. El Dr. Alan Magill uno de los propulsores de esta nueva estrategia (Figura 1) planteó tres escenarios para la malaria: (1) La resurgencia, es decir, después de una significativa disminución de casos de malaria en un país vuelve a re-emergir. Esta situación se observa con frecuencia, tanto en Latinoamérica (entre ellos el Perú), como en diversos países de África y Asia. Ocurre cuando los planes y programas son inadecuados y/o insuficientes y cuando disminuye el apoyo económico, (2) Progreso sostenible, en donde ocurre reducción de la incidencia de la malaria como consecuencia de las acciones de control pero se mantiene una baja endemicidad por largos periodos; requiere aportes constantes de importante cantidad de dinero. La realidad en nuestros países muestra, que cuando se reduce los casos de malaria, también en paralelo disminuyen los aportes de dinero del

gobierno para su control, y en consecuencia se regresa al escenario 1, de la resurgencia, y (3) Eliminación de malaria, lo cual implica tener una política a largo plazo (20-25 años), y requiere de nuevos conocimientos sobre epidemiología y transmisión de la malaria, así como, desarrollo de nuevas tecnologías para diagnóstico, tratamiento, prevención, e implementación de nuevas estrategias orientadas hacia la eliminación. En este escenario, aunque la inversión es un poco mayor, el dinero invertido permite beneficios permanentes a largo plazo.

Figura 1. Escenarios de Control y Eliminación de la Malaria



Cortesía del Dr. Allan Magill

La malaria en el Perú.

En el Perú la malaria se conoce desde la época del incanato, en donde utilizaban polvos de la corteza del árbol de la quina para tratarla. Durante la Colonia y los primeros años de la República fue un serio problema de salud pública que afectaba casi todo el país, principalmente la Costa (incluyendo a la ciudad de Lima) y ceja de selva, con altas tasas de morbilidad y mortalidad (más de 3,500 casos a inicios de la década de los 40's).

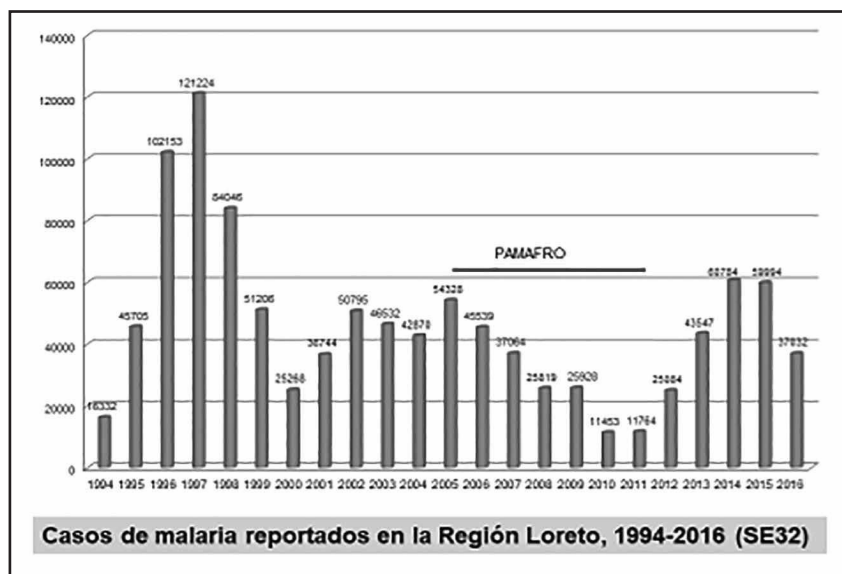
Entre 1954-1967 se implementó el programa de erradicación de malaria, a cargo del Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria, con el apoyo económico OPS/OMS, UNICEF, y la Administración de Cooperación Internacional. Las estrategias utilizadas estuvieron

basadas en (i) uso masivo del DDT para eliminar el vector y (ii) tratamiento con cloroquina más primaquina para ambas especies (*P. vivax* y *P. falciparum*). Los resultados fueron impresionantes, en 1965 se reportaron apenas 1,500 casos. Sin embargo, a inicios de los 70's se detectó resistencia de los vectores al DDT y del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina, principal medicamento para el tratamiento de la malaria. Situación similar ocurrió en diversos países del mundo. Por otra parte, disminuyó el aporte económico extranjero para el programa de erradicación y el país no asumió el gasto programado. A partir de la interrupción del programa de erradicación (1972) se inició progresivas ondas de re-emergencia de la malaria en las 3 regiones geográficas

del país. En 1980, se descentralizó las acciones de control, con lo cual se profundizó el deterioro del control de la malaria, habiéndose reportado 121,224 casos en 1997. Contribuyó a esta situación sucesivos fenómenos del Niño en las décadas del 80s y 90s. A fines de la centuria previa, más del 70% del territorio peruano eran áreas de riesgo de transmisión de malaria. A partir del 2001, se introdujo nuevas medidas de control, entre ellas, el uso de terapia combinada de artesunato más mefloquina para malaria *falciparum*. A partir del 2005 se implementó al programa de control del PAMAFRO con apoyo económico del Fondo Global el cual implementó un conjunto de estrategias integradas con un enfoque comunitario. En el 2011, cuando este programa finalizó se reportó 11,764 casos, lo que significó

una disminución de más del 80% con respecto al año 2005 (Figura 2). Con la interrupción de las estrategias implementadas por el PAMAFRO y aunado a una severa inundación en la Amazonía peruana, a partir del 2012 ocurrió una nueva y rápida re-emergencia, habiéndose reportado 70,784 casos de malaria en Loreto el 2014 (MINSA). En los últimos 3 años el promedio de casos a nivel nacional es superior a los 58,00 casos/año y más del 95% de ellos ocurre en la Amazonía. La malaria en la actualidad es una enfermedad principalmente rural, asociada a la pobreza y afecta a comunidades con limitado acceso a los servicios de salud. Entre el 80-85% de los casos son causados por *P. vivax* y entre 15 a 20% por *P. falciparum*, y es frecuente que en las áreas endémicas coexistan ambas especies.

Figura 2. Re-emergencia de la malaria en Loreto posterior al PAMAFRO



Fuente: Diresa Loreto 2016, modificada por Dr. Alejandro Llanos Cuentas

Porqué las continuas Re-Emergencias?

Cohen y col., evaluaron a nivel mundial los países donde ocurrieron las re-emergencias de la malaria y concluyeron que el común denominador fue la disminución del apoyo económico por parte de gobierno a los programas de control. En el caso del Perú, la opinión de los funcionarios del programa de control de malaria es similar "No hubo sostenibilidad del MINSA en las actividades de control de malaria incluyendo la falta de dinero". Sin embargo, sin dejar de reconocer que este es un factor importante, no explica la abrupta re-emergencia de la malaria en 2012 y que en menos de 3 años se haya regresado a los niveles del 2005. En mi opinión, existe otros factores adicionales, entre ellos, la falta de conocimiento adecuado sobre control de la malaria, en especial por *P. vivax* (especie predominante en el país), lo que hace que los resultados de las intervenciones sean inestables y temporales. Las principales lagunas en el conocimiento son: (i) el desconocimiento del reservorio de la malaria (el problema del rol de los asintomáticos), (ii) conocimientos limitados sobre la epidemiología y de la transmisión de la malaria a nivel regional y local, (iii) se desconoce en el país el efecto e impacto de las intervenciones, (iv) limitado conocimiento entomológico, así como, del comportamiento del parásito y de su genética, (v) pobre entendimiento de la influencia del clima y del ambiente

sobre el ciclo de transmisión. A esto se agrega la falta de autocritica de los funcionarios del MINSA ante la falta de resultados y seguir haciendo lo mismo durante más de 50 años.

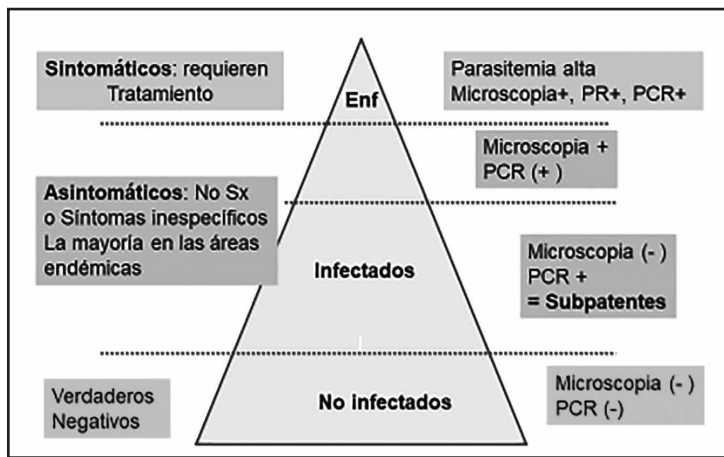
Retos en el control/eliminación de la malaria.

En la actualidad, como se ha explicado previamente, la mejor alternativa para el país en su lucha contra la malaria es tener un programa de control pero en camino hacia su eliminación. En este contexto tenemos varios retos, que paso a desarrollarlos. El primer reto, es entender el "Reservorio de la Malaria". Tradicionalmente la lucha contra la malaria ha estado orientada al diagnóstico y tratamiento precoz de las personas enfermas, y usualmente la estrategia de

malaria del MINSA estuvo orientada a la búsqueda de febriles. Sin embargo, estudios de nuestro grupo de investigación, en los últimos años, en las comunidades endémicas de malaria en Loreto, muestran que entre las personas infectadas con *Plasmodium vivax* solo entre 10% al 12% desarrollan síntomas (fiebre); el resto no tienen síntomas evidentes y de ellos el 65% a pesar de tener el parásito, no son detectados a través del examen de gota gruesa (el "gold" estándar de los programas de control del MINSA). Sólo es posible detectar el parásito a través de técnicas moleculares, como el examen del PCR (Resultados preliminares del proyecto ICERM Amazónico, 2016). En un 25% de las personas asintomáticas se puede detectar el parásito por el examen de gota gruesa, pero usualmente los programas de control no los detecta porque no tienen síntomas. Los resultados de los estudios realizados en las áreas de Cahuide y Lupuna (Región Loreto) muestran que por cada persona con síntomas de malaria vivax hay entre 7 a 8 infectados con *P. vivax* sin síntomas y por cada sintomático con *P. falciparum* hay entre 5 a 6 infectados sin síntomas. Los porcentajes de malaria asintomática o subpatente pueden variar según el nivel de endemidad de las comunidades. Estos grupos denominados como malaria asintomática y malaria subpatente, son capaces de infectar mosquitos y transmitir la enfermedad. En

resumen, un gran grupo de personas infectadas por *Plasmodium vivax* o *P. falciparum* no son diagnosticados y tratados por las estrategias tradicionales y constituyen el reservorio de la malaria, lo cual explica, en parte, las continuas re-emergencias de la enfermedad. Este conocimiento debe de integrarse a los programas de control/eliminación de la malaria lo cual contribuiría de manera importante en la eliminación del reservorio de la malaria, pero para ello, debería de haber cambios en las estrategias de control/eliminación y se debería pasar del actual manejo individual (tratamiento del paciente enfermo) al manejo de poblaciones infectadas (tratamiento poblacional de los portadores asintomáticos en las localidades endémicas).

Figura 3. El Reservorio de la Malaria



población de Loreto. El uso de estrategias de intervención diferenciadas según los patrones de transmisión a nivel de localidades permite intervenciones más eficaces y costo-beneficio. Esto implica cambiar las estrategias de intervención del MINSA seleccionando distritos y dentro de estos a localidades con índices al IPA altos.

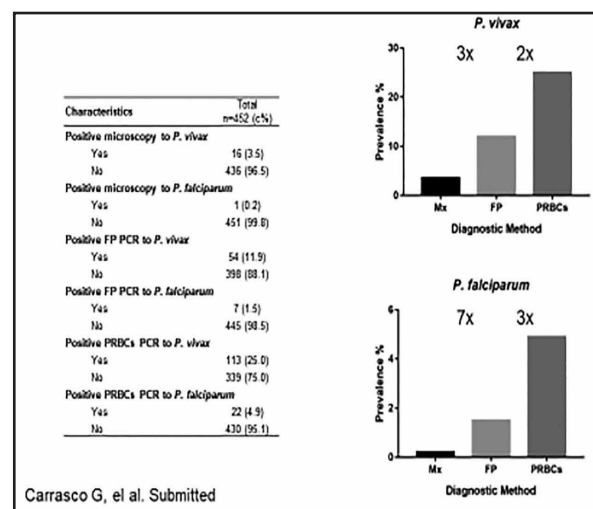
Tabla 1. Estratificación de la malaria en la Región Loreto, 2016

	Basal	A Intervenir
Provincias	7	6 (85.7%)
Distritos	53	28(52.8%)
Localidades	2600	743 (28.6%)
Población	1'049,340	138,541 (14%)

El tercer reto es el diagnóstico en masa en las comunidades, de tal manera que permita detectar a los asintomáticos y subpatentes en periodos cortos de tiempo (1 o 2 días). Por razones operativas, las muestras no deben de trasladarse a los laboratorios de referencia y deberían de poder procesarse de inmediato en las mismas localidades endémicas. Esto permitiría disponer de los resultados de inmediato y seleccionar a la población que debe de ser tratada de inmediato y en forma simultánea.

El segundo reto es entender la epidemiología de la malaria. Esta enfermedad es altamente heterogénea a nivel geográfico y en el tiempo, con notables variaciones entre localidades, valles y distritos. Es por esta razón, que se reconoce que las intervenciones en malaria deben de ser estratificadas según el riesgo de transmisión. Hasta la actualidad las Oficinas de Epidemiología del MINSA, siguen utilizando la macro-epidemiología para definir áreas de riesgo de transmisión. En la tabla 1, se muestra (datos del MINSA 2016) que estratifica por provincias, lo que significaría intervenir el 85.7% (7/8) del territorio de la región Loreto; si el nivel de estratificación se cambia a distritos, se tendría que intervenir el 52.8% (28/53 existentes) del territorio. Si la estratificación se realiza por localidades (se denomina micro-estratificación) solo hay que intervenir el 28.6% (743 de las 2,600 localidades que tienen transmisión activa de malaria) del territorio, lo cual significa que se tendría que intervenir solo el 14% de la

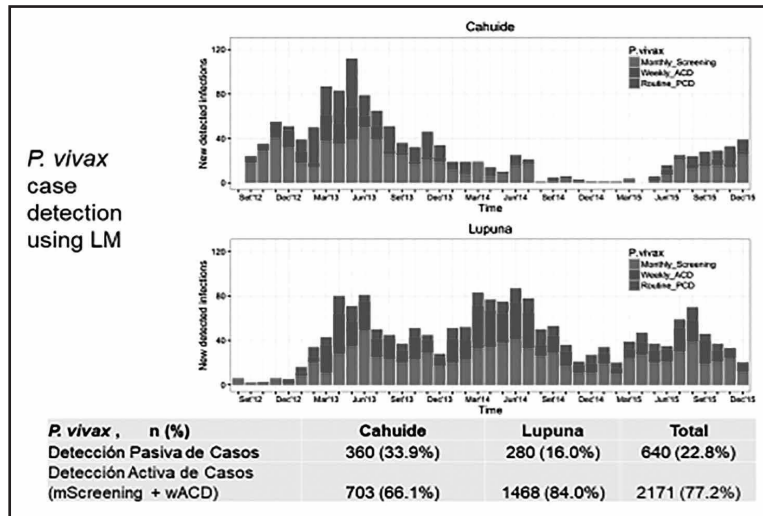
Figura 4. Diagnóstico de malaria: microscopía óptica versus métodos moleculares



En la Tabla 4, se muestra las diferencias de sensibilidad del método clásico (gota gruesa) en comparación con los métodos moleculares. Este estudio se realizó en 452 personas que viven en áreas endémicas de malaria. En el caso de infecciones por *P. vivax* sólo se detectó 3.5% de infecciones asintomáticas utilizando la microscopía óptica, con el PCR en papel filtro fue 11.9% (incrementó 3 veces más) y utilizando PCR con sangre total 25%, más de 7 veces de lo que detecta la gota gruesa. En el caso de infección por *P. falciparum*, en las mismas comunidades la microscopía óptica detectó 0.2% de los infectados, el PCR en papel filtro 1.5% y el PCR en sangre total 4.9%, es decir, 24 veces más que la gota gruesa. Como el PCR tiene serias limitaciones para realizarse en condiciones de campo, el grupo de malaria de la UPCH, ha desarrollado un nuevo método, LAMP, el cual con un equipo mínimo se puede realizar el diagnóstico molecular en las comunidades endémicas. De 1,255 individuos moradores en áreas endémicas, todos asintomáticos al momento de la toma de la muestra; se detectaron 4.97% infecciones de malaria por la gota gruesa versus 22.2% detectadas por LAMP, es decir, detectó 4.5 veces más infecciones que la gota gruesa.

El cuarto reto es el desarrollo de nuevas estrategias de intervención. Las actuales actividades para el control de la malaria han sido diseñadas para reducción de los casos sintomáticos, sin embargo, como se ha explicado previamente, estas no actúan sobre el reservorio de la malaria. Es por ello, que es perentorio el desarrollo de nuevas estrategias para el control y eliminación de la malaria asintomáticas y subpatente. La forma clásica como se detectan los casos es a través de la búsqueda y monitoreo de los febriles, y cuando la prevalencia es superior el 5% realizan "barridos", es decir, evaluación en masa de toda la población que se encuentra en un momento definido, utilizando la gota gruesa a la población. Recientemente hemos evaluado la eficacia de los "barridos", y los resultados muestran que el 76.8% de las infecciones asintomáticas no son detenidas por esta estrategia.

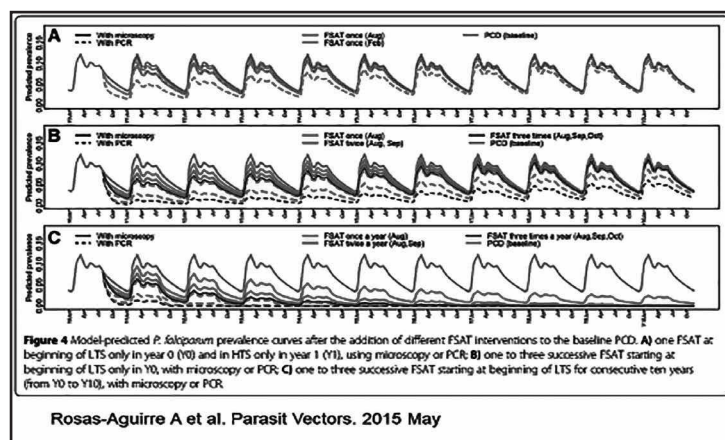
Figura 5. Efecto de la detección activa de casos en malaria vivax en Cahuide y Lupuna.



Teniendo en cuenta estos factores, hemos desarrollado una nueva estrategia de búsqueda tanto de personas sintomáticas, como asintomáticas con malaria. Utilizamos la combinación de la clásica detección pasiva más la búsqueda activa de casos en toda la comunidad a través de visita de casa por casa, cada 10 días, lo cual ha permitido detectar 3 veces más infecciones de vivax (Figura 5).

Otro factor a determinar es cuando intervenir. El grupo, ha desarrollado un modelo matemático para determinar el efecto de las intervenciones. En la Figura 6, en la parte A, muestra que, si seguimos haciendo el diagnóstico y tratamiento de toda la comunidad utilizando la gota gruesa, en 10 años no habrá un cambio significativo en los casos de malaria.

Figura 6. Efectos de las intervenciones en el control/eliminación de la malaria.



En la parte C de la figura muestra (línea punteada en azul) que, si utilizamos PCR para detectar a los casos sintomáticos, asintomáticos y subpatentes e intervenimos al inicio de la época de baja transmisión es factible eliminar la malaria entre 7 a 10 años. Con esta información hemos comenzado una evaluación preliminar de la intervención y esperamos tener más información en un par de años.

El quinto reto es tener definido con que medicamentos vamos a intervenir. Lo ideal es con medicamentos en dosis únicas, altamente eficaces y con pocos efectos adversos. Estudios de nuestro grupo, muestran claramente que el 76% de personas con malaria vivax tratados con cloroquina + primaquina en la dosis estándar, supervisado, se volvieron a detectar parásitos de *P. vivax* en el periodo de un año de seguimiento. Por lo tanto, las constantes recaídas de malaria vivax a partir de los hipnozoítos es un serio problema. El grupo está participando en un estudio multicéntrico con un nuevo medicamento, tafenoquina (una 8-aminoquinoleína) la cual es posible usarse en dosis única y podría ser la droga que reemplace a la primaquina, hasta la fecha la única medicación con efectos contra las formas durmientes en el hígado. Los resultados preliminares muestran un gran potencial de la tafenoquina en dosis única de 300 mgr que podría ser equivalente a 15 días de tratamiento con primaquina.

escenarios de alta y muy alta endemicidad, (2) fase II, hacia la eliminación de la malaria, en la cual, además, del diagnóstico y tratamiento de los casos sintomáticos se pretende reducir drásticamente la malaria asintomática y subpatente (el reservorio de la malaria), para lo cual se utilizarán nuevas estrategias y nuevos métodos diagnósticos como por ej., pruebas moleculares para el diagnóstico de asintomáticos y subpatentes, en escenarios de baja endemicidad, y tratamiento de poblaciones infectadas, con variantes de tratamiento en masa. La meta es llegar a reducir la malaria entre 98-99% y tendrá una duración entre 7 a 10 años, (3) fase III, eliminación de la malaria residual, en la cual se utilizarán las estrategias y métodos probados en la fase II en escenarios de malaria residual y vigilancia epidemiológica para evitar o controlar la re-introducción de la malaria a través de los migrantes. Tanto en las fases I y II se conducirán estudios pilotos de las nuevas estrategias y métodos, así como, de investigaciones relevantes que permitirán obtener información adecuada para la implementación de las fases siguientes. Es claro, que la eliminación de la malaria debe de ser una política del país a largo plazo, y que los equipos de investigación y en especial del MINSA deben de ser conscientes que es necesario un trabajo sostenido durante este periodo.

Figura 7. Diseño del Programa de Eliminación de la Malaria.

El Futuro Hacia la Eliminación

Basados en la información generada en el país, así como, la que se ha producido globalmente, el grupo está trabajando con el MINSA en un plan para el control hacia la eliminación de la malaria (Figura 7). Este plan tiene 3 fases: (1) fase I, el control de la malaria sintomática, en la cual se pretende reducir la malaria sintomática al menos en 70% en el periodo de tres años, utilizando las estrategias e intervenciones ya probadas y de efecto conocido, priorizando

