

# Administración rectal de artesunato como tratamiento prederivación del paludismo grave por *Plasmodium falciparum*

Actualización de 2023

En 2021 se presentaron al Programa Mundial sobre Malaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y al Grupo Consultivo sobre Políticas contra el Paludismo los resultados preliminares de los estudios observacionales del proyecto de Acceso Comunitario al Artesunato Rectal para el Paludismo (CARAMAL, por sus siglas en inglés). Estos resultados no confirmaron el impacto en la mortalidad observado en el ensayo controlado de 2009. En consecuencia, la OMS publicó en enero de 2022 una nota informativa sobre el artesunato rectal en la que se sugerían medidas inmediatas de reducción del riesgo.

Para aclarar la evidencia, la OMS convocó en octubre de 2022 una consulta técnica a expertos independientes para que llevaran a cabo una revisión oficial de los datos del proyecto CARAMAL, así como de otros estudios en los que se evaluaba el uso de artesunato rectal como tratamiento prederivación a nivel programático (1). Los resultados de la revisión, incluyendo los de los análisis adicionales realizados por los expertos designados por la OMS, constituyen la base de esta actualización de 2023 sobre el la administración rectal de artesunato como tratamiento prederivación del paludismo grave por *Plasmodium falciparum*.

## Antecedentes

La OMS recomienda la adopción de las siguientes medidas:

“En los lugares en los que no sea posible administrar un tratamiento completo del paludismo grave, pero se disponga de inyecciones, se debería administrar a los adultos y los niños una dosis única intramuscular de artesunato, y derivarlos a un establecimiento de salud apropiado para la atención de salud posterior. Cuando no se disponga de artesunato intramuscular, se debería administrar arteméter por vía intramuscular o, si no se dispone de él, quinina intramuscular.

En los lugares en los que no se disponga de artesunato intramuscular, se debería tratar a los menores de 6 años con una dosis rectal única de artesunato (a razón de 10 mg/kg de peso corporal) y derivarlos inmediatamente a un centro adecuado para que reciban atención adicional. No se debería administrar artesunato por vía rectal a los mayores de seis años ni a los adultos ” (2).

Para tratar con éxito los casos presuntos de paludismo infantil grave, la administración rectal de una dosis única de artesunato ha de ir seguida del traslado inmediato a un establecimiento adecuado para recibir cuidados intensivos de enfermería y tratamiento con artesunato inyectable, seguidos de un ciclo completo de tres días de un tratamiento combinado basado en la artemisinina cuando el paciente pueda tolerar la medicación oral.

La adopción y el despliegue del artesunato rectal en los países ha progresado a un ritmo lento. El artesunato rectal de calidad garantizada no estuvo disponible hasta 2018, año en que la OMS precalificó dos productos de 100 mg, lo que resultó ser un factor clave para la adquisición a gran escala del producto utilizando fondos multilaterales (3). Entre 2018 y 2020, 36 países —30 de ellos situados en África— adquirieron cerca de 7 millones de supositorios precalificados por la OMS. A fecha de 2021, un total de 54 países habían adoptado el tratamiento prederivación del paludismo con artesunato, arteméter o quinina.

## **Eficacia en ensayo clínico controlado y eficacia en condiciones reales**

La eficacia del artesunato rectal prederivación se evaluó hace 15 años en un gran ensayo clínico controlado con placebo y aleatorizado de manera individual en el que participaron niños y adultos en Bangladesh, Ghana y la República Unida de Tanzania (4). En este estudio, que garantizaba a los participantes la derivación y la prestación de una atención de calidad, la mortalidad de los menores de 6 años se redujo aproximadamente un 25% como resultado de la administración rectal de artesunato, aunque también se observó una duplicación de la mortalidad en niños mayores y adultos.

Con el fin de abordar algunas preguntas específicas de investigación y elaborar orientaciones operativas para la administración rectal de artesunato y la ampliación de su uso, entre 2017 y 2021 se ejecutó el proyecto CARAMAL, financiado por Unitaid, como un estudio observacional a gran escala en tres países africanos (la República Democrática del Congo, Nigeria y Uganda). En el marco de este estudio se administró artesunato rectal al 88% de los pacientes que reunían los criterios en la República Democrática del Congo, al 52% en Nigeria y al 70% en Uganda.

La revisión técnica detectó varios problemas en el diseño del estudio del proyecto CARAMAL, que lo han expuesto a diversos sesgos y han dificultado la interpretación de los resultados, sobre todo en lo que se refiere al impacto del artesunato rectal en la mortalidad y la culminación de las derivaciones.

El estudio del proyecto CARAMAL estaba diseñado para detectar una reducción de la tasa de letalidad entre los niños a los que se administraba artesunato rectal utilizando datos agrupados de los tres países participantes. Sin embargo, durante el estudio se hizo evidente que los sistemas de atención de salud y las tasas de letalidad de referencia por paludismo grave diferían sustancialmente entre los países. Por lo tanto, se analizó cada país por separado, a pesar de que el estudio no estaba diseñado ni preparado para ello, con lo que se redujo de forma considerable la capacidad del estudio para detectar los efectos del artesunato rectal. El análisis principal consistió en una comparación de los niños que recibieron artesunato rectal y los que no. El grupo que no recibió tratamiento incluía todos los casos de paludismo grave en el periodo anterior a la administración rectal de artesunato, lo que podría generar confusión temporal, dada la evidencia, al menos en Nigeria, de que la tasa de letalidad era sustancialmente más baja en el periodo anterior a la administración de artesunato que en el periodo posterior, incluso entre los niños que no recibieron tratamiento en el periodo posterior. Las diferencias observadas y la confusión temporal entre los grupos que habían recibido tratamiento y los que no (periodos anterior y posterior a la administración) no se tuvieron debidamente en cuenta en los análisis. En consecuencia, resulta difícil interpretar la relación entre la administración rectal de artesunato y las variaciones de la tasa de letalidad en el proyecto CARAMAL.

Sin embargo, el proyecto CARAMAL puso de manifiesto muchas dificultades y deficiencias a lo largo de la secuencia asistencial, así como debilidades del sistema de salud y problemas de calidad de la atención. Por ejemplo:

- Entre los que recibieron artesunato rectal, a una gran proporción no se les administró la dosis completa que les correspondía en función de su edad.
- En general, el porcentaje de culminación de las derivaciones fue bajo. En la República Democrática del Congo o en Uganda, dicha culminación no guardó relación con la administración rectal de artesunato, mientras que en Nigeria fue más baja entre los participantes inscritos por los agentes de salud comunitarios que recibieron artesunato rectal (el 73%) que entre los que no lo recibieron (el 95%).
- El tratamiento posderivación fue a menudo incompleto; en particular, el tratamiento con artesunato inyectable no fue óptimo y no se administró de forma sistemática el ciclo completo de tres días de tratamiento combinado basado en la artemisinina que se requería.

La investigación sobre la aplicación relativa a la ampliación de la administración rectal del artesunato para el tratamiento del paludismo grave a nivel de la comunidad en Zambia mostró un descenso de la tasa de letalidad, que pasó del 3,1% al 0,1% en los dos distritos de intervención de alta intensidad y del 10,7% al 1,4% en el resto de distritos. Al final del estudio, el desabastecimiento de artesunato rectal se había reducido, los agentes de salud comunitarios conocían mejor los signos del paludismo grave y los trabajadores de la salud en los establecimientos de salud habían mejorado sus conocimientos acerca del manejo del paludismo grave.

## Resistencia a la artemisinina

En un subestudio realizado en Uganda, el proyecto CARAMAL informó de que la prevalencia del marcador *kelch 13* (K13) C469Y de resistencia parcial a la artemisinina aumentó el día 28 después de la administración rectal de artesunato en los niños que no completaron el tratamiento de derivación (20%), frente al día 0 en el caso de los niños que acudieron directamente a un centro de derivación de pacientes, sin recibir artesunato rectal (6,2%). Este resultado es difícil de interpretar, ya que se basó en un número relativamente pequeño de niños y se utilizó un muestreo de conveniencia.

Los marcadores moleculares K13 C469Y de la resistencia parcial a la artemisinina estaban presentes en Uganda antes de que se administrara artesunato rectal y estaban ampliamente presentes y en aumento en las provincias del norte, en algunos distritos incluidos en el proyecto CARAMAL (distritos de Kole y Oyam, aunque no el de Kwania) y también en otros distritos (por ejemplo, los distritos de Lamwo y Agago) en los que no se administró artesunato rectal. De acuerdo con las encuestas, los niveles de aceptación del artesunato rectal y búsqueda de tratamiento por parte de los agentes de salud comunitarios eran muy bajos en Uganda (menos del 1% en las encuestas domiciliarias a niños con síntomas de paludismo grave). No se observaron aumentos similares en los marcadores de resistencia en las zonas donde se llevó a cabo el estudio CARAMAL en la República Democrática del Congo o Nigeria.

A pesar de las limitaciones señaladas anteriormente, este estudio proporciona un indicio de que el artesunato rectal por sí solo, cuando no va seguido de una derivación y un ciclo completo de tratamiento combinado basado en la artemisinina, puede dar lugar a un aumento de parásitos parcialmente resistentes a la artemisinina con la mutación K13 C469Y. Se demostró que esta mutación había surgido localmente en África Oriental y que estaba asociada con una mayor tolerancia a la artemisinina y sus derivados en el ensayo sobre supervivencia de parásitos en fase anular.

## Reducción del riesgo

### **A. Los países que ya están administrando artesunato por vía rectal a los casos graves de paludismo antes trasladarlos o que están valorando hacerlo deben adoptar las siguientes medidas:**

- reforzar todos los aspectos de la atención continuada a los niños gravemente enfermos: desde la formación y el equipamiento adecuados de los agentes de salud comunitarios para administrar artesunato rectal en las regiones donde más se necesita, hasta garantizar el traslado rápido y el acceso a centros de derivación de pacientes donde se administre un tratamiento completo posderivación de acuerdo con las recomendaciones de la OMS para el tratamiento del paludismo grave;
- garantizar el apoyo a una gestión adecuada de la cadena de suministro y a unos sistemas de derivación que vayan desde los agentes de salud comunitarios y los establecimientos de salud hasta los centros de derivación de pacientes, factor esencial para lograr los resultados deseados con la administración rectal de artesunato;
- eliminar los obstáculos que impiden completar la derivación, lo que permitirá mejorar los resultados no solo para el paludismo grave, sino también para otras enfermedades graves; y
- garantizar una sensibilización eficaz de la comunidad para aumentar el conocimiento del paludismo grave, sus causas, el peligro que supone para los niños, la forma de reconocer los signos de peligro y la necesidad de buscar atención de salud sin demora en caso de que se presenten dichos signos.

### **B. Los programas contra el paludismo y sus asociados en los sectores público y privado y entre las organizaciones no gubernamentales deben garantizar que los proveedores de atención de salud cumplan estrictamente las directrices de tratamiento del paludismo, y asegurarse asimismo de que las personas que cuidan de los niños con paludismo grave sean conscientes de la importancia de completar los ciclos de tratamiento. No se deben escatimar esfuerzos para garantizar, en particular:**

- que las monoterapias basadas en la artemisinina (tanto rectales como parenterales) solo se empleen para tratar los casos graves de paludismo, de acuerdo con las directrices de la OMS;
- que los centros de derivación traten a los pacientes con paludismo grave con artesunato parenteral y un ciclo completo de tratamiento combinado basado en la artemisinina;
- un tratamiento de apoyo adecuado que trate las infecciones concurrentes que podrían estar causando signos de peligro en niños con parasitemia de baja densidad; y
- que la monoterapia inicial basada en artemisinina rectal y/o inyectable vaya siempre seguida de un ciclo completo de tratamiento oral combinado basado en la artemisinina.

### **C. La vigilancia de la resistencia a los antipalúdicos debe reforzarse a nivel poblacional en toda África, y con mayor urgencia en África Oriental, en particular:**

- priorizando las intervenciones para abordar de forma holística los factores que impulsan la persistencia de resistencias; y
- respondiendo con prontitud y en consonancia con la estrategia de actuación frente a la resistencia a los antipalúdicos en África (5) de la OMS cuando se detecten resistencias.

## Referencias bibliográficas

1. Technical consultation to review the effectiveness of rectal artesunate used as pre-referral treatment of severe malaria in children: meeting report, 18–19 October 2022. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2023 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/369637>, consultado el 21 de junio de 2023).
2. Directrices de la OMS sobre el paludismo, 14 de marzo de 2023. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/366432>), consultado el 8 de mayo de 2023. Las directrices también están disponibles en línea, en la dirección: <https://app.magicapp.org/#/guideline/7087>. La recomendación específica se puede consultar en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/LwRMXj/section/noBQpL>.
3. Medicines/finished pharmaceutical products [sitio web]. Véase: OMS. Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2022 (<https://extranet.who.int/pqweb/news/first-human-insulins-prequalified>), consultado el 17 de noviembre de 2022).
4. Gomes MF, Faiz MA, Gyapong JO, Warsame M, Agbenyega T, Babiker A, et al. Pre-referral rectal artesunate to prevent death and disability in severe malaria: a placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9663):557–66. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61734-1.
5. Strategy to respond to antimalarial drug resistance in Africa. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/364531>), consultado el 8 de mayo de 2023).

Administración rectal de artesunato como tratamiento prederivación del paludismo grave por *Plasmodium falciparum*, actualización de 2023 [The use of rectal artesunate as a pre-referral treatment for severe *Plasmodium falciparum* malaria, 2023 update]

ISBN 978-92-4-007547-4 (versión electrónica)

ISBN 978-92-4-007548-1 (versión impresa)

© Organización Mundial de la Salud 2023. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

