

Nuevos enfoques para integrar la vigilancia molecular a los programas de control del paludismo

*Exploraciones de Grandes Desafíos (Grand Challenges Explorations), 26.ª Ronda
Octubre de 2020*

LA OPORTUNIDAD

En la Fundación Bill & Melinda Gates, creemos que el paludismo (la malaria) se puede erradicar al paso de una generación. Reconocemos que, para lograr esto, se deben habilitar los Programas Nacionales de Control del Paludismo (PNCP) para usar datos oportunos y de alta calidad como fundamento para la planificación estratégica, la toma de decisiones, y la implementación y evaluación de programas. A medida que luchamos por mantener la disminución de las tasas de incidencia que han caracterizado los últimos 15 años de control del paludismo, este concepto de “datos para la acción” nunca ha sido tan importante.

Nuestra visión de “datos para la acción”, que ratificó recientemente el Comité Asesor en Políticas de Paludismo (MPAC) de la OMS, es una de estratificación y adaptación subnacional. En el primer paso, se usan varias fuentes de datos, desde datos geoespaciales hasta epidemiológicos, para definir estratos a nivel de distrito dentro de un país. Después, se introducen otros tipos de datos en los modelos matemáticos que generan el conjunto óptimo de intervenciones que disminuirá al máximo la carga palúdica con una dotación de recursos específica. El éxito de la estratificación y la adaptación subnacional depende en gran medida de los datos subyacentes, los cuales no siempre son de alta calidad u oportunos, o no están completos. Por lo tanto, estamos explorando nuevos flujos de datos que puedan mejorar nuestro entendimiento de los factores que impulsan cambios en la epidemiología del paludismo o que se utilizan para optimizar la elección de las intervenciones modelizadas. Uno de estos nuevos flujos de datos consiste en datos serológicos, genéticos o genómicos que surgen de la vigilancia molecular del paludismo.

La vigilancia molecular del paludismo es un término genérico que describe el uso de enfoques de biología molecular –desde la serología y el genotipado, hasta la secuenciación del genoma completo (SGC)– para examinar las poblaciones de parásitos o vectores a fin de derivar información aplicable en el ámbito epidemiológico. La vigilancia molecular del paludismo *no* incluye investigaciones genéticas y genómicas orientadas a la ciencia básica, como estudios en los que se usa la genómica para investigar la biología de los parásitos o los mosquitos. En vez de eso, el énfasis se pone en los análisis que puedan influir directamente en las políticas y las prácticas de control del paludismo. Además de las técnicas analíticas que se usan, la vigilancia molecular del paludismo también incluye las herramientas y los recursos bioinformáticos necesarios para procesar, interpretar y comunicar los datos generados.

EL DESAFÍO

Los proyectos iniciales en el área de la vigilancia molecular del paludismo se centraron en el desarrollo de métodos y en estudios piloto demostrativos. Ahora, las herramientas y los análisis están madurando, la infraestructura está establecida y el tiempo para obtener resultados es mucho menor, lo cual significa que la vigilancia molecular del paludismo está comenzando a influir en la planificación y la realización de programas. En los entornos de eliminación, se ha empleado la genética en investigaciones centradas en los casos de paludismo importados. En los entornos de mayor carga, la vigilancia molecular del paludismo se utiliza para visualizar la propagación espaciotemporal de los marcadores de resistencia a los

medicamentos antipalúdicos, que influye en las pautas de tratamiento, y para dar seguimiento al efecto de distintas intervenciones en la diversidad genética parasitaria como medida sustitutiva de la intensidad de la transmisión.

En junio de 2019, se llevó a cabo una Reunión Consultiva Técnica de la OMS sobre la función de los datos genéticos y genómicos sobre parásitos y vectores en la vigilancia del paludismo ([informe de la reunión de trabajo](#)), en la que participaron interesados de la comunidad de vigilancia molecular del paludismo, tanto del ámbito investigativo como programático. El objetivo de la reunión fue identificar los casos de uso de la vigilancia molecular del paludismo que cuentan con suficientes datos para recomendar su uso habitual en el control y la eliminación del paludismo, y los que necesitan más investigaciones previas a fin de generar una base de datos más amplia para recomendaciones futuras.

La lista de casos de uso que están listos o casi listos (marcados con un asterisco*) para la implementación programática incluye:

- Detección de la farmacorresistencia: vigilar la prevalencia o la frecuencia de marcadores moleculares de la farmacorresistencia para fundamentar la selección de intervenciones, las pautas de tratamiento y la vigilancia
- Detección de las deleciones hrp2/3: vigilar la prevalencia o la frecuencia de las deleciones hrp2/3 que afectan la eficacia de las pruebas de diagnóstico rápido (RDT) para fundamentar la selección diagnóstica
- Evaluación del flujo de genes de farmacorresistencia: determinar los orígenes de los marcadores de farmacorresistencia y vigilar su propagación intra- e interregional y las poblaciones parasitarias para fundamentar las estrategias de contención y las políticas regionales en torno a la selección de intervenciones, las pautas de tratamiento y la vigilancia*
- Pronóstico de la resistencia emergente: detectar las características de selección positiva que indiquen la resistencia emergente para fundamentar la selección de intervenciones, las pautas de tratamiento y la vigilancia*
- Identificación de la transmisión local: identificar los focos de transmisión alta y los conglomerados de casos de infección para fundamentar la aplicación de recursos*
- Distinción entre los casos locales y los importados: en los entornos de eliminación, los casos se deben clasificar como importados o de otro tipo en la investigación de casos y en la certificación de la eliminación*
- Reconstrucción de las cadenas de transmisión: aclarar los factores que contribuyan (p. ej., la estacionalidad, los migrantes, los casos asintomáticos y las personas muy contagiosas) a las características de transmisión en curso para fundamentar la selección de intervenciones, la aplicación de recursos, la vigilancia y la investigación de casos*
- Determinación de la conectividad de las poblaciones parasitarias: evaluar el grado de vinculación de la transmisión entre una región y otra debido a la vinculación de poblaciones parasitarias para fundamentar la planificación de programas y la aplicación de recursos*
- Examen de la variación alélica en los sitios de interés para la genética dirigida: determinar si existen polimorfismos mononucleotídicos (SNP) que impedirían el reconocimiento de sitios CRISPR en las poblaciones naturales para optimizar la planificación de la liberación de la genética dirigida*

A medida que la vigilancia molecular del paludismo pasa de ser un proyecto demostrativo en instituciones académicas a una realidad operativa en los Programas Nacionales de Control del Paludismo, los

Ministerios de Salud y los Institutos Nacionales de Salud Pública, el desafío consiste en implementar la iniciativa de modo que involucre a los programas nacionales y a los responsables de la toma de decisiones sobre el paludismo, y que los habilite para entender y usar sus datos de manera activa en la toma de decisiones programáticas.

Por lo tanto, el objetivo de esta convocatoria es identificar enfoques nuevos e innovadores para integrar la vigilancia molecular del paludismo en la vigilancia de esta enfermedad y en la toma de decisiones programáticas en países palúdicos.

Lo que buscamos:

Buscamos propuestas innovadoras en las que se usarán datos de vigilancia molecular del paludismo a fin de habilitar a los Programas Nacionales de Control del Paludismo (PNCP) para fundamentar las iniciativas de vigilancia a nivel nacional y subnacional, la planificación estratégica nacional o la implementación de intervenciones. Estas pueden incluir propuestas que: creen o amplíen las capacidades analíticas, bioinformáticas y de interpretación de datos en los PNCP o en instituciones estrechamente afiliadas a un PNCP; creen o apliquen mecanismos para comunicar y distribuir datos de vigilancia molecular de parásitos o vectores; o creen relaciones entre grupos con capacidad para la vigilancia molecular del paludismo y colaboradores de los PNCP. Las propuestas deben dirigirse a los casos de uso identificados anteriormente que estén listos o casi listos para la implementación programática. No queremos que los proponentes generen datos de vigilancia molecular del paludismo para investigación; en vez de eso, el objetivo de esta convocatoria es apoyar la aplicación de enfoques de vigilancia molecular del paludismo a la vigilancia habitual del paludismo y a la planificación dentro de los PNCP, los Ministerios de Salud u organizaciones semejantes.

Si bien aceptamos proponentes de todo el mundo, **nos interesan sobre todo las propuestas de proponentes que trabajen en entornos de carga palúdica alta. Todas las propuestas deben incluir un investigador principal o coinvestigador de un país palúdico.**

Las propuestas exitosas deben:

- justificar la utilización de datos de vigilancia molecular del paludismo en su entorno y explicar los posibles beneficios de ese uso;
- abordar uno o más de los casos de uso que se explicaron en la sección anterior del Desafío;
- incluir representación del PNCP, representación del Ministerio de Salud, el organismo gubernamental o el prestador de servicios médicos responsable del control del paludismo en el país o la región;
- describir cómo se distribuirá la información de la vigilancia molecular del paludismo que surja del proyecto al PNCP, al Ministerio de Salud y a otros interesados clave.

Estos son algunos ejemplos de los proyectos que consideraríamos para financiamiento:

- la aplicación o el aumento a escala de una prueba analítica para la detección de hrp2/3 o la vigilancia de marcadores de resistencia a los medicamentos antipalúdicos en colaboración con un PNCP;
- el desarrollo de una interfaz web o herramienta de notificación para comunicar datos moleculares a los interesados que no tengan experiencia en genómica o bioinformática;

- la creación de un flujo de trabajo bioinformático para los datos de vigilancia molecular del paludismo, que abarque desde un archivo en formato *fastq* hasta un informe legible en el que se resuman los resultados del análisis de una manera sencilla;
- la elaboración y aplicación de un programa de capacitación para familiarizar al personal del PNCP con el uso y la interpretación de los datos de vigilancia molecular del paludismo.

No consideraremos lo siguiente para financiamiento:

- propuestas que no incluyan un investigador de un país palúdico;
- propuestas que no incluyan una colaboración explícita con el PNCP, el Ministerio de Salud u otra autoridad responsable de la vigilancia y el control del paludismo en el país o la región;
- propuestas que no demuestren cómo los resultados influirán de inmediato en la toma de decisiones sobre el paludismo por parte del PNCP, el Ministerio de Salud u otra autoridad pertinente.