

Un nuevo tratamiento para la malaria por *P. vivax* puede beneficiar a la salud pública brasileña

Estudio liderado por investigadores de la Fiocruz y del Institut Pasteur aporta nuevos datos positivos

Resumen

Se publicó recientemente un estudio de modelaje a nivel poblacional realizado por Nekkab et al. sobre el impacto estimado de la tafenoquina (TQ), un nuevo tratamiento de dosis única para la prevención de recaídas de malaria por *Plasmodium vivax*, en el control y la eliminación de la malaria por *P. vivax* en Brasil. Es el primer estudio que muestra cómo la implementación de TQ en poblaciones puede mejorar el manejo de casos de *P. vivax*, reducir la transmisión y prevenir un número sustancial de casos, incluso en entornos con altas tasas previas de tratamiento efectivo con primaquina (PQ). Su principal hallazgo fue que, en comparación con el régimen estándar actual de Brasil, PQ durante 7 días, el uso de TQ después de una prueba de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) tiene el potencial de mejorar la tasa efectiva de curación radical del 42% al 62%, mediante una mayor adherencia al tratamiento y protección frente a nuevas infecciones. Por lo tanto, con el nuevo tratamiento la transmisión podría reducirse en Brasil en un 38% durante un período de 5 años en diferentes entornos de transmisión.

Contexto

La infección de malaria por *P. vivax* se produce por la picadura de un mosquito infeccioso. Una vez en el torrente sanguíneo, el parásito *P. vivax* infecta la sangre y causa un episodio agudo de malaria. Algunos parásitos permanecen latentes en el hígado, desde donde pueden reactivarse periódicamente, provocando recaídas de la enfermedad a pesar del tratamiento exitoso de la infección aguda en la etapa sanguínea. Por lo tanto, una sola infección por *P. vivax* puede causar múltiples episodios de malaria, incluso en ausencia de una nueva picadura de mosquito. Las recaídas pueden ocurrir semanas, meses o incluso años después de la infección inicial. La cura radical implica tratar la infección por malaria tanto en la etapa aguda sanguínea como en la etapa hepática latente para prevenir recaídas.

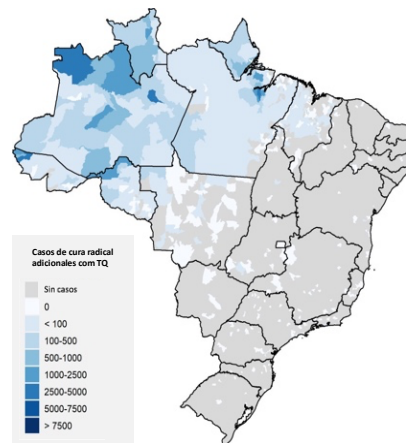
El estándar actual de atención para la etapa hepática inactiva es la PQ, que requiere un tratamiento de 14 días, según las orientaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las orientaciones de tratamiento de Brasil recomiendan administrar dosis bajas de PQ durante 7 días^{i,ii,iii}. La TQ, un nuevo fármaco no patentado desarrollado por GSK y Medicines for Malaria Venture (MMV), pertenece a la misma clase de antimaláricos que la PQ, pero es un tratamiento de dosis única para la fase hepática inactiva de la malaria por *P. vivax*. Al igual que la PQ, la TQ puede provocar efectos adversos (ej.: Hemólisis) en pacientes con niveles de la enzima G6PD

más bajos de lo normal. En consecuencia, debe administrarse sólo a pacientes que se haya confirmado que tienen más del 70% de actividad de G6PD, es decir, actividad enzimática normal.

La cura radical efectiva con PQ o TQ como parte del manejo de casos de *P. vivax* proporciona tanto un beneficio directo al paciente tratado, al prevenir futuras infecciones de recaída, como un beneficio indirecto al prevenir la transmisión en la comunidad. Además, la TQ, como antimalárico en dosis única, tiene el potencial de mejorar la adherencia al tratamiento y, por tanto, su eficacia.

El estudio

Los estudios de modelaje de salud pública son herramientas poderosas que utilizan modelos matemáticos para medir los resultados potenciales de la implementación de políticas de atención médica que pueden ser imposibles o poco prácticos de medir en entornos de la vida real. Este estudio, dirigido por la Fiocruz y el Institut Pasteur, modeló la introducción de TQ después de la prueba de deficiencia de G6PD como tratamiento de rutina para la malaria por *P. vivax* en Brasil. Se analizó el impacto que probablemente tendría esto tanto en las tasas de curación radical como en la transmisión progresiva durante un periodo de 5 años en la región endémica de *P. vivax* con diferentes entornos de transmisión.

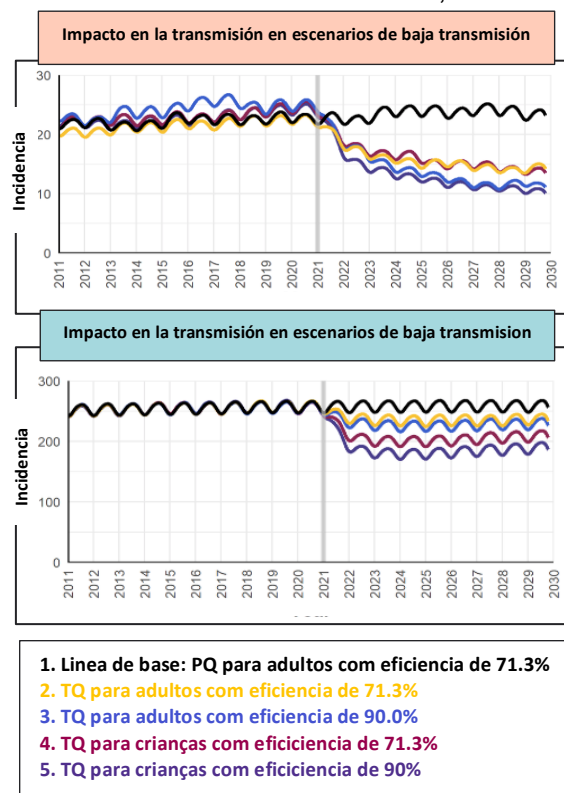


El equipo de investigación recopiló datos de informes de casos de la base de datos SIVEP-Malaria^{iv} de 2018 para informar los parámetros del modelo, calibrándolo para los 126 municipios brasileños que notifican al menos 100 casos de malaria por *P. vivax* al año. El modelo consideró la eficacia del tratamiento, la adherencia, las tasas de deficiencia de G6PD, la prevalencia de baja metabolización de CYP2D6 y el número de casos en diferentes entornos de transmisión, con datos obtenidos de informes de casos de malaria a nivel nacional, ensayos clínicos y literatura publicada. El estudio evaluó el impacto previsto 5 años después de la introducción simultánea de la TQ y la prueba de G6PD en diferentes escenarios epidemiológicos.

Principales resultados

La principal ventaja de introducir el tratamiento con TQ es que su régimen de dosis única asegura el cumplimiento total en comparación con el régimen de PQ de 7 días más prolongado que se usa actualmente en Brasil, lo que resulta en un aumento de la tasa general de cura radical efectiva.

Los resultados del modelo predijeron que la implementación de TQ para adultos mejoraría la tasa de curación radical efectiva media del 42% al 62% entre los casos clínicos, lo que conduciría a una reducción prevista del 38% en la transmisión,



equivalente a más de 214.000 casos evitados acumulativamente durante 5 años de implementación.

La TQ aumentaría la tasa de curación radical en aproximadamente un 20% en comparación con el régimen de tratamiento actual, beneficiando a los pacientes y los sistemas de salud, ya que reduce el riesgo de recurrencia.

Además de mejorar los resultados del tratamiento, la TQ también ayudaría a reducir la transmisión a lo largo del tiempo, considerando diferentes contextos epidemiológicos simulados por el modelo. Se prevé que el efecto de la TQ en la reducción de la transmisión de la malaria sea mayor en entornos con baja transmisión, lo que sugiere que la TQ puede tener un impacto especial en entornos que están más cercanos a la eliminación.

Además, el estudio observó que el impacto sería más significativo en entornos con baja adherencia a la PQ preexistente y donde hay una alta proporción de hombres en edad laboral que son elegibles para la TQ, ya que puede haber un riesgo adicional de infección asociado con la exposición ocupacional en esta población.

El estudio también destacó el importante papel que podría desempeñar la TQ pediátrica si fuera aprobada por los organismos reguladores y se introdujera. El modelo predice que una formulación pediátrica, que reduce la edad mínima para el tratamiento con TQ de 16 a 2 años, puede causar mayores reducciones en la transmisión, aumentando el efecto promedio del 38% al 45%.

Inclusive en entornos de alta transmisión con más infecciones en niños y donde una parte de la transmisión es impulsada por infecciones asintomáticas que reducen la búsqueda de tratamiento, la TQ aún reduciría las nuevas infecciones entre un 9%, cuando se administra a adultos, y un 21%, cuando los niños también son tratados.

Implicaciones para el sistema público de salud brasileño

Los resultados de este estudio de modelaje indican que sería beneficioso introducir la TQ y la prueba G6PD en el sistema público de salud de Brasil, pues permitiría el acceso a un tratamiento de cura radical más eficaz e impulsaría una reducción de las recaídas y la transmisión de la malaria, evitando así un número considerable de casos. Además, el estudio consideró variables epidemiológicas y demográficas que influyen en el impacto de la TQ, lo que hace que los resultados varíen en diferentes entornos de transmisión. Como tal, estos resultados también pueden ser útiles para proporcionar evidencia para informar intervenciones adaptadas al contexto que contribuirían a alcanzar los objetivos de eliminación de la malaria.

Nota: Este resumen no técnico se basa en un artículo publicado en *PLOS Medicine* titulado “Estimated impact of tafenoquine for *Plasmodium vivax* control and elimination in Brazil: A modelling study” by Nekkab N et al. (April 2021). Para obtener más detalles, consulte los resultados publicados (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003535>).

ⁱ Takeuchi R, Lawpoolsri S, Imwong M, et al. Directly-observed therapy (DOT) for the radical 14-day primaquine treatment of *Plasmodium vivax* malaria on the Thai-Myanmar border. *Malaria Journal*. 2010;9:308. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-308>.

ⁱⁱ Abreha T, Hwang J, Thriemer K, et al. Comparison of artemether-lumefantrine and chloroquine with and without primaquine for the treatment of *Plasmodium vivax* infection in Ethiopia: a randomized controlled trial. *PLOS Medicine*. 2017;14(5):e1002299. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002299>.

ⁱⁱⁱ Douglas NM, Poespoprodjo JR, Patriani D, et al. Unsupervised primaquine for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria relapses in southern Papua: a hospital-based cohort study. *PLOS Medicine*. 2017;14(8):e1002379. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002379>.

^{iv} SIVEP-Malaria: Sistema de Información de Vigilancia Epidemiológica. Notificación de Malaria.