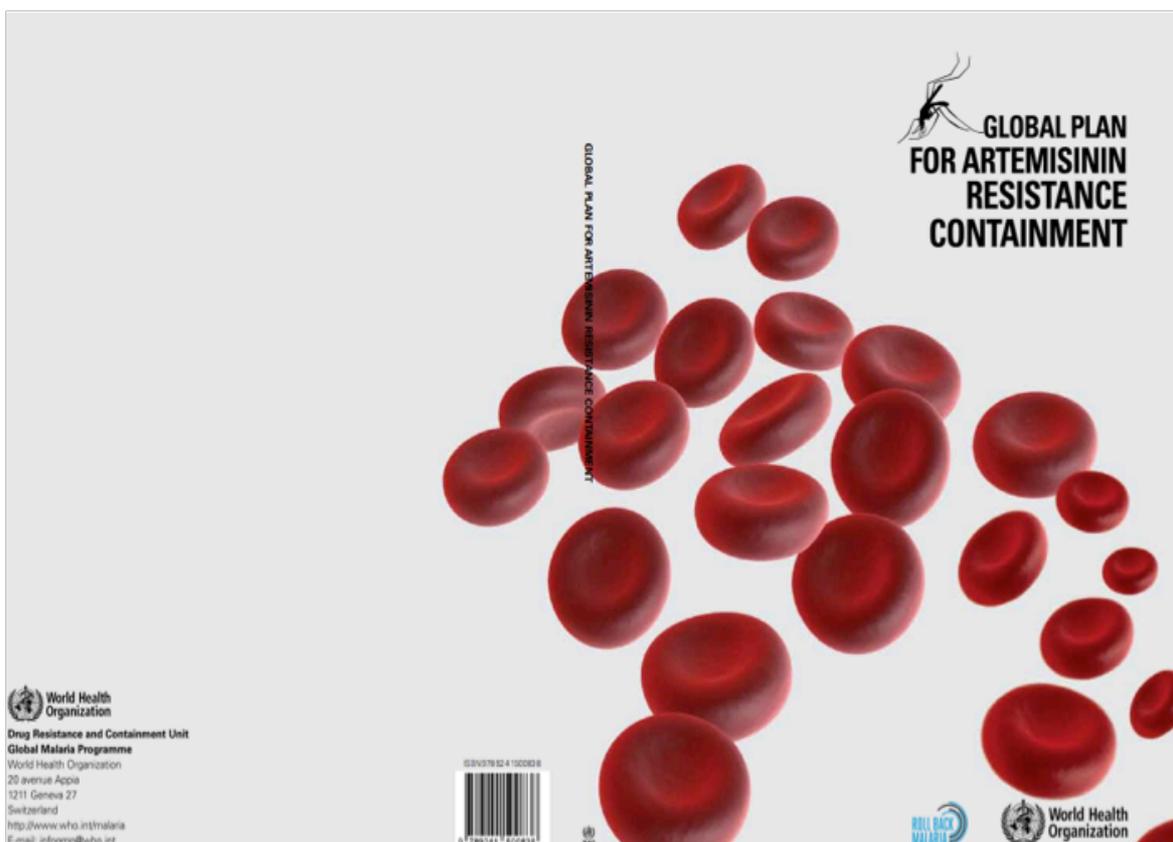


## PLAN GLOBAN PARA LA CONTENCIÓN DE LA RESISTENCIA A LA ARTEMISININA



**TRADUCCION LIBRE: Dr. Arturo Sánchez López, M.Sc.  
Magister en Malariología y Saneamiento del Medio**

**ENERO 2014**

## **PREFACIO**

La intensificación de las actividades de lucha contra el paludismo están produciendo resultados impresionantes. Durante la última década, el número de casos de malaria se ha reducido en más de la mitad en el 40% de los países con malaria endémica, y las estimaciones sugieren que cerca de 750, 000 vidas se han salvado sólo en África. Pero este progreso es frágil. Una de las principales amenazas a la lucha contra el paludismo y erradicación sostenidas es la aparición de parásitos de la malaria que son resistentes a la artemisinina. Estos medicamentos son la base para **las terapias combinadas basadas en la artemisinina (TCA), nuestra arma más potente en el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum*.**

Las pruebas de resistencia a la artemisinina se ha identificado y confirmado en la frontera entre Camboya y Tailandia. Otros focos sospechosos han sido identificados en la subregión del Gran Mekong, pero aún no están confirmados.

Aunque todavía se está investigando la magnitud del problema, el mundo necesita movilizarse de inmediato para contener la resistencia a la artemisinina en estos puntos y detener su propagación a nuevas zonas. La amenaza debe ser tomada en serio. La resistencia a las generaciones anteriores de los antimaláricos se extendió rápidamente por todo el mundo, lo que resulta en un aumento de la mortalidad infantil y un número incalculable de muertes. Creemos se puede lograr contener y prevenir la resistencia a la artemisinina, pero va a requerir un compromiso que incluye acelerar los esfuerzos de control de la malaria y aplicar un modesto número de actividades adicionales.

El Plan Global para la Contención de la Resistencia artemisinina (GPARC) es una llamada a la acción para todos los miembros del Roll Back Malaria (RBM) Partnership. El documento es un complemento del informe mundial sobre la eficacia de medicamentos contra la malaria y la resistencia a los medicamentos: 2000-2010, que establece las numerosas pruebas en que se basó el GPARC, dicho plan, establece un plan de alto nivel de ataque para proteger a los TCA como tratamiento eficaz para la malaria por *Plasmodium falciparum*.

La OMS, en colaboración con los países afectados y con el apoyo de una variedad de donantes y socios, ha tomado un papel de liderazgo en la caracterización de la resistencia a la artemisinina y en los esfuerzos para contenerla en la subregión del Gran Mekong. La OMS participará estrechamente en este esfuerzo y trabajará para coordinar la aplicación global del GPARC. Teniendo en cuenta la necesidad de una respuesta de base amplia, la implementación exitosa del GPARC requerirá el compromiso no sólo de los muchos actores de la comunidad de la malaria, pero también de sectores ajenos a la salud, incluida la educación, las finanzas y la inmigración.

Los países endémicos que se encuentran en la primera línea de la gestión de la resistencia, deben dar lugar la aplicación del GPARC. Para tener éxito, ellos necesitan apoyo, tanto financiero como técnico, para traducir el plan global en un programa operativo - adaptado a sus especificidades regionales y el nivel de amenaza - y para ponerla en práctica a nivel local. El Programa Mundial contra la Malaria OMS, así como de las Oficinas Regionales y Nacionales, junto con los socios

de la RBM, se apoyará a los países endémicos para poner los planes simples y eficaces en el lugar para contener o prevenir la resistencia. Los países endémicos también necesitan el apoyo de organizaciones no gubernamentales, sector privado, instituciones académicas y otros asociados, así como la financiación adicional para la aplicación. En última instancia, todos debemos unirnos para actuar si queremos mantener los logros que hemos hecho hasta ahora y alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) relacionados con la salud.

### **OBJETIVO DEL PLAN**

El objetivo del GPARC es proteger a los TCA como tratamiento efectivo para *P. falciparum*. El GPARC llega en un momento crítico. Resistencia Artemisinina (*hace referencia a la artemisinina y sus derivados, artesunato, arteméter y dihidroartemisinina*) se ha confirmado en una zona limitada dentro de la **subregión del Gran Mekong**, y la evidencia de otros focos potenciales en esta región está siendo revisado.

Los expertos coinciden en que existe una ventana de oportunidad limitada para contener o eliminar los parásitos resistentes antes de que se propaguen a las zonas de transmisión alta, poniendo en peligro los recientes avances en el control de la malaria. La urgencia se incrementa por el hecho de que **no hay** otros medicamentos antipalúdicos disponibles que ofrezcan el mismo nivel de eficacia y tolerabilidad como TCA, y pocas alternativas prometedoras están disponibles en la investigación inmediata y la fase de desarrollo. Si bien se han iniciado los esfuerzos para contener y prevenir la resistencia a la artemisinina a nivel mundial y local, no son suficientes y se deben ampliar, intensificar y coordinar mejor.

El GPARC está destinado a movilizar a los actores globales y locales para la contención y la eliminación definitiva de la resistencia a la artemisinina en los lugares que ha surgido y para la prevención de su aparición o su extensión a nuevas ubicaciones. Si bien el desarrollo económico, la mejora de los sistemas de salud, y los esfuerzos integrados para mejorar la salud materna e infantil, también mejorarán la gestión de la malaria y la resistencia, estas actividades están más allá del alcance de este documento.

Los objetivos del GPARC son:

1. definir las prioridades para la contención y la prevención de la resistencia a la artemisinina;
2. motivar la acción y describir las responsabilidades por división administrativa;
3. movilizar recursos para financiar la contención y la prevención de la resistencia a la artemisinina;
4. aumentar la colaboración y la coordinación para la contención de la resistencia a artemisinina y la prevención entre las partes interesadas pertinentes,
5. definir los mecanismos de gobierno e indicadores para la evaluación continua de los progresos realizados en la aplicación del GPARC.

El GPARC fué desarrollado por el Programa Mundial contra la Malaria OMS a través de consultas con más de 100 expertos en malaria. Este, se basa en un documento de la Estrategia del Programa Mundial de malaria de la OMS para el manejo de resistencia a los medicamentos antimaláricos presentado en la XVII reunión de la Junta RBM en diciembre de 2009. Las actividades involucradas en la contención y la prevención a la resistencia a la artemisinina son consistentes con un buen control

de la malaria, el GPARC también se basa en las políticas y directrices existentes para la malaria, la OMS y el Plan de Acción Global contra la Malaria RBM. El GPARC no es una síntesis de la literatura sobre el control de la malaria, pero se ocupa de las acciones adicionales necesarias para prevenir la resistencia a la artemisinina. No representa la política o la orientación técnica, pero es más bien un llamado a la acción y un plan de alto nivel de ataque.

Para orientación técnica en la fabricación de un plan operativo, incluyendo metas y cronogramas operativos específicos de cada país, los programas nacionales de control de la malaria deben referirse a las directrices de la OMS para el control y eliminación del paludismo en el sitio web del Programa Mundial contra la Malaria de la OMS y pueden consultar con sus oficinas regionales para la asistencia y apoyo (<http://www.who.int/malaria>).

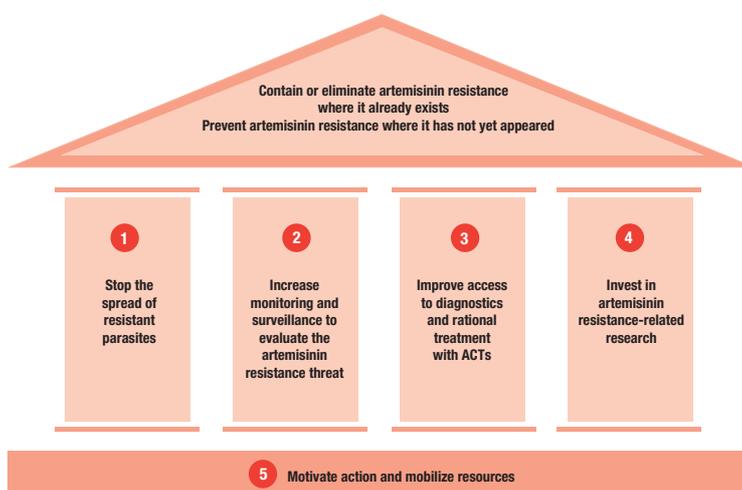
## CUESTIONES Y RECOMENDACIONES

Mientras que muchas incógnitas permanecen con respecto a la resistencia a la artemisinina, varias hipótesis comúnmente aceptadas son la base de la respuesta como se indica en el GPARC. En particular, los expertos coinciden en que las fallas comunes en los programas de control de la malaria pueden contribuir a la aparición y propagación de la resistencia a la artemisinina. Desafíos en cada componente de control de la malaria - la vigilancia rutinaria, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento - debe ser abordado. Así, uno de los componentes más importantes de la exitosa contención de la resistencia a la artemisinina es la intensificación de la prevención, el control de la malaria y/o la eliminación sostenida en todas las regiones endémicas.

Ante la aparición de resistencia a la artemisinina en la subregión del Gran Mekong y la amenaza de su extensión a otras áreas, se requieren actividades de contención de resistencia adicionales para evitar la pérdida de los TCA como tratamiento eficaz. Las actividades que se describen en la Figura 1 son muy importantes para una gestión exitosa de la resistencia a la artemisinina. ***La aplicación de esas recomendaciones de inmediato en las zonas para las que existe evidencia creíble de la resistencia es de la máxima prioridad.***

**FIGURA 1.** Objetivos y recomendaciones GPARC

**FIGURE 1.** GPARC goals and recommendations



### ***1. Detener la propagación de parásitos resistentes.***

En las áreas para las cuales hay evidencia de resistencia a la artemisinina, una respuesta inmediata e integral con que se necesita una combinación de medidas de control y eliminación de la malaria para detener la supervivencia y propagación de parásitos resistentes son necesarias. En las áreas sin resistencia conocida, el control de la malaria puede reducir la transmisión, reducir el riesgo de que los parásitos resistentes se extiendan a aquellas regiones y minimizar el efecto potencial en la salud pública, esto si la resistencia fuese a tomar fuerza.

El aumento de la cobertura de las medidas preventivas, especialmente el control de vectores, es una prioridad, al igual que los programas de control de la malaria en las poblaciones móviles y migrantes. Cuando se confirme la resistencia a la artemisinina, se puede considerar adicionalmente, una gama de herramientas epidemiológicas o de reducción de la transmisión, que puede incluir detección activa de casos (DAC) búsqueda y tratamiento de focos (BTF), administración masiva de medicamentos (AMM), búsqueda masiva y tratamiento (BMT) de acuerdo con las últimas evidencias o pautas, siempre que sea disponible.

### ***2. Aumento del monitoreo y la vigilancia para evaluar la amenaza de la resistencia a la artemisinina.***

El monitoreo y la vigilancia regular son esenciales para identificar nuevos focos rápidamente y proporcionar información para las actividades de contención y prevención. La OMS recomienda que en los países con paludismo endémico se realice el control rutinario de los medicamentos antimaláricos en los sitios centinela cada 24 meses, a fin de detectar cambios en su eficacia terapéutica (OMS, 2009). Una prioridad inmediata es evaluar la eficacia terapéutica TCA en los países donde no se han realizado estudios en los 2 años anteriores. Se debe hacer hincapié en la calidad de los datos.

Regiones para las cuales hay evidencia de resistencia deberían considerar la adición de nuevos centros centinela para facilitar la detección temprana de focos adicional. En las zonas de alto riesgo, sobre todo en aquellos que no tienen puestos de vigilancia activos, debe fortalecerse la vigilancia rutinaria de los casos confirmados de malaria, las muertes y (especialmente) los fracasos del tratamiento.

### ***3. Mejorar el acceso al diagnóstico y el tratamiento racional de los TCA.***

Aumentar el acceso a diagnósticos asequibles, de calidad garantizada y el tratamiento con TCA mejorará los resultados del paciente y limitará las oportunidades para la resistencia a la artemisinina y medicamentos asociados (OMS, 2010a). Los programas deben incluir actividades complementarias para asegurar pruebas de diagnóstico consistentes y precisas con un mejor acceso a los casos confirmados, el cumplimiento del tratamiento ACT y la eliminación de las monoterapias de artemisinina oral y medicamentos falsificados y de baja calidad. Las campañas de educación y comunicación se deben centrar en el diagnóstico y el tratamiento, con mensajes adaptados a los pacientes, los proveedores y los minoristas, lo cual debe ser un componente de este esfuerzo.

### ***4. Invertir en la investigación relacionada con la resistencia a la artemisinina.***

La investigación es importante para mejorar la comprensión de la resistencia y la capacidad de gestión. La investigación en cinco disciplinas debe ser una prioridad:

- **la investigación de laboratorio** (por ejemplo, para identificar un marcador molecular para la resistencia a la artemisinina),
- **la investigación y el desarrollo** (por ejemplo, de nuevas combinaciones antipalúdicos no basados en la artemisinina),
- **investigación aplicada y de campo** (por ejemplo, estudios piloto de herramientas para reducción de la transmisión, tales como búsqueda masiva y el tratamiento o la administración masiva de medicamentos),
- **la investigación operativa** (por ejemplo programas para poblaciones móviles) y la elaboración de modelos matemáticos (por ejemplo, el impacto potencial de la resistencia de la carga de la malaria).

**5. Motivar a la acción y movilizar recursos.** El éxito en la aplicación útil del Plan dependerá de motivar a muchos grupos de interés a nivel mundial, regional y nacional para apoyar o llevar a cabo las actividades recomendadas. Se requerirá financiación adicional, y será necesario un liderazgo y cooperación sostenida de la comunidad de la malaria para estimular los individuos, las organizaciones y los gobiernos pertinentes para apoyar la resistencia a la artemisinina de contención y prevención.

#### **APLICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EN EL ÁMBITO NACIONAL**

En vista de las diferencias regionales y los diversos niveles de resistencia a la artemisinina, se espera que cada país endémico evalúe su nivel de riesgo y luego aplique las recomendaciones GPARC con el diseño de un programa de prevención o contención. Diferentes niveles de respuesta pueden ser necesarios para diferentes áreas en un país.

En las áreas para las que existe evidencia creíble de la resistencia a la artemisinina, que se define como "de primer orden (Nivel I)", se recomienda una respuesta multifacética inmediata para contener o eliminar los parásitos resistentes a la mayor brevedad posible. Como se describe en el informe mundial sobre la eficacia contra la malaria de drogas y resistencia a las drogas, 2000-2010 (punto 4.5, figuras 24 y 25), las zonas de Nivel I incluyen sospecha de varios focos en la subregión del Gran Mekong, en noviembre de 2010.

A medida que la situación evoluciona, los lectores deben consultar el sitio web del Programa Mundial contra la Malaria OMS (<http://www.who.int/malaria>) para la prueba más reciente. En las zonas de nivel I, los esfuerzos de control de la malaria deben acelerarse para llegar a la cobertura universal de la población en situación de riesgo tan pronto como sea posible, con el objetivo de las pruebas de diagnóstico parasitológico universales, el acceso y el uso racional de los TCA de calidad garantizada para todos los casos de malaria confirmados, el uso de primaquina según sea apropiado para bloquear la transmisión y el uso de control de vector adecuado. Actividades específicas para contener o eliminar parásitos resistentes también deben aplicarse, incluyendo aumento de la vigilancia de la eficacia terapéutica ACT alrededor focos conocidos, los programas para las poblaciones móviles y migrantes, la aplicación para eliminar el uso de las monoterapias de artemisinina oral y medicamentos de mala calidad, y la consideración de herramientas epidemiológicas o transmisión de reducción, que puede incluir detección activa de casos (DAC) búsqueda y tratamiento de focos (BTF), administración masiva de medicamentos (AMM), búsqueda masiva y

tratamiento (BMT) de acuerdo con las últimas evidencias o pautas, siempre que sea disponible.

El control regular, la evaluación y la presentación oportuna de los avances a un sitio central, a disposición del público es otro componente importante de los programas de contención en el I nivel.

Áreas de Nivel II son aquellos con ingresos significativos de las poblaciones móviles y migrantes procedentes de zonas de Nivel I o fronteras compartidas con zonas de nivel I. Las recomendaciones para los países de nivel II incluye la intensificación de la lucha contra el paludismo para reducir la transmisión y limitar el riesgo de aparición o propagación de parásitos resistentes, con acceso a las pruebas de diagnóstico parasitológicos, TCA de calidad garantizada para los casos de malaria confirmados (más primaquina según el caso), la eliminación de monoterapias orales de artemisinina y medicamentos de mala calidad y la cobertura efectiva con el control de vectores adecuados.

Los países con zonas de nivel II también deben implementar actividades para gestionar la propagación de la resistencia, incluyendo programas para llegar a las poblaciones móviles y migrantes. Actividades para aumentar la supervisión de la eficacia terapéutica de los TCA en las zonas de alto riesgo deben ser considerados con el fin de detectar e informar sobre posibles nuevos focos rápidamente.

Áreas con nivel III, definidos como áreas endémicas que no tienen evidencia de resistencia a la artemisinina hacia el *P. falciparum* y un contacto limitado con áreas de Nivel I, la prevención y la preparación deben centrarse en la ampliación de las medidas de control para aumentar la cobertura de las pruebas de diagnóstico parasitológico, TCA de calidad garantizada. Áreas con nivel III también deben monitorear rutinariamente la eficacia terapéutica de los TCA con el fin de detectar signos de resistencia emergente con prontitud. En los países donde se utilizan las monoterapias de artemisinina orales o los medicamentos de baja calidad ampliamente, la regulación y la ejecución debe aumentarse para eliminar el uso de estos productos.

## **PAPEL DE LOS GRUPOS DE INTERÉS**

La mayoría de las actividades de control y eliminación de la malaria son de beneficio para la contención y prevención de la resistencia a la artemisinina. Se alienta a los interesados a continuar y, si es posible, ampliar o acelerar las actividades de control de la malaria que realizan o apoyan. El GPARC ayudará a las partes interesadas para identificar y comprender las áreas adicionales a las que puedan contribuir para la gestión de la resistencia a la artemisinina.

El GPARC fue diseñado con la participación de todos los grupos de la iniciativa RBM y su objetivo es motivar a las acciones, entre cada uno de estos grupos. Dada la complejidad de la respuesta necesaria a la resistencia a la artemisinina, los interesados fuera de la malaria tradicional o comunidades de salud pública también tendrán que ser contratados. Las prioridades de la acción electoral se muestran en la Tabla 1 y se describen con más detalle en el capítulo 9 del GPARC.

**TABLA 1.** Área de trabajo principal y secundario de la participación por segmento de grupos de interés

	Global policy and norms	Surveillance and reporting	Containment and implementation	Resource mobilization	Advocacy and political engagement	Research	Local policy and regulation	Emergency response
<b>Endemic countries</b> (tier I, II and III)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Multilateral organizations</b> WHO Global Malaria Programme	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓	✓
<b>Multilateral organizations</b> WHO regional and country offices	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
<b>Multilateral organizations</b> all other			✓	✓	✓			✓
<b>Research and academia</b>		✓		✓	✓	✓		
<b>Nongovernmental organizations</b>			✓	✓	✓			✓
<b>Private sector</b>		✓	✓	✓	✓	✓		✓
<b>Funding agencies and bilateral donors</b>		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓ Primary    ✓ Secondary

\* Research part conducted by Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, WHO.

El GPARC se llevará a cabo principalmente por los países endémicos de malaria, lo que tendrá un papel importante en todas las funciones. Dada la OMS el mandato de representar y apoyar a los países, las áreas de participación de la OMS Programa Mundial sobre Paludismo serán similares a las de los países, centrándose en la orientación normativa, vigilancia mundial y la experiencia técnica. Después de haber liderado el desarrollo de la GPARC, el Programa Mundial sobre Paludismo de la OMS continuará supervisando y coordinando su aplicación. Para ello, una nueva unidad dedicada a la resistencia a los antimaláricos se ha creado, la Resistencia de Drogas y la unidad de contención. Dicho Programa basará en las oficinas regionales y de país de la OMS para coordinar la evaluación de la amenaza de la resistencia a la artemisinina, elaborar planes detallados y de respuesta, aumentar la capacidad de seguimiento y movilizar a las partes interesadas y los recursos necesarios.

La implementación exitosa del GPARC dependerá del apoyo y la cooperación de muchos otros grupos. Por ejemplo, las instituciones académicas y de investigación pueden conducir la planificación y ejecución de la investigación relacionada con la resistencia a la artemisinina y la vigilancia con presentación de informes, que pueden desempeñar un papel secundario en la movilización de recursos y la promoción. Los organismos de financiación, como el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria (Fondo Mundial) y donantes bilaterales, tienen un papel fundamental en la movilización de recursos, la promoción y la participación política. Como proveedores de fondos, su apoyo es fundamental para el éxito de todas las actividades. Las organizaciones no gubernamentales desempeñan un papel primordial en la interlocución con los programas nacionales de control de la malaria en la implementación de programas de prevención y de contención y apoyarán la movilización de recursos y la promoción. Por otro lado, el sector privado tiene una variedad de funciones transversales para jugar, incluido el apoyo de los programas de contención, promoción e investigación.

## **MOVILIZACIÓN DE RECURSOS**

Dada la coincidencia entre control de la malaria y contención de la resistencia de la artemisinina, un programa de control de la malaria totalmente financiado y aplicado, como se indica en el Plan de Acción Global contra la Malaria, que frente a muchas de las necesidades de la contención y la prevención de la resistencia a la artemisinina. Sin embargo, se necesitará financiación adicional para las iniciativas específicas para la gestión de la resistencia a la artemisinina, la prioridad inmediata es la financiación de programas en las áreas II actual nivel I.

Sobre la base de la experiencia con el programa de contención de la resistencia a la artemisinina y eliminación (ARCE) en Camboya y Tailandia, niveles I y II los programas de prevención de contención y se estima que costará \$ EE.UU. 10 a 20 y de EE.UU. \$ 08.10 por persona en riesgo cada año , respectivamente. El costo exacto dependerá de la intensidad del esfuerzo requerido y la capacidad y la infraestructura existente. Será necesaria una financiación adicional para los programas de nivel III y también para la coordinación mundial y regional de la aplicación GPARC. El costo estimado para acelerar la investigación y desarrollo de medicamentos contra la malaria no basadas en la artemisinina y la investigación de alta prioridad laboratorio es 60-65 millones de dólares EE.UU. al año. En total, la financiación completa de la artemisinina contención de la resistencia y la prevención sería más de EE.UU. \$ 175 millones por año a nivel mundial, con poco más de EE.UU. \$ 100 millones para apoyo a los programas. Estas estimaciones se basan en la suposición de que las áreas de Nivel I y II se limitan a aquellos en y alrededor de los focos sospechosos actualmente en Camboya, Myanmar, Tailandia y Viet Nam.

Una inversión relativamente pequeña en la contención ahora, antes de la propagación de la resistencia a la artemisinina más allá de la subregión del Gran Mekong, se evitará una inversión posterior mucho mayor. Si la resistencia a la artemisinina emerge en otra región, los gastos de gestión que aumenten de manera espectacular, sobre todo si la región afectada tiene alta transmisión de malaria. A pesar de los últimos aumentos en la financiación la malaria, sin embargo, todavía hay un déficit significativo tanto para el control de la malaria y la contención de la resistencia a la artemisinina y la prevención. Este déficit de financiación supone un riesgo tanto para las actividades de resistencia a la artemisinina control de la malaria y. Con el fin de contener la resistencia con éxito, el déficit de financiación debe reducirse, lo que requiere un mayor compromiso mundial y nacional y un mayor enfoque y la cooperación entre las partes interesadas.

## **MONITOREO Y EVALUACIÓN**

Monitoreo, evaluación y presentación de informes transparente de la aplicación del GPARC son críticos para el éxito de la gestión de la resistencia a la artemisinina. No sólo la presentación periódica y el seguimiento de los indicadores clave de motivar a la acción, pero la disponibilidad de datos oportunos y de buena calidad es esencial para evaluar la evolución del riesgo de resistencia a la artemisinina, el adelanto hacia su gestión y orientar el futuro de contención y prevención. Medición y evaluación deben llevarse a cabo en todos los niveles - mundial, regional, nacional y de área (pisos) - y deberían incluir, informes oficiales regular.

La evaluación cubrirá una combinación de medidas de procesos, resultados e impacto. Para reducir al mínimo los recursos, las medidas serán, en lo posible, se basarán en los datos que ya se recogen para el control y eliminación del paludismo.

Continuación de la cooperación con la comunidad de investigación se ampliará más allá y profundizar en el conjunto de la información disponible. En algunos casos, nuevos indicadores y procesos para medirlos, serán identificados y desarrollados. Calidad de los datos debe ser un foco fuerte como útil evaluación de los avances de la GPARC se basará en datos fiables. Programa Mundial sobre Paludismo OMS llevará la coordinación mundial en el seguimiento y la comunicación de los indicadores clave. Con el fin de garantizar una evaluación independiente y transparente de los progresos y logros, el Programa Mundial contra la Malaria OMS establecerá un grupo de expertos técnicos sobre la resistencia a las drogas para revisar y evaluar los informes de progreso con regularidad.

### **MOVILIZACIÓN DE EMERGENCIA**

El GPARC fue diseñado sobre la base de los conocimientos actuales acerca de dónde existe resistencia a la artemisinina y en hipótesis sobre el plazo para su posible propagación. La gravedad de la situación actual requiere una intensa respuesta inmediata y bien coordinada. En caso de que la resistencia a la artemisinina se extienda más rápidamente de lo previsto originalmente, se requerirá una respuesta escalonada. El plan de movilización de emergencia que se indica en el GPARC tiene tres elementos:

- 1.-la promoción mundial para colocar la resistencia a la artemisinina en la parte superior de los programas de salud y desarrollo,
- 2.-las actividades intensivas, coordinados de contención en áreas con resistencia a la artemisinina recién confirmado, y
- 3.-un aumento significativo de la financiación. El plan de movilización de emergencia se basa en las recomendaciones formuladas en el GPARC pero añade intensidad y magnitud para satisfacer la creciente amenaza.

### **CUESTIONES Y RECOMENDACIONES**

Hay una ventana de oportunidad finita para contener la resistencia a la artemisinina antes de que se extienda. Si el foco actual de los parásitos resistentes a la artemisinina no se elimina, los costos, tanto humanos como financieros, podrían ser grandes. Las áreas con alta transmisión y baja la cobertura con intervenciones de la malaria son especialmente vulnerables a los aumentos de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el paludismo. Si la resistencia a la artemisinina fueron a arraigarse en regiones de alta transmisión, podría conducir a la rápida propagación de parásitos resistentes y la eventual pérdida de los TCA como un tratamiento efectivo, lo que podría resultar en un aumento significativo en las muertes relacionadas con la malaria. Así, mientras que la primera prioridad es la aplicación inmediata de programas de contención en la subregión del Gran Mekong, también es importante centrarse en la prevención y preparación, incluida la vigilancia sostenible, en otros países donde el paludismo es endémico. La comunidad mundial debe unirse ahora para hacer frente a esta amenaza significativa antes que la situación se deteriore.

## **Introducción**

### **OBJETIVO DEL PLAN**

El objetivo del GPARC es proteger a los TCA para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*. El GPARC llega en un momento crítico. Resistencia a la artemisinina se ha confirmado en una zona limitada dentro de la subregión del Gran Mekong, y la evidencia de otros focos potenciales de esta región se encuentra bajo revisión.

Los expertos coinciden en que tenemos una ventana de oportunidad limitada para contener o eliminar los parásitos resistentes antes de que se propaguen a las zonas de mayor transmisión, poniendo en peligro los recientes avances en el control de la malaria. La urgencia se incrementa por el hecho de que no hay otros medicamentos antipalúdicos disponibles que ofrezcan los mismos niveles de eficacia y tolerabilidad como TCA, y pocas alternativas prometedoras están disponibles en la investigación inmediata y la fase de desarrollo. Mientras que los esfuerzos han comenzado a nivel mundial y local para prevenir y contener la resistencia a la artemisinina, que no son suficientes y se deben ampliar, intensificar y coordinar mejor.

El objetivo del GPARC es movilizar a los actores globales y locales para contener y en última instancia eliminar la resistencia a la artemisinina, donde ha surgido y prevenir su propagación a nuevas ubicaciones. El GPARC es parte de una iniciativa más amplia por la OMS y los socios mundiales de salud para prevenir y contener la resistencia a los antimicrobianos. Si bien el desarrollo económico, la mejora de los sistemas de salud, y los esfuerzos integrados para mejorar la salud materna e infantil, también mejorarán la gestión de la malaria y la resistencia, estas actividades están más allá del alcance de este documento.

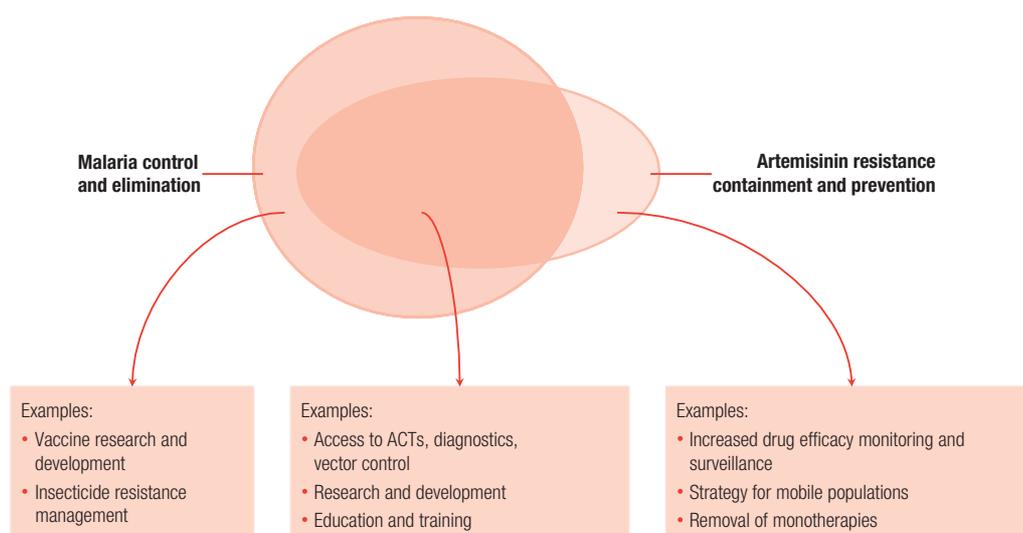
Si los focos actuales conocidos con parásitos resistentes a la artemisinina no se contienen o se eliminan, los costos, tanto humanos como financieros, podrían ser grandes. Las áreas con alta transmisión y baja cobertura con intervenciones de la malaria son especialmente vulnerables al aumento de la morbilidad y mortalidad asociada al paludismo. Si la resistencia a la artemisinina fueran a arraigarse en dichas regiones, continuo a áreas de alta transmisión podría conducir a la rápida propagación de parásitos resistentes y la eventual pérdida de los TCA como un tratamiento efectivo, lo que podría resultar en un aumento significativo en las muertes relacionadas con la malaria. Así, mientras que la primera prioridad es la aplicación inmediata de programas de contención en la subregión del Gran Mekong, también es importante centrarse en la prevención y preparación, incluida la vigilancia sostenible, en otros países donde el paludismo es endémico.

El GPARC fue desarrollado por el Programa Mundial contra la Malaria de OMS a través de consultas con más de 100 expertos mundiales de la malaria. El GPARC se basa en el documento Estrategia del Programa Mundial de Malaria de la OMS gestión de la resistencia a los antimaláricos presentado en la XVII reunión de la Junta RBM en diciembre de 2009. Debido a que muchas de las actividades para contener y prevenir la resistencia a la artemisinina son consistentes con un buen control de la malaria (Figura 2), el GPARC también se basa en el Plan de Acción Global contra la Malaria RBM. El GPARC no es una síntesis de la literatura existente sobre el control de la malaria, sino que se centra en las medidas adicionales necesarias para hacer frente a la resistencia a la artemisinina, que no representa la política o de la orientación técnica, pero es una llamada a la acción y un plan de

alto nivel de ataque.

Para la orientación técnica en la preparación de un plan operativo, incluyendo metas y cronogramas operativos específicos de cada país, los programas nacionales de control de la malaria deben referirse a los actuales directrices de la OMS sobre el control de la malaria y la eliminación en el sitio web del Programa Mundial contra la Malaria OMS y también pueden consultar a sus oficinas regionales para la asistencia y apoyo (<http://www.who.int/malaria>).

**FIGURE 2.** Overlap between malaria control and artemisinin resistance containment and prevention



Note: Not drawn to scale.

## DEFINICIONES Y SUPUESTOS DE TRABAJO

OMS define la resistencia como "la capacidad de una cepa del parásito para sobrevivir y / o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de un fármaco en dosis iguales o superiores a las generalmente recomendadas, pero dentro de la tolerancia del sujeto" (OMS, 1967)<sup>0,3</sup> a los efectos del GPARC, tenemos en cuenta que un aumento significativo en el tiempo de eliminación del parásito es una señal de alerta temprana de la resistencia a la artemisinina y merecedor de una respuesta similar a la de la resistencia confirmado. En este documento, el término "resistencia a la artemisinina" es una definición de trabajo utilizada para referirse a:

1. un aumento en el tiempo de eliminación del parásito, como lo demuestra el 10% de los casos de parásitos detectables en el día 3 después del tratamiento con una ACT (sospecha de resistencia), o
2. fracaso del tratamiento después del tratamiento con monoterapia oral, a base de artemisinina contra la malaria con la concentración sanguínea adecuada, como lo demuestra la persistencia de los parásitos durante 7 días, o la presencia de parásitos en el día 3 y el recrudecimiento en 28/42 Días (resistencia a confirmar) <sup>0,4</sup>

<sup>0,3</sup> Esta definición fue posteriormente modificado para incluir la frase: "La forma del fármaco activo contra el parásito debe ser capaz de obtener acceso al parásito o el eritrocito infectado para la duración del tiempo necesario para su acción normal."

<sup>0,4</sup> Esta definición es propenso a factores de confusión (conocidos y desconocidos), como la esplenectomía, anomalías de hemoglobina y disminución de la inmunidad.

---

El GPARC aborda principalmente la artemisinina y sus derivados, que son los componentes comunes en todos los actos. Para que actúa como una clase para seguir siendo viable, sin embargo, ambos artemisininas y medicamentos asociados deben ser protegidos de la resistencia del parásito. Si la resistencia a un medicamento evoluciona, el otro actúa potencialmente como una monoterapia, lo que aumenta la probabilidad de que también se puede seleccionar la resistencia de la segunda droga. Como resultado, los factores que seleccionan para resistencia de los parásitos a los medicamentos asociados pueden tener consecuencias para la artemisinina, poniendo en peligro actúa como una clase.

Dadas las muchas incógnitas sobre la resistencia a la artemisinina, el GPARC se basa en varios supuestos de alto nivel, que establecen un punto de partida común y sirven de base para las recomendaciones (Cuadro 1).

#### BOX 1. HIGH-LEVEL ASSUMPTIONS USED IN DESIGNING THE GPARC

- Exposure of malaria parasites to suboptimal doses of artemisinin is a primary cause of the spread of resistance.
- Delayed parasite clearance likely indicates reduced susceptibility, which may eventually lead to higher resistance.
- To our knowledge, artemisinin resistance exists only in the Greater Mekong subregion; however, the possibility that artemisinin resistance will arise in other areas or regions or spread beyond the Greater Mekong subregion must be considered.
- Preventing resistance to partner drugs is important. If the partner drug is not effective, the ACT becomes an artemisinin-based monotherapy, so that the parasite receives an inadequate dose of artemisinin as monotherapy.
- With sufficient resources and coordination, a molecular marker for artemisinin resistance could be found; once a molecular marker is available, it can be translated into useful surveillance tools.
- Eliminating *P. falciparum* malaria in affected regions might be necessary in order to eliminate the threat of resistance.

- La exposición de los parásitos de la malaria a dosis subóptimas de la artemisinina es causa principal de la propagación de la resistencia.
- El retraso en la eliminación del parásito indica probablemente, una susceptibilidad reducida, lo que eventualmente puede conducir a una mayor resistencia
- A nuestro entender, existe resistencia a la artemisinina sólo en la subregión del Gran Mekong, sin embargo, la posibilidad de que la resistencia a la artemisinina se extienda a otras áreas o regiones más allá de la subregión del Gran Mekong se debe considerar
- La prevención de la resistencia a los fármacos asociados es importante. Si el medicamento asociado no es eficaz, el ACT se convierte en una monoterapia basada con artemisinina, de modo que el parásito recibe una dosis inadecuada de artemisina como monoterapia
- Con recursos y coordinación suficientes, un marcador molecular para la resistencia a la artemisinina se puede conocer, una vez que un marcador molecular está disponible, este puede ser usado como herramienta de vigilancia.
- La eliminación de Plasmodium falciparum en las regiones afectadas puede ser necesario con el fin de eliminar la amenaza de la resistencia.

#### ESTRUCTURA DEL PLAN

El GPARC y el informe mundial de la OMS sobre la eficacia de los medicamentos contra la malaria y la resistencia a los medicamentos, 2000-2010 son documentos complementarios. Este último ofrece una historia detallada de resistencia a la artemisinina y la situación del fenómeno de hoy, y el GPARC describe la respuesta recomendada.

El GPARC consta de 10 capítulos. **Capítulo 1** proporciona el contexto del plan y una breve descripción del problema resistencia a la artemisinina. **Capítulo 2** resume las cinco recomendaciones principales. **El capítulo 3** describe cómo estas recomendaciones deben ser aplicadas a nivel local, con recomendaciones específicas en función de la magnitud del riesgo de resistencia a la artemisinina en un país o área. Los cinco capítulos siguientes describen cada una de las recomendaciones en mayor detalle, incluyendo las cuestiones subyacentes y las posibles soluciones. Los requisitos financieros para apoyar la GPARC se describen en el capítulo 8. Capítulo 9 resume las prioridades de la acción destinadas a ayudar a los interesados a identificar las áreas en las que pueden contribuir a la aplicación de la GPARC. El capítulo 10 se describe un plan de respuesta escalonada, con las actividades que se necesitarían si la resistencia a la artemisinina se propaga más rápido de lo previsto originalmente.

### **1-CONTEXTO: HISTORIA Y PRUEBAS**

La comunidad mundial ha tenido recientemente muchos éxitos en la lucha contra el paludismo. El número de casos de malaria se ha reducido en más del 50% en 43 países durante la última década (OMS, 2010b). Un reciente análisis de modelos de prevención de la malaria en 34 países africanos sugiere que alrededor de 730 000 vidas fueron salvadas entre 2000 y 2010, con casi tres cuartas partes de las personas desde el año 2006 (Eisele et al., 2010).

Compromisos financieros para la malaria han aumentado casi 15 veces, de aproximadamente EE.UU. \$ 100 millones en 2003 a casi 1,6 millones de dólares EE.UU. en 2010, y el interés y el compromiso a nivel mundial y nacional son muy altas (Johansson, Cibulskis y Steketee, 2010). La trayectoria alcista actual de la financiación debe mantenerse con el fin de mantener y ampliar estos éxitos.

Una amenaza que se avecina para el control del paludismo es la aparición de parásitos resistentes a los medicamentos antipalúdicos. La resistencia se ha desarrollado para cada medicamento antimalárico utilizado hasta ahora (véase el informe global sobre la eficacia del fármaco contra la malaria y la resistencia a las drogas, 2000-2010, [sección 1.2](#) para más detalles), y la carga de la malaria se recuperó debido a los fracasos del tratamiento consiguientes. Por ejemplo, la propagación de la resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina en los años 1970 y 1980 se relacionó con el consiguiente aumento de la mortalidad infantil en África (Trape, 2001;. Dondorp et al, 2010).

Como la historia lo ha previsto, se identificó resistencia confirmada a la artemisinina en la frontera entre Camboya y Tailandia, en una serie de estudios realizados entre 2001 y 2009.

Más recientemente, se ha señalado la presencia de resistencia a la artemisinina en otras áreas de la subregión del Gran Mekong (véase el informe global sobre la eficacia de los medicamentos antimaláricos y la resistencia a las drogas, 2000-2010, secciones 4.1 y 4.5 para un análisis más exhaustivo de la evidencia de los estudios de eficacia terapéutica, incluyendo los últimos datos disponibles para la frontera entre Camboya y Tailandia). Es de destacar que la resistencia a la cloroquina, la sulfadoxina-pirimetamina y mefloquina surgió por primera vez en toda esta área. La resistencia a la cloroquina ya la sulfadoxina-pirimetamina se

extendió desde la subregión del Gran Mekong a África y también surgió y se extendió por otras regiones. No podemos estar seguros de que el patrón de propagación de la resistencia a la artemisinina será similar a la de otros medicamentos antipalúdicos. Lo ideal sería que la resistencia, la artemisinina se incluya en los focos actuales antes de que cause fallos significativos del tratamiento o se extiende a otras áreas.

### INCÓGNITAS EN RESISTENCIA A LA ARTEMISININA

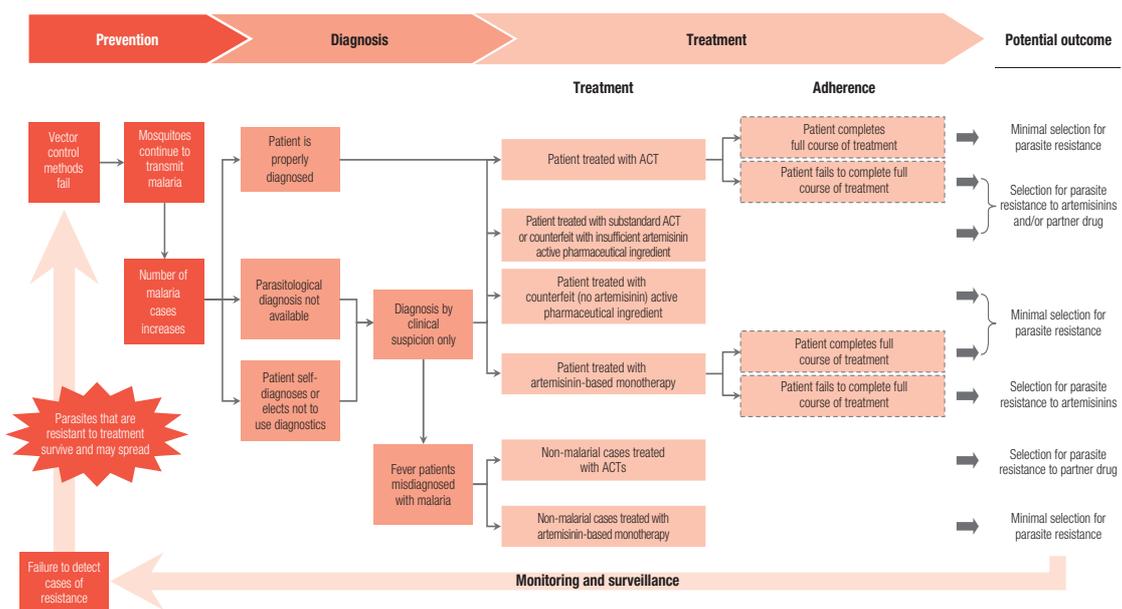
Mucho queda por dilucidar sobre la aparición y propagación de la resistencia a la artemisinina. Los científicos no saben el mecanismo de resistencia ni lo que definitivamente contribuye a la aparición y propagación de parásitos resistentes.

El grado de resistencia a la artemisinina hoy - y, específicamente, si se ha diseminado más allá de la subregión del Gran Mekong - se desconoce, y los científicos no pueden predecir si va a emerger en nuevos focos o qué tan rápido podría propagarse desde los focos actuales. También hay preguntas sin respuesta acerca de qué herramientas y métodos serán más eficaces en el tratamiento de la resistencia a la artemisinina (véase el informe global sobre la eficacia del fármaco contra la malaria y la resistencia a las drogas, 2000-2010, en el capítulo 2 para más detalles). Gran parte de la información contenida en el GPARC se basa en el conocimiento y la experiencia adquirida con la resistencia a otros medicamentos contra la malaria.

### HIPÓTESIS PARA LA APARICIÓN Y PROPAGACIÓN DE LA ARTEMISININA RESISTENCIA

En particular, los expertos coinciden en que las fallas comunes en los programas de control de la malaria contribuyen a la aparición y propagación de la resistencia a la artemisinina. Desafíos en cada componente de control de la malaria - la vigilancia rutinaria, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento - se describen a continuación y se muestran en la Figura 3.

FIGURE 3. Programme failures that potentially contribute to resistance to antimalarial medicines



## **MONITOREO Y VIGILANCIA**

La OMS recomienda el control rutinario de la eficacia terapéutica de los medicamentos contra la malaria y la política a seguir en el tratamiento (OMS, 2009). Como **no se recomienda la monoterapia a base de artemisinina oral para el tratamiento de primera línea del paludismo no complicado**, el monitoreo de rutina suele contribuir con la eficacia de los TCA. Cuando los estudios de eficacia terapéutica proporcionan pruebas de la resistencia temprana (por ejemplo, aumento de la proporción de los pacientes con el tiempo de eliminación del parásito prolongada), estudios de confirmación deben llevarse a cabo para determinar la extensión de la resistencia y las acciones a seguir. Desafortunadamente, un número significativo de países endémicos para *P. falciparum* no monitorean rutinariamente la eficacia terapéutica ACT y por lo tanto, no hay disponibilidad en el conocimiento sobre la existencia de resistencia a la artemisinina. Sin este conocimiento, es difícil iniciar actividades de contención adecuadas, que permitan a los parásitos resistentes sobrevivir y su posterior extensión en silencio.

## **PREVENCIÓN**

Programas de control de malaria deben promover el uso de medidas preventivas para reducir la transmisión de la malaria. Medidas comunes incluyen el uso de mosquiteros tratados con insecticidas de larga duración u otros productos tratados con insecticida y la pulverización residual de interiores (OMS, 2002; OMS, 2006). Los programas nacionales de control de la malaria también deben proporcionar las medidas de prevención y tratamiento de la malaria y las poblaciones móviles y migrantes, que se cree que contribuyen a la propagación de la resistencia a la malaria. Desafortunadamente, el uso de herramientas de control de vectores permanecen inconsistentes en muchas áreas, y los esfuerzos para llegar a las poblaciones migrantes y móviles son limitados. En ausencia de esfuerzos concertados para reducir la transmisión, la malaria sigue generando, la creación de oportunidades para la resistencia a la propagación.

## **DIAGNÓSTICO**

Diagnóstico parasitológico, por lo general con una prueba de diagnóstico rápido (PDR) o microscopía es recomendado por la OMS para todas las personas con sospecha de malaria para garantizar que sólo los casos confirmados deben tratarse con un ACT (OMS, 2010a). En muchas configuraciones, sin embargo, las pruebas de diagnóstico no se utilizan regularmente, y, incluso cuando se utiliza una prueba, los resultados a veces son ignorados. Como resultado, los pacientes sintomáticos son tratados, con frecuencia con tratamiento presuntivo con antipalúdicos. El resultado es que un uso excesivo de los TCA puede aumentar la resistencia, en particular a los medicamentos asociados de acción más prolongada que son un componente crítico de los TCA.

## **TRATAMIENTO**

La OMS recomienda el tratamiento de casos de malaria confirmados con un ciclo completo de TCA de calidad garantizada (OMS, 2010a). La falta de acceso a los TCA asequibles, con garantía de calidad puede, sin embargo, resultar en el uso de medicamentos menos eficaces, en particular las monoterapias de artemisinina oral, tratamientos deficientes y falsificados y medicamentos que no sean artemisinina, como la cloroquina o sulfadoxina-pirimetamina. A pesar de las monoterapias de artemisinina orales pueden ser efectivos cuando se toman

durante todo el curso de 7 días, los pacientes suelen dejar de tomarlos antes de tiempo, ya que los síntomas generalmente desaparecen después de unos pocos días. Por consiguiente, los parásitos pueden estar expuestos a regímenes de dosificación subcurativas. Medicamentos falsificados y, que se han generalizado en muchos países endémicos, plantean un problema similar, ya que pueden contener cantidades subterapéuticas de artemisinina. Mientras que los parásitos sensibles son eliminadas, los parásitos resistentes se pueden multiplicar sin límites y luego se transmite. Estos factores probablemente el resultado en la selección continua en favor de los parásitos que son los más resistentes a cualquiera de artemisinina o el medicamento asociado.

## **PREVENCIÓN Y CONTENCIÓN DE LAS ACTIVIDADES HASTA LA FECHA**

Se han iniciado varios esfuerzos para contener y prevenir la resistencia a la artemisinina. Por ejemplo, un proyecto de contención multifacético y multisectorial se ha puesto en marcha en la frontera entre Camboya y Tailandia.

Estas actividades, coordinadas por la OMS y financiado en gran parte por la Fundación Bill & Melinda Gates, el Fondo Mundial y la Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, se describen en detalle en el Informe Global sobre la eficacia de los medicamentos antimaláricos y la resistencia a las drogas, 2000-2010 (sección 4.6 ). Se están discutiendo proyectos de contención adicionales en otros focos sospechosos en la subregión del Gran Mekong.

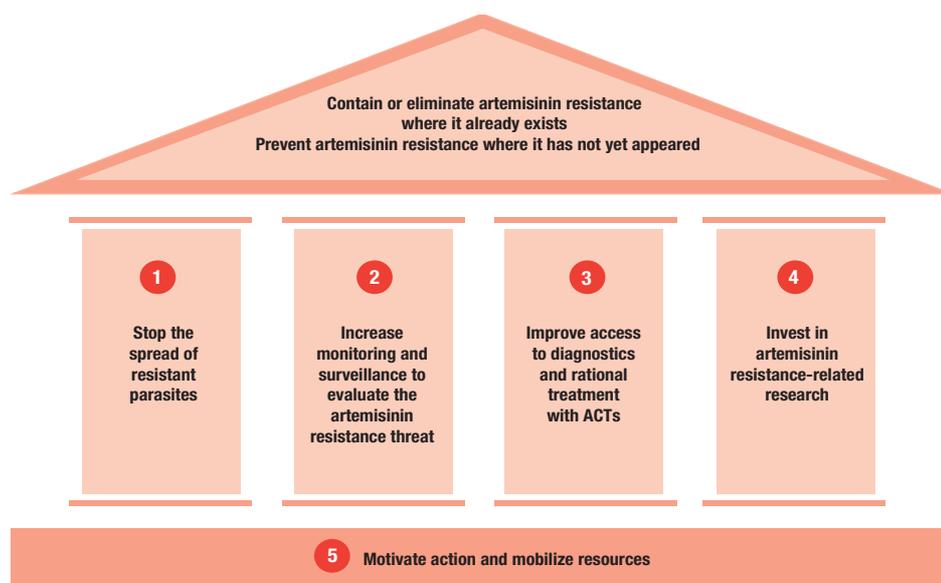
OMS, la Asamblea Mundial de la Salud y la Alianza RBM hacen un llamado a la acción para hacer frente a la resistencia a la artemisinina (Cuadro 2), principalmente alentando a los países endémicos para detener la comercialización y el uso de las monoterapias de artemisinina oral. Varias otras organizaciones y programas también están contribuyendo a la gestión de la resistencia. Por ejemplo, la Red de Investigación contra la malaria a nivel mundial es una colaboración formada para facilitar la investigación y el intercambio de información relacionada con la resistencia a la malaria. Los Medicines for Malaria Venture realizan investigaciones y desarrollan nuevos tratamientos para la malaria, incluyendo alternativas a los medicamentos a base de artemisinina. El consorcio MALACTRES y el Instituto Broad están liderando las actividades para identificar marcadores moleculares. La Farmacopea de Estados Unidos promueve el programa de Calidad de Medicamentos y aborda el tema de medicamentos falsificados y de calidad en el mundo en desarrollo. El Fondo Mundial ha puesto en marcha Medicinas Asequibles para - malaria, un mecanismo de financiación innovador para ampliar el acceso a los TCA de calidad garantizada, que todavía está en la fase piloto. Muchas otras organizaciones contribuyen directa o indirectamente a la lucha contra la resistencia a los medicamentos contra la malaria, a menudo mediante el apoyo global a las iniciativas de control y eliminación de la malaria y estos esfuerzos podrían tener un mayor impacto si hubiera un esfuerzo mundial coordinado para aumentar la visibilidad del tema y movilizar a la comunidad de la malaria y otras partes interesadas pertinentes a la acción. El GPARC servirá como una plataforma para este esfuerzo mundial coordinado.

## **2- RECOMENDACIONES**

Ante la aparición de resistencia a la artemisinina en la subregión del Gran Mekong y la amenaza de su extensión a otras áreas, las acciones para contener la resistencia a la artemisinina son necesarias para evitar la pérdida de los TCA como

un tratamiento efectivo. Las siguientes recomendaciones deben ser implementadas tanto a nivel mundial como local en *P. falciparum* países endémicos. La aplicación de esas recomendaciones de inmediato en las zonas para las que existe evidencia creíble de la resistencia es de suma prioridad. Como parte de un esfuerzo coordinado para contener o eliminar la resistencia a la artemisinina en los que ya existe y para prevenir la resistencia a la artemisinina en los que aún no ha aparecido, se deben tomar las siguientes medidas (Figura 4).

**FIGURA 4.** Objetivos y recomendaciones GPARC



**1- Detener la propagación de parásitos resistentes.** En las áreas para las cuales hay evidencia de resistencia a la artemisinina, una respuesta inmediata, integral con que se necesita una combinación de medidas de control y eliminación de la malaria y para detener la supervivencia y propagación de parásitos resistentes son necesarias. En áreas sin resistencia conocida, el control de la malaria puede reducir la transmisión, la reducción del riesgo de que los parásitos resistentes se extenderán a aquellas regiones y minimizar el potencial efecto en la salud pública si la resistencia fuese a tomar fuerza. El aumento de la cobertura de las medidas preventivas, especialmente el control de vectores, es una prioridad, al igual que los programas de control de la malaria en las poblaciones móviles y migrantes. Por otro lado, cuando se confirme la resistencia a la artemisinina, los programas nacionales de control de la malaria también se puede considerar una gama de herramientas epidemiológicas o de reducción de la transmisión, que puede incluir detección activa de casos (DAC) búsqueda y tratamiento de focos (BTF), administración masiva de medicamentos (AMM), búsqueda masiva y tratamiento (BMT) de acuerdo con las últimas evidencias o pautas, siempre que sea disponible.

**2- Aumento del control y la vigilancia para evaluar la amenaza de la resistencia a la artemisinina.** El seguimiento y la vigilancia regular son esenciales para identificar nuevos focos rápidamente y proporcionar información para las actividades de contención y prevención. La OMS recomienda que los países con paludismo endémico realizar el control rutinario de los medicamentos

antimaláricos en los sitios centinela cada 24 meses, a fin de detectar cambios en su eficacia terapéutica (OMS, 2009). Una prioridad inmediata es evaluar la eficacia terapéutica ACT en los países donde no se han realizado estudios en los 2 años anteriores. Se debe hacer hincapié en la calidad de los datos. Regiones para las cuales hay evidencia de resistencia deberían considerar la adición de nuevos centros centinela para facilitar la detección temprana de focos. En las zonas de alto riesgo, sobre todo en aquellos que no tienen puestos de vigilancia activos, vigilancia rutinaria de los casos confirmados de malaria, las muertes y (especialmente) los fracasos del tratamiento debe ser fortalecida.

### **3- Mejorar el acceso al diagnóstico y el tratamiento racional de los TCA.**

Aumentar el acceso a diagnósticos asequibles, de calidad garantizada y el tratamiento con TCA mejora los resultados del paciente y limita las oportunidades para la resistencia a la artemisinina y medicamentos asociados (OMS, 2010a).

Los programas deben incluir actividades complementarias para asegurar pruebas consistentes, precisas de diagnóstico, un mejor acceso para los casos confirmados, el cumplimiento del tratamiento ACT y la eliminación de las monoterapias de artemisinina oral y medicamentos falsificados y de calidad. Las campañas de educación y comunicación se centrarán en el diagnóstico y el tratamiento, con mensajes adaptados a los pacientes, los proveedores y los minoristas, lo cual deben ser un componente de estos esfuerzos.

### **4- Invertir en la investigación relacionada con la resistencia a la artemisinina.**

La investigación es importante para mejorar la comprensión de la resistencia y la capacidad de gestión. La investigación en cinco disciplinas debe ser una prioridad: la investigación de laboratorio (por ejemplo, para identificar un marcador molecular para la resistencia a la artemisinina), la investigación y el desarrollo (por ejemplo, de nuevas combinaciones antipalúdicos no basados en la artemisinina), investigación aplicada (por ejemplo, estudios piloto de reducción de la transmisión herramientas, tales como el diagnóstico y el tratamiento de focos o la administración masiva de medicamentos), la investigación operativa (por ejemplo, programas para las poblaciones móviles) y la elaboración de modelos matemáticos (por ejemplo, el impacto potencial de la resistencia de la carga de la malaria).

### **5- Motivar a la acción y movilizar recursos.**

El éxito en la aplicación útil del GPARC dependerá de motivar a muchos grupos de interés a nivel mundial, regional y nacional para apoyar o llevar a cabo las actividades recomendadas. Se requerirá financiación adicional, y será necesario un liderazgo y cooperación sostenida de la comunidad de la malaria para estimular los individuos, las organizaciones y los gobiernos pertinentes para apoyar la resistencia a la artemisinina de contención y prevención.

Los siguientes capítulos describen cada recomendación con más detalle, incluyendo las cuestiones subyacentes y las formas en que se pueden abordar. Se proporcionan varias soluciones posibles que se pueden considerar por los programas nacionales de control de la malaria y otras partes interesadas en la implementación de cada recomendación. Las soluciones descritas en el GPARC ha dado prioridad en relación con otras opciones en función de dos criterios: el impacto relativo esperado y viabilidad.

- **impacto relativo esperado** se basa en si una solución aborda el problema más crítico o varios temas al mismo tiempo, tiene el mayor efecto potencial sobre los casos de malaria y las muertes, tiene un efecto en un corto tiempo y es sostenible.
- **viabilidad** se basa en las necesidades de recursos de costos y en general de la solución (humanos, financieros, operativos y científicos), relativa simplicidad de implementación, los riesgos y las posibilidades de éxito y la disponibilidad de liderazgo apropiado (s), socios dispuestos (s ) o apoyo.

## **APLICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EN EL ÁMBITO NACIONAL**

**Cada solución descrita no es adecuado para todos los países o zonas.**

Teniendo en cuenta las diferencias en las regiones y en el nivel de la amenaza de la resistencia a la artemisinina, se espera que cada país evalúe su nivel de riesgo y aplique las recomendaciones en consecuencia para diseñar e implementar un programa de prevención o contención. Para guiar la implementación, los países deben considerar las siguientes tres categorías:

**Nivel I**, áreas para las que existe evidencia creíble de la resistencia a la artemisinina,

**Nivel II**, áreas con importantes flujos de personas de las zonas de nivel I, incluidos los inmediatamente bordeando nivel I,

**Nivel III**, áreas sin evidencia de resistencia a la artemisinina y un contacto limitado con zonas de nivel I.

El capítulo 3 describe cómo las recomendaciones para el manejo de la resistencia a la artemisinina pueden ser aplicadas en función de la clasificación de nivel de un país. Las áreas dentro de un país pueden ser clasificados en diferentes niveles, por ejemplo, mientras que la mayor parte de un país puede ser de nivel III, si se comparte una frontera con una zona de resistencia a la artemisinina confirmados o sospechosos, la región fronteriza inmediata puede ser clasificado como de nivel II.

**Clasificaciones de nivel deben ser reevaluados regularmente.** Los países para los que existe evidencia creíble de la resistencia a la artemisinina deben moverse rápidamente para confirmar la resistencia a la vez que la adopción de medidas para poner en marcha las actividades de contención adecuados a nivel I.

Programa Mundial sobre Paludismo OMS trabajará con los países endémicos para evaluar la exactitud e integridad de los datos que indican resistencia a la artemisinina. Sobre la base de su evaluación de la credibilidad de los datos de la OMS, el Programa Mundial contra la Malaria, en consulta con el grupo de expertos técnicos sobre la resistencia a los medicamentos antimaláricos recomendará si un área debe ser reclasificado como de nivel I. Los países vecinos o países con importantes flujos de personas de la zona afectada se debe considerar la reclasificación de sus regiones fronterizas como nivel II.

## **PAPEL DE LOS GRUPOS DE INTERÉS**

La implementación exitosa de las recomendaciones GPARC requiere la acción coordinada de las partes interesadas en múltiples niveles. La contención y la prevención de la resistencia a la artemisinina es ante todo responsabilidad de los países endémicos. Muchos países endémicos necesitan el apoyo de socios, en la comunidad de la malaria en particular las organizaciones multilaterales,

organismos de financiación y los donantes bilaterales, organizaciones no gubernamentales, investigadores y el sector privado. Dada la complejidad de la respuesta requerida, los interesados fuera de la malaria tradicional o comunidades de salud pública tienen que estar involucrados. Las funciones de los grupos de interés específicos se destacan en la discusión de todas las recomendaciones y prioridades por circunscripción se resumen en el capítulo 9.

Programa Mundial sobre Paludismo OMS se encargará de supervisar y coordinar la aplicación de la GPARC. También contribuirá a la ejecución del GPARC aportando conocimientos, la vigilancia mundial de técnica y orientación política. Para cumplir esta doble función, el Programa Mundial contra la Malaria OMS ha creado una nueva unidad dedicada a la resistencia a los antimaláricos. La nueva unidad recibirá orientación y supervisión de su grupo técnico de expertos externos sobre la resistencia a los medicamentos antimaláricos. Teniendo en cuenta el papel único de la OMS Programa Mundial sobre Paludismo sus prioridades serán discutidos por separado de las de otras organizaciones multilaterales en el resto de la GPARC.

## **MEDICIÓN Y EVALUACIÓN**

**Medición, evaluación y presentación de informes de la implementación del GPARC son críticos para el éxito de contención y prevención de la resistencia a la artemisinina.** No sólo los informes periódicos y el seguimiento de los indicadores tienden a motivar la acción, pero la disponibilidad de información oportuna es esencial para evaluar la evolución del riesgo de resistencia a la artemisinina, el seguimiento de los avances en su gestión, orientan a la asignación de los recursos y el futuro de contención y prevención.

Medición y evaluación en todos los niveles - mundial, regional, nacional y de área (nivel) - deben incluir, informes oficiales en forma regular. La calidad de los datos debe ser un punto fuerte, ya que el progreso de la GPARC sólo puede apreciarse a partir de datos de buena calidad. El seguimiento y la comunicación de los indicadores es una parte esencial de la aplicación GPARC. A fin de garantizar una evaluación independiente y transparente del GPARC, la OMS Programa Mundial sobre Paludismo pedirá al grupo de expertos técnicos para revisar y evaluar los avances y logros regularidad.

La evaluación se basa en una combinación de indicadores de proceso, resultado e impacto. Para reducir al mínimo el uso de los recursos, los indicadores se basan en datos que ya se han recogido para el control de la malaria y la eliminación, en lo posible. La cooperación con la comunidad de investigación también podría ampliar y profundizar el conjunto de información. En algunos casos, los nuevos indicadores (como el número de fracasos del tratamiento confirmados o el porcentaje de tomadores de ACT con un diagnóstico confirmado malaria) tendrán que ser identificados, y serán necesarios nuevos mecanismos para el seguimiento y reportarlos.

Algunos de los indicadores clave para evaluar la aplicación del GPARC se enumeran en la Tabla 2.

**TABLE 2.** Indicators for tracking progress in implementation of the GPARC

IMPLEMENTATION AREA	INDICATORS
Malaria burden	<ul style="list-style-type: none"> <li>No. of confirmed <i>P. falciparum</i> malaria cases (N)</li> <li>No. of reported treatment failures (N)</li> </ul>
Monitoring of drug efficacy	<ul style="list-style-type: none"> <li>No. of countries endemic for <i>P. falciparum</i> that monitored ACT therapeutic efficacy in the past 24 months (R and G)</li> <li>No. of countries with confirmed artemisinin resistance (R and G)</li> </ul>
Diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage of recorded suspected malaria cases tested with RDTs or microscopy (N)</li> <li>Percentage of patients taking ACTs who have a confirmed parasitological diagnosis (N)</li> </ul>
Treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proportion of confirmed malaria cases receiving ACTs and other antimalarial medicines by sector (N)</li> <li>Median and average ACT price by sector as reported in outlet surveys (N)</li> <li>Rate of ACT stock-outs (N)</li> </ul>
Prevention	<ul style="list-style-type: none"> <li>No. of programmes targeting mobile and migrant populations (N or R)</li> <li>Proportion of high-risk groups (e.g. forest workers, gem miners, military) with targeted programmes (N or R)</li> <li>Proportion of targeted population protected by appropriate vector control (N)</li> </ul>
Drug manufacture and distribution	<ul style="list-style-type: none"> <li>No. of companies marketing monotherapies (R or G)</li> <li>No. of countries enforcing the ban on monotherapies (N)</li> <li>Availability of counterfeit or substandard antimalarial drugs as reported in surveys (N)</li> <li>No. of manufacturing countries committed to addressing illegal drug manufacture (R or G)</li> </ul>

G, global; N, national; R, regional.

Programa Mundial sobre Paludismo OMS trabajará con el Monitoreo y Evaluación RBM Grupo de Referencia para refinar los indicadores y proporcionar descripciones detalladas, incluidos los métodos de medición y los supuestos subyacentes. Algunos de los indicadores, como el número de *P. falciparum* es endémica países en los que se controla la eficacia terapéutica ACT, sólo se aplican a nivel mundial o regional, mientras que otros, como el porcentaje de casos sospechosos de malaria testeados con PDR o microscopía, es relevante sólo en el ámbito nacional. En algunos casos, como el número de fracasos del tratamiento reportados, los indicadores medidos a nivel nacional se aplicarán a nivel regional o global para dar una visión de progreso en una escala más amplia. Otros indicadores pueden probablemente ser identificados a nivel nacional o área, especialmente en las zonas I y II nivel en confinamiento es de la más alta prioridad.

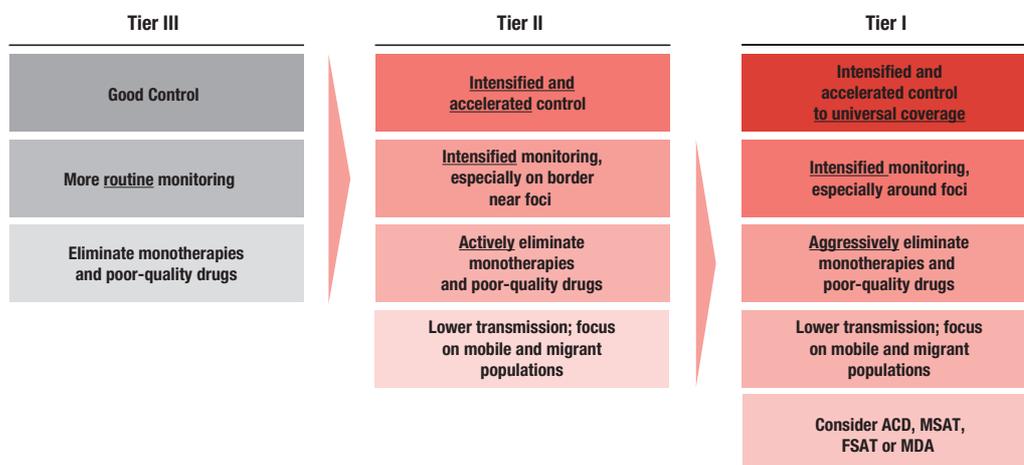
### 3. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES POR NIVEL

Las recomendaciones se aplican en diversos grados de intensidad y compromiso de recursos, en función del país o la región y la amenaza de la resistencia a la artemisinina. Se alienta a los países a revisar las pruebas de resistencia a la artemisinina dentro ya lo largo de sus fronteras con el fin de evaluar el riesgo y clasificar a sí mismos en un nivel (como se describe en el capítulo 2).

Los países pueden trabajar con las oficinas regionales de la OMS o de la OMS del Programa Mundial contra la Malaria, según sea necesario, sobre todo cuando ha surgido nueva evidencia de resistencia. En las zonas de transmisión baja o inconsistente, técnicas de estratificación y el mapeo se pueden usar para dirigir las intervenciones, lo que resulta en un uso más eficiente de los recursos.

Recomendaciones de niveles se ilustran en la figura 5 y se resumen a continuación, las recomendaciones más detalladas para cada nivel se dan en la Tabla 3 al final de este capítulo.

**FIGURE 5.** Recommendations by tier



ACD, active case detection; FSAT, focused screening and treatment; MDA, mass drug administration ; MSAT, mass screening and treatment.

## NIVEL I

En las áreas para las que existe evidencia creíble de la resistencia a la artemisinina debería ponerse en marcha una respuesta al multifacético inmediata. El objetivo es contener y, si es posible, eliminar los parásitos resistentes. Como se describe en el informe mundial sobre la eficacia contra la malaria de drogas y resistencia a las drogas, 2000-2010 (punto 4.5, figuras 24 y 25), las zonas de Nivel I incluyen la sospecha de varios focos en la subregión del Gran Mekong, en noviembre de 2010. A medida que la situación evoluciona, los lectores deben consultar el sitio web del Programa Mundial contra la Malaria OMS (<http://www.who.int/malaria>) para la prueba más reciente. Actividades de contención deben continuar hasta que la malaria o los parásitos resistentes se han eliminado o se considera no viable (por ejemplo, debido a la importante propagación de parásitos resistentes a otras áreas). Los primeros datos del programa ARCE en Tailandia y Camboya implican que un programa de contención es factible (véase el recuadro 3 para los resultados preliminares del programa ARCE). Programas de contención son recursos. Son necesarios esfuerzos constantes para movilizar y mantener la financiación suficiente, la infraestructura y los recursos humanos.

### BOX 3. ARCE PROGRAMME IN CAMBODIA AND THAILAND

The ARCE programme is an ambitious cross-border strategy for eliminating artemisinin-resistant parasites from the Cambodia–Thailand border. The project was initiated by WHO in close cooperation with the ministries of health of the two countries and many other partners.

It began in 2009 and is still in progress. A full description of its objectives and preliminary results is available in the *Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance, 2000–2010*, section 4.6.

The early results show:

- intensive screening to find and treat hidden cases of resistant malaria in target villages is working;
- vector control tools, like long-lasting insecticide-treated mosquito nets, are effective for reducing transmission in the Greater Mekong subregion;
- village malaria workers can improve the access to diagnosis and treatment of hard-to-reach populations.

Readers are invited to visit the project website for additional information and the final report to be posted at the end of the project ([http://www.who.int/malaria/diagnosis\\_treatment/arcp/en/index.html](http://www.who.int/malaria/diagnosis_treatment/arcp/en/index.html)).

- Intensificar y acelerar el control de la malaria para alcanzar la cobertura universal de la población en situación de riesgo tan pronto como sea posible, incluyendo:
  - **Diagnostico parasitológico** en todos los pacientes con sospecha de malaria
  - **Un ciclo completo de TCAs de calidad garantizada mas primaquina para casos confirmados**, de acuerdo con las actuales directrices terapéuticas de la (cuando el riesgo de la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa se considera bajo o test para la deficiencia está disponible) OMS, 2010, y
  - **Control de vectores**, como lo apropiado localmente, para reducir la transmisión y minimizar la propagación o parásitos resistentes.
  
- Poner en marcha actividades específicas para contener o eliminar los parásitos resistentes:
  - **Intensificar el monitoreo de la eficacia terapéutica** cerca de los focos actuales para rastrear la propagación de la resistencia a la artemisinina y asegurar que el tratamiento de primera línea recomendado mantiene su eficacia,
  - **La educación y fortalecimiento para eliminar el uso de las monoterapias de artemisinina oral** y basados en medicamentos antipalúdicos substandard y falsificados;
  - **Programas para llegar a las poblaciones migrantes y móviles** con una adecuada prevención, diagnóstico y tratamiento y
  - **Herramientas epidemiológicas o de reducción de la transmisión**, que puede incluir detección activa de casos (DAC) búsqueda y tratamiento de focos (BTF), administración masiva de medicamentos (AMM), búsqueda masiva y tratamiento (BMT) de acuerdo con las últimas evidencias o pautas, siempre que sea disponible.

Informes periódicos a disposición del público, sobre los avances deben ser un componente clave de los programas de contención de I nivel. Los informes deben incluir la documentación de las actividades actuales de contención, los logros (como las tasas de cobertura con intervenciones clave), los retos y las medidas cuantitativas de la evolución de la resistencia a la artemisinina. Esas medidas podrían incluir los resultados de los estudios de eficacia terapéutica, las tendencias en el número de casos y muertes confirmados de malaria en los servicios de salud ya nivel comunitario (donde existen programas de manejo de casos de la comunidad), las tasas de positividad de malaria con pruebas de diagnóstico, las tendencias de las tasas de fracaso de tratamiento y los resultados de las encuestas especiales realizadas en la zona afectada (ya sea como parte de la respuesta de resistencia a la artemisinina, como la detección y el tratamiento centrado, o con fines de rutina, tales como una encuesta de indicadores malaria). La información oportuna es fundamental para orientar la respuesta global y, más importante aún, para que los programas nacionales de control de la malaria a ajustar sus actividades adecuadamente. Notificación formal debe hacerse por lo menos cada tres meses, y de los informes debe ser distribuido a las partes interesadas y

poner a disposición del público. Informes curso requiere recursos y dependerá de una estrecha colaboración entre los países, donantes y la OMS.

## **NIVEL II**

En áreas con flujos significativos de las poblaciones móviles o migrantes procedentes de zonas de nivel I o fronteras comunes con una superficie de nivel I, el objetivo principal es prevenir la aparición de la resistencia a la artemisinina, como el movimiento de las poblaciones de parásitos resistentes se extienda a las zonas de nivel II. Al igual que en las zonas de nivel I, las recomendaciones reflejan en gran medida las de control de la malaria. Las recomendaciones específicas para las zonas de nivel II son:

- Intensificar y acelerar las actividades del control de la malaria, incluyendo:
  - Diagnóstico parasitológico en todos los pacientes con sospecha de cursar con malaria.
  - Un ciclo completo de TCAs de calidad garantizada más primaquina para casos confirmados, de acuerdo con las actuales directrices terapéuticas de la (cuando el riesgo de la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa se considera bajo o testeado para la deficiencia está disponible) (OMS, 2010a), y
  - Control de vectores, como lo apropiado localmente, para reducir la transmisión y minimizar la propagación o parásitos resistentes o limitar el impacto potencial de la resistencia si fuera a surgir.
- Implementar tácticas específicas para gestionar la posible propagación de parásitos resistentes a las zonas de nivel I, incluyendo los programas para llegar a las poblaciones móviles y migrantes, en especial los que avanzan entre las áreas de nivel I y nivel II, con la prevención, diagnóstico y tratamiento.
- Intensificar y acelerar las actividades de control de la malaria, que incluyen:
  - **Intensificar el control de la eficacia terapéutica y dar seguimiento a la propagación de la resistencia** a la artemisinina y asegurarse de que el tratamiento de primera línea sigue siendo eficaz
  - **La educación y fortalecimiento** para eliminar el uso de las monoterapias de artemisinina oral y basados en medicamentos antipalúdicos substandard y falsificados.

## **NIVEL III**

En las zonas en las que no hay evidencia de resistencia a la artemisinina y un contacto limitado con zonas de nivel I, el objetivo principal es prevenir la aparición de la resistencia a la artemisinina. Como la resistencia a la artemisinina es una amenaza menos inmediata que en otras áreas, se debe continuar la ejecución y ampliación de las medidas de control efectivas, incluyendo el aumento del acceso al diagnóstico parasitológico para todos los pacientes con sospecha de malaria, mejorar el acceso a los TCA de calidad garantizada para los casos confirmados y el aumento de la cobertura con el control de vectores para limitar la transmisión de la malaria. Además, las zonas de nivel III deberían realizar otros dos componentes de un buen control:

- **Monitorear la eficacia terapéutica de primera y segunda línea de tratamientos cada 24 meses, según lo recomendado por la OMS.** Esta es una prioridad inmediata para cualquier país con *falciparum* endémico y con

un número suficiente de casos de malaria en el que los estudios sobre la eficacia de los TCA no han sido llevados a cabo en los últimos 2 años.

- **En las zonas en las que existe un amplio uso de las monoterapias de artemisinina orales o los medicamentos de mala calidad (substandard), introducir o reforzar las acciones para eliminar su uso.**

**TABLE 3.** Detailed recommendations for tier I, II and III areas

TIER I	RECOMMENDATIONS
Monitoring and surveillance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urgently communicate suspicion of a new focus of artemisinin resistance to WHO Global Malaria Programme for review.</li> <li>• When artemisinin resistance is suspected, conduct additional confirmatory studies immediately.</li> <li>• Revitalize regional monitoring networks to complement country monitoring.</li> <li>• Monitor malaria treatment failures regularly; when significant increases are reported, examine the efficacy of current treatments.</li> <li>• Consider increasing the number of sentinel sites in areas surrounding foci of suspected artemisinin resistance as institutional capacity and resources permit.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: consistent, accurate diagnostic testing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accelerate universal coverage in the public sector and the formal private sector delivery channels as rapidly as possible.</li> <li>• Set up pilot programmes to expand access to and use of RDTs in the informal private sector.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: access to ACTs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accelerate efforts to reach 100% coverage with ACTs of confirmed malaria cases in both the public and the private sector delivery channels.</li> <li>• Make sure that programmes include activities to improve access to ACTs in remote areas.</li> <li>• Encourage the manufacture and use of fixed-dose combinations and provide preferential funding for such formulations in areas where the recommended treatment is available as a fixed-dose combination.</li> <li>• Consider adding a single dose of primaquine to ACT treatment for all confirmed cases at or near foci of artemisinin resistance as an antigametocyte to prevent transmission, in compliance with current WHO treatment guidelines (when the risk for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is considered low or testing for deficiency is available).</li> </ul> <p>Note: WHO currently recommends primaquine for use in low-transmission settings. Primaquine should always be administered in compliance with current WHO recommendations.</p>
Diagnostics and treatment: removal of monotherapies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Withdraw marketing authorization for oral artemisinin-based monotherapies and remove these medicines from the national Essential Medicines List.</li> <li>• Interrupt importation and distribution of oral artemisinin-based monotherapies.</li> <li>• Commit public providers and retailers to ensure effective withdrawal and increase other activities to encourage removal.</li> <li>• At global level, work with countries and pharmaceutical companies to stop manufacture and export.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: removal of substandard and counterfeit drugs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• At global level, put pressure on countries in which there are illegal drug manufacturers to stop production and distribution of substandard and counterfeit drugs.</li> <li>• Provide incentives and tools to retailers to identify and remove poor-quality drugs from their facilities.</li> <li>• Conduct quality control screening and field operations to remove poor-quality products.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: education	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continue campaigns to educate patients and providers about malaria control, with increased emphasis on the dangers of using oral artemisinin-based monotherapies and poor-quality drugs and the importance of rational use of ACTs (adherence to treatment). Broadcast messages through locally appropriate channels.</li> <li>• Encourage the ministry of health to conduct education campaigns for public health providers on diagnosis and treatment, including the importance of diagnosis before prescribing ACTs and compliance and appropriate use of ACTs.</li> <li>• Launch education campaigns for private retailers on effective diagnosis and treatment, including the risks linked to oral artemisinin-based monotherapies and the regulations banning their marketing and use, tools to detect poor-quality drugs and the importance of confirming malaria with an RDT before treatment with ACTs.</li> </ul>
Stop the spread of resistant parasites: preventive measures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accelerate efforts to reach 100% coverage with locally appropriate vector control.</li> </ul>
Stop the spread of resistant parasites: mobile and migrant populations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Design programmes to deliver malaria interventions to mobile and migrant populations through a mix of public and private sector delivery channels.</li> <li>• At global level, conduct operational research to identify best practices and scalable* models to reach mobile and migrant populations.</li> </ul>
Novel solutions and tools	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider the use of mass drug administration, mass screening and treatment, focused screening and treatment or active case detection where there is sufficient local experience in implementation or where policy guidance recommends such measures.</li> </ul>

\* In the context of this document, 'scalable' means potential upgrading of a programme to expand its scope and reach.

TIER II	RECOMMENDATIONS
Monitoring and surveillance	<ul style="list-style-type: none"> <li>For countries in which studies have not been conducted within &gt; 24 months, the immediate priority is to conduct routine studies of ACT efficacy.</li> <li>Urgently communicate suspicion of a new focus of artemisinin resistance to WHO Global Malaria Programme for review.</li> <li>When artemisinin resistance is suspected, conduct additional confirmatory studies immediately.</li> <li>Revitalize regional monitoring networks to complement national activities.</li> <li>Monitor malaria treatment failures regularly; when significant increases are reported, examine the efficacy of current treatments.</li> <li>Consider increasing the number of sentinel sites in areas surrounding suspected foci of artemisinin resistance as institutional capacity and resources permit.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: consistent, accurate diagnostic testing	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accelerate universal coverage in the public sector and the formal private sector delivery channels as rapidly as possible.</li> <li>Set up pilot programmes to expand access to and use of RDTs in the informal private sector delivery channels.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: access to ACTs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accelerate efforts to reach 100% coverage with ACTs of confirmed malaria cases in both the public and the private sector delivery channels.</li> <li>Make sure that programmes include activities to improve access to ACTs in remote areas.</li> <li>Encourage the manufacture and use of fixed-dose combinations and provide preferential funding for such formulations in areas where the recommended treatment is available as a fixed-dose combination.</li> <li>Consider adding a single dose of primaquine to ACT treatment for all confirmed cases at or near foci of artemisinin resistance as an antigametocyte to prevent transmission, in compliance with current WHO treatment guidelines (when the risk for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is considered low or testing for deficiency is available).</li> </ul>
Diagnostics and treatment: removal of monotherapies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withdraw marketing authorization for oral artemisinin-based monotherapies, and remove these medicines from the national Essential Medicines List.</li> <li>Interrupt importation and distribution of oral artemisinin-based monotherapies.</li> <li>Commit public providers and retailers to ensure effective withdrawal, and increase other activities to encourage removal.</li> <li>At global level, work with countries and pharmaceutical companies to stop manufacture and export.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: removal of substandard and counterfeit drugs	<ul style="list-style-type: none"> <li>At global level, put pressure on countries in which there are illegal drug manufacturers to stop production and distribution of substandard and counterfeit drugs.</li> <li>Provide incentives and tools to retailers to identify and remove poor-quality drugs from their facilities.</li> <li>Conduct quality control screening and field operations to remove poor-quality products.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: education	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continue campaigns to educate patients and providers about malaria control, with increased emphasis on the dangers of using oral artemisinin-based monotherapies and poor-quality drugs and the importance of rational use of ACTs (adherence to treatment). Broadcast messages through locally appropriate channels.</li> <li>Encourage the ministry of health to conduct education campaigns for public health providers on diagnosis and treatment, including the importance of diagnosis before prescribing ACTs and compliance and appropriate use of ACTs.</li> <li>Launch education campaigns for private retailers on effective diagnosis and treatment, including the risks linked to oral artemisinin-based monotherapies and the regulations banning their marketing and use, tools to detect poor-quality drugs and the importance of confirming malaria with an RDT before treatment with ACTs.</li> </ul>
Stop the spread of resistant parasites: preventive measures	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accelerate efforts to reach 100% coverage with locally appropriate vector control.</li> </ul>
Stop the spread of resistant parasites: mobile and migrant populations	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design programmes to deliver malaria interventions to mobile and migrant populations through a mix of public and private sector channels.</li> <li>At global level, conduct operational research to identify best practices and scalable* models to reach mobile and migrant populations.</li> </ul>

\* In the context of this document, 'scalable' means potential upgrading of a programme to expand its scope and reach.

TIER III	RECOMMENDATIONS
Monitoring and surveillance	<ul style="list-style-type: none"> <li>For countries in which studies have not been conducted within &gt; 24 months, the immediate priority is to conduct routine studies of ACT efficacy.</li> <li>Urgently communicate suspicion of a new focus of artemisinin resistance to WHO Global Malaria Programme for review.</li> <li>When artemisinin resistance is suspected, conduct additional confirmatory studies immediately.</li> <li>Revitalize regional monitoring networks to complement national activities.</li> <li>Monitor malaria treatment failures regularly; when significant increases are reported, examine the efficacy of current treatments.</li> <li>Consider increasing the number of sentinel sites in areas surrounding foci of suspected artemisinin resistance as institutional capacity and resources permit.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: consistent, accurate diagnostic testing	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continue current programme to achieve universal coverage.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: access to ACTs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continue current programme to ensure <math>\geq 80\%</math> coverage with ACTs for confirmed cases of malaria, consistent with control and elimination programme.</li> <li>Encourage the manufacture and use of fixed-dose combinations and provide preferential funding for such formulations in areas where the recommended treatment is available as a fixed-dose combination.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: removal of monotherapies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withdraw marketing authorization for oral artemisinin-based monotherapies, and remove these medicines from the national Essential Medicines List.</li> <li>Interrupt importation and distribution of oral artemisinin-based monotherapies.</li> <li>Commit public providers and retailers to ensure effective withdrawal, and increase other activities to encourage removal.</li> <li>At global level, work with countries and pharmaceutical companies to stop manufacture and export.</li> </ul>
Diagnostics and treatment: removal of substandard and counterfeit drugs	<ul style="list-style-type: none"> <li>At global level, put pressure on countries in which there are illegal drug manufacturers to stop production and distribution of substandard and counterfeit drugs.</li> <li>Conduct quality-control screening. If the results indicate a high prevalence of poor-quality drugs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- conduct field operations to remove poor-quality drugs from shelves (consider fines or closing offending shops); and</li> <li>- provide incentives and tools to selected retailers to enable them to identify and remove poor-quality drugs from their facilities.</li> </ul> </li> </ul>
Diagnostics and treatment: education	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continue campaigns to educate patients and providers about malaria control, with increased emphasis on the dangers of using oral artemisinin-based monotherapies and poor-quality drugs and the importance of rational use of ACTs (adherence to treatment). Broadcast messages through locally appropriate channels.</li> <li>Encourage the ministry of health to conduct education campaigns for public health providers on diagnosis and treatment, including the importance of diagnosis before prescribing ACTs and compliance and appropriate use of ACTs.</li> <li>Launch education campaigns for private retailers on effective diagnosis and treatment, including the risks linked to oral artemisinin-based monotherapies and the regulations banning their marketing and use, tools to detect poor-quality drugs and the importance of confirming malaria with an RDT before treatment with ACTs.</li> </ul>
Stop the spread of resistant parasites: preventive measures	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continue current programme to achieve <math>\geq 80\%</math> coverage with current tools.</li> </ul>
Stop the spread of resistant parasites: mobile and migrant populations	<ul style="list-style-type: none"> <li>Set up targeted prevention and information programmes at main points of entry for migrants from regions with foci of artemisinin resistance.</li> </ul>

#### 4-DETENER LA PROPAGACIÓN DE PARÁSITOS RESISTENTES

En las zonas donde existe resistencia a la artemisinina, los programas nacionales de control de la malaria y sus socios deberían combinar los programas de eliminación de detener la supervivencia y propagación de parásitos resistentes y el control y, finalmente, contener o eliminarlos. En las zonas sin resistencia conocida, las medidas de control deben ser utilizados para reducir la transmisión, reduciendo el riesgo de que los parásitos resistentes se extenderá en el área y reducir al mínimo el potencial de impacto en la salud pública de la resistencia si fuera a emerger. En particular, los programas nacionales de control de la malaria deben utilizar medidas preventivas para reducir la transmisión y ampliar los esfuerzos para llegar a las poblaciones móviles y migrantes con intervenciones eficaces contra el paludismo.

#### **4.1 Las medidas preventivas para reducir la transmisión**

Medidas preventivas eficaces son importantes para interrumpir la transmisión de la malaria y la disminución del número de casos de malaria. Los métodos de control del vector, incluyendo redes y la pulverización residual, evitan el contacto humano con el vector y reducen el número de vectores (OMS, 2002; OMS, 2006). Cuando estas medidas preventivas se utilizan correctamente, la incidencia y la prevalencia de la infección por el parásito de la malaria disminuye. Por desgracia, muchas regiones endémicas de malaria aún tienen una baja cobertura o incompatibles con las intervenciones de control de vectores recomendados. En la subregión del Gran Mekong, se plantearon preguntas sobre la eficacia de mosquiteros tratados con insecticida en algunos entornos forestales, pero la nueva experiencia sugiere que las herramientas actuales son eficaces para reducir la transmisión de la mayoría de los ajustes de eco-epidemiológicos en el subregion.6 El comportamiento de picadura de la vectores de la malaria forestales más eficientes (*Anopheles minimus* y *An. dirus*) picos después de las 22:00 h. Hay algunas excepciones a esta regla, y pueden tener implicaciones para la eficacia de los mosquiteros tratados (Trung et al., 2005).

#### **SOLUCIONES POSIBLES**

La primera solución que se describe a continuación, la rápida ampliación de las medidas de control de vectores, es un componente bien documentado de control de la malaria. Se hace hincapié aquí porque es de particular importancia para contener y prevenir la resistencia a la artemisinina. Una solución adicional, el tratamiento de los pacientes sintomáticos con una ACT más primaquina en entornos de baja transmisión en o cerca de focos de resistencia a la artemisinina, también se discute. Mientras que la primaquina se administra como parte de un régimen de tratamiento, se incluye aquí debido a sus efectos de bloqueo de la transmisión.

Herramientas epidemiológicas o de reducción de la transmisión, que puede incluir detección activa de casos (DAC) búsqueda y tratamiento de focos (BTF), administración masiva de medicamentos (AMM), búsqueda masiva y tratamiento (BMT) de acuerdo con las últimas evidencias o pautas, siempre que sea disponible. En algunas áreas, suficiente evidencia puede existir para un programa nacional de control de la malaria para elegir para poner en práctica una de estas intervenciones a nivel local. Hasta la fecha, sin embargo, no existe suficiente evidencia o consenso técnico para recomendar estas intervenciones para la contención de la resistencia, en su lugar, estas intervenciones se analizan con más detalle en la sección de investigación.

1. Medidas de control vectorial recomendadas, incluida la protección personal y las medidas de reducción de mosquitos, en las zonas para las que existe evidencia de resistencia a la artemisinina o un alto riesgo de propagación de la resistencia a la artemisinina (véase el anexo 1 para una descripción de un caso de estudio sobre la papel de control de vectores en la contención en la frontera entre Camboya y Tailandia). La ampliación de las medidas de prevención debe incluir el aumento de la distribución y mejorar el mantenimiento de las medidas de control de vectores existentes (mosquiteros tratados con insecticida, redes insecticidas de larga duración, redes hamaca con insecticida de larga duración y la pulverización residual)

y garantizar su normal y adecuado uso. Las actividades de control deben intensificarse en y cerca de las zonas de sospecha o confirmación de la resistencia a la artemisinina. Tácticas posibles para acelerar la ampliación incluyen el uso de programas basados en el lugar de trabajo o para su distribución, canalización de más medidas preventivas a través de redes de distribución existentes y la ampliación y mejora de las actividades de educación.

2. Considerar la adición de primaquina para el tratamiento de los casos confirmados, para reducir la transmisión, en o cerca de focos de resistencia a la artemisinina en las zonas de baja transmisión. **Primaquina, un medicamento gametocitocida** que puede reducir la transmisión de *P. falciparum*, es recomendada por la OMS para su uso en combinación con los TCA, especialmente en algunos entornos de baja transmisión y en el contexto de un programa de pre-eliminación o eliminación (OMS, 2010a). Los programas nacionales de control de la malaria deberían considerar el tratamiento de todos los casos confirmados de *P. falciparum* con un ACT más una dosis única de primaquina en zonas de baja transmisión en o cerca de los focos con resistencia a la artemisinina, cuando se considera el riesgo de hemólisis debido a la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa baja o cuando se prueba una deficiencia factible.

#### **4.2 Control de la malaria para las poblaciones móviles y migrantes**

El movimiento de la población dentro y entre las zonas endémicas de malaria se cree que es un factor importante para la propagación de la resistencia a la malaria. Las poblaciones móviles y migrantes son un grupo heterogéneo, que incluye a individuos y grupos que se desplazan temporalmente, ya sea dentro o fuera de su país de origen, a menudo por el trabajo temporal o estacional, las personas internamente desplazadas se muda a nuevas áreas debido a los conflictos políticos o por otras razones, y nacionales las fuerzas de seguridad, que a menudo se agrupan cerca de las fronteras. Los viajeros también se consideran parte de este grupo. Una variedad de enfoques para hacer frente a las necesidades de estas poblaciones es crítica para limitar la propagación de parásitos resistentes. Por razones únicas, las poblaciones móviles y migrantes tienen más probabilidades que otros grupos de transportar y difundir parásitos resistentes: estas poblaciones a menudo viven y trabajan en zonas de alta transmisión de malaria, de alto contacto humano-vector y el acceso limitado a servicios de salud, tales como la prevención, el diagnóstico y el tratamiento con TCA. Como la presencia de algunos migrantes en un país no está documentado, que pueden desconfiar de cualquier canal percibido como oficial, incluyendo los centros de salud públicos. En otros casos, los servicios formales de salud no pueden ser accesibles o el costo de la atención pueden ser prohibitivos. Como resultado, las poblaciones migrantes son más propensos a buscar atención médica de proveedores, privados no regulados, lo que puede aumentar su riesgo de exposición a medicamentos falsificados y/o de monoterapia con artemisinina oral. Una vez que la resistencia artemisinina ha surgido el movimiento frecuente de estos grupos hace que sea difícil de enumerar, el seguimiento y el tratamiento de los casos sospechosos y aumenta las posibilidades de que la resistencia se extienda a nuevas áreas.

Las poblaciones móviles y migrantes con frecuencia se agrupan cerca de las fronteras provinciales o nacionales, y estas regiones pueden presentar retos únicos

para la ejecución y coordinación. Los países vecinos pueden ser reacios o incapaces de cooperar debido a las tensiones políticas, los conflictos transfronterizos, las prioridades en competencia, la falta de recursos o la infraestructura o la capacidad de ejecución insuficiente. Estos factores pueden debilitar la malaria controlar las actividades y la ayuda humanitaria en general. Como la colaboración transfronteriza es esencial, organismos de las Naciones Unidas desempeñan un papel vital.

## **SOLUCIONES POSIBLES**

Cuestiones de derechos humanos están involucrados en muchas de las poblaciones móviles y migrantes, se necesitan nuevos marcos de política para encontrar enfoques para llegar a estos grupos de riesgo. Nuevos enfoques deben basarse en la entrega del sector público siempre que sea posible, pero también involucran al sector privado, incluidas las organizaciones no gubernamentales y organizaciones basadas en la comunidad, según sea necesario. Tres posibles soluciones son:

**1. Para llegar a las poblaciones móviles en el corto plazo, fortalecer y ampliar el acceso a los servicios preventivos y curativos a través de redes públicas y privadas.** Clínicas del sector público estacionarias existentes deben ser re-equipados para llegar a su población objetivo, con las pruebas de diagnóstico precisos y coherentes, actúa con garantía de calidad y herramientas de control de vectores. Los ministerios de salud, los programas nacionales de control de la malaria y sus socios deben incrementar las actividades para informar a las poblaciones que viven cerca de las clínicas acerca de los servicios de salud disponibles para ellos. Además, nuevas clínicas fijas deben ser considerados en las áreas donde las poblaciones móviles y migrantes viven y trabajan, si el acceso a los servicios sanitarios y los productos básicos es limitado. Redes del sector privado también deben reforzarse. Estas redes incluyen a organizaciones de base comunitaria y las organizaciones no gubernamentales locales que trabajan con los proveedores privados que han creado un mercado para los medicamentos contra la malaria y otras intervenciones. Las redes de distribución actuales podrían complementarse con los profesionales de la salud capacitados o distribuidores para administrar equipos de directores regionales y dispensar los TCA. Además, las intervenciones subvencionadas se podrían canalizar a través de estas redes para llegar a las poblaciones objetivo sin crear, una nueva infraestructura independiente. Para tener éxito en este tipo de actividades, un estricto sistema debe estar configurado para supervisar los distribuidores de drogas, para asegurar que los medicamentos gratuitos no se venden con fines de lucro, lo que podría disminuir el acceso a los TCA.

**2. Proporcionar intervenciones de la malaria en el sitio de trabajo.** Como la malaria afecta desproporcionadamente a los trabajadores en ocupaciones específicas, como las plantaciones de caucho y en el transporte marítimo, otra posible solución es considerar la malaria una enfermedad profesional y para utilizar el lugar de trabajo como parte de la red de distribución de las intervenciones contra la malaria. Los programas nacionales de control de la malaria y sus socios deben colaborar con los empleadores y las organizaciones no gubernamentales para aumentar la distribución de las intervenciones contra la malaria a los trabajadores

migrantes en o cerca de sus lugares de trabajo. La colaboración de los empresarios podría alentar al demostrar a los empleadores de que es en su interés de mantener una fuerza de trabajo saludable con el fin de aumentar la productividad. Intervenciones de los lugares de trabajo podrían incluir en las pruebas de diagnóstico y fuera de las instalaciones, el tratamiento con garantía de calidad, control de vectores y vigilancia.

**4.3 Realizar investigaciones operativas para determinar la mejor manera de llegar a las poblaciones móviles y migrantes con las intervenciones.** Los números, los movimientos, el comportamiento y las preferencias de las poblaciones móviles y migrantes no se entienden constantemente por los programas nacionales de lucha contra el paludismo y otros grupos que brindan servicios de malaria. La investigación operativa debe llevarse a cabo para evaluar los programas piloto e identificar las mejores prácticas para la orientación de estas poblaciones (ver sección 7.4 para una discusión más detallada de esta solución y prioridades para la investigación).

## **5.- AUMENTO DEL CONTROL Y LA VIGILANCIA PARA EVALUAR LA AMENAZA DE LA RESISTENCIA A LA ARTEMISININA**

La OMS recomienda que los países con paludismo endémico vigilar rutinariamente la eficacia de los medicamentos antimaláricos para detectar cambios en su eficacia terapéutica. <sup>7</sup> guía de seguimiento y vigilancia regular son fundamentales para la identificación de nuevos focos de la resistencia a la artemisinina rápidamente y orientar las actividades de contención y prevención.

Hasta que no se identifiquen marcadores moleculares de resistencia, la medición y la notificación de eliminación del parásito en el día 3 después del tratamiento con TCA es especialmente importante, ya que es una de las primeras señales de resistencia a la artemisinina en la actualidad.

De acuerdo con el protocolo de la OMS, los programas de control de la malaria nacionales deben evaluar la eficacia de la primera y segunda línea de medicamentos antimaláricos en los sitios centinela por lo menos una vez cada 24 meses (OMS, 2009). La experiencia adquirida en el proyecto para la confirmación, la caracterización y la contención de la resistencia a la artemisinina en Tailandia y Camboya, sugiere que cuando más del 10% de los pacientes tienen parásitos detectables en el día 3, los estudios confirmatorios deben llevarse a cabo, e incluyen estudios sobre la eficacia de un 7 tratamiento-día con artesunato. En algunos casos, puede ser apropiado para iniciar las actividades de contención cuando  $\geq 3\%$  pero  $< 10\%$  de los casos tienen parásitos detectables en el día 3 después del tratamiento con un ACT.

A pesar de las recomendaciones de la OMS, muchos países endémicos no monitorean rutinariamente la eficacia terapéutica (Figura 6). De los 106 países endémicos (92 de las cuales son endémicas de *P. falciparum*), 75 tienen una carga suficiente de la malaria para permitir la vigilancia sistemática de la eficacia de ACT.

En agosto de 2010, 44 de los 75 países no habían llevado a cabo estudios de conformidad con las recomendaciones de la OMS en los últimos 2 años, debido a la insuficiencia de fondos y otros recursos, circunstancias atenuantes, como la guerra o un desastre natural o una supuesta falta de urgencia (OMS, 2010c). Como

resultado de ello, la comprensión de que existe resistencia a la artemisinina es incompleta.

El monitoreo rutinario de la eficacia terapéutica de los TCA no se lleva a cabo más ampliamente debido a las diversas restricciones (Vestergaard y Ringwald, 2007).

Estos estudios pueden ser logísticamente difícil en algunas situaciones, puede no ser factible en zonas de muy baja transmisión (debido a un pequeño número de casos de malaria) y no son siempre concluyentes para detectar la resistencia, ya que los factores del huésped (por ejemplo, la inmunidad, el consumo anterior de drogas) puede confundir los resultados. Incluso cuando se llevan a cabo los estudios de eficacia terapéutica, los resultados a menudo no están disponibles rápidamente, especialmente cuando se realizan estudios fuera del programa nacional de control de la malaria.

### **SOLUCIONES POSIBLES**

Los programas nacionales de control de la malaria y sus parejas deberían considerar:

**1. Como prioridad inmediata, controlar la eficacia terapéutica de los TCA, si un estudio no se ha realizado en los últimos 2 años.** Para obtener una comprensión global de que los parásitos son resistentes a la artemisinina, la eficacia de los TCA debe ser conocido en todos los países endémicos.<sup>8</sup> Para los 44 países en los que los estudios no han sido realizados de acuerdo con las directrices de la OMS desde el

---

<sup>7</sup> Aunque el seguimiento eficacia terapéutica debe ser una actividad rutinaria de los programas nacionales de control de la malaria, en lugar de proyectos de investigación individuales o aisladas, debido a la complejidad del protocolo, el monitoreo se lleva a cabo a través de lo que se conoce como estudios de eficacia terapéutica (también llamados estudios in vivo ). En consecuencia, las actividades individuales se conocen como 'estudios', a pesar de que el monitoreo es una actividad continua y de rutina.

<sup>8</sup> Las frases "todos los países endémicos" y "todas las regiones endémicas» utilizados en el contexto de la vigilancia rutinaria se refieren a países o regiones con un número suficiente de casos de malaria para monitorizar la eficacia terapéutica.

---

finales de 2007, una prioridad inmediata es determinar la eficacia de los medicamentos de primera y segunda línea utilizados actualmente. Los estudios deben ser realizados de acuerdo con el más reciente protocolo de la OMS, con un fuerte énfasis en la calidad de los datos (OMS, 2009). Se requiere un compromiso financiero de los donantes para asegurar la sostenibilidad de los estudios de eficacia terapéutica en los países endémicos.

**2. Revitalizar redes subregionales para apoyar el monitoreo nacional.** Para complementar las actividades de vigilancia de los países, las redes de vigilancia subregionales deben ser revitalizados o rediseñados. Las redes pueden proporcionar beneficios importantes, incluyendo estímulos e incentivos a los países para llevar a cabo un seguimiento regular, la identificación de las tendencias subregionales, la coordinación de una respuesta subregional cuando sea necesario y el intercambio de datos con respecto a las zonas fronterizas. Si las redes subregionales han de desempeñar un papel importante en la respuesta a la amenaza de la resistencia a la artemisinina, el financiamiento sostenible y las estructuras de gestión de redes estables son necesarios (ver Anexo 2 para una descripción de las redes de vigilancia subregionales).

**3. Urgentemente comunicar sospechas de nuevos focos de la resistencia a la artemisinina.** Cualquier información que sugiere nuevos focos de resistencia a la artemisinina se debe comunicar inmediatamente al Programa Mundial sobre Paludismo OMS, que trabajará con los científicos, entre ellos el grupo de expertos técnicos sobre la resistencia a los medicamentos antimaláricos, para evaluar la exactitud e integridad de los datos. Si se confirma la resistencia, los datos también deben ser compartidos con los responsables de las políticas pertinentes y los socios mundiales de malaria para una respuesta oportuna y bien coordinada. Los sistemas actuales de difusión de datos deberían mejorarse para que todos los grupos de interés se mantienen al día a medida que la situación evoluciona. Esta recomendación se aplica no sólo a los programas nacionales de control de la malaria que monitorean rutinariamente la eficacia de los actos, sino también para los investigadores y las compañías farmacéuticas involucradas en los estudios sobre la eficacia terapéutica de artesunato.

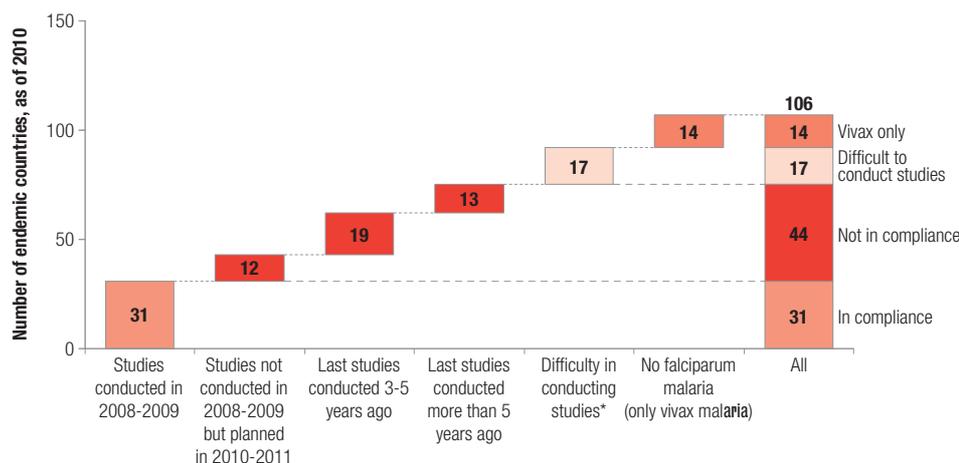
**4. Cuando ya existe evidencia de resistencia a la artemisinina, considerar la adición de nuevos centros centinela cerca de focos de resistencia a la artemisinina.** Ya que es difícil extrapolar información sobre la resistencia de un foco aislado a áreas cercanas, la adición de nuevos centros centinela cerca de las áreas para las que ya existe evidencia de resistencia a la artemisinina pueden aclarar si y donde la resistencia a la artemisinina se ha diseminado. Los programas nacionales de control de la malaria deben trabajar con el Programa Mundial contra la Malaria OMS y otros expertos para determinar si los sitios adicionales serían beneficiosas en su contexto. Si los nuevos sitios se añadirán, el programa de control de la malaria debe coordinar y supervisar el establecimiento y la realización de estudios, pero puede involucrar a otros socios, según sea necesario.

**5. Fortalecer la vigilancia rutinaria de la malaria.** En las zonas de alto riesgo, y sobre todo en las zonas que no tienen puestos de vigilancia activa, los programas nacionales de control de malaria deberían considerar el fortalecimiento de la vigilancia rutinaria de casos confirmados de malaria y las muertes, y en especial los fracasos de tratamiento. Los programas deberían introducir un mecanismo que permita a los proveedores de salud identificar y reportar fallas del tratamiento. Aunque puede ser difícil de obtener tales datos de los proveedores privados, esto es importante en áreas en las que una gran proporción de la población busca atención privada. Cuando la vigilancia periódica indica un mayor número de fracasos del tratamiento o el aumento en el número de casos o muertes por malaria, estudios adicionales deben realizarse para descartar la resistencia a la artemisinina como la causa. Los aumentos en los fracasos del tratamiento y de la morbilidad o la mortalidad son indicadores tardíos de resistencia<sup>9</sup> pero puede ser útil cuando la eficacia terapéutica no se controla de forma rutinaria.

---

<sup>9</sup> El aumento de la morbilidad y la mortalidad puede ser debido a muchos factores, sólo uno de los cuales es la aparición o propagación de la resistencia a la artemisinina. En el momento en resistencia a la artemisinina ha llevado a un notable aumento de la morbilidad o la mortalidad, la resistencia es probablemente ya muy arraigada a nivel local, y el grado de dispersión geográfica no se supo de inmediato. Por lo tanto, el aumento de la morbilidad y la mortalidad proporcionan sólo un indicador muy tarde de la resistencia.

**FIGURE 6.** Status of therapeutic efficacy monitoring in 106 countries endemic for malaria



\* Very small number of cases makes it difficult to conduct studies in these countries.

Source: WHO Global Malaria Programme database on antimalarial therapeutic efficacy monitoring by country (accessed August 2010).

## 6. MEJORAR EL ACCESO A LOS DIAGNÓSTICOS Y LAS TERAPIAS COMBINADAS BASADAS EN LA ARTEMISININA

Mejorar el acceso a las pruebas diagnósticas asequibles, de calidad garantizada y el tratamiento con TCA mejora los resultados del paciente y limita las oportunidades de aparición de resistencia a ambos artemisininas y medicamentos asociados. Los programas deben tener un enfoque multifacético que mejora el acceso a la vez coherente, la prueba de diagnóstico preciso y TCA de calidad garantizada para los casos confirmados, mientras que la eliminación de las monoterapias de artemisinina oral y medicamentos falsificados o del mercado. Cada uno de estos temas requiere la comprensión y la educación y el diálogo con los pacientes, los proveedores y los minoristas. Las soluciones propuestas para cada tema son complementarias y, cuando sea posible, deben ser coordinadas.

### 6.1 pruebas de diagnóstico consistente, precisa.

Confirmación de la malaria mediante el diagnóstico parasitológico es importante para prevenir el uso excesivo innecesario de medicamentos antipalúdicos y limitar las posibilidades de aparición de resistencia a ambos artemisininas y medicamentos asociados. Administración de un acto de una persona que no tiene la malaria no provoca resistencia a los medicamentos, el problema surge cuando esa persona está expuesta a la malaria más tarde. Si esto se produce relativamente pronto después de tomar la ACT, la presencia de los dos fármacos hace que la selección de un parásito resistente improbable, si la exposición se produce más tarde, cuando sólo el fármaco pareja puede estar presente en la sangre en un nivel subterapéuticas, parásitos resistentes pueden ser seleccionado. Zonas de alta transmisión son de mayor preocupación, porque la gente en estas áreas tienen más probabilidades de ser picado por un mosquito infectado en un momento en que sólo el fármaco pareja está presente en la sangre. Si el medicamento pareja se vuelve menos eficaz o ineficaz, ya no proporciona protección adecuada para el derivado de la artemisinina en el ACT. Como resultado, la artemisinina y sus derivados pueden ser amenazados.

TCA se utilizan con frecuencia para tratar las causas de la fiebre que no sea malaria. Se ha demostrado que una media del 78% de los pacientes tratados por

malaria en África no puede realmente tener malaria, y esta proporción ha aumentado con el tiempo (d'Acromont, Lengeler y Genton, 2010). Como los programas de control de la malaria continúan reduciendo tanto la transmisión de la malaria y la carga de la malaria, la proporción de las fiebres debido a la malaria continuará disminuir. Sin diagnóstico apropiado, más actos se desperdician en las enfermedades febriles no maláricas, aumentando potencialmente el riesgo de selección de parásitos resistentes. Para reducir el número de pacientes sin malaria tomando TCA, todos los casos sospechosos de malaria deben ser diagnosticados parasitológicamente antes del tratamiento, según lo recomendado por la OMS (OMS, 2010a).

Las pruebas de diagnóstico también juegan un papel crítico en la determinación de posibles casos de resistencia contra la malaria. Los pacientes que no mejoran clínicamente o que mejoran, pero tener una recaída posterior deben volver a un médico para una nueva evaluación. Microscopía se debe utilizar para determinar si la parasitemia es todavía presente, como PDR pueden dar resultados positivos durante distintos períodos de tiempo, incluso después de un tratamiento exitoso. Si un patrón de aumento de fracasos terapéuticos emerge, los estudios de seguimiento deben llevarse a cabo para investigar la causa.

A pesar de la disponibilidad y el uso de diagnóstico parasitológico es cada vez mayor, hay claras oportunidades de mejora (véase el anexo 3 para un estudio de caso sobre el uso de diagnóstico parasitológico). Para el 2009, alrededor del 35% de los casos de malaria sospechosos en países endémicos de la Región de África de la OMS se analizaron por microscopía o un RDT (OMS, 2010b). Si bien esto representa un aumento significativo desde el año 2004, más casos sospechosos en estos países endémicos aún no probados, incluso en el sector público. Varios desafíos impiden la adopción más generalizada de diagnóstico, incluidos los problemas de distribución (Renshaw et al., 2009), y la variabilidad en la calidad y el rendimiento de equipos de directores regionales, incluyendo la sensibilidad, especificidad, estabilidad térmica y la longevidad (OMS, 2010d). Además, algunos proveedores y los pacientes todavía no son conscientes de los daños asociados con el tratamiento de los casos y sin malaria con TCA, y en algunos ajustes de los pacientes con resultados negativos de una prueba de diagnóstico aún reciben y toman medicamentos contra el paludismo (Hamer et al, 2007; Reyburn et al., 2007; J. Cohen, datos no publicados).

Se están tomando medidas para hacer frente a estos desafíos. Los éxitos recientes incluyen la mejora de la cadena de suministro para asegurar que los equipos de directores regionales de alta calidad están disponibles donde y cuando sea necesario, pruebas de productos de IDT y mucho de la OMS, el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores, y programas de capacitación de los proveedores intensivos, a menudo acompañada de la supervisión. También hay esfuerzos en curso para mejorar el proveedor y el cumplimiento del paciente con los resultados de testing.<sup>10</sup> En la República Unida de Tanzania, la formación profesional adecuada y la supervisión regular, se mostró a fomentar el cumplimiento de los resultados de las pruebas (d'Acromont, comunicación personal). En Ghana, en establecimientos de salud sin acceso previo a las pruebas de diagnóstico de la malaria, la introducción de equipos de directores regionales condujo a una

reducción significativa de la prescripción excesiva de medicamentos contra la malaria (Ansah et al., 2010). Sin embargo, para garantizar el uso de las PDR y el cumplimiento de los resultados en el sector privado informal es probable que sea un gran desafío. Por ejemplo, en un estudio realizado en Kenia, no había demanda de equipos de directores regionales en el sector privado a precios bajos, pero el acceso a pruebas rápidas sólo modestamente mejor focalización de los TCA porque la mayoría de los pacientes con resultados negativos comprado actos de todos modos (J. Cohen, datos no publicados).

## **SOLUCIONES POSIBLES**

Se proponen cuatro actividades paralelas para fomentar el uso del diagnóstico parasitológico y el cumplimiento de los resultados.

**1. Acelerar la cobertura universal con diagnóstico parasitológico en el sector público y el sector privado.**<sup>11</sup> formal a fin de evitar el uso excesivo de los TCA, el acceso universal y el uso de diagnóstico parasitológico en los establecimientos de salud del sector privado, público y formal, deberá lograrse lo antes posible. El acceso puede ser aumentada mediante el fortalecimiento de las redes de distribución de equipos de directores regionales, mejorar la gestión de la cadena de suministro, la mejora de la garantía de calidad y el fortalecimiento de los servicios de salud de la comunidad. Uso podría aumentar en más de formación del personal sanitario en la microscopía y la utilización de equipos de directores regionales y los sistemas de introducción de garantía de calidad para verificar que las pruebas se administran con regularidad y correctamente. Los donantes deben considerar aumentar los fondos para el diagnóstico y los sistemas necesarios para implementar y mantener adecuadamente los programas de pruebas de diagnóstico universal.

**2. Continuar mejorando el acceso y la utilización del diagnóstico parasitológico en el sector.**<sup>12</sup> privado informal se necesitan pruebas piloto y de investigación más operativo para identificar las estrategias más eficaces para aumentar el uso de los diagnósticos en el sector privado informal. Por ejemplo, se requieren más datos para entender cómo el costo de las PDR influye en el uso y si subvencionar PDR a nivel nacional o mundial es factible.

**3. Seguir mejorando la calidad de las PDR. Actividades para garantizar la calidad,** consistencia y fiabilidad de las PDR y sus cadenas de suministro deben seguir, en colaboración con los fabricantes de IDT. Por ejemplo, los programas de pruebas de mucha calidad y pruebas de producto RDT a cabo por la OMS, el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores proporcionan datos a los países endémicos para orientar su compra de diagnóstico de alta calidad y alentar a los fabricantes a mejorar la calidad de sus productos (OMS, 2010d).

---

<sup>10</sup> De acuerdo con las entrevistas realizadas por The Boston Consulting Group, entre mayo y julio de 2010.

<sup>11</sup> El 'sector privado formal' es la parte regulada del mercado.

<sup>12</sup> El "sector privado informal" es la parte no regulada (locales no registradas o practicante) del mercado.

---

**4. Intensificar los esfuerzos para educar a los proveedores y los pacientes acerca de la importancia de las pruebas de diagnóstico.** Para convencer a los proveedores y los pacientes de la importancia de las pruebas de diagnóstico antes

de iniciativas de tratamiento, la educación y la formación actual debe ampliarse o revisados, con una estricta supervisión y evaluación para garantizar su eficacia. A nivel comunitario, los pacientes deben ser informados acerca de la importancia de la oportuna, el diagnóstico preciso de la malaria y de no tomar actúa sin un diagnóstico parasitológico confirmado. La capacitación adicional, la supervisión y el acceso a las materias primas necesarias también son importantes para que los proveedores de atención de salud para diagnosticar y tratar a los pacientes cuando la RDT es negativo.

## **6.2 EL ACCESO A LA TERAPIA COMBINADA BASADA EN LA ARTEMISININA ASEQUIBLE, DE CALIDAD GARANTIZADA**

Los TCA son un tratamiento eficaz y rápido para la malaria por *P. falciparum*. Cuando se fabrica y se administra en la adherencia con las pautas de tratamiento, las terapias de combinación no sólo son más eficaces que las monoterapias, pero la protección mutua proporcionada por dos fármacos reduce la posibilidad de que la resistencia va a surgir. Un curso de 3 días de ACT recomienda generalmente resulta en la rápida eliminación de los parásitos y la resolución de los síntomas. Además, el componente de artemisinina de la combinación reduce gametocitos transporte, reduciendo de este modo la transmisión de la malaria. Porque los actos tienen múltiples ventajas sobre otros tratamientos antipalúdicos, la OMS recomienda los TCA como tratamiento de primera línea para los casos confirmados de malaria no complicada por *P. falciparum* (OMS, 2010a). La lista actual de los actos recomendados se indica en las directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria, que está disponible en:

<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>.

La elección de la ACT depende de los datos locales sobre la sensibilidad de *P. falciparum* a diferentes TCA.

A pesar de la disponibilidad de las directrices para el tratamiento y el hecho de que los países más endémicos han adoptado los TCA como tratamiento de primera línea, las terapias no basadas en la artemisinina y monoterapias basadas en la artemisinina orales que todavía son las formas dominantes de tratamiento en muchos países donde la malaria es endémica, especialmente en el sector privado.

Las iniciativas para ampliar el acceso a los TCA se enfrentan a retos importantes, tanto en el sector público y el privado. En el sector público, los retos son recurrentes desabastecimiento de los TCA, debido a la contratación y las dificultades y los problemas de accesibilidad geográfica a los servicios de salud pública de la cadena de suministro. En el sector privado, los desafíos incluyen el hecho de que los actos son más caros que otros medicamentos contra la malaria, fácilmente disponibles, la mala regulación y mecanismos de aplicación y la falta de acceso de las poblaciones móviles y remotos.

Aunque el acceso a los TCA sigue siendo inconsistente en los países endémicos, en las zonas en que se haga un esfuerzo concertado para adherirse a directrices de la OMS para el tratamiento y se comprometan recursos adecuados, es posible mejorar el acceso ACT significativamente (véase el anexo 4 de la disponibilidad de los TCA en determinados países endémicos).

## **SOLUCIONES POSIBLES**

Los programas nacionales de control de la malaria y sus parejas deben considerar las actividades que se describen a continuación para mejorar el acceso a los TCA asequibles, de calidad garantizada para los casos confirmados de malaria. Los pacientes deben ser alentados a buscar atención en el sector público o el sector privado formal, siempre que sea posible. Como todos los pacientes que no pueden tener acceso a estas instalaciones, y muchas personas recurren al sector privado informal de cuidados, las soluciones deben ser identificadas para llegar a puntos de venta informales del sector privado.

**1. Asegurar la disponibilidad constante de TCA de calidad garantizada en el sector público mediante la financiación de la mejora, adquisición y distribución.** Los países endémicos deben garantizar una financiación suficiente para ser capaz de proporcionar un suministro constante de los TCA a las instalaciones de salud pública, incluyendo aumento de la financiación nacional, siempre que sea posible. Además, los programas nacionales de control de la malaria y sus socios deben mejorar la gestión de la cadena de suministro, incluida la previsión de la demanda, la adquisición y la distribución, a mantener un nivel apropiado de los TCA en los puntos de atención. Pruebas de diagnóstico coherente puede ayudar a reducir el número de actos utilizados para tratar los casos sin malaria y mejorar la exactitud de la previsión de la demanda.

**2. Asegúrese de que los actos de calidad garantizada están disponibles y asequibles en el sector privado.**

Los países con paludismo endémico y sus socios deben continuar buscando nuevos mecanismos para garantizar la disponibilidad de TCA asequibles, de calidad garantizada en el sector privado (véase el anexo 1 para un estudio de caso en la prestación de los TCA subsidiados al sector privado en Camboya). Debe valorarse la utilización de incentivos para alentar salidas del sector privado para cumplir con el diagnóstico y tratamiento de las reglas y directrices. Lecciones del estudio piloto llevado a cabo por los Medicamentos Asequibles para - la malaria en ocho países deben incorporarse como se informó (Cuadro 4). La disponibilidad de TCA de calidad garantizada en el sector privado debe ser seguido para identificar las deficiencias y entender mejor los requisitos para el acceso universal.

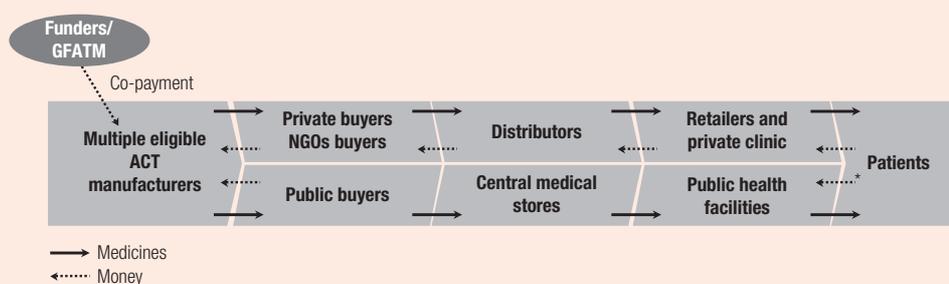
**3. Mejorar el acceso a los TCA asequibles, de calidad garantizada en áreas remotas, sobre todo a través de la gestión de casos basada en la comunidad.** Poco se sabe sobre la mejor forma de llegar a las personas que viven en zonas alejadas de las intervenciones de control de la malaria, y se necesita más investigación para probar nuevos enfoques. Los resultados de este tipo de iniciativas deben ser la base para nuevos programas, lo que podría incorporar una estrategia de "paciente búsqueda de tratamiento" o incorporar medios de comunicación innovadores y **treatment.**<sup>13</sup> Estos enfoques deben explorarse para las minorías móviles, migrantes y estático y de grupos tales como el ejército y la policía. El importante papel de los trabajadores comunitarios de salud para mejorar el acceso para los difíciles de llegar a las poblaciones debe ser reconocida y alentada. El programa de la "aldea malaria trabajador implementado en Camboya es un ejemplo de un programa innovador ya están en marcha (véase el anexo 1 para un estudio de caso de un programa de trabajadores malaria pueblo).

**4. Mejorar el cumplimiento del tratamiento con TCA al fomentar la fabricación y el uso de combinaciones de dosis fijas ya través de campañas de educación.** Con el fin de mejorar el cumplimiento de las directrices de tratamiento (por ejemplo, para reducir la tendencia de algunos pacientes a tomar sólo la parte de la artemisinina de un tratamiento combinado o no para completar el curso de 3 días), la fabricación, la comercialización y el uso de combinaciones de dosis fijas deben ser recomendados encarecidamente. Las autoridades reguladoras de medicamentos nacionales y los ministros de los países endémicos deben ser alentados a registrarse combinación de dosis fija actúa tan pronto como sea posible. Tanto en el sector público y el privado, se debe dar prioridad a la adquisición y distribución de formulaciones de combinación de dosis fija en zonas donde se dispone de este formulario (OMS, 2010a) .14 Cuando el tratamiento recomendado es el tratamiento recomendado disponibles en una combinación de dosis fija, financiadores deben considerar el dar preferencia a dichas formulaciones. Los programas nacionales de control de la malaria y sus parejas también deben considerar las intervenciones de cambio de comportamiento para pacientes y profesionales, para mejorar el cumplimiento, incluida la comunicación del cambio de comportamiento o comunicación de información y educación. Para apoyar estos programas, se necesita evidencia adicional acerca de la comprensión de la gente de las drogas y la mejor manera de difundir mensajes.

**13** De acuerdo con las entrevistas realizadas por The Boston Consulting Group, entre mayo y julio de 2010.  
**14** formulaciones de combinación de dosis fijas ya están disponibles para todos los actos recomendados excepto artesunato más sulfadoxina-pirimetamina.

#### BOX 4. THE AFFORDABLE MEDICINES FACILITY–MALARIA

The Affordable Medicines Facility – malaria, is a financing mechanism to expand access to ACTs and displace less effective or undesirable monotherapies, including oral artemisinin-based monotherapies. The Affordable Medicines Facility – malaria benefits buyers from all sectors and it has three elements: price reductions through negotiations with ACT manufacturers, a buyer subsidy through a ‘co-payment’ at the top of the supply chain, and supporting interventions to promote appropriate use of ACTs. It is hosted and managed by the GFATM.



\* with or without payments, depending on country policy and practice.  
 NGOs, nongovernmental organizations.

##### Potential benefits:

- Increases affordability and use of first-line ACTs for malaria cases, thereby saving more lives than would be the case without the Affordable Medicines Facility – malaria;
- Displaces oral artemisinin-based monotherapies, thus reducing risk of artemisinin resistance below what might happen without Affordable Medicines Facility – malaria;
- Through implementation research, provides opportunities to learn how the private sector can be used to expand access to health technologies, including rapid diagnostic tests.

##### Potential risks:

- Some distributors in the supply chain may capture much of the subsidy, reducing the benefits to some patients;
- Without universal use of, and compliance with, diagnostic tests in Affordable Medicines Facility – malaria phase 1, it increases the use of first-line ACTs for non-malarial febrile illnesses.

### **6.3 ELIMINACIÓN DE MONOTERAPIAS ORALES BASADAS EN LA ARTEMISININA**

A diferencia de los TCA, que requieren sólo 3 días para dar lugar a altas tasas de curación, las monoterapias de artemisinina orales requieren 7 días para una eficacia comparable, y muchos pacientes dejan de tomar después de sólo unos pocos días, cuando sus síntomas han disminuido significativamente. Cuando la adhesión es incompleta, los parásitos en la sangre de un paciente son expuestos a una dosis subcurative; mientras que los parásitos más sensibles son eliminadas, los más resistentes pueden sobrevivir y ser transmitida a los demás. Como resultado, el uso de monoterapias basadas en la artemisinina orales puede acelerar la propagación de la resistencia a la artemisinina.

La OMS ha trabajado con las compañías farmacéuticas para poner fin a la producción de las monoterapias de artemisinina orales desde 2005 (véase el anexo 5 para una descripción de actividades de la OMS en la eliminación de las monoterapias de artemisinina orales). Inicialmente, 76 empresas se sabe que la producción y la comercialización de estas formulaciones, y este número se ha reducido a 43 (véase el anexo 5 para obtener una lista de las zonas del mundo en las que se producen las monoterapias de artemisinina orales). Aunque estos resultados son alentadores, será difícil influir en los pequeños productores restantes, que siguen explotando los nichos de mercado creadas por la retirada de las grandes compañías farmacéuticas. La fabricación y distribución de las monoterapias de artemisinina oral y mala regulación de los mercados de drogas en muchos países endémicos de malaria continua contribuyen a la persistencia del uso de estos fármacos. A pesar de la labor de la OMS, la Alianza RBM y otras partes interesadas, como de diciembre de 2010, las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos en 25 países endémicos todavía se permite la comercialización de las monoterapias de artemisinina oral para utilizar en el sector privado (véase el anexo 5 para una lista de los países que aún permiten la comercialización de las monoterapias de artemisinina oral para utilizar en el sector privado y en el anexo 1 para una descripción de la interrupción exitosa de la importación y comercialización de monoterapias de artemisinina oral en Camboya). No hay datos disponibles sobre el número de ciclos de tratamiento de monoterapia con artemisinina oral, producido en todo el mundo cada año.

#### **SOLUCIONES POSIBLES**

Se proponen cuatro esfuerzos paralelos para reducir la producción y comercialización de las monoterapias de artemisinina oral.

**1. Trabajar con los gobiernos y los fabricantes de detener la producción, comercialización y exportación de las monoterapias de artemisinina oral a través de intervenciones reguladoras específicas.** Los gobiernos nacionales y municipales deben retirar las licencias de fabricación y de exportación y las autorizaciones de comercialización de monoterapias de artemisinina oral. Las iniciativas podrían incluir la adopción de medidas punitivas contra las empresas que no cesar la fabricación, la comercialización o la exportación, el aumento de la capacidad de las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica y haciéndolos responsables de la retirada efectiva licencias de fabricación, y la participación de la policía local y los inspectores de la droga en la ejecución. En paralelo, las 43 compañías farmacéuticas conocidas que todavía proporcionan las monoterapias de artemisinina oral para el sector privado deben participar. Esto

requerirá una campaña de comunicación para los accionistas o propietarios de los riesgos asociados con estas formulaciones, la negociación de un plazo con los fabricantes por los que se detendrá la producción o exportación de dichos productos, determinar lo que las empresas necesitan ayuda para detener la producción y tal vez cambiar a la producción de los TCA y las empresas en el desarrollo de planes para implementar los cambios de apoyo. Como la producción de monoterapias orales disminuye con artemisinina, que trabajará con las empresas seleccionadas para garantizar la disponibilidad de tabletas a base de artemisinina orales precalificados, para usos controlados cuidadosamente específicas, incluyendo los estudios de eficacia terapéutica y el tratamiento de la malaria grave.

**2. Interrumpir la importación y la compra al por mayor de las monoterapias de artemisinina oral.** Países donde la malaria es endémica deben aplicar y hacer cumplir las regulaciones para detener la importación y la venta al por mayor de compra de las monoterapias de artemisinina oral del sector privado. Reglamento podrían incluir parar las licencias de importación y suspender nueva autorización de comercialización de los productos terminados; revocación de la autorización de comercialización y licencias de fabricación de los productos acabados; regulación re-empaque y re-branding de las empresas nacionales, la eliminación de las monoterapias de artemisinina orales de las listas nacionales de medicamentos registrados; y garantizar que las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica, la policía y otras agencias de gobierno y departamentos hagan cumplir la eliminación de las monoterapias de artemisinina oral del país. En muchos casos, la implementación requerirá inversiones para fortalecer a las autoridades reguladoras de medicamentos.

**3. Implicar activamente a los minoristas y otros proveedores para garantizar la retirada efectiva de las monoterapias.** Minoristas y otros proveedores deben ser informados sobre los riesgos causados por las monoterapias basadas en la artemisinina orales, como el surgimiento de la resistencia podría afectar a los resultados en los pacientes, especialmente los niños y sobre las medidas adoptadas para poner fin a la comercialización y el uso y las sanciones que las tiendas podrían incurrir si seguir vendiendo estos productos. Suponiendo que los TCA asequibles están disponibles a través de los canales de distribución del sector privado, las iniciativas deben tomarse para realizar un seguimiento, informar y eliminar las monoterapias de artemisinina oral. Las actividades pueden incluir: la aplicación de las investigaciones de campo de rutina e informar los resultados a las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica para que puedan tomar las medidas de seguimiento, si es necesario, la identificación y notificación de las fuentes de estos productos a la OMS y los organismos pertinentes de ejecución; certificación y acreditación de los minoristas que venden únicamente TCA de calidad garantizada, y multar a los minoristas que siguen vendiendo las monoterapias de artemisinina oral y otros medicamentos contra la malaria no aprobados.

**4. Informar a los pacientes sobre los riesgos asociados con la toma de las monoterapias de artemisinina orales con el fin de reducir la demanda.** Se necesita una campaña de educación para los pacientes y cuidadores en los países endémicos para explicar con claridad el daño potencial de tomar monoterapias basadas en la artemisinina oral y el impacto potencial de la resistencia contra la malaria en los resultados, especialmente para los niños. Los pacientes deben ser

instruidos para tomar sólo los medicamentos recomendados, instruidos sobre cómo identificar los TCA de calidad garantizada y conscientes de la importancia de completar el tratamiento prescrito.

#### **6.4 ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS FALSIFICADOS Y DE BAJA CALIDAD.**

Debido a los medicamentos antipalúdicos falsificados y contienen niveles insuficientes de derivados de la artemisinina, que ponen en peligro la salud de los pacientes y puede conducir al desarrollo y propagación de la resistencia a la artemisinina, ya que el uso regular de estos productos puede permitir que los parásitos resistentes para sobrevivir y multiplicarse.

'Medicamentos de baja "son medicamentos que no cumplen con las especificaciones científicas apropiadas para la composición y los ingredientes y, en consecuencia ineficaz y potencialmente peligrosa para el paciente. "Los medicamentos falsificados" son una categoría de medicamentos de calidad inferior que están mal etiquetados deliberada y fraudulenta con fines de lucro. Las falsificaciones pueden contener sólo trazas de ingredientes activos o ningún ingrediente activo en absoluto (OMS, 2010e).

Medicamentos antipalúdicos de calidad inferior son frecuentes en muchos países donde la malaria es endémica. En un estudio realizado en Senegal en 2008, por ejemplo, el 44% de las 62 muestras de drogas de los sectores público, privado e informal, no cumplen con los requisitos de una prueba de control de calidad total (United States Pharmacopeia Programa de Información y Calidad de los Medicamentos, 2010). Los medicamentos falsificados son un problema importante en muchos países endémicos. En un estudio realizado entre 1999 y 2006 en el sudeste de Asia, el 50% de las 391 muestras de medicamentos marcados como artesunato resultaron ser falsos después de un examen cuidadoso de los envases y las pruebas de calidad de los medicamentos (Newton et al., 2008). Química moderna, técnicas mineralógicas y biológicas y análisis de envasado pueden ayudar a los inspectores a fin de determinar el origen de las drogas, y los esfuerzos concertados y coordinados pueden lograr resultados notables en la eliminación de medicamentos de mala calidad en el mercado (véase el anexo 1 para una descripción de una iniciativa exitosa en Camboya para quitar medicamentos de baja calidad).

#### **SOLUCIONES POSIBLES**

Se proponen cuatro iniciativas para reducir la producción y el uso de medicamentos de mala calidad.

**1. Encuesta de la calidad de los medicamentos para guiar las recomendaciones y normas de política.** En los países donde no se conoce la prevalencia de medicamentos falsificados y de calidad, los países deben considerar iniciar la detección de drogas dirigidos a los sitios representativos. Para complementar estas encuestas, los países deben establecer campañas educativas para informar a los proveedores y comerciantes acerca de las políticas reguladoras y deben recoger muestras aleatorias de los minoristas de drogas. Para apoyar la detección de drogas, se necesitan nuevas herramientas para ayudar a las agencias de aplicación, los minoristas y los consumidores a identificar los medicamentos de mala calidad, la falsificación y no registradas (Phanouvong y Blum, 2004). También

se necesita investigación para el desarrollo, las herramientas sensibles simples y los métodos analíticos para su uso rápido en el campo.

**2. Tome acción reguladora inmediata para detener la fabricación y venta al por mayor de medicamentos falsificados.** Para poner fin a la fabricación, importación y distribución de medicamentos antipalúdicos falsificados, su origen debe ser conocido. Si el origen es desconocido, se deben hacer esfuerzos para rastrear los medicamentos falsificados de regreso a su lugar de producción, empezando por el punto de venta donde lo adquirió. La presión debe ser colocado en los países con instalaciones de fabricación de drogas ilegales para detener la producción y regular mejor la exportación y distribución. Para que estos esfuerzos sean efectivos, debe haber una estrecha coordinación entre los profesionales de la salud, distribuidores, autoridades de salud, las autoridades reguladoras de medicamentos, la policía y la Interpol, y los departamentos de aduanas. La OMS Medicamentos Internacional contra la Falsificación Taskforce<sup>15</sup> podrían trabajar con Interpol y otros para compartir datos sobre las fuentes de medicamentos de mala calidad en varios países con el fin de cerrar la fabricación ilegal facilities.<sup>16</sup>

**3. Proporcionar incentivos y herramientas para ayudar a las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica, proveedores y minoristas para identificar y eliminar los medicamentos de calidad inferior en el mercado.** Sobre la base de los resultados de las encuestas para identificar medicamentos de calidad inferior, los países deberán establecer un control regular de la calidad de los medicamentos, tanto en el sector formal y el mercado informal y establecer mecanismos de aplicación para que los inspectores de drogas para confiscar y destruir los medicamentos que se encuentren de baja calidad. La capacidad de las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica para tratar con medicamentos de calidad inferior debe mejorarse con urgencia. Los mecanismos innovadores deben ser encontrados y evaluados para ayudar a los proveedores y minoristas en la verificación de la calidad y autenticidad de los TCA antes de comprarlos, incluyendo el trabajo con los fabricantes para incorporar números de registro, códigos de barras o las señales de colores que no son visibles a simple vista en los envases; una forma fácil, prueba rápida de la autenticidad de un producto, y los proveedores de enseñanza y los minoristas para detectar medicamentos de calidad inferior. Para ayudar a los pacientes adquirir TCA de calidad garantizada, los países podrían considerar que acredite minoristas aprobados "o el uso de mensajes de texto (servicio de mensajes cortos o SMS) para validar la autenticidad y calidad de un drug.<sup>17</sup>

**4. Educar a los pacientes sobre la importancia de la utilización de medicamentos de calidad garantizada.** Porque los consumidores pueden tener dificultades para distinguir entre los actos de calidad garantizada y medicamentos falsificados o de calidad inferior sofisticado, campañas de educación deben centrarse en alertar a los pacientes a fuentes confiables de medicamentos en el sector privado y alentarlos a buscar tratamiento en la salud acreditado facilities.<sup>18</sup> En su caso , las campañas deberían alentar a los pacientes a buscar atención en el sector público, y si esto no es posible, los pacientes deben ser alentados a utilizar los vendedores certificados de medicamentos antipalúdicos para minimizar el riesgo de comprar un medicamento de mala calidad.

---

**15** Productos Médicos anti-falsificación Grupo de Trabajo Internacional fue creada en 2006 por la OMS para sensibilizar y fomentar medidas contra la falsificación de medicamentos. Su objetivo es la construcción de redes coordinadas en y entre los países para poner fin a la producción, comercialización y venta de medicamentos falsificados y proteger a la gente de comprar y de tomarlos.

**16** De acuerdo con las entrevistas realizadas por The Boston Consulting Group, entre mayo y julio de 2010 y los términos de referencia de los Productos Médicos anti-falsificación Grupo de Trabajo Internacional.

**17** De acuerdo con las entrevistas realizadas por The Boston Consulting Group, entre mayo y julio de 2010.

**18** De acuerdo con las entrevistas realizadas por The Boston Consulting Group, entre mayo y julio de 2010.

## **7. INVERTIR EN LA INVESTIGACIÓN SOBRE LA RESISTENCIA A LA ARTEMISININA**

Como se sabe tan poco sobre el desarrollo y la propagación de la resistencia a la artemisinina, la comunidad científica tiene un papel fundamental que desempeñar en la comprensión y contención de la amenaza. Muchas de las prioridades ya definidas para la investigación en el control y eliminación del paludismo será relevante, pero no será suficiente y se requieren iniciativas adicionales en las cinco áreas enumeradas en la Tabla 4. Algunas de las necesidades de investigación en cada una de estas categorías se describen en la siguiente sección, que no es, sin embargo, pretende ser un programa de investigación integral.

**TABLE 4.** Categories of research required on artemisinin resistance

<b>CATEGORY</b>	<b>GPARC PRIORITY</b>
Laboratory research	To allow faster detection of resistance
Research and development	To ensure the availability of new drugs to replace those that become ineffective because of resistance
Applied and field research	To determine whether new tools or existing tools applied or combined in novel ways can be used to contain or prevent artemisinin resistance
Operational research	To improve the effectiveness in the field of current and new tools, interventions and programmes for combating artemisinin resistance
Mathematical modelling	To predict the potential spread and effects of artemisinin resistance and the effects of interventions to contain or prevent it

### **7.1 LA INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO**

Actualmente no existe control de la malaria o marcador molecular específico en ensayo in vitro para identificar resistencia a la artemisinina, y y otros se basan en los estudios de eficacia terapéutica, que son mucho tiempo y es costosa, para detectar y confirmar la resistencia. Como la detección de marcadores moleculares se podría hacer más fácilmente en más ajustes que en pruebas in vitro, la identificación de un marcador molecular es una alta prioridad. La disponibilidad de tal marcador mejoraría drásticamente la velocidad y la precisión de la detección de la resistencia a la artemisinina, al permitir la detección más eficiente a nivel de población. Las pruebas para detectar marcadores moleculares es logísticamente factible, ya que las muestras son fáciles de obtener, transportar y almacenar, y los programas nacionales de control de la malaria, en conjunto con las instituciones de investigación, podrían utilizar estas pruebas de forma rutinaria en una población grande. Si la selección inicial mostró evidencia de resistencia a la artemisinina, los programas se pueden realizar estudios de eficacia terapéutica para confirmarlo.

La investigación de laboratorio sobre el mecanismo de resistencia a la artemisinina es otra prioridad. Aunque varios grupos están estudiando este tema, por qué y cómo se desarrolla la resistencia y qué factores hacen que se extendió siendo en

gran parte desconocido. La comprensión de la base molecular de la resistencia a la artemisinina y los genotipos y fenotipos asociados proporcionará información sobre el mecanismo y puede ayudar a predecir la propagación de parásitos resistentes. También podría indicar si la resistencia se afecta a todos los derivados de la artemisinina o de drogas es-específica. La investigación para identificar otros factores que afectan a resistencia a la artemisinina, tales como intensidad de la transmisión y los patrones de consumo de drogas, también podría ayudar a identificar las áreas en las que la resistencia a la artemisinina podría surgir o propagarse.

Para responder a estas preguntas de investigación, se necesitan nuevos enfoques para la colaboración y el intercambio de datos. Las iniciativas que ya están en marcha para mejorar la colaboración en la investigación de laboratorio. Por ejemplo, la Red de Resistencia contra la malaria en el Mundo Entero ha puesto en marcha la Plataforma de marcadores de resistencia a la artemisinina, un esfuerzo de colaboración para identificar loci genéticos vinculados al retraso en el tiempo de eliminación del parásito y validar marcadores candidatos de resistencia que emerge de estos y otros estudios (<http://www.wwarn.org>). Otro ejemplo es la Iniciativa de Enfermedades Infecciosas del Instituto Broad, que reúne a científicos de la genómica que estudian los mecanismos detrás de la malaria, que aplican este conocimiento para su prevención y tratamiento (<http://www.broadinstitute.org/ciencia/programs/enfermedadesinfecciosas-initiative/infectious-disease-initiative>

## **7.2 INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**

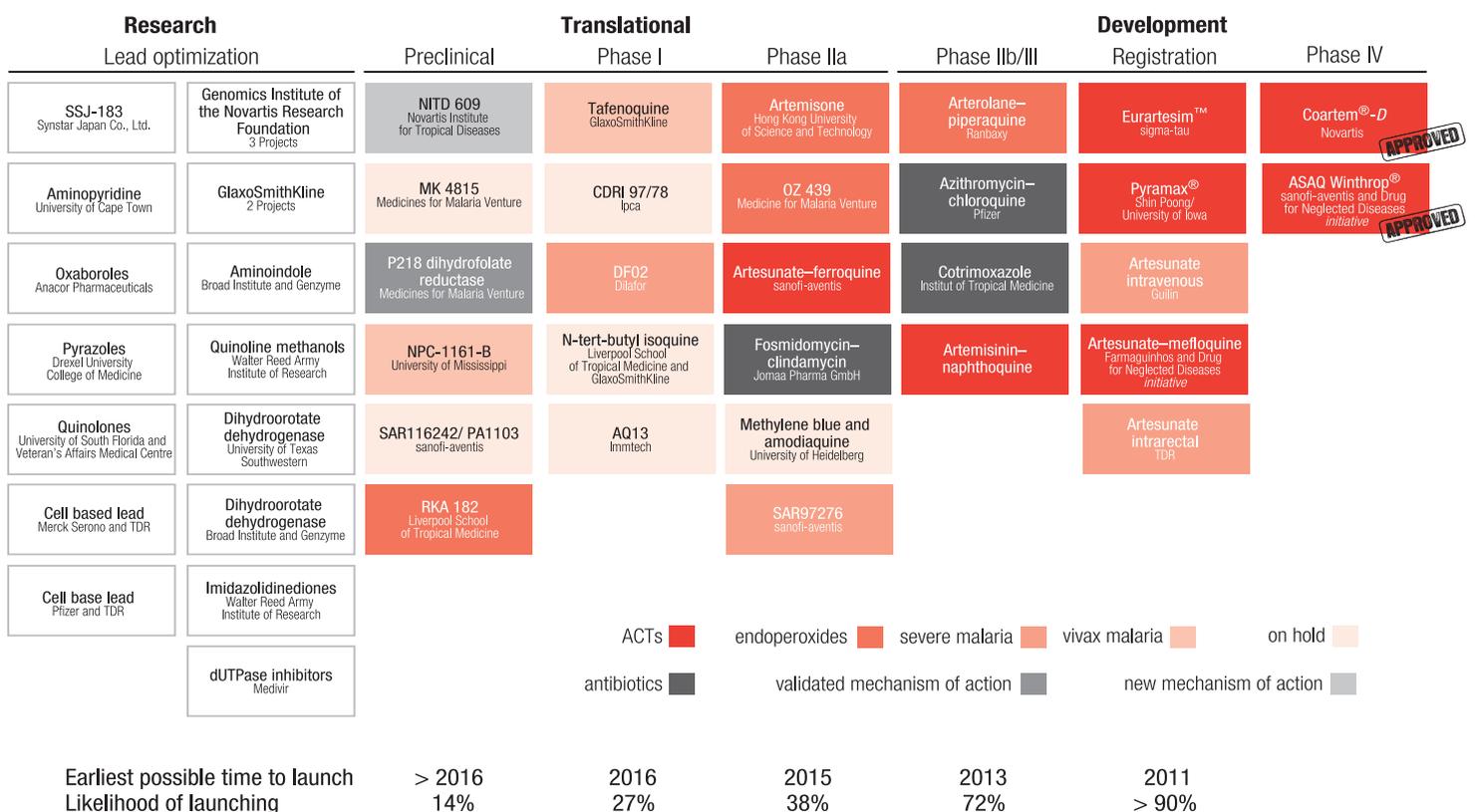
Investigación y desarrollo de la resistencia a la artemisinina deben centrarse en primer lugar en la búsqueda de nuevos medicamentos contra la malaria, no basados en la artemisinina. Bloqueo de la transmisión de los medicamentos antipalúdicos y los nuevos diagnósticos también se necesitan nuevas.

### **NUEVO MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS**

La aparición y el potencial de propagación de la resistencia a la artemisinina significa que la artemisinina, y en consecuencia los actos, podrían perderse como un tratamiento eficaz para la malaria por *P. falciparum*. En la actualidad, hay otros medicamentos antipalúdicos están disponibles que ofrecen el mismo nivel de eficacia y tolerabilidad como TCA, y hay pocos candidatos prometedores en la tubería. El fármaco ideal sería una combinación co-formulado, adecuada para la administración en masa y administrado en un solo encuentro, que ofrece cura radical de malaria causada por todas las etapas del ciclo de vida de las cinco especies de malaria humanos. Esta "cura radical sola exposición y profilaxis" droga eventualmente permitir la eliminación y la erradicación de la malaria (el Grupo Consultivo malERA sobre Drogas, 2011). En ausencia de tal droga, la inversión en investigación y desarrollo de otras alternativas, seguras y eficaces, no artemisinina es crítica.

En la actualidad, menos de 30 medicamentos antipalúdicos están en desarrollo desde la fase preclínica a la fase IV, y un adicional de 15 fármacos candidatos están en las primeras etapas de la investigación (Figura 7). Gran parte del desarrollo es coordinado por la Medicines for Malaria Venture. Sólo un número limitado de los fármacos en desarrollo son posibles alternativas a las terapias basadas en la artemisinina. Seis candidatos son endoperóxidos artemisininas o sintéticos, incluyendo arterolane / OZ 277 (fase IIb / III) y OZ 439 (fase IIa). No se sabe si artemisininas sintéticos serán eficaces contra los parásitos resistentes a la artemisinina. Si endoperóxidos llegar a ser ineficaz, combinaciones de antibióticos son los próximos candidatos más prometedores. La clindamicina-fosmidomycin está en fase II, y otra combinación de antibiótico, la azitromicina, la cloroquina, se está desarrollando para el tratamiento preventivo intermitente de las mujeres embarazadas y no específicamente para hacer frente a la resistencia a la artemisinina. Aparte de endoperóxidos y antibióticos, sólo hay dos otros candidatos en la tubería, y la primera de cualquiera de ellos podría estar disponible es 2016. El candidato más prometedor en este grupo se NITD 609. Si su seguridad y tolerabilidad son aceptables, sería el primer no-artemisinina no peróxido a estudiar para la prueba de concepto (<http://www.mmv.org>).

**FIGURE 7.** Current research and development pipeline of antimalarial medicines



TDR, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, WHO.  
Source: portfolio, for time to and likelihood of launch, Medicines for Malaria Ventures as of November 2010.

## **NUEVAS FORMULACIONES QUE BLOQUEAN LA TRANSMISIÓN**

En la actualidad, la primaquina es el único medicamento que bloquea la transmisión disponible y tafenoquina es el único candidato en la tubería. La primaquina causa hemólisis variable en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa personas con deficiencia y por lo tanto no se recomienda para las personas con deficiencia severa de esta enzima. La mayoría de los pacientes, sin embargo, no son conscientes de su estado de deficiencia. Por lo tanto, aunque la OMS recomienda el uso de primaquina contra *P. falciparum* malaria, sobre todo en entornos de baja transmisión y en el contexto de los programas de pre-eliminación o la eliminación, el uso más extendido para prevenir la transmisión es limitada. Además, la primaquina está contraindicada para las mujeres embarazadas y los bebés en los primeros meses de vida (OMS, 2010a). Como tafenoquina está en la misma clase química que la primaquina, se aplican limitaciones similares cuando fueron finalmente autorizado y recomendado para su uso.

La investigación sobre la transmisión de bloqueo de las drogas debe centrarse en la identificación de los medicamentos que están en una clase diferente de primaquina y tafenoquina. Como es poco probable que esté disponible en un futuro próximo nuevos medicamentos, la investigación también debe abordar la manera de hacer la primaquina más usable. Los métodos más precisos para las pruebas de deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, es decir, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato de prueba de la mancha de fluorescencia, ensayos de citoquímicas y análisis de secuencia de ácido desoxirribonucleico, tiene aplicabilidad limitada para el cribado de campo de masa. Se necesita un campo listo bajo costo RDT muy sensible, por deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa para permitir un uso seguro de la primaquina y, si estuviera disponible, tafenoquina. Ensayos enzimáticos modificados en manchas de sangre seca en papel de filtro son prometedores para la investigación en el field.<sup>19</sup> investigación también es necesaria para determinar un régimen de dosificación potencialmente más adecuado y establecer la prevalencia de la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en las personas en las diferentes regiones.

## **MÁS EFICACES MÉTODOS DE LUCHA ANTIVECTORIAL**

Control de la investigación y el desarrollo Vector deben seguir centrándose en las herramientas para el control de vectores diferentes, incluyendo mordedores día y al aire libre, y los nuevos insecticidas y pesticidas, en previsión del desarrollo de resistencia a los insecticidas. Investigación para apoyar el desarrollo de nuevos métodos de lucha antivectorial debe incluir la investigación entomológica de los métodos adecuados para las poblaciones migrantes y para controlar la transmisión fuera del hogar. También se necesita investigación en la mejora de la protección personal (por ejemplo, la ropa tratada, repelentes tropicales). La investigación sobre nuevos insecticidas y pesticidas debe incluir nuevos enfoques para reducir al mínimo el riesgo de resistencia y nuevas categorías de pesticidas que son eficaces y no tóxicos para los humanos.

## **NUEVAS HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO PARA DETECCIÓN DE MASAS**

Cribado poblacional para detectar la parasitemia en personas tanto sintomáticas y asintomáticas podría ser importante en la contención de la resistencia a la artemisinina. Cribado poblacional requiere una prueba muy sensible y de alto

rendimiento, rápida, terreno listo, mínimamente invasivo de diagnóstico. Las pruebas actualmente disponibles no cumplen con estos requisitos. PDR son el terreno listo y rápido, pero no son lo suficientemente sensible como para detectar bajos niveles de parasitemia y con frecuencia se pierden los portadores asintomáticos. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es altamente sensible, y su sensibilidad aumenta a medida que aumenta el volumen de sangre, pero este tipo de prueba se debe realizar en laboratorios equipados adecuadamente. PCR resultados no están disponibles de inmediato y la logística de la gestión de resultados de las pruebas pueden ser difíciles. Microscopía es generalmente menos sensible que la PCR, y que a menudo no es factible para llevar a cabo lecturas de diapositivas de masas en el campo (OMS, 2010a).

Se están desarrollando varias soluciones de diagnóstico prometedoras, incluyendo PCR, la amplificación isotérmica mediada por bucle, la secuencia de ácidos nucleicos y la amplificación de base PDR más sensibles. Para permitir la detección de masas, los investigadores deben seguir para que estos diagnósticos para el mercado e investigar las técnicas alternativas.

---

**19** De acuerdo con las entrevistas realizadas por The Boston Consulting Group, entre mayo y julio de 2010.

---

## **7.3 INVESTIGACIÓN APLICADA Y DE CAMPO**

Se necesita Aplicada y campo de la investigación para determinar si las intervenciones existentes pueden utilizarse en nuevas maneras de contener o prevenir la resistencia a la artemisinina. Como prioridades a corto plazo, la eficacia de las herramientas epidemiológicas o transmisión de reducción para abordar resistencia a la artemisinina se debe evaluar, con un enfoque sobre el cribado poblacional y el tratamiento, la detección y el tratamiento centrado, la detección activa de casos y la administración masiva de medicamentos. Otras prioridades de investigación aplicada es probable que surjan, por ejemplo, el uso de la vigilancia para reducir la transmisión requiere investigación aplicada adicional. También se necesita más investigación para determinar si varias terapias de primera línea podrían ser eficaces para retrasar la resistencia. En este enfoque, la política de drogas de un país permite la presencia de varios tratamientos contra la malaria, tanto en el sector público y el privado, y los pacientes y los proveedores de elegir la terapia que desea utilizar. Modelación matemática sugiere que la disponibilidad de múltiples terapias de primera línea podría retrasar la aparición de cepas resistentes con mayor eficacia que una sola línea o rotados terapias (Boni, Smith & Laxminarayan, 2008), pero se requiere experiencia en el terreno para validar esta hipótesis. El enfoque podría ser difícil de introducir en algunos países, ya que se requiere entrenamiento adicional y la logística y la cadena de suministro sería más complejo. Antes de esta política puede ser recomendado, también serían necesarios estudios de coste-efectividad.

### **EPIDEMIOLOGÍA Y HERRAMIENTAS DE REDUCCIÓN DE TRANSMISIÓN**

Busqueda masiva y tratamiento, la detección y el tratamiento centrado y administración masiva de medicamentos están siendo considerados para su uso en programas de pre-eliminación y eliminación para el análisis de micro-epidemiológica y la reducción de la transmisión. Como se mencionó anteriormente, también pueden ser útiles para contener la resistencia a la artemisinina. El uso de estos métodos es controvertido y requiere una cuidadosa consideración. Cada

método está diseñado para reducir drásticamente el volumen parásito y de ese modo reducir el grupo potencial de parásitos resistentes.

En la detección y el tratamiento en masa, todas las personas dentro de un área geográfica amplia son seleccionados, independientemente de si tienen síntomas de la malaria. Aquellos para quienes la prueba es positiva se les da tratamiento completo malaria. Este es un enfoque exhaustivo, pero puede consumir muchos recursos y logísticamente difícil. Se está aplicando el enfoque de la detección y el tratamiento centrado en los pueblos de alta transmisión en algunas zonas del oeste de Camboya en el programa ARCE. Al igual que la detección y el tratamiento en masa, este enfoque implica proyectará todas las personas dentro de un área geográfica definida, pero la zona es menor, por lo que es menos intensivo en recursos y más factible logísticamente. Como la detección y el tratamiento centrado es un enfoque más específico y no se entrega sincrónica, sin embargo, es poco probable que resulte en la eliminación de todos los parásitos resistentes y es en cambio más de una herramienta epidemiológica. Tanto la masa y controles selectivos y el tratamiento por lo general se basan en la PCR para la detección, por lo que hay un retraso potencial de 3 días o más entre la detección y el tratamiento, por lo que es difícil de seguir y tratar a los pacientes con resultados positivos, especialmente para las poblaciones migratorias, transitorias o indocumentados.

El objetivo de la administración masiva de medicamentos es eliminar los parásitos *P. falciparum* de toda una población<sup>20</sup> por el tratamiento de todas las personas dentro de un área geográfica. Este enfoque es más fácil que la masa o controles selectivos y el tratamiento porque no cribar está implicado, y por lo tanto los pacientes con un resultado positivo no tiene que ser re-identificado entre la detección y el tratamiento. Numerosos riesgos son, sin embargo, asociados con la administración masiva de medicamentos. Puede ser costoso, dependiendo del fármaco utilizado (s). Como el tratamiento se proporciona de forma indiscriminada, la incidencia de efectos secundarios adversos puede aumentar, lo que es un problema especial para las personas en las primeras etapas del embarazo o que tienen otras contraindicaciones. El uso indiscriminado de los TCA también puede aumentar las posibilidades de la aparición de la resistencia a la artemisinina. Como la administración masiva de medicamentos

---

<sup>20</sup> de detección activa de casos es una herramienta más en las fases de eliminación previa a la eliminación o, diseñado para reducir la parasitemia y la transmisión de forma espectacular. Esto se discute en la sección 7.4, que se recomienda para su uso en pre-eliminación y eliminación.

no implica la selección, no se recoge información sobre la prevalencia de la infección, y los programas nacionales de control de la malaria y sus socios no puede determinar las acciones de seguimiento a las áreas con mayor carga de malaria restante.

En septiembre de 2010, el Programa Mundial contra la Malaria OMS convocó a un grupo de expertos encargado de evaluar las pruebas disponibles para el uso de la administración masiva de medicamentos en la frontera entre Camboya y Tailandia. Los expertos apoyaron el concepto de la administración masiva de medicamentos como un elemento potencial de una estrategia integrada para contener y eliminar la resistencia a la artemisinina, pero se identificaron una serie de problemas operativos que deben ser abordados antes de que este enfoque puede ser perseguido en términos generales. Por tanto, el grupo recomendó que un estudio piloto de este enfoque en el oeste de Camboya y el este de Tailandia se llevó a cabo

a finales de 2011. Lecciones del estudio piloto serán la base de una decisión sobre si se debe recomendar el uso de la administración masiva de medicamentos de manera más amplia en áreas de contención I nivel.

La evidencia limitada está disponible en la eficacia o el efecto a largo plazo de la detección y el tratamiento y la administración masiva de medicamentos para reducir la parasitemia y la transmisión de masa y centrado. Por ejemplo, los beneficios a largo plazo de la administración masiva de medicamentos están fuertemente debatidos, algunos expertos sugieren que es probable que tenga ningún efecto a largo plazo sobre la carga de la malaria, mientras que otros consideran que los parásitos resistentes a la artemisinina serían eliminados, incluso si la malaria sólo se elimina temporal: si vuelve la malaria, los parásitos resistentes pueden not.<sup>21</sup> Más evidencia sobre los efectos a largo plazo de las herramientas de transmisión de reducción ayudarían formulación de políticas y orientar la toma de decisiones para determinar qué método es aconsejable. Se necesita investigación aplicada y de campo para:

- evaluar la eficacia relativa de cada método en la reducción de la parasitemia y la transmisión, tanto a corto como a largo plazo en los estudios piloto cuidadosamente diseñados para el aprendizaje y el potencial de aumento de escala;
- entender cómo la intensidad de transmisión de línea de base, la densidad de población, la capacidad de los servicios de salud y otros factores influyen en la eficacia;
- determinar cuál es el método más eficaz en la reducción de la reserva de parásitos resistentes, tanto a corto como a largo plazo, y
- entender las implicaciones a largo plazo de estas intervenciones sobre la aparición y propagación de parásitos resistentes.

Al llevar a cabo estos estudios, los investigadores también deben tener en cuenta que los medicamentos deben utilizarse y dónde, los posibles efectos adversos o interacciones fármaco-fármaco, la forma de mitigar los riesgos para las mujeres embarazadas y sus fetos y la forma de tratar a las personas con condiciones tales como la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

#### **7.4 LA INVESTIGACIÓN OPERATIVA**

Diversas herramientas y programas que ya se están utilizando para contener y prevenir la resistencia a la artemisinina. La investigación de operaciones debe centrarse en la mejora de la eficacia de estas herramientas y programas y en el desarrollo de enfoques escalables, por lo que las herramientas más exitosas se pueden utilizar en las poblaciones más grandes y nuevas ubicaciones.

Modelos a escala para llegar a poblaciones móviles y migrantes La prioridad más alta de la investigación operativa es diseñar modelos escalables para llegar a las poblaciones móviles y migrantes con intervenciones de la malaria. El movimiento y la migración de las poblaciones infectadas con

---

<sup>21</sup> De acuerdo con las entrevistas realizadas por The Boston Consulting Group, entre mayo y julio de 2010.

---

parásitos resistentes a la artemisinina pueden impulsar la propagación de parásitos resistentes a los focos existentes en otras áreas. Esta es una

preocupación particular en la subregión del Gran Mekong, donde grandes poblaciones móviles y migrantes con frecuencia se mueven dentro de los países y a través de las fronteras. Investigación operativa Limited se ha llevado a cabo para determinar la forma de llegar a estas poblaciones, y no hay ninguna guía para el desarrollo del programa.

La investigación operativa debe llevarse a cabo con los programas de diseño y de pruebas para abordar las numerosas cuestiones asociadas a llegar a las poblaciones móviles y migrantes. Por ejemplo, ¿qué modelos son los más eficaces para proporcionar las intervenciones de estas poblaciones? ¿Cómo pueden las poblaciones móviles y migrantes enumerar y sus redes sociales asignar a permitir una focalización eficaz? ¿Cómo puede el sector minorista privado mejorar el acceso a las poblaciones difíciles de alcanzar? ¿Podrían los programas se ampliarán ya qué costo? ¿En qué medida pueden las mejores prácticas en un entorno aplicarse a otro? Se necesitan ¿Qué tipo de colaboración transfronteriza para aumentar la cobertura y la disminución de la carga de la malaria? Los investigadores también deberían estudiar formas de aumentar la eficacia, tales como el enfoque de la "aldea malaria trabajador» utilizado en Camboya. La identificación de los mejores métodos para la vigilancia, la capacitación, la supervisión, retener y motivar a los proveedores comunitarios sería ayudar a los programas nacionales de control de la malaria para llegar a poblaciones móviles y migrantes.

### **INVESTIGACIÓN DEL COMPORTAMIENTO Y SOCIAL**

La investigación conductual y social debe estudiar los patrones de comportamiento que hacen que algunos grupos más vulnerables a la mala salud. Este tipo de investigación podría explicar por qué el uso de las monoterapias de artemisinina orales persiste y la mejor forma de intervenir para aumentar la demanda de los TCA y el cumplimiento de los regímenes de dosificación. Los resultados de esta investigación podrían ser utilizados para mejorar el diseño de la información, la educación, la comunicación y las intervenciones de cambio de comportamiento para hacer frente a estos desafíos.

### **OTRAS PRIORIDADES**

La investigación operativa debería también abordar otros aspectos de la contención y la prevención de la resistencia a la artemisinina, tales como el seguimiento de presuntos fracasos del tratamiento. Un aumento significativo en el número de presuntos fracasos del tratamiento de ACT puede indicar la presencia de resistencia a la artemisinina o a la droga pareja. Esta información es con frecuencia un seguimiento y rara vez se denuncia. Los centros de salud deben registrar presuntos fracasos de tratamiento continua y tener un sistema para informar de sus conclusiones al programa nacional de control de la malaria, para su uso por los responsables políticos. Esto puede ser difícil en muchas zonas endémicas, ya que los pacientes no pueden devolver a un centro de salud en el que recibieron un tratamiento ineficaz, e incluso si un paciente hace volver a la misma instalación, puede ser difícil distinguir la vieja infección de una nueva one.<sup>22</sup> investigación operativa puede indicar el mejor método para identificar y comunicar las presuntas fallas del tratamiento.

Otra área en la que la investigación operativa podría ser útil es la detección de casos activos. Detección activa de casos implica deliberadamente el seguimiento de

los casos positivos para encontrar nuevos casos. Por lo tanto, después de que se encontró que un paciente tiene la malaria, un equipo de pantallas cada uno dentro de un rango especificado, por ejemplo de 2 kilómetros, de la residencia del paciente, y todos los casos positivos se tratan a continuación. Este tipo de seguimiento puede ser difícil en áreas remotas y para las poblaciones móviles y migrantes, pero puede ser útil para identificar los focos de transmisión. Se recomienda la detección activa de casos y se utiliza hoy en día en muchos entornos de pre-eliminación y eliminación. Los investigadores deben evaluar qué enfoques han sido más eficaces y compilar las mejores prácticas para la replicación en otros lugares.

---

**22** De acuerdo con las entrevistas realizadas por The Boston Consulting Group, entre mayo y julio de 2010.

---

## **7.5 MODELOS MATEMÁTICOS**

Como se conoce poco sobre el mecanismo de resistencia a la artemisinina, es difícil predecir cómo y cuándo se extenderá e identificar qué estrategias e intervenciones serán más eficaces para contener o prevenirla. Tampoco hay una comprensión clara de los efectos de la resistencia a la artemisinina en la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el paludismo. En tal situación, el modelado puede orientar la planificación de contención resistencia a la artemisinina, aunque los resultados se deben interpretar con cuidado en vista de las incertidumbres. Varios modelos han sido creados para orientar las políticas y programas (Maude et al, 2009.; Chitnis et al, 2010) malaria.

Los nuevos modelos pueden ser diseñados para estimar la velocidad y el alcance de la propagación de la resistencia a la artemisinina en diferentes condiciones, incluyendo diferentes intensidades de transmisión; para comparar la eficacia, la duración y el coste de las estrategias de eliminación y contención, especialmente cuando los estudios de campo no son posibles; para evaluar la eficacia y predecir la eficacia de diversas intervenciones en la reducción de la parasitemia y de la transmisión, y para identificar las diferencias regionales que podrían influir en la elección de contención o prevención de las intervenciones. Modelos para estimar el número de vidas salvadas deben ampliarse para incluir el tratamiento como una variable. Estos modelos podrían ser utilizados para comprender cómo una disminución en la eficacia de los TCA podría afectar el número de muertes relacionadas con la malaria.

Mientras que los modelos pueden ser útiles, tienen limitaciones. Los resultados obtenidos con los modelos matemáticos se deben interpretar en el contexto de otras pruebas y las consideraciones políticas más amplias. La experiencia de campo debe ser alimentado de nuevo regularmente en los modelos, de modo que puedan ser refinados para dar predicciones más exactas. Si bien el modelado es una prioridad inferior a la investigación sobre la resistencia a la artemisinina, el trabajo en los modelos de resistencia relacionados con artemisinina debe continuar. Una vez que los mecanismos de resistencia se entienden, el modelado puede llegar a ser más importante.

## **8. MOTIVAR A LA ACCIÓN Y MOVILIZAR RECURSOS**

La implementación exitosa del GPARC depende de motivar a muchos grupos de interés a nivel mundial, regional y nacional para apoyar o llevar a cabo la artemisinina recomendados actividades relacionadas con la resistencia. Se

requerirá financiación adicional específica para la resistencia a la artemisinina. Motivar a las personas, organizaciones y gobiernos para apoyar la contención de la resistencia a la artemisinina y la prevención requerirá un esfuerzo concertado por los líderes de la comunidad de la malaria.

## **8.1 STAKEHOLDER MOTIVACIÓN**

Iniciativas de control y eliminación de la malaria se han acelerado en los últimos años, principalmente debido a la ayuda de una comunidad malaria resistente. Debido a la estrecha relación entre la gestión de la resistencia a la artemisinina y control de la malaria y el alcance del esfuerzo requerido, la implementación exitosa de la GPARC depende de la motivación de la comunidad malaria para apoyar o llevar a cabo las actividades recomendadas. La complejidad de la respuesta a la resistencia a la artemisinina también requerirá un enfoque de colaboración y multisectorial, con actores de la salud y otros sectores, como la educación, la defensa, las costumbres y el desarrollo económico.

Como coordinador de GPARC aplicación, la OMS Programa Mundial sobre Paludismo promoverá el apoyo del GPARC. Cuando se le solicite, el Programa Mundial contra la Malaria OMS puede ayudar a las partes interesadas para identificar y establecer prioridades para la prestación de apoyo. Aplicación coordinada del GPARC será la responsabilidad compartida de los países con malaria endémica, el Programa Mundial contra la Malaria OMS y otros socios de RBM, incluyendo: otras organizaciones multilaterales, organismos de financiación, los donantes bilaterales y organizaciones no gubernamentales. Para la promoción y la aplicación de la GPARC, los interesados se pueden clasificar en las distintas circunscripciones se describen a continuación, con diferentes intereses, conocimientos y modos de operación. Las prioridades específicas para cada una de las circunscripciones se describen a continuación se resumen en el capítulo 9.

**La malaria es endémica en países:** en particular, los programas nacionales de control de la malaria y los ministerios de salud. Para ser eficaces, deben adoptar un enfoque multisectorial de la participación de todos los organismos y departamentos gubernamentales pertinentes. Grupos relevantes diferirán según el país, pero podrían incluir los ministerios de finanzas, desarrollo económico, el comercio y el comercio, las aduanas y la importación y exportación, transporte y migración, y la policía y el ejército. Por ejemplo, las fuerzas militares y de seguridad deben facilitar el control de las fronteras en zonas sensibles, del mismo modo, los ministerios de finanzas deben apoyar la financiación del gobierno para la GPARC;

**Las organizaciones multilaterales:** Las organizaciones internacionales formadas a partir de la colaboración entre tres o más países para abordar los problemas económicos y humanitarios globales;

**Los organismos de financiación y los donantes bilaterales:** son los gobiernos o agencias gubernamentales, fundaciones privadas o de la familia y otros donantes, incluidas las empresas con fines de lucro y particulares; Investigación y la academia: las organizaciones que realizan laboratorio, operativos y de investigación y desarrollo relacionados con las drogas, incluidas las universidades y centros de investigación, asociaciones de desarrollo de productos y las asociaciones público-privadas, la investigación y el desarrollo de

unidades de las empresas farmacéuticas y otras organizaciones basadas en la investigación;

**Las organizaciones no gubernamentales:** por lo general sin fines de lucro, incluidas las dos grandes organizaciones multinacionales y organizaciones de base comunitaria;

**Fabricantes y distribuidores de medicamentos y equipos de malaria:** las compañías farmacéuticas y la industria de producción, comercialización y distribución de los medicamentos antimaláricos, diagnóstico y equipos de control vectorial, incluyendo mosquiteros tratados con insecticida.

El desarrollo y la puesta en marcha del GPARC pone de relieve la importancia de la contención de la resistencia a la artemisinina y la prevención en la agenda de cada uno de estos grupos. Se requerirá significativos, esfuerzo continuo, sin embargo, para asegurar el compromiso político al más alto nivel en los gobiernos y las organizaciones, para facilitar la colaboración intersectorial y hacer un compromiso de alto nivel de la resistencia a la artemisinina de contención y prevención de una actividad del día a día de cada grupo. Los esfuerzos realizados por el Programa Mundial sobre Paludismo de la OMS y la alianza RBM más amplio para motivar a los interesados contarán con el apoyo de:

- un repositorio central de información GPARC relacionados;
- un conjunto convincente de mensajes personalizados para cada grupo;
- comunicación regular y la difusión de información sobre los avances y necesidades;
- identificación de oportunidades para la introducción de cambios y mensajes en la GPARC en grandes reuniones organizadas por las partes interesadas;
- un plan claro de compromiso con los países endémicos, especialmente aquellos en los que se sospecha resistencia o que están cerca de las zonas con resistencia a la artemisinina, y
- una red de funcionarios de alto nivel para difundir mensajes de manera formal e informal.
- 

## **8.2 MOVILIZACIÓN DE RECURSOS: NECESIDADES DE FINANCIACIÓN PARA LA ESTIMACIÓN DE CONTENCIÓN DE LA RESISTENCIA ARTEMISININA**

La contención de la resistencia a la artemisinina en la subregión del Gran Mekong y la prevención de la aparición o propagación a otras regiones es una prioridad para la financiación en el corto plazo. Dada la importante superposición entre el control de la malaria y la contención de la resistencia a la artemisinina, un programa de control de la malaria totalmente financiado e implementado resolvería muchas de las necesidades de gestión de resistencia a la artemisinina. Mantener y, cuando sea posible, incrementar el financiamiento para la malaria en general debe ser una prioridad en la aplicación del GPARC.

Recursos adicionales serán necesarios específicamente para la artemisinina para contener la resistencia y la prevención. Las necesidades de financiación estimadas, por actividad, se describen a continuación y se muestran en la Tabla 5. Como experiencia en la artemisinina para contener la resistencia y la prevención es limitado, será necesario un análisis más detallado con el fin de verificar las

estimaciones y para estimar el costo de la ejecución de los programas en cada contexto.

**Áreas de Nivel I y II:** La prioridad de financiación más importante para contener la resistencia a la artemisinina y la prevención es la ejecución de programas en las áreas de nivel I y II. En el programa ARCE en los programas de prevención de Tailandia y Camboya, la contención y el costo EE.UU. \$ 10-20 en el Nivel I y EE.UU. \$ 8.10 en las zonas de nivel II al año por persona en situación de riesgo. El coste exacto de otros programas de contención variará según el área, dependiendo de la intensidad del esfuerzo requerido y la capacidad y la infraestructura existente.

**Áreas de Nivel III:** En las zonas de nivel III, la atención se centra en el control de la malaria. Se prevé que los costos adicionales modestas para un mayor seguimiento de la eficacia del fármaco (si no se hace ya) y la aplicación de la prohibición de las monoterapias y drugs. These costos adicionales falsificados y se estima que 50 000 dólares EE.UU. -100 000 por país y por año para monitoring<sup>23</sup> y aproximadamente 500 000 dólares EE.UU. por país y programa de aplicación de calidad de los medicamentos, dependiendo de la sofisticación de la autoridad nacional de reglamentación farmacéutica.

<sup>23</sup> OMS estimación Global Malaria Programme.

**Coordinación mundial y regional:** Coordinación mundial y regional se estima que costará EE.UU. \$ 8-14 million por año, con EE.UU. \$ 3-4 millones por año para la coordinación mundial y regional del plan de respuesta y un adicional de EE.UU. \$ 5-10 millones de dólares para coordinación de la supervisión y vigilancia.

**Investigación:** Sobre la base de estimaciones de los Medicines for Malaria Venture, el costo de acelerar la investigación y el desarrollo de medicamentos contra la malaria no artemisinina será EE.UU. \$ 240-250 million más de 5 años, o alrededor de EE.UU. \$ 50 millones por año. Las necesidades de financiación de la investigación de laboratorio artemisinina resistencia específica, más allá de lo que se financia hoy en día, se estima que EE.UU. \$ 10-15 million annually.<sup>24</sup> inversión incremental para apoyar la investigación aplicada u operacional se incorpora en las estimaciones de costos de persona en situación de riesgo para niveles I y II, y por lo tanto no se incluyen como gastos de investigación independiente.

**TABLE 5.** Estimated annual funding requirements for containing artemisinin resistance by tier

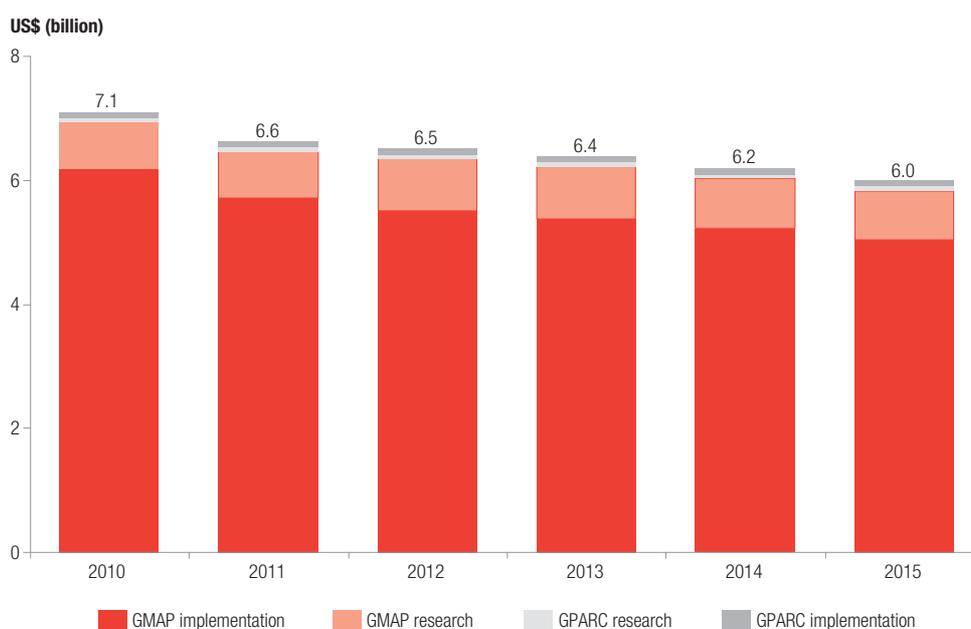
COST CATEGORY	ACTIVITIES	ESTIMATED ANNUAL COST (US\$)
Tier I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment (including ACTs, transmission-blocking drugs and management of monotherapies, counterfeits and substandard drugs)</li> <li>Drug efficacy monitoring and surveillance</li> <li>Diagnosis (RDTs and microscopy)</li> <li>Prevention: vector control</li> <li>Artemisinin resistance-specific education and training</li> <li>Strategies for mobile and migrant populations</li> </ul>	~ 10–20 per person at risk (depending on level of infrastructure)
Tier II	<ul style="list-style-type: none"> <li>All tier I costs, except focused screening and treatment and confirmatory studies</li> </ul>	~ 8–10 per person at risk
Tier III	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitoring of ACT efficacy*</li> <li>Additional costs to enforce bans on monotherapies and counterfeit and substandard drugs</li> </ul>	~ 50 000–100 000** ~ 500 000***
Global	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall</li> <li>Coordination of the GPARC</li> <li>Monitoring and surveillance</li> </ul>	~ 8–14 million ~ 3–4 million ~ 5–10 million
Research	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall</li> <li>Additional non-artemisinin drug development costs</li> <li>Acceleration of laboratory research (including molecular markers)</li> </ul>	~ 60–65 million ~ 50 million ~ 10–15 million

\* Applies only to tier III countries that are not yet monitoring the therapeutic efficacy of ACTs in compliance with the WHO protocol; \*\* Assumes per country US\$ 50 000–100 000 for three studies per year or six studies in a given 24-month period (source WHO Global Malaria Programme); \*\*\* Cost varies significantly by country, from approximately US\$ 260 000 per year for an advanced national drug regulatory authority to over US\$ 700 000 per year for the least developed national drug regulatory authorities (source: United States Pharmacopeia Promoting the Quality of Medicines programme).

En total, la financiación completa de la artemisinina contención de la resistencia y la prevención sería más de EE.UU. \$ 175 millones por año a nivel mundial, con poco más de EE.UU. \$ 100 millones para apoyo a los programas y sobre EE.UU. 65.000.000 dólares para la investigación y el desarrollo. Estas estimaciones se basan en la suposición de que las áreas de Nivel I y II se limitan a aquellos en y alrededor de los focos sospechosos actualmente en Camboya, Myanmar, Tailandia y Viet Nam.

Cuando se suman las necesidades de financiación para la gestión de la resistencia a la artemisinina a las estimaciones para el control y eliminación del paludismo se describe en el Plan de Acción Global contra la Malaria (EE.UU. \$ 6,9 mil millones en 2010, incluyendo EE.UU. \$ 6200 millones para el control y eliminación y EE.UU. 0.7 mil millones dólares para la investigación) , el costo total de control de la malaria y que contiene resistencia a la artemisinina se estima en EE.UU. \$ 6-7 mil millones anuales hasta el año 2015 (Figura 8).

**FIGURE 8.** Estimated funding required for both malaria control and artemisinin resistance containment



*Global Malaria Action Plan (GMAP) implementation costs include diagnosis and treatment (ACTs, RDTs and severe case management), monitoring and evaluation, malaria programme (including community health workers, training, infrastructure and institutional strengthening) and prevention.*

## Los DÉFICITS DE FINANCIACIÓN PARA CONTROLAR LA MALARIA ARTEMISININA CONTENCIÓN Y RESISTENCIA

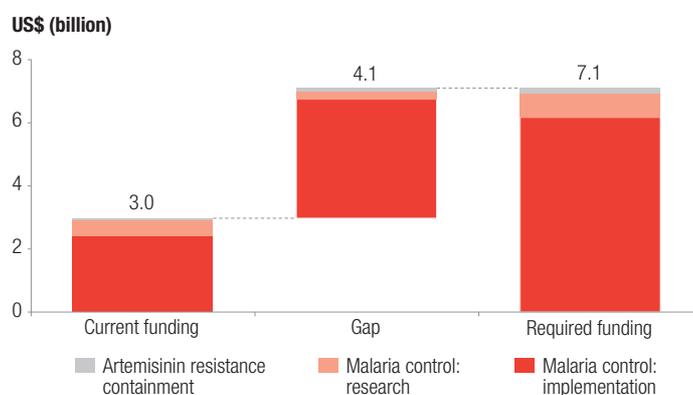
Gran parte del reciente éxito en el control de la malaria se puede atribuir a un aumento dramático en la financiación. En 2009, se estimó que la financiación total de la malaria para ser cerca de 3 millones de dólares EE.UU., que incluyen:

- casi EE.UU. \$ 1.6 mil millones desembolsados por el Fondo Mundial, la Iniciativa Presidencial contra la Malaria, el Banco Mundial y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos para los programas de control de la malaria, como se indica en la RBM Financiación 2010 Malaria y

el informe de utilización de recursos (Johansson, Cibulskis y Steketee, 2010);

- se estima que EE.UU. \$ 923 millones gastados por los países endémicos, los hogares y otras fuentes (RBM, 2008, OMS, 2008);
- US \$ 542.000.000 para la investigación y el desarrollo de la malaria presentadas por los Estados Unidos Institutos Nacionales de Salud, la Fundación Bill y Melinda Gates y otros centros de investigación y desarrollo y los donantes;
- aproximadamente EE.UU. \$ 40 millones para gestión de resistencia a la artemisinina (Johansson, Cibulskis y Steketee, 2010).
- a pesar del aumento de la financiación, más de EE.UU. \$ 4,000,000,000 sigue siendo necesaria para controlar totalmente la malaria y contener la resistencia a la artemisinina, en base a las estimaciones de los costos del Plan de Acción Global contra la Malaria (Figura 9).

**FIGURE 9.** Gap in funding for malaria control and artemisinin resistance containment and prevention



Sources for existing malaria funding for implementation: GFATM (actual disbursements through round 8), the President's Malaria Initiative (actual disbursements), the World Bank (disbursements assumed to be equal to those in 2008, from project appraisal documents or, if not available, by assuming a constant flow of funds throughout the life of a project), the United States Agency for International Development (from malaria budget: <http://www.usaid.gov/policy/budget/cbj2007/si/malaria.html>), national spending and other international donors (from *World malaria report 2008*, Annex 7) and private household spending (from *Global Malaria Action Plan*, appendix on funding estimates). Sources of existing funding for research and development: United States Agency for International Development ([http://www.usaid.gov/our\\_work/global\\_health/home/Funding/funding\\_rd.html](http://www.usaid.gov/our_work/global_health/home/Funding/funding_rd.html)), Bill & Melinda Gates Foundation and pharmaceutical companies (G-Finder reports 2008 and 2009, assuming that research and development spending was constant in 2009 and will continue at that level), National Institutes of Health and other research and development sources (historical) through 2006 from malaria strategy work, above; for 2007 onwards, from G-Finder assuming that it is constant since 2008). The Boston Consulting Group analysis.

La falta de fondos para el control de la malaria y la contención de la resistencia a la artemisinina podría tener consecuencias graves en las zonas de nivel I y II, incluyendo más rápida propagación de la resistencia. La falta de fondos en las zonas de nivel III significaría que esas áreas no estarán suficientemente protegidas, si surge resistencia a la artemisinina o escalonadas, ni son propensos a tener los recursos para identificar disminución de la eficacia de drogas rápidamente.

Financiación artemisinina contención resistencia en la subregión del Gran Mekong hoy es una inversión para prevenir la resistencia a la artemisinina llegue a las zonas de alta transmisión, incluyendo gran parte de África. Si la resistencia a la artemisinina son a emerger en otra región, el coste de gestión que aumentaría drásticamente, en particular si la región afectada tenía transmisión más alta. Cerrar la brecha de financiación malaria, aunque gradualmente, no sólo mejorar los resultados de la malaria en general sino que aumentará la probabilidad de que la resistencia a la artemisinina se puede contener con eficacia.

## AUMENTAR Y MANTENER FINANCIACIÓN

Al igual que todos los aspectos de la GPARC, aumentar y mantener fondos suficientes para el control de la malaria y la contención de la resistencia a la artemisinina requerirá un compromiso de las partes interesadas en los planos mundial, regional y nacional. A nivel mundial, las organizaciones multilaterales, los organismos de financiación y los donantes bilaterales deberían aumentar y acelerar la financiación para el control de la malaria en todos los países endémicos.

Además, deben financiar las actividades de la resistencia a la artemisinina de contención y prevención, especialmente en las zonas I y II nivel. La coordinación es importante para que coincida con los proveedores de fondos a los proyectos pertinentes y asegurar que los recursos se asignan de la manera más eficaz posible. Financiación y ejecución a nivel mundial y dentro de los programas y subvenciones de seguimiento deben ser una prioridad para los donantes como medio de seguir el progreso, lo que aumenta la eficacia de sus recursos financieros y orientar las inversiones futuras. Tabla 6 proporciona detalles adicionales de las prioridades para el compromiso global.

**TABLE 6.** Global priorities in funding malaria activities

AREA	STAKEHOLDER	ACTIVITIES
Increase funding	Funding agencies, bilateral donors and endemic countries	Increase and accelerate funding for malaria control for all tier areas. Fund specific projects and programmes for containing and preventing artemisinin resistance, especially in tier I and tier II areas.
Coordinate funding	WHO, Bill & Melinda Gates Foundation, GFATM, United States Agency for International Development and President's Malaria Initiative, others funders	Predict the resources needed for global and country activities, and update as required. Identify existing donors for malaria control and new donors interested in funding containment of artemisinin resistance; prepare specific approaches for each donor. Help to match donors to projects or areas. Work with endemic countries in planning resource use, including increasing domestic funding for malaria control.
Track progress in use of funds	WHO, Bill & Melinda Gates Foundation, others funders (with individual monitoring of each grant)	Track use of funds, monitor progress and provide accountability. Coordinate regional and country activities, and share best practices. Make a contingency plan, with coordination of emergency funds, in case of rapid spread of artemisinin resistance.

A nivel nacional, los ministerios de salud y las finanzas deben trabajar juntos para garantizar una financiación adecuada para el control de la malaria en general y la resistencia a la artemisinina contención o prevención específica. Antes de que se identifiquen y asignen los fondos, los ministerios deben evaluar primero los requisitos para la aplicación del GPARC en su país. Las necesidades de recursos varían significativamente entre los países, e incluso áreas dentro de un mismo país, en función de la clasificación de nivel. En la planificación de recursos posteriores, nuevos fondos para contención de la resistencia a la artemisinina y la prevención se debe buscar siempre que sea posible. Todas las fuentes de financiación potenciales deben explorarse, incluidas las organizaciones nacionales, las fuentes internacionales como las agencias de financiamiento del Fondo Mundial y otros o acuerdos bilaterales. Las organizaciones no gubernamentales y de base comunitaria deben continuar abogando por la financiación de asegurar

concesiones para proyectos específicos relacionados con la contención, a fin de complementar los recursos movilizados por el gobierno.

El rápido aumento de los recursos para la malaria en la última década podría estar entrando en un período de crecimiento más lento, debido, en gran parte, a la crisis financiera global. Progreso significativo hacia el cierre de la brecha de financiamiento malaria puede ser difícil. Afortunadamente, incluso financiación parcial puede ser valioso, especialmente si se utiliza para las actividades de más alta prioridad. En vista de las limitaciones de recursos, la primera prioridad de los organismos de financiación deben ser programas de contención en las áreas para las cuales hay evidencia de resistencia a la artemisinina. Una segunda prioridad debe ser el seguimiento y la vigilancia de la eficacia de los medicamentos en los países endémicos, especialmente en aquellos en los que los estudios no se han realizado en los últimos años. Con el fin de maximizar el impacto de los recursos disponibles, los organismos de financiación y otras partes interesadas deben armonizar sus inversiones.

## **9. PRIORIDADES DE LAS PARTES INTERESADAS**

El GPARC se desarrolló con la participación de todos los grupos de la iniciativa RBM, y está diseñado para servir como un grito de guerra para todos los miembros de estos grupos. Dada la complejidad de la respuesta necesaria a la resistencia a la artemisinina, también tendrán que ser contratados los interesados fuera de la malaria tradicional o comunidades de salud pública. En esta sección, se resumen las prioridades de cada actor o la circunscripción del apoyo a la aplicación con éxito de la GPARC.

Como la mayoría de las actividades de eliminación, esbozados en el Plan de Acción Global contra la Malaria, el control y la actual de la malaria también se beneficiarán de la contención y la prevención de la resistencia a la artemisinina, se alienta a las partes interesadas para continuar, ampliar o acelerar las actividades que actualmente realizan o apoyan. El propósito de esta sección es ayudar a los interesados a identificar áreas adicionales en las que pueden contribuir específicamente a la cuestión urgente de la artemisinina contención de la resistencia y la prevención. Los productos de alta prioridad para la acción se resaltan en cada circunscripción. La expectativa es que cada actor va a utilizar estas recomendaciones como base para el diseño de un programa específico para la contención o prevención de la resistencia a la artemisinina, que es consistente con su mandato.

Se prevé que las partes interesadas trabajarán en estrecha colaboración, cada uno centrado en actividades dentro de su área funcional de la experiencia, para abordar los temas transversales en la resistencia a la artemisinina. Por ejemplo, asegurar un seguimiento puntual de la eficacia terapéutica implica la movilización de recursos, la orientación técnica del Programa Mundial sobre Paludismo OMS y otros asociados, los estudios en el terreno, la comunicación de los resultados y, posiblemente, los cambios en las políticas nacionales. Con el fin de determinar las acciones prioritarias, la capacidad de cada actor para contribuir en ocho áreas funcionales se analizó: vigilancia de las políticas y normas mundiales, y presentación de informes, la contención y la implementación, la movilización de recursos, la promoción y la participación política, la investigación, la política y la regulación local y de emergencia respuesta.

Tabla 7 resume las áreas en las que cada grupo puede actuar. En países donde el paludismo es endémico implementarán el GPARC, están involucrados en todas las funciones. En vista de mandato de la OMS para representar y apoyar a los países, las áreas de participación de la OMS Programa Mundial sobre Paludismo reflejan en gran medida los de los países, con especial atención a la orientación normativa, vigilancia mundial y la experiencia técnica. OMS Programa Mundial sobre Paludismo continuará monitoreando y coordinar la aplicación de la GPARC y, para ello, ha creado una nueva unidad dedicada a la resistencia a los medicamentos contra la malaria, la resistencia a los medicamentos y la unidad de contención.

Programa Mundial sobre Paludismo OMS también se apoyará en las oficinas regionales y de país en la coordinación de la evaluación del grado de amenaza de la resistencia a la artemisinina en una zona determinada, preparar una respuesta detallada, factible, fortalecer la capacidad de seguimiento y movilizar a las partes interesadas y los recursos necesarios.

La implementación exitosa del GPARC depende del apoyo y la cooperación de muchos otros grupos. Por ejemplo, las instituciones de investigación y académicas deben realizar investigaciones sobre la resistencia a la artemisinina y supervisión de apoyo y vigilancia en colaboración con los programas nacionales de control del paludismo, que pueden desempeñar un papel secundario en la movilización de recursos y la promoción. La función principal de los organismos de financiación, incluidos los donantes del Fondo Mundial y bilaterales, es la movilización de recursos, la promoción y el compromiso político y su financiación debería apoyar las actividades en todas las funciones. Las organizaciones no gubernamentales deben apoyar la puesta en práctica de programas de prevención y de contención y también prestará apoyo a la movilización de recursos y la promoción. El sector privado tiene una variedad de funciones que desempeñar, incluyendo el apoyo a programas de contención, promoción e investigación. Las prioridades específicas por circunscripción se enumeran a continuación.

**TABLE 7.** Primary and secondary areas of involvement by stakeholder segment

	Global policy and norms	Surveillance and reporting	Containment and implementation	Resource mobilization	Advocacy and political engagement	Research	Local policy and regulation	Emergency response
<b>Endemic countries</b> (tier I, II and III)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Multilateral organizations</b> WHO Global Malaria Programme	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Multilateral organizations</b> WHO regional and country offices	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
<b>Multilateral organizations</b> all other			✓	✓	✓			✓
<b>Research and academia</b>		✓		✓	✓	✓		
<b>Nongovernmental organizations</b>			✓	✓	✓			✓
<b>Private sector</b>		✓	✓	✓	✓	✓		✓
<b>Funding agencies and bilateral donors</b>		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓ Primary    ✓ Secondary

\* Research part conducted by Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, WHO.

## **PAÍSES CON PALUDISMO ENDÉMICO**

- Realizar estudios de rutina de la eficacia terapéutica para identificar o controlar la resistencia a la artemisinina y clasificar las zonas del país por nivel de riesgo.
- Prepare una contención del contexto específico o plan de prevención, de conformidad con las recomendaciones de la GPARC.
- Asegurar el financiamiento para el control de la malaria y la contención de la resistencia a la artemisinina o prevención, asegúrese de que las solicitudes de subvención o planes operacionales para la financiación internacional incluyen la contención o las actividades de prevención, y la financiación doméstica segura siempre que sea posible.
- Diseño y hacer cumplir las políticas y reglamentos en materia de fabricación, distribución (importación y exportación) y el uso de las monoterapias de artemisinina oral y tratamientos falsificados y de calidad.
- Participar activamente en las redes de vigilancia subregionales y en la colaboración transfronteriza para garantizar que las intervenciones contra la malaria lleguen a las poblaciones de las zonas fronterizas.

## **PROGRAMA MUNDIAL SOBRE PALUDISMO OMS**

- Proporcionar liderazgo, supervisión y coordinación de la GPARC, incluyendo el aumento de la conciencia sobre la urgencia de la amenaza de la resistencia a la artemisinina, el apoyo a la movilización de recursos y comunicarse regularmente con los asociados en la ejecución.
- Preparar, comunicar y promover la adopción de normas, estándares y directrices de política sobre la resistencia a la artemisinina, con el asesoramiento del grupo de expertos técnicos.
- Evaluar periódicamente los progresos en la aplicación del GPARC, incluyendo el monitoreo continuo de la resistencia mundial de las drogas, en colaboración con los países endémicos y los financiadores y con la orientación del grupo de expertos técnicos. Ofrecer los resultados a disposición del público.
- Proporcionar orientación y apoyo técnico para la contención local y proyectos de prevención.
- Identificar las principales amenazas y oportunidades relacionadas con la resistencia a la artemisinina, y esté preparado para iniciar y coordinar una respuesta de emergencia en caso necesario.
- 

La resistencia a los medicamentos y la contención de la unidad y de la OMS Programa Mundial sobre Paludismo recibir orientación y supervisión de un grupo técnico de expertos externos sobre la resistencia a los medicamentos antimaláricos para garantizar la rendición de cuentas.

## **OMS OFICINAS REGIONALES Y NACIONALES**

- Ayudar a los países a evaluar el nivel de amenaza de la resistencia a la artemisinina en una zona determinada y para preparar planes detallados de respuesta y factibles.
- Capacidad de seguimiento, incluida la coordinación con las organizaciones regionales y subregionales y las instituciones académicas en Generar.

- Movilizar a las partes interesadas y los recursos necesarios para apoyar la prevención de la resistencia a la artemisinina y los planes de contención.

#### **ORGANIZACIONES MULTILATERALES**

- Abogar por la inclusión de las prioridades de la resistencia a la artemisinina en el control global de la malaria y los programas de investigación, ayudar en la comunicación y difusión de mensajes.
- Coordinar la movilización internacional de los recursos dedicados a las actividades de resistencia específicos derivados de la artemisinina y considerar la contención o la financiación de proyectos de prevención directamente.
- Proporcionar asistencia y coordinación en asuntos con implicaciones transfronterizas, como las poblaciones móviles y migrantes.
- Países donde el paludismo es endémico de apoyo y socios en la implementación local de la artemisinina contención de la resistencia y las actividades de prevención.
- Esté preparado para apoyar los planes de respuesta de emergencia en caso de resistencia a la artemisinina se extiende a las zonas de alta transmisión más rápida de lo previsto.

#### **INVESTIGACIÓN Y ACADEMIA**

- Llevar a cabo investigaciones en las cinco áreas descritas en el capítulo 7 de la GPARC.
- Apoyar las actividades de seguimiento y vigilancia coordinados por el programa nacional de control de la malaria.
- Soporte movilización de recursos o la promoción de las prioridades de investigación en su caso, incluyendo el seguimiento y presentación de informes sobre la financiación de la investigación y el desarrollo para poner de relieve las lagunas.

#### **ORGANIZACIONES NO GUBERNAMENTALES**

- Coordinar y prestar asistencia técnica a los programas nacionales de control de la malaria y los ministerios de salud para implementar programas integrales para la contención y prevención de la resistencia a la artemisinina en las zonas de nivel I y II, incluidas las actividades para cubrir las poblaciones difíciles de alcanzar.
- Acelerar los esfuerzos para alcanzar el acceso universal a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de todos los casos confirmados de malaria en las zonas I y II nivel, y seguir las actividades de control de la malaria en las zonas de nivel III.
- Prestar asistencia técnica y apoyo a los programas nacionales de control de la malaria y los ministerios de salud para llevar a cabo los estudios de eficacia terapéutica y la vigilancia.
- Organizar cursos de capacitación y educación para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento, por los proveedores de atención médica, minoristas (sector privado informal) y los pacientes.
- Abogacía para el control de la malaria sostenido y la movilización de recursos.

## **SECTOR PRIVADO**

Las empresas que fabrican o mercado TCA de calidad garantizada

- Continuar para producir, difundir y defender los TCA de calidad garantizada, según las directrices de la OMS actuales para el tratamiento de la malaria y las listas de medicamentos esenciales de los países endémicos, proporcionar información adaptada y materiales educativos sobre el uso racional de cada acto de fiscalización nacional de drogas las autoridades reguladoras, los programas nacionales de control de la malaria y otras partes interesadas.
- Incrementar los esfuerzos para garantizar que los actos lleguen a las zonas de alta prioridad y para evitar la escasez de TCA de calidad garantizada.
- Caso de los medicamentos antimaláricos que existen como combinaciones de dosis fijas, eliminar gradualmente las asociaciones co-ampollas o sueltas a favor de combinaciones de dosis fijas, tan pronto como sea posible.
- Compartir rápidamente nuevos datos de seguimiento y vigilancia de la resistencia a la artemisinina.
- Las empresas que fabrican o de mercado las monoterapias o medicamentos a base de artemisinina deficientes
- Alto a producción y distribución de las monoterapias de artemisinina oral y medicamentos antipalúdicos de calidad inferior.
- Establecer operaciones que se rigen por las normas nacionales o las directrices sobre las monoterapias y medicamentos de calidad inferior OMS y se adhieren a la política que es más riguroso.
- Hacer la producción de combinaciones de dosis fijas en una prioridad. Las empresas que fabrican o mercado de diagnóstico y herramientas de control de vectores.
- Aumentar la capacidad de producir y distribuir los suministros para el control de vectores y de diagnóstico de alta calidad en las zonas I y II nivel.
- Proporcionar capacitación y apoyo a los programas de contención en zonas de nivel I.
- Considerar enfoques regionales de marketing para ayudar a los pacientes a reconocer y utilizar adecuadamente las intervenciones contra la malaria recomendados.

### **ORGANISMOS DE FINANCIACIÓN Y LOS DONANTES BILATERALES**

- Programas del Fondo para contener y prevenir la resistencia a la artemisinina en las zonas de nivel I y II.
- Aumentar los fondos para la lucha contra el paludismo para acelerar la cobertura universal (especialmente en las zonas I y II nivel) y apoyar el monitoreo y la vigilancia de la eficacia del fármaco en los países endémicos.
- Prioridades de apoyo a la investigación y desarrollo de capacidades para la investigación, incluyendo el desarrollo de fármacos no basados en la artemisinina, ciencias de laboratorio y la investigación operativa.
- Diseñar mecanismos para la rápida movilización de los recursos cuando se identifica la resistencia o un plan de respuesta de emergencia se activa.
- Actuar como abogado en temas clave, como la presión sobre los países con los productores de las monoterapias y medicamentos antipalúdicos falsificados para hacer cumplir farmacéutica de la OMS.

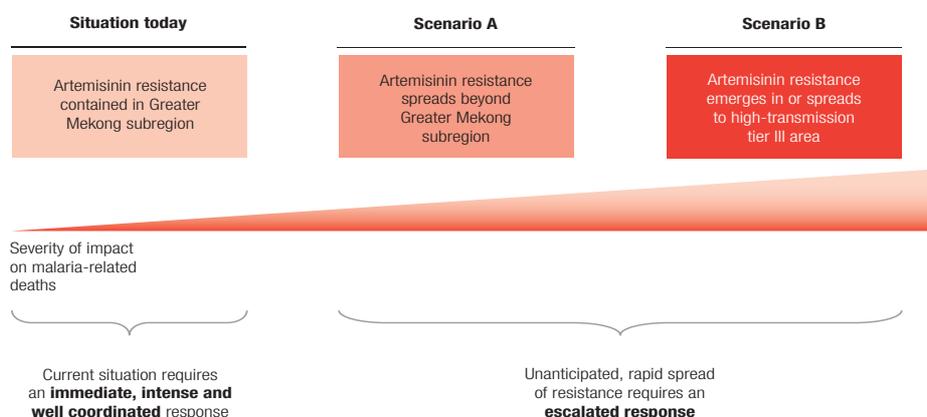
## **10. PLAN DE MOVILIZACIÓN DE EMERGENCIA**

Como se describe en la introducción, el GPARC se basa en la información actual sobre donde existe resistencia a la artemisinina y en hipótesis sobre la velocidad de su posible propagación. La gravedad de la situación actual exige una intensa respuesta inmediata, y bien coordinado. En caso de resistencia a la artemisinina se extendió más rápidamente de lo previsto originalmente, se necesitará una respuesta escalonada. El plan de movilización de emergencia no es un plan separado, pero se basa en las recomendaciones GPARC para prevenir y contener la resistencia a la artemisinina. El objetivo del plan de movilización de emergencia es para prevenir la resistencia a la artemisinina se propaguen a una zona de alta transmisión o, si la resistencia aparece en un entorno de alta transmisión, para contener tan rápidamente como sea posible.

## DOS SITUACIONES QUE DESENCADENAN UNA RESPUESTA DE EMERGENCIA

Dos posibles escenarios en los que la resistencia a la artemisinina parece haberse extendido más allá de la subregión del Gran Mekong deben dar lugar a la movilización de emergencia en diversos grados (Figura 10). En el escenario A, la resistencia a la artemisinina ya no se contenía en una zona geográfica focal. Su presencia fuera de la subregión del Gran Mekong (por ejemplo, en otro país de Asia) sugiere no sólo una amenaza inmediata a la zona en la que aparece, sino también una creciente probabilidad de que la resistencia se extienda a áreas de alta transmisión. En el escenario B, la resistencia a la artemisinina se ha convertido en o extenderse a un área de alta transmisión (por ejemplo, en África). En cualquiera de los casos, se debe confirmar la resistencia a la artemisinina, de conformidad con las recomendaciones de la OMS, antes de que se puso en marcha una respuesta de emergencia a gran escala. En vista de la urgencia de la amenaza, sin embargo, si hay evidencia creíble para cualquiera de los casos, se deben planificar los esfuerzos de contención y aplicarse de forma paralela a los estudios confirmatorios. El grupo de expertos técnicos sobre la resistencia a los medicamentos antimaláricos, que será convocada por el Programa Mundial sobre Paludismo de la OMS, se definirán los puntos de activación para cada escenario. Si es necesario, el grupo evaluará las pruebas y determinar si se han alcanzado los puntos de activación y no se requiere la movilización de emergencia.

**FIGURE 10.** Two potential scenarios that will trigger emergency mobilization



## **TRES ELEMENTOS DEL PLAN DE MOVILIZACIÓN DE EMERGENCIA**

Si se produce cualquiera de los casos, tres acciones deben iniciarse de inmediato y de manera simultánea

- promoción mundial aumentando la resistencia a la artemisinina a la cima de las agendas de desarrollo y la salud mundial y motivar a la comunidad mundial a la acción coordinada;
- intensas actividades, la contención coordinadas en áreas con resistencia a la artemisinina recién confirmados (de conformidad con las recomendaciones de nivel I en el GPARC) y la rápida ampliación de las medidas cautelares en todas las áreas vecinas (de conformidad con las recomendaciones de nivel II), y
- un aumento significativo de la financiación y, en su caso, el potencial de la reasignación de la financiación de las áreas existentes de nivel I a nuevas áreas de nivel I con el fin de centrar la respuesta en la resistencia a la "frontera".

La intensidad de la respuesta de emergencia dependerá del escenario y de la gravedad de la amenaza de la propagación de la resistencia.

### **PROMOCIÓN MUNDIAL**

La aparición de la resistencia a la artemisinina en la subregión del Gran Mekong es motivo de grave preocupación, pero su rápida propagación de más allá de esta subregión haría un mayor amenaza. Para el mundo refleja la urgencia de tal situación, la promoción a nivel mundial sería necesario movilizar una a gran escala, la respuesta coordinada de contención y para escalar el problema a la cima de las agendas de desarrollo de la salud global y. OMS iniciaría la promoción, y otras organizaciones multilaterales, los donantes y otras partes interesadas podría seguir y expandirla.

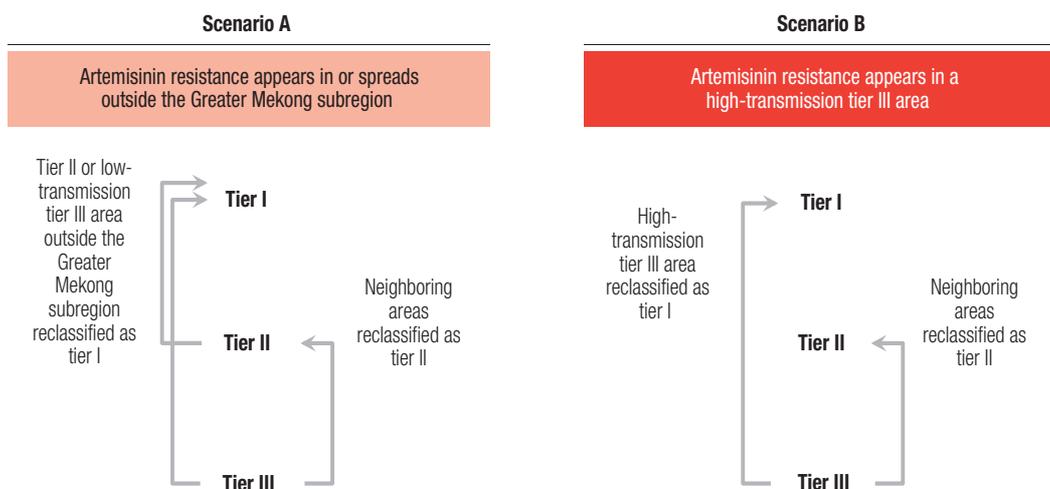
Defensa debe centrarse en los siguientes objetivos:

- Asegúrese de que la contención se convierte en una resistencia a la artemisinina, la prioridad inmediata y urgente.
- estimular la acción inmediata por parte de todos los interesados, en especial los programas nacionales de control de la malaria y sus socios encargados de la contención en el terreno.
- Movilizar recursos para los esfuerzos de contención grandes, incluyendo una rápida identificación de los donantes y el rápido desembolso de los fondos.
- Para que la respuesta sea un éxito, los líderes de más alto rango en la salud mundial deben a su vez los líderes políticos en defensores de movilizar fondos. Defensa también debe incluir una campaña de comunicación para llegar a los tomadores de decisiones, los donantes y las poblaciones de las zonas afectadas.

### **ACTIVIDADES DE CONTENCIÓN INTENSIVAS Y COORDINADAS**

Si la resistencia a la artemisinina se confirma fuera de la subregión del Gran Mekong o en un entorno de alta transmisión, la zona en que se ha confirmado la resistencia de inmediato debe ser reclasificado como de nivel I. La nueva zona de nivel I se convertirá en la "frontera" de la resistencia y de la más alta prioridad para la contención agresiva. Todas las actividades de I nivel, según lo descrito en el capítulo 3, se deben implementar de inmediato (Figura 11).

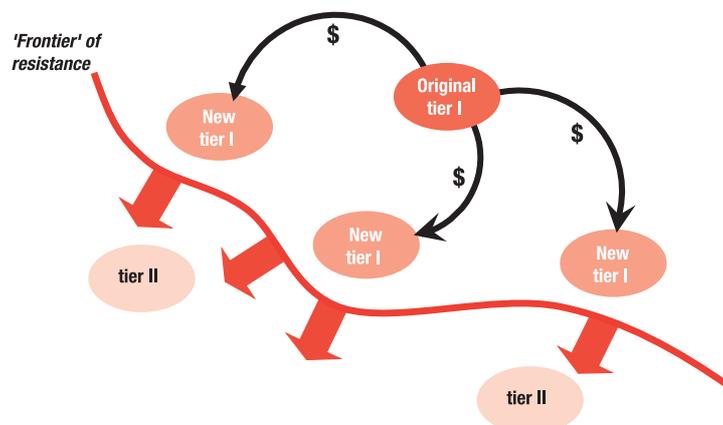
**FIGURE 11.** Change in tier classification after confirmation of artemisinin resistance



Como se dijo anteriormente, se requiere un sistema, respuesta multifacética para contener y eliminar la medida parasites. The resistente del esfuerzo de contención dependerá principalmente del tamaño de la región afectada, incluyendo tanto las zonas de nivel Nivel I y II. En las zonas de nivel I, las actividades de control actuales deben acelerarse para alcanzar el 100% de las poblaciones en situación de riesgo tan pronto como sea posible, incluyendo la provisión de medidas de prevención, el diagnóstico parasitológico, actúa con garantía de calidad y, potencialmente, la transmisión de bloqueo de las drogas, así como actividades específicas para la contención y eliminación de parásitos resistentes. Al mismo tiempo, las medidas de precaución se deben tomar en todas las áreas vecinas áreas de Nivel I recién designados. Zonas limítrofes una nueva área de nivel I, se reclasifican automáticamente como zonas de nivel II, lo que provocó la ejecución de todas las actividades recomendadas de nivel II.

Aumento significativo de la financiación o la reasignación de los fondos existentes Se requerirá un aumento significativo de la financiación, y tal vez una reasignación de los fondos existentes, para apoyar la movilización de emergencia cuando se activa. Para prepararse para esto, la comunidad de la malaria debe considerar la identificación de forma preventiva los donantes que están dispuestos a comprometer fondos para la movilización de emergencia. Idealmente, se movilizarán nuevos fondos suficientes, sin embargo, si hay una nueva financiación suficiente para hacer frente a la resistencia en la "frontera", los fondos existentes podrían tener que ser desplazado de las zonas originales de nivel I a nuevas áreas de nivel I para evitar una mayor propagación de la resistencia (Figura 12).

**FIGURE 12.** Reallocation of funding to the 'frontier' of resistance



La cantidad de financiación requerida dependerá en gran medida de la magnitud del esfuerzo de contención requerida, que a su vez depende del número de zonas que ahora se considera de nivel I y II, el tamaño de la población en riesgo en cada área y la complejidad de la implementación en estas áreas.

#### **MEDIDAS PARA ASEGURAR QUE LA COMUNIDAD GLOBAL SE PREPARA**

Para asegurarse de que la comunidad internacional se prepara para la movilización de emergencia, se deben tomar varios pasos preliminares.

- El grupo de expertos técnicos sobre la resistencia a los medicamentos antimaláricos, que será convocada por el Programa Mundial sobre Paludismo de la OMS, debe determinar los factores desencadenantes de movilización de emergencia, es decir, la extensión de la propagación de la resistencia a la artemisinina que justifica una respuesta de emergencia. El grupo también debe estar preparado para revisar y evaluar las pruebas de nuevos focos de la resistencia a la artemisinina para determinar si y cuando se ha alcanzado el punto de disparo.
- Las funciones y responsabilidades de cada actor en la movilización de emergencia deben estar claramente delineados, y cada actor deben ser conscientes y comprometidos.
- Financiación potencial y recursos administrativos deben ser identificados, y los donantes deberían comprometer fondos para la movilización de emergencia con antelación.

#### **ANEXO 1. ESTUDIO DE CASO DE LA CONTENCIÓN DE LA RESISTENCIA A LA ARTEMISININA EN CAMBOYA**

Teniendo en cuenta las iniciativas en curso en el oeste de Camboya para la gestión de la resistencia a la artemisinina, este país es un buen ejemplo de cómo muchas de las soluciones descritas en el GPARC podrían ser implementadas en el campo. Se describen varios experimentos a continuación, la documentación adicional, especialmente en el programa ARCE, se puede encontrar en el informe mundial sobre la eficacia contra la malaria de drogas y resistencia a las drogas, 2000-2010

(capítulo 4), y un resumen detallado de las actividades está disponible en la OMS página web: [http://www.int/malaria/diagnosis\\_treatment/ARCP/en/Index.html](http://www.int/malaria/diagnosis_treatment/ARCP/en/Index.html).

## **VECTOR DE CONTROL**

La artemisinina contención resistencia en Camboya, en la frontera con Tailandia, incluye la distribución de gran escala de herramientas de control de vectores en dos zonas de contención.<sup>25</sup> de control vectorial que incluye ***la adquisición y distribución de mosquiteros insecticidas de larga duración y las redes hamaca insecticidas de larga duración y el seguimiento rápido para evaluar y monitorear la cama red de distribución y cobertura***. Alta cobertura se ha logrado en las dos zonas: 92% de las aldeas de destino recibió redes; se logró una tasa de cobertura de 1,79 personas por la red; 96% de las redes insecticidas de larga duración entregados se observaron en las casas durante la evaluación, y 70% de la redes insecticidas de larga duración fueron entregadas en uso, el 99,7% de los cuales ***se habían utilizado la noche anterior***. Aunque es difícil atribuir el progreso a una sola intervención, el alto nivel de control de vectores parece haber contribuido al éxito inicial del proyecto en el mantenimiento de un bajo número de casos de malaria en la zona 1.

## **Dotar de actos SUBVENCIONADOS PARA EL SECTOR PRIVADO**

En 2002, Camboya fue el primer país en probar y ampliación de un programa para proporcionar TCA subsidiados al sector privado (D. Soheat, comunicación personal). El proyecto fue ejecutado por Population Services International, con el apoyo financiero del Fondo Mundial. Para promover la venta de productos subsidiados, Population Services International envió equipos a las tiendas locales para ***difundir materiales de información***. También llevaron a cabo ***campañas de información a nivel nacional con diversos modos de comunicación y los proveedores del sector privado capacitados en el manejo de casos sea adecuado***.

Seguimiento y evaluación del proyecto indicaron resultados alentadores. Penetración de actos de primera línea aumentó de 22% de los puntos de venta del sector público de la muestra en 2004 a 40% en 2007 y en 2008, la tasa de penetración del 64% (<http://www.actwatch.info>). El proyecto también se reunió con varios desafíos. ACT de primera línea se vendieron a precios mucho más altos que el precio de venta recomendado impresa en la caja (EE.UU. \$ 1,07 en promedio en comparación con EE.UU. \$ 0.5 en la caja). Por otra parte, ***a pesar del hecho de que una gran proporción de las tiendas ahora abastecido TCA, las ventas reales de ACT de primera línea sigue siendo baja (28% de las ventas en 2009, frente al 22% para otros actos, el 24% de las monoterapias de artemisinina oral y 26% para monoterapias no basados en la artemisinina)***. Para abordar estas cuestiones, el programa de control de la malaria en Camboya aplica para ***la primera fase de los medicamentos asequibles*** Fondo - malaria para fortalecer la comunicación y la formación las actividades de cambio de comportamiento existentes y poner a prueba nuevas.

Los Medicamentos Asequibles - malaria se inició en Camboya durante el tercer trimestre de 2010, y la primera ronda de los TCA llegó en agosto. Los resultados de los estudios piloto, tanto en Camboya y en otras ocho áreas se utilizarán para decidir sobre los futuros programas para mejorar el acceso a los TCA en el sector privado.

---

**25** Zona 1 cubre las áreas en las que se ha detectado resistencia a la artemisinina. En Camboya, que abarca alrededor de 270 000 personas en cuatro provincias: todos Pailin y partes de Battambang, Pursat y Kampot. Zona 2 se refiere a las zonas en las que no hay evidencia de resistencia, pero el riesgo es alto, ya que se encuentran cerca de la zona 1. Incluye nueve provincias con una población total de más de 4 millones de dólares (con exclusión de las ciudades).

---

### **INTERRUPCIÓN DE LA IMPORTACIÓN Y VENTA DE ORALES monoterapias basadas en la artemisinina**

El Ministro de Salud de Camboya utilizó un enfoque múltiple con las comunicaciones, las reuniones con las partes interesadas y la aplicación estricta de aplicar la prohibición de las monoterapias de artemisinina oral. En marzo de 2009, el Ministerio de Salud de Camboya publicó una carta oficial de la prohibición de las monoterapias de artemisinina orales en Camboya. Un mes más tarde, se celebró una reunión de las partes interesadas nacionales para difundir el anuncio de 54 empresas privadas. En julio de 2009, se celebró una reunión provincial para informar a las partes interesadas a nivel local sobre la nueva prohibición y para crear conciencia sobre los problemas asociados al uso de monoterapias. Desde entonces, el Gobierno ha llevado a cabo numerosas visitas de seguimiento y ha confiscado drogas ilegales cuando se encuentran (Schwartz et al., 2010).

### **EXTRACCIÓN medicamentos antipalúdicos falsificados y de baja calidad (Substandard)**

En 2003, la junta Farmacopea de Estados Unidos y la Agencia de los Estados Unidos para el programa de Desarrollo Internacional de Promoción de la Calidad de los Medicamentos, se puso en marcha en Camboya para prestar asistencia técnica para la vigilancia posterior a la comercialización para hacer un seguimiento de la calidad de los medicamentos. Después de constatar que el 16,2% de los medicamentos antimaláricos muestreados en el sector privado eran de mala calidad, el Gobierno de Camboya tomó medidas contra las drogas falsificados.

Inicialmente, la falta de coordinación entre los distintos ministerios que plantea un obstáculo para el éxito de este esfuerzo, por lo tanto, el Gobierno creó un comité interministerial en 2005 para preparar un plan de acción para reducir el volumen de medicamentos falsificados y de manera significativa. El plan, que se centró en el fortalecimiento de la vigilancia posterior a la comercialización y la prohibición de las ventas de los cinco fabricantes en el país, dio lugar a una reducción del 65% en los establecimientos farmacéuticos sin licencia más de 6 meses (Moszynski, 2010).

### **INCREMENTAR EL ACCESO A LOS SERVICIOS DE LA MALARIA POR LOS TRABAJADORES DE MALARIA VILLAGE**

En 2002, el Centro Nacional del Gobierno de Camboya para la Parasitología, Entomología y Control de la Malaria, con el apoyo técnico y financiero de la OMS y la Unión Europea, lanzó el proyecto "pueblo malaria", sobre la base de los resultados positivos obtenidos en un ensayo de la eficacia de redes en la provincia de Ratanakiri donde se distribuyeron mosquiteros tratados en 2001 (Sochantha et al., 2006). El programa es un componente clave de la estrategia nacional para fortalecer la lucha contra el paludismo en la comunidad (Yasuoka et al, 2010; [Http://www.fhi.org/en/countryprofiles/Camboya/res\\_village\\_malaria\\_workers\\_Cambodia.htm](http://www.fhi.org/en/countryprofiles/Camboya/res_village_malaria_workers_Cambodia.htm)).

Sus objetivos son mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento y mejorar la detección de casos y la gestión de alto riesgo en zonas remotas, que representan alrededor del 62% del país. El programa nacional de control de la malaria en Camboya ha contratado a dos trabajadores de la malaria por pueblo y les ha dado 3 días de entrenamiento en la prevención, el diagnóstico correcto, el tratamiento y otros elementos de la gestión de casos de malaria. Trabajadores “malaria pueblo” son supervisadas y se suministra con kits de PDR gratis y medicamentos antipalúdicos mensuales por la malaria nacional programa de control, lo que también les da alrededor de US\$ 5 por mes en concepto de indemnización. Los trabajadores realizan pruebas rápidas en cualquier aldeano con sospecha de malaria y, en los casos positivos, proporcionar actúa de acuerdo a la guidelines. Ellos, son capaces de proporcionar servicios de forma gratuita cuando sea necesario y se refieren regularmente casos graves a los puestos de salud.

El proyecto ha demostrado que los trabajadores de “malaria pueblo” podría ser un medio eficaz para mejorar el acceso al diagnóstico precoz y el tratamiento de la malaria. El proyecto también está ayudando a mover tratamiento de la malaria desde el sector privado al sector público, donde se dispensan sólo los medicamentos recomendados. Por otra parte, la disponibilidad local de tratamiento de la malaria con garantía de calidad ha reducido significativamente el uso de los medicamentos falsificados. Dado el éxito del programa, los trabajadores de la “malaria pueblo” deben ser considerados como una fuente potencial de los servicios adicionales, incluyendo la detección activa de casos, el seguimiento o la cartografía.

## REFERENCES

Moszynski P (2010). Cambodia cracks down on illegal drug vendors in bid to control antimalarial resistance.

British Medical Journal, 340:c2622.

Schwartz S et al. (2010). Regulatory action needed to stop the sale of oral artemisinin-based monotherapy. WHO Drug Information, 24:98–104.

Sochantha T et al. (2006). Insecticide-treated bednets for the prevention of Plasmodium falciparum malaria in Cambodia: a cluster-randomized trial. Tropical Medicine and International Health, 11:1166–1177.

Yasuoka J et al. (2010). Assessing the quality of service of village malaria workers to strengthen community-based malaria control in Cambodia. Malaria Journal, 9:109.

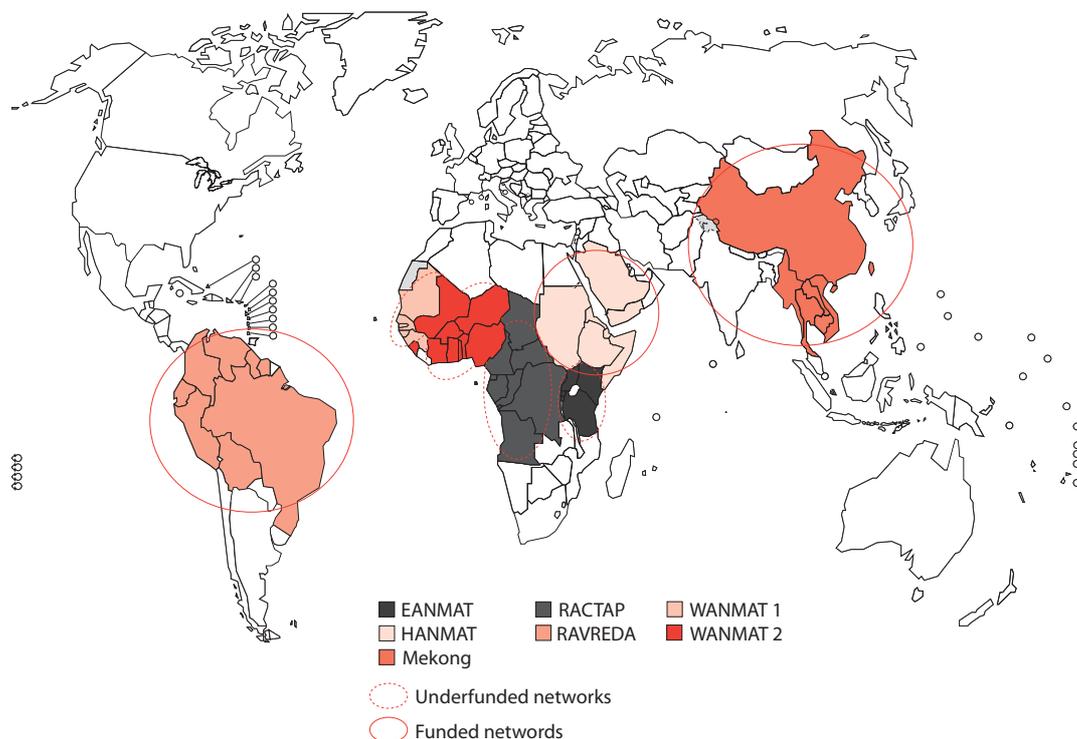
## ANEXO 2. MONITOREO SUBREGIONAL DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIPALÚDICOS

Muchas de las redes de vigilancia subregionales que alguna vez existieron para complementar monitoreo por país son ahora carentes de fondos o ya no están activos. Antes de la introducción de los TCA, siete redes subregionales para vigilar la eficacia contra la malaria (Figura A2.1). Cuando este tipo de redes son financiadas, sostenibles y una gestión eficaz, pueden tener varios beneficios importantes, entre ellos:

- fomentar y proporcionar incentivos a los países para llevar a cabo un seguimiento regular de la eficacia de los medicamentos, incluyendo el intercambio de mejores prácticas en la realización de los estudios de eficacia terapéutica;
- capacitación del personal incluidos los protocolos, la ejecución y presentación de informes;
- gestión más eficaz de los problemas en las zonas fronterizas, mediante el intercambio de datos y la creación de puestos de vigilancia a ambos lados de una frontera común;

- identificación de tendencias subregionales en la resistencia, y/o coordinación de una respuesta subregional cuando sea necesario.

**FIGURE A2.1.** Seven subregional networks established around 2001 for monitoring the efficacy of antimalarial medicines before the introduction of ACTs



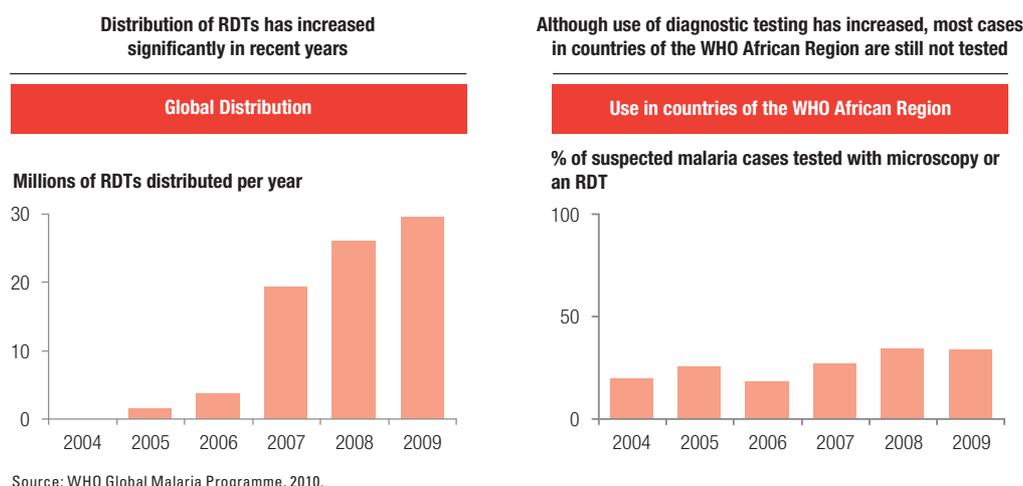
EANMAT, East African Network for Monitoring Antimalarial Treatment; HANMAT, Horn of Africa Network for Monitoring Antimalarial Treatment; RACTAP, Réseau d'Afrique Centrale des Thérapeutiques Antipaludiques; RAVREDA, Red Amazónica para la Vigilancia de la Resistencia a las Drogas Antimaláricas; WANMAT, West African Network for Monitoring Antimalarial Treatment.

En 2010, sólo tres redes de vigilancia se mantuvo en pleno funcionamiento: la Red Amazónica Para La Vigilancia de la Resistencia a las Drogas Antimalaricas, el Cuerno de África por Antimalarial Treatment Red de Monitoreo y la red Mekong. Cada red mantiene una red de vigilancia centinela en su ámbito geográfico de actuación, ofrece capacitación para apoyar los programas de control y promueve la cooperación entre los países miembros.

### ANEXO 3. EL USO ACTUAL DE LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO PARA LA MALARIA

A pesar de la disponibilidad y el uso de diagnóstico parasitológico están aumentando, hay claras oportunidades de mejora (Figura A3.1). Distribución mundial de las PDR se ha incrementado significativamente, pasando de casi 0 en 2004 a aproximadamente 30 millones de pruebas al año en 2009. Como era de esperar, el uso de diagnóstico parasitológico también aumentó durante este período, y, a partir de 2009, aproximadamente el 35% de los casos de malaria sospechosos en países endémicos de la Región de África de la OMS se analizaron por microscopía o un PDR. A pesar del fuerte aumento en el porcentaje de los casos sometidos a pruebas desde 2004, la mayoría de los casos de sospecha de malaria en los países endémicos siguen siendo tratadas presuntivamente.

**FIGURE A3.1.** Availability and use of parasitological diagnosis



Varios desafíos siguen impidiendo la adopción más generalizada del diagnóstico: **26**

- La recomendación de la OMS para las pruebas de diagnóstico universal de los casos sospechosos de malaria, sin edad, se hizo sólo a principios de 2010.
- Distribución de las PDR tienden a ser más pobres que la distribución de los TCA, lo que resulta en el desabastecimiento y el acceso deficiente (Renshaw et al., 2009).
- La calidad y el rendimiento (sensibilidad, especificidad, estabilidad térmica y la longevidad) de PDR varía significativamente según el fabricante y por lotes producidos por un único fabricante (OMS, 2010).
- Algunos proveedores y los pacientes todavía creen que la mayoría de las fiebres son debido a la malaria.
- Algunos proveedores y los pacientes no son conscientes del daño del tratamiento de los casos y sin malaria con TCA.

En algunas regiones, los pacientes con resultados negativos de una prueba de diagnóstico aún reciben y toman medicamentos contra la malaria. Por ejemplo, en Zambia en 2007, el 58,4% de los pacientes con un resultado negativo de la microscopía y el 35,5% de los pacientes con un resultado negativo PDR recibió un medicamento contra la malaria (Hamer et al., 2007). En la República Unida de Tanzania, en el mismo año, el 51% de los pacientes con un resultado negativo de la microscopía y el 54% con un resultado negativo PDR recibió un medicamento antipalúdico (Reyburn et al., 2007). En Kenia, en 2010, el 60% de los pacientes PDR-negativos compró un ACT (J. Cohen, datos no publicados).

**26** De acuerdo con las entrevistas realizadas por The Boston Consulting Group, entre mayo y julio de 2010.

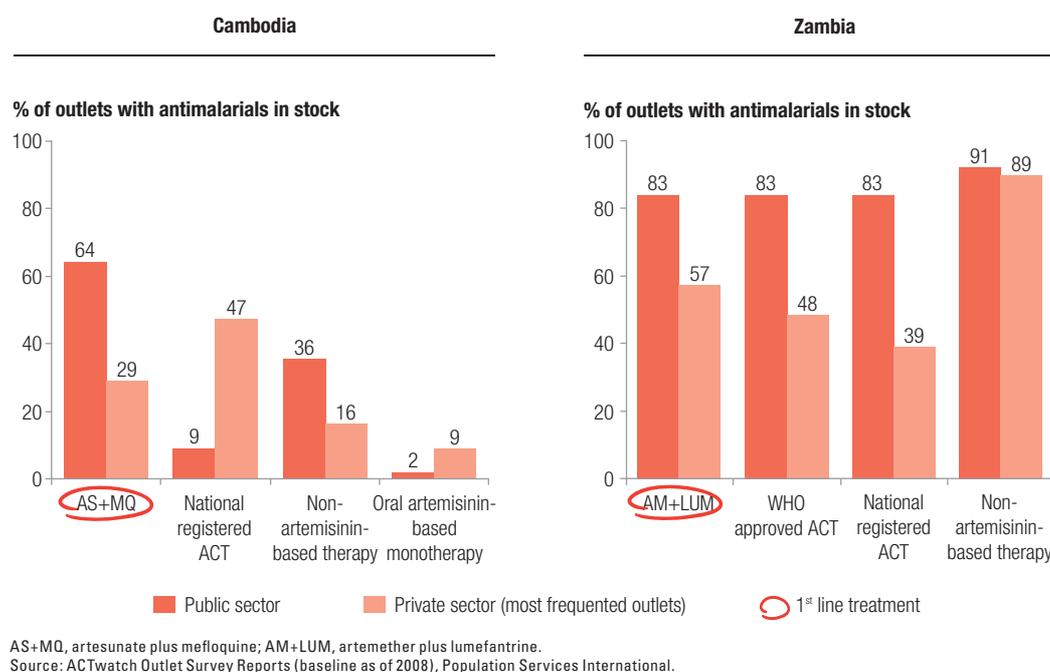
El incumplimiento de los resultados de una prueba de diagnóstico puede ser debido a un número de factores, incluyendo:

- el tiempo requerido para un médico para diagnosticar y tratar las causas no-malaria de fiebre;

- diagnóstico negativo, donde la microscopía ha sido de mala calidad durante años, los proveedores y los pacientes se han acostumbrado a ignorar los resultados de pruebas diagnósticas (Ansah et al, 2010.), y
- falta de un diagnóstico alternativo y opciones de tratamiento para las enfermedades febriles no maláricas.

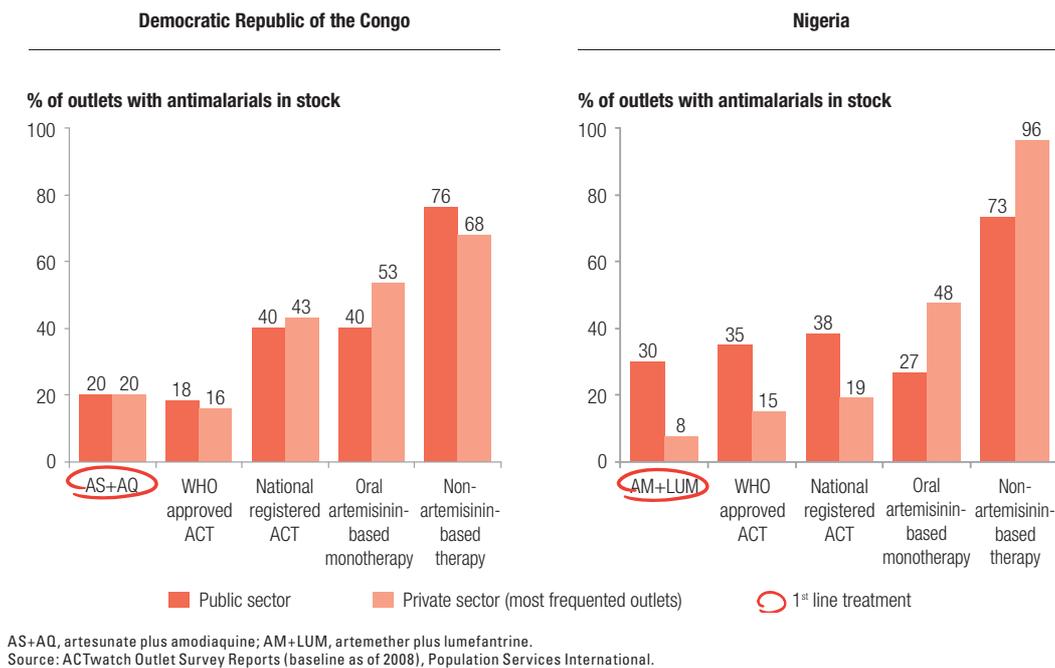
**ANEXO 4. DISPONIBILIDAD ACTUAL DE LOS TCA EN LOS PAÍSES ENDÉMICOS.** Aunque el acceso a los TCA es inconsistente en los países endémicos, se ha mejorado en los países que han hecho esfuerzos para cumplir con las directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria. Por ejemplo, en Camboya y Zambia, se ha avanzado en la armonización de la oferta ACT con las necesidades del paciente, con menor frecuencia de desabastecimiento de tratamiento de primera línea en el sector público (Figura A4.1). Además, Camboya ha hecho un progreso significativo hacia la eliminación de las monoterapias de artemisinina orales, con sólo el 2% de los puntos de venta del sector público y sólo el 9% de los puntos de venta del sector privado a la media.

**FIGURE A4.1.** Availability of ACTs in Cambodia and Zambia



Muchos otros países endémicos aún enfrentan desafíos. Por ejemplo, los datos indican que puntos de venta en la República Democrática del Congo y Nigeria son más propensos a almacenar otros fármacos antipalúdicos (incluyendo terapias y monoterapias no basados en la artemisinina) que los TCA (Figura A4.2).

**FIGURE A4.2.** Availability of ACTs in the Democratic Republic of the Congo and Nigeria



## ANEXO 5. LA ELIMINACIÓN DE LAS MONOTERAPIAS DE ARTEMISININA ORALES: DETENER EL ACCESO A ORALES MONOTERAPIAS BASADAS EN LA ARTEMISININA

Desde 2006, la OMS ha hecho muchos esfuerzos para detener la fabricación y comercialización de monoterapias de artemisinina oral en el mundo y a nivel local (Tabla A5.1). Todos los programas nacionales de control de la malaria se han eliminado estas monoterapias del sector público. Se necesitan más esfuerzos para eliminar totalmente estos medicamentos en el sector privado en muchos países endémicos (R. Newman, comunicación personal).

En mayo de 2010, en la reunión de la Junta RBM XVIII, los representantes de 40 ministerios de salud se comprometieron a: **27**

"Expresar el compromiso de nuestros gobiernos para eliminar (prohibir y hacer cumplir) monoterapias malaria a base de artemisinina oral y ACT deficientes en el mercado a través de políticas concretas, estrategias y medidas reguladoras dentro de los próximos 12 meses".

El compromiso ministerial fue firmado por los representantes de Argelia, Angola, Benin, Botswana, Burundi, Brasil, Camerún, Cabo Verde, Chad, Comoras, Congo, Côte d'Ivoire, Djibouti, la República Democrática del Congo, Eritrea, Gabón, Gambia, Ghana, Guinea, India, Kenia, Liberia, Madagascar, Malawi, Malí, Mozambique, Namibia, Níger, Rwanda, Santo Tomé y Príncipe, Senegal, Sierra Leona, Sudáfrica, Sudán, Swazilandia, Togo, Uganda, la República Unida de Tanzania, Zambia y Zimbabwe.

## AREAS DEL MUNDO CON LOS PRODUCTORES DE ORALES monoterapias basadas en la artemisinina

Desde 2005, la OMS ha trabajado activamente con las compañías farmacéuticas para poner fin a la producción de las monoterapias de artemisinina oral. Inicialmente, 76 empresas fueron conocidos por producir y comercializar estos

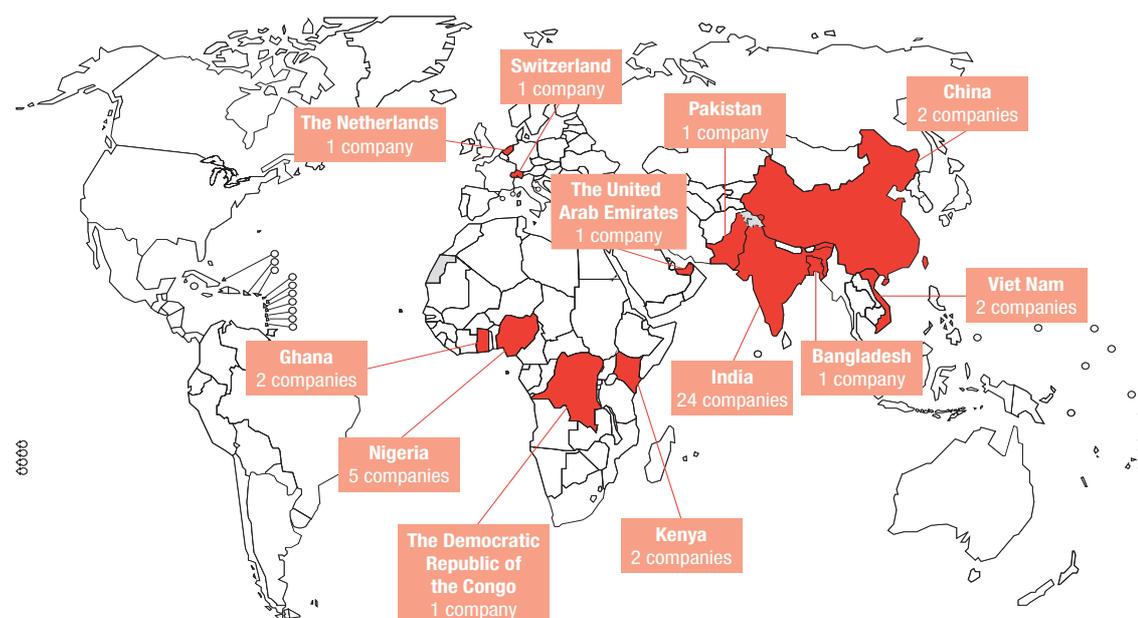
productos. Después de intensos esfuerzos, este número se ha reducido a 43 ([http://www.who.int/malaria/marketing\\_of\\_oral\\_artemisinin\\_monotherapies/en/index.html](http://www.who.int/malaria/marketing_of_oral_artemisinin_monotherapies/en/index.html)). El mapa de la Figura A5.1 muestra las zonas del mundo en que se encuentran estas 43 fabricantes conocidos.

27 RBM/BOM/2010/SUB.

**TABLE A5.1.** WHO and RBM actions to remove oral artemisinin-based monotherapies

DATE	ACTION
January 2006	Press release calling for an immediate halt to provision of oral artemisinin-based monotherapies
January–April 2006	Web-based monitoring system regularly updated information on marketing practices and positions of national drug regulatory agencies
April 2006	Technical briefing on malaria guidelines and artemisinin-based monotherapies; meeting with pharmaceutical companies to discuss potential risks associated with the development of artemisinin resistance and to obtain commitments and a realistic implementation plan
April 2006–May 2007	Alignment of funding and procurement: joint work with funding agencies, multilateral organizations, bilateral donors and international suppliers to discontinue funding of oral artemisinin-based monotherapies and to procure only WHO-recommended medicines
May 2007	World Health Assembly resolution 60.18 urges Member States to cease the marketing and use of oral artemisinin-based monotherapies in both the public and the private sectors and to promote the use of ACTs
August 2007	Informal consultation with manufacturers of artemisinin-based antimalarial medicines to review progress and challenges in reducing reliance on monotherapies, to discuss the expected impact of new ACT funding initiatives and to agree on mechanisms of action
December 2009	WHO Global Malaria Programme submits a strategy to set out how the RBM Partnership can mitigate the risk of emerging drug resistance, including that due to use of oral artemisinin-based monotherapies
May 2010	RBM ministerial meeting at which ministers from malaria-endemic countries signed a commitment to eliminate oral artemisinin-based monotherapies from their markets

**FIGURE A5.1.** Areas of the world in which oral artemisinin-based monotherapies are known to be produced



A pesar de los esfuerzos de la OMS, la RBM y otras partes interesadas, a diciembre de 2010, las autoridades reguladoras de medicamentos nacionales de 28 países donde el paludismo es endémico todavía permitía la comercialización de las monoterapias de artemisinina oral para su uso en el sector privado (Figura A5.2).

Muchos de estos países se encuentran en regiones de alta transmisión de malaria, donde la resistencia a la artemisinina podría propagarse rápidamente una vez introducido. Incluso en los países donde se han adoptado medidas para eliminar estos productos, la aplicación sigue siendo un reto importante.

**FIGURE A5.2.** Current situation of removal of marketing authorization for oral artemisinin-based monotherapies

