



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Estudio de la eficacia terapéutica del tratamiento
artesunato - mefloquina para malaria por *Plasmodium
falciparum* no grave en Loreto**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades
Infecciosas y Tropicales

AUTORES

Moisés Guido SIHUINCHA MALDONADO

Eduardo Demetrio MATOS PRADO

Lima, Perú

2007

Referencia bibliográfica

Sihuincha M. Estudio de la eficacia terapéutica del tratamiento artesunato - mefloquina para malaria por *Plasmodium falciparum* no grave en Loreto [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	04
1.1. Situación de la Malaria en el Mundo	04
1.2. Situación de la Malaria en el Perú	05
1.3. Situación de la Malaria en Loreto	05
2. MARCO TEÓRICO	07
2.1. Resistencia a Fármacos Antimaláricos	07
2.2. Terapia Combinada	09
2.3. Medicamentos Antipalúdicos de Asociación Terapéutica.	10
3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	15
3.1. Objetivo General	15
3.2. Objetivos Específicos	15
4. MATERIAL Y METODOS	16
5. RESULTADOS	27
6. DISCUSIÓN	37
7. CONCLUSIONES	42
8. RECOMENDACIONES	43
9. BIBLIOGRAFÍA	44
10. ANEXOS	49

**ESTUDIO DE LA EFICACIA TERAPEUTICA DEL TRATAMIENTO
ARTESUNATO-MEFLOQUINA PARA MALARIA POR PLASMODIUM
FALCIPARUM NO GRAVE EN LORETO EN EL SISTEMA
ESTANDARIZADO DE POLITICA NACIONAL DE SALUD**

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Situación de la Malaria en el Mundo

La Malaria continúa siendo la enfermedad parasitaria más importante del mundo. Se estima que 41% de la población mundial, con más de 2,4 billones de personas viven expuestas, en varios grados, al riesgo de contraer la infección. La Organización Mundial de la Salud estima que ocurren de 300 - 500 millones de casos clínicos anuales y cerca de 1,5 a 2,7 muertes por año, principalmente en niños menores de 5 años (1).

La Organización Panamericana de Salud (PAHO) en 1999, estima que la población de las Américas era de 818 millones de personas de ellas el 36,5% (299 millones) vivían en áreas con condiciones ecológicas propicias para la transmisión de la malaria.

De los 35 países y territorios miembros de la PAHO/WHO, 21 (Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guyana Francesa, Guatemala, Guyana, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Surinam y Venezuela) presentan áreas con riesgo de Transmisión activa de Malaria (2).

Brasil es el país de América del Sur que registra casos que representa el 50% del total contabilizado en las Américas. En los últimos años presenta un aumento alcanzando un

pico en 1999 con 630,945 pacientes diagnosticados de malaria, siendo el 99,7% en los estados de la “Amazonía Legal”, con una incidencia anual de 20% de infecciones por *P. falciparum* (3,4).

1.2 Situación de la Malaria en el Perú

En el Perú, se tiene los primeros datos de incremento de casos de malaria desde 1941 llegando a registrarse 95,000 casos en 1944, disminuyendo a 1500 casos en 1965 durante la campaña de erradicación de la malaria.

Plasmodium falciparum cloroquina sensible fue confinado al área Nor-oeste fronterizo con Ecuador y con ocasionales reportes del Norte y Este de áreas fronterizas con Ecuador, Colombia y Brasil (5). En los años 70 se inicia un incremento en la extensión geográfica y número de casos de malaria, aumentando en 140% la incidencia en 1972 respecto al año anterior y disminuyendo en más del 100% en el siguiente año, variaciones que se mantuvieron en esta década. Durante los 80 se reportaba un promedio anual de 30,000 casos y en 1988 se reportó 32000 casos de malaria de los cuales ninguno correspondió a *P. falciparum*. La reemergencia de la malaria se observa en la década de los 90 llegando a registrar 247000 y 140455 casos en 1998 y 1999 respectivamente correspondiendo 60945 casos de *P. falciparum* en este último año (6).

La reemergencia de la malaria por *P. falciparum* se muestra por el incremento de un número de casos menor al 1% del total nacional en 1990 a 43.4% en 1999 y por su extensión, aumentando el reporte de 3 departamentos a 9 entre los años 1992 y 1999 respectivamente. (6)

El ingreso de la malaria por *P. falciparum* a la Región Amazónica peruana se habría dado a través de las áreas fronterizas con los países vecinos de Ecuador, Colombia y Brasil y con el norte del país (Tumbes) con Ecuador.

1.3 Situación de la Malaria en Loreto

En la Región Loreto no se reporta casos de malaria por *P. falciparum* en 1988. En el año 1991 se informa 140 casos de esta especie de plasmodium (con mayor % de casos procedentes de la Provincia de Alto Amazonas), con un aumento sostenido en los años siguientes. En 1997 se registra un total de 121268 (IPA=148 casos por 1000 habitantes) casos confirmados de malaria de los cuales 54,290 (IFA= 66.29 casos de *P. falciparum* por 1000 habitantes) correspondían a *P. falciparum*, presentando 85 muertes por esta causa. Ese mismo año Perú reporta el segundo más alto número de casos de malaria después de Brasil, incrementándose en 50 veces en Loreto y 4 veces en el ámbito nacional (5).

La tendencia descendente del número de casos se detiene en el año 2000 registrando 30357 (IPA= 34.47 casos de malaria por 1000 habitantes) casos, siendo *P. falciparum* 7893 casos (IFA= 8.96 casos de malaria por *P. falciparum* por 1000 habitantes).

Durante el año 2001 se evidencia un incremento del 22.7 % con relación al año anterior, registrando 37,244 casos de malaria (IPA=41.04 casos por 1000 habitantes) correspondiendo 9953 a *P. falciparum* (IFA=11 casos de malaria por *P. falciparum* por 1000 habitantes) La tasa de mortalidad en 1997 y 2000 fue de 5.37 y 1.81 muertes por 100000 habitantes respectivamente, aumentando en el 2001 a 1.88 (7)

El control de la malaria en Región Loreto es complicado por una serie de factores, sean de orden ambiental, social o biológico. La migración, acciones extractivas de madera, actividades agrícolas y pecuarias, búsqueda de reservas energéticas, contribuyen a un aumento de la transmisión de la malaria en la región.

Tales actividades aportan poblaciones no inmunes, situación agravada por las condiciones precarias de permanencia transitoria en la mayoría de los casos.

Este panorama, sumado a la aparición y dispersión de parásitos resistentes a los antimaláricos rutinariamente utilizados contribuyen a que la malaria se transforme en un grave problema de Salud Pública en la región de Loreto (Amazonía Peruana).

2. MARCO TEORICO.

2.1. RESISTENCIA A FARMACOS ANTIMALARICOS

Antes de la década del 60 la cloroquina era la droga de elección para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*. La resistencia del *P. falciparum* al tratamiento con cloroquina fue reportada por primera vez en Colombia y Brasil (8,9).

En 1962 y en 1978 Tailandia (Sud-este de Asia) y Tanzania (África) reportan respectivamente resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina (10, 11,12).

La resistencia del parásito a la cloroquina motivó el cambio a la asociación sulfadoxina-pirimetamina como tratamiento de primera línea, apareciendo a mediados de los 80' resistencia a esta droga en Brasil (13).

Como nueva alternativa terapéutica surge la mefloquina inicialmente también como monoterapia adquiriendo temprana resistencia como lo observado en Tailandia (14) y mencionado en algunos reportes en Brasil en la década del 80.

La emergencia de la resistencia a fármacos antimaláricos en el Perú se da en la Región Amazónica expresado en los siguientes estudios:

Benzaquen, J. en 1995 en un estudio comparativo entre cloroquina más primaquina versus sulfadoxina-pirimetamina más primaquina en el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en pacientes del río Marañón encontró una sensibilidad a cloroquina de 86.36% y a pirimetamina-sulfadoxina de 97.73% sin diferencias significativas (15).

Chávez en 1996 en pacientes con malaria por *P. falciparum* provenientes del río Nanay encuentra una eficacia a cloroquina de 67.5% descartando la posibilidad de su uso en esta zona (16).

Aspajo en ese mismo año en la misma cuenca del Nanay encuentra una eficacia terapéutica a pirimetamina-sulfadoxina de 88.2% para el tratamiento de malaria por *P. falciparum*, determinándose a esta como droga de primera línea en el área (17).

Navitsky en 1997 encuentra en Santa Clara de Nanay una eficacia terapéutica de 38% a pirimetamina-sulfadoxina en pacientes de 1-10 años con malaria por *P. falciparum* (18). En ese mismo año Leinicke encuentra una resistencia de 27% a pirimetamina-sulfadoxina en pacientes con malaria por *P. falciparum* provenientes de la comunidad de Porvenir situada a orillas del río Momón a 30 minutos de Iquitos (19).

Stennies GM (20), en 1998, en un estudio realizado en Iquitos encuentra que más de 73% de los pacientes tratados con Cloroquina para infección por *P. falciparum* y 63% de los tratados con Pirimetamina-sulfadoxina tenían una respuesta de tipo RII ó RIII.

Luego de las iniciales observaciones de los estudios de cohorte de tratamientos antimaláricos en los niveles locales donde se registra la tendencia creciente de resistencia no homogénea en la región Loreto, se realiza el estudio nacional con metodología según OMS en 1999 en las localidades de Santa María de Nanay, Santo Tomas y Santa Clara (21) donde encuentran resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina en un nivel mayor al 30% así como al esquema sulfadoxina más pirimetamina, mefloquina fue sensible.

Estos resultados críticos motivaron el cambio de esquemas terapéuticos en la región dentro de un contexto de política nacional y uso racional de fármacos antimaláricos expresados en el desarrollo de estudios de eficacia de esquemas combinados. En el año 2000 se realiza el estudio de eficacia del tratamiento de mefloquina más artesunato y

de mefloquina sola para malaria por *P. falciparum* no grave en Loreto, los cuales mostraron una sensibilidad del 100% y con una adecuada tolerancia (MINSA-Proyecto vigía).

En Agosto del 2001 se aprueba la directiva del Ministerio de Salud No 005-2001-DGSP-DEAIS-DPCRD-PCMOEM “Atención Curativa de la Malaria, Nuevos Esquemas Terapéuticos en el Tratamiento de la Malaria en el Perú” (22) donde se introduce la asociación de artesunato más mefloquina en las áreas con resistencia a sulfadoxina-pirimetamina y artesunato más sulfadoxina-pirimetamina en las áreas donde aún funciona este último fármaco, para malaria por *P. falciparum* no grave.

Los fundamentos técnicos del beneficio de asociación de fármacos antimaláricos fueron discutidos previamente en Noviembre del 2000 donde la OMS realizó en Ginebra una reunión consultiva informal sobre el uso de medicamentos antimaláricos donde se reconoce el número limitado de opciones de tratamiento y deficiencias en las políticas nacionales de uso de antimaláricos. El 4 y 5 de Abril del 2001 se realiza en Ginebra-Suiza la Reunión Consultiva técnica de la OMS sobre Asociación Terapéutica de medicamentos antipalúdicos. En estas reuniones se evidenció el beneficio de la asociación de antimaláricos en retardar la resistencia y recomendó criterios mínimos para escoger asociaciones terapéuticas según contextos epidemiológicos (23).

El objetivo de una política nacional sobre tratamientos antipalúdicos es permitir el acceso de la población en riesgo de infección palúdica a medicamentos antimaláricos seguros, de buena calidad, eficaz, de costo accesible y aceptables para.

- a) Asegurar a cada paciente con paludismo una cura clínica rápida y duradera.

- b) Evitar la progresión de la malaria sin complicaciones para enfermedad grave o muerte.
- c) Cortar los episodios clínicos del paludismo y reducir la ocurrencia de anemia en poblaciones, en áreas de gran transmisión de la enfermedad.
- d) Reducir las consecuencias de infección malárica placentaria y anemia materna asociada a paludismo por medio de quimioprofilaxis o tratamiento preventivo intermitente durante la gravidez.
- e) Impedir el desarrollo o el aumento de la resistencia a medicamentos antimaláricos.

2.2 TERAPIA COMBINADA

El concepto de asociación terapéutica se basa en el potencial sinérgico o acumulativo de dos o más medicamentos para mejorar la eficacia terapéutica e también impedir el desarrollo de resistencia a los componentes individuales de la asociación.

La asociación terapéutica con medicamentos antipalúdicos es el uso simultáneo de dos o más medicamentos esquizonticidas con modos de acción independientes y actos bioquímicos diferentes en el parásito. Las terapias que incluyen un medicamento no antimalárico para reforzar el efecto antipalúdico del medicamento esquizonticida no son consideradas asociaciones terapéuticas (23).

2.3 MEDICAMENTOS ANTIPALUDICOS DE ASOCIACIÓN TERAPEUTICA

a) Asociaciones sin artemisinina o sus derivados

Cloroquina (CQ) más sulfadoxina-pirimetamina (SP):

Son medicamentos antipalúdicos de primera o segunda línea frecuentemente utilizados

en África. Estudios realizados en Gambia (24) y en Papua Nueva Guinea (25) comparando la eficacia y seguridad de CQ+SP y de SP sola, mostró que la eficacia de la asociación depende de los niveles de resistencia de los componentes individuales. Esta asociación ha sido un tratamiento de primera línea en la zona peninsular de Malasia desde el año 1997 y en Papúa Nueva Guinea desde el año 2000, ambas zonas con infecciones de *P. falciparum* y *P. vivax*.

Globalmente las pruebas disponibles muestran que la asociación de CQ+SP no tienen una ventaja importante sobre SP sola en zonas con transmisión de *P. falciparum* con altos niveles de resistencia a la CQ.

Amodiaquina (AQ) más sulfadoxina-pirimetamina (SP):

Hay tres estudios sobre la eficacia y seguridad de esta asociación en comparación con AQ sola. Todos datan desde los años 80, uno fue realizado en China (26) y los otros 2 en Mozambique (27,28). En el meta-análisis de tales estudios, las medias de 28 días de eliminación del parásito tienden a dar preferencia a la asociación. La asociación no era más eficaz que AQ sola que aún tenía una eficacia del 95%. Los datos sobre la seguridad obtenidos con estos estudios clínicos son limitados y no sugieren que las reacciones adversas de la AQ fuesen acentuadas por la administración conjunta de SP.

Atovaquone-proguanil (Malarone):

Es una asociación de una dosis fija de atovaquone (derivado de la naftoquinona) y proguanil, en comprimidos para adultos y niños. Atovaquone cuando es utilizada sola presenta una recrudescencia de la parasitemia en un tercio de los pacientes con infección por *P. falciparum*. (29). La asociación es muy eficaz contra *P. falciparum*,

incluyendo estirpes resistentes a la cloroquina y mefloquina con tasas de cura de 94-100% (29,30) P. Su elevado costo y la falta de datos apropiados sobre seguridad y eficacia limitan su potencial como una opción indicada para asociación terapéutica. No es recomendado en niños menores de 11 Kg., mujeres que den de lactar o en embarazadas.

Quinina más tetraciclina o doxiciclina:

La administración conjunta de quinina con tetraciclina desde los años 70 en el tratamiento del paludismo por *P falciparum* sin complicaciones. La asociación de tetraciclina de acción relativamente lenta, asegura una tasa de cura alta (31) Una dosis diaria de doxiciclina ofrece ventajas de adhesión con relación a tetraciclina que debe ser administrada 4 veces por día. La adhesión del paciente está fuertemente influenciada por reacciones a la quinina, naturaleza incómoda del tratamiento (10mg/Kg. c/8 horas por 7 días) y a la tetraciclina (reacciones gastrointestinales como ardor epigástrico, náuseas o intolerancia oral), además de estar contraindicada en gestantes, mujeres que dan de lactar y en niños menores de 8 años.

Es difícil recomendar quinina más tetraciclina como tratamiento de primera línea para la malaria por *P falciparum* sin complicaciones pero puede ser considerada como una opción de tratamiento para pacientes que no respondan al esquema de primera o segunda línea y que todavía toleren la vía oral.

En el caso de malaria complicada el tratamiento con quinina endovenosa es la elección y se puede continuar con esta asociación cuando se restaure la tolerancia oral hasta completar el tratamiento de 7 días (7 días con quinina y 5 días con tetraciclina a partir

del tercer día).

b) Asociaciones con artemisinina o sus derivados:

Las ventajas de la asociación terapéutica están relacionadas con las propiedades y modo de acción del componente artemisinina, que incluye:

- a. Reducción importante y rápida de la biomasa del parásito.
- b. Mejoría clínica en tiempo corto.
- c. Acción eficaz contra resistencia multimedicamentosa del *P falciparum*.
- d. Reducción de la transmisión de cepas resistentes (en zonas con poca o moderada transmisión del paludismo).
- e. Ausencia hasta la fecha de notificación consistente de resistencia del parásito en la utilización de artemisinina y sus derivados.

Pocas reacciones adversas señaladas. Los datos preclínicos de toxicología sobre los derivados de artemisinina son limitados.

Artemisinina (qinghaosu), artesunato, artemeter y dihidroartemisinina todos son utilizados en asociación con otros medicamentos antipalúdicos en el tratamiento de la malaria por *P falciparum* (32). Entre todos, el artesunato tiene la información clínica más documentada. Los datos sobre el uso de estos medicamentos durante la gravidez son limitados (33,34) y no son recomendados durante el primer trimestre de gestación.

Artesunato (AS) más sulfadoxina-pirimetamina (SP):

La eficacia y seguridad de esta asociación fue evaluada en tres estudios clínicos aleatorios, doble ciego controlados por placebos realizados en Gambia (35), Kenia y

Uganda. Esta asociación fue bien tolerada y la eficacia terapéutica depende del nivel de resistencia, ya existente, al medicamento asociado. Un régimen de 3 días de artesunato es más eficaz que 1. Los niveles crecientes de resistencia a SP limitarán el uso de AS más SP, especialmente en el África Oriental. Sin embargo puede ser una opción viable para ciertos países de África Occidental y de otras regiones donde la eficacia de SP aún es adecuada.

Artesunato (AS) más mefloquina (MQ):

Esta asociación es usada desde 1994 en partes de Tailandia, siendo el tratamiento de primera línea en varias partes del Sudeste Asiático (36). El régimen recomendado de AS (4mg/Kg. una vez día por día) durante 3 días más mefloquina (25mg/Kg.) dado como dosis fraccionada de 15mg/Kg. en el segundo día y 10mg/Kg. en el tercer día.

Las reacciones adversas notificadas y relacionadas con el uso de mefloquina incluyen efectos neuropsiquiátricos graves, algunos casos de efectos cardiotóxicos (37,38) y vómitos en niños pequeños (puede ser reducido dividiendo la dosis y administrado en 2 días) (39). Experiencias realizadas en Tailandia establecen la superioridad de un tratamiento de tres días que de un día con artesunato cuando se utiliza en asociación con mefloquina.

ARTESUNATO

Es un agente antimalárico semisintético derivado de la artemisinina (qinghaosu), una sustancia natural obtenida de una planta china *Artemisia annua*. Posee actividad antimalárica por si mismo, siendo una prodroga de dihidroartemisinina el cual se toma en cuenta en la mayoría de los efectos farmacodinámicos in vivo y es el responsable de

la actividad terapéutica. In Vitro tiene alta actividad contra Plasmodium falciparum (incluso contra cepas resistentes a mefloquina/cloroquina).

Dihidroartemisinina se acumula en los eritrocitos infectados por Plasmodium falciparum en cantidades sustancialmente mayores que en las células sanguíneas normales. Dihidroartemisinina se forma por hidrólisis del artesunato por la colinesterasa plasmática. Se cree que el mecanismo de acción se debe a un incremento del estrés oxidante del plasmodium intraeritrocítico. El Pico sérico del artesunato ocurre a los 25 a 30 minutos y el pico sérico de dihidroartemisinina a los 30 a 60 minutos. La vida media de eliminación de artesunato es de 3 a 29 minutos y la vida media de dihidroartemisinina oscila entre 40 a 95 minutos. El tiempo de depuración del parásito oscila entre 28 a 38 horas en el caso de terapia combinada con mefloquina. También tiene efecto sobre los gametocitos.

MEFLOQUINA

Es un antimalárico con estructura química análoga a la quinina. Se desconoce el mecanismo exacto de su acción. Se ha demostrado que actúa como un esquizonticida sanguíneo. Inhibe la replicación de parásitos eritrocíticos asexuales. No tiene efectos en los gametocitos de P falciparum. Puede unirse débilmente al ADN produciendo inhibición de la síntesis de ácido nucleico y proteínas. Puede también actuar como una base débil, elevando el pH intravesicular de las vesículas ácidas de los parásitos.

Mefloquina no elimina los estados exoeritrocíticos (intrahepáticos) de P vivax o P ovale. Se absorbe bien en el tracto digestivo. Se distribuye bien en la sangre, orina, LCR y tejidos. Se concentra en los eritrocitos y se puede distribuir en bajas

concentraciones en la leche materna. Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía biliar/fecal y en poca cantidad por orina (< 5%). Actúa sobre las formas sanguíneas de *P falciparum*, *P vivax*, *P ovale* y probablemente *P malariae*. Tiene un tiempo de vida media larga con un promedio de 20 días.

El presente estudio contribuirá a la evaluación del nuevo régimen terapéutico con un tratamiento eficaz y seguro contra la malaria por *P falciparum* en Loreto dentro de un sistema estandarizado de nuevos esquemas de tratamiento como Política Nacional de Salud

3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia del esquema de tratamiento antimalárico combinado de Artesunato más Mefloquina contra la malaria por Plasmodium falciparum no complicado en la región de Loreto-Perú

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 3.2.1. Determinar la respuesta parasitológica y clínica de pacientes con malaria por P. falciparum no complicada al nuevo esquema de tratamiento Artesunato más Mefloquina en la región de Loreto.
- 3.2.2. Determinar el nivel de resistencia inicial del P. falciparum a las drogas Artesunato y Mefloquina en la región de Loreto.
- 3.2.3. Conocer la tasa del efecto gametocida del Artesunato en el esquema de tratamiento Artesunato+Mefloquina en la región Loreto.

4. METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

Es un estudio de tipo descriptivo, prospectivo, de observación no experimental.

Lugar del Estudio

El estudio se realizó en el Hospital Regional de Loreto, ubicado en el distrito de Punchana, colindante con el distrito de Iquitos (Loreto).

Período del Estudio

De Diciembre del 2001 a Mayo del 2002 (seis meses). Periodo de alta transmisión estacional de Malaria en la región amazónica peruana.

Población en Estudio

El tamaño de la muestra se determinó utilizando el método de Muestreo de Garantía de Calidad por Lotes (LQAS: Lot Quality Assurance Sample) recomendado por la OMS (Documento técnico OPS/HCP/HCT/113/98). Este método requiere definir 2 umbrales, uno superior (P_o), por encima del cual considera que los fracasos son inadmisibles, siendo necesario cambiar el medicamento y otro inferior (P_a), por debajo del cual considera como proporción de fracaso de tratamiento aceptable. El tamaño muestral calculado para el estudio fue de 33 pacientes, con el parámetro de un $P_o = 0.30$ y un $P_a=0.12$. Se agregó un 20 % al valor calculado para compensar el número de pacientes que puedan ser retirados del protocolo durante el período del seguimiento. Por lo tanto el tamaño muestral mínimo a considerar en el presente estudio fue de 40 pacientes.

Los siguientes fueron los criterios de inclusión y exclusión usados en el estudio

1. Criterios de Inclusión

- Edad entre 2 a 60 años
- Fiebre, corroborada por temperatura axilar $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ y/o antecedente de fiebre 48 horas previas a la captación.
- Mono infección a Plasmodium Falciparum
- Densidad parasitaria de 500 a 30,000 parásitos asexuados /microlitros de sangre determinado por examen microscópico de gota gruesa.
- Malaria no complicada
- Acceso geográfico y disponibilidad de paciente para asistir regularmente al seguimiento
- Hemoglobina ≥ 5 gr./ dl. o hematocrito \geq a 15.0 %
- Consentimiento informado y autorizado con firma del paciente. En caso de niños se deberá contar con la autorización del padre /madre o tutor. En caso de imposibilitar de firmar se tomará la huella digital.

2. Criterios de exclusión.- Los pacientes que presenten al menos uno de los siguientes criterios no deberán ser incluidos en el estudio:

- Mujeres embarazadas
- Otras causas de fiebre o condiciones médicas agudas o crónicas
- Infecciones mixtas o de otras especies distintas de Plasmodium falciparum
- Presencia de signos de alarma o malaria grave complicada

- Antecedentes de hipersensibilidad a algunas de las drogas antimaláricas en estudio
- Contraindicaciones del medicamento a ser utilizados

Selección de los pacientes

La población de estudio estuvo constituida por pacientes que acudan a consulta al Hospital Regional de Loreto y que son diagnosticados de Malaria por Plasmodium falciparum de los distritos de Iquitos, Punchana, San Juan, Belén y áreas rurales.

Enrolamiento de Pacientes y captación de la Información

Todo paciente de 02 a 60 años que acudió al Hospital Regional con $T \geq 37.5$ °C ó con historia de fiebre en las últimas 48 horas se les realizó el examen de gota gruesa y se confirmó la presencia de monoinfección por Plasmodium falciparum fue considerado para verificar si cumplía con el resto de los criterios de inclusión. Se determinó la densidad parasitaria y su nivel de hematocrito o hemoglobina. La anemia se determinó por la medición del hematocrito utilizando una microcentrífuga o de hemoglobina utilizando un hemoglobinómetro (se requirió un valor de $Hb \geq 5$ g/dl ó hematocrito $\geq 15\%$)

Si el paciente cumplía con los criterios de inclusión era informado sobre el estudio y se le solicitaba el consentimiento para participar en el mismo. Luego de la autorización firmada del paciente o del padre/madre o tutor en casos de niños se procedía a registrar en la ficha clínico-epidemiológica de ingreso datos de filiación (edad, sexo, peso,

procedencia, lugar de nacimiento, ocupación, estado civil y otros) epidemiológicos (antecedente de malaria, otras enfermedades, otros) y clínicos (previa evaluación de síntomas y signos). Esta ficha clínica epidemiológica fue codificada en orden sucesivo. En la ficha de seguimiento se anotó el resultado de la densidad parasitaria de las formas sexuadas y asexuadas, dosis del medicamento administrado, temperatura y dosaje de hemoglobina o hematocrito.

El examinador supervisó la toma de medicamentos y observó al paciente por un tiempo no menor a 1 hora.

Los estudios parasitológicos se realizaron utilizando el método de la gota gruesa y frotis.

Gota Gruesa: Determinó el diagnóstico parasitológico de malaria por *Plasmodium falciparum* y se obtuvo de la siguiente manera:

Toma de muestra:

Sosteniendo la mano izquierda del paciente, palma hacia abajo, se seleccionó el dedo anular y se limpió con una torunda de algodón humedecida con alcohol. Se secó el dedo con un algodón limpio y se punzó el lado externo de la yema del dedo con una lanceta estéril, se presionó y desechó la primera gota de sangre con un algodón. La segunda gota se colocó en el tercio externo del borde de la lámina y otra gota en la mitad de la lámina (para el frotis). Se limpió el dedo con una torunda humedecida con alcohol. Usando otra lámina por la esquina se unió y esparció la gota de sangre con 4 a 6 movimientos hasta formar una gota gruesa de 1 cm. de lado o de diámetro. Usando la misma lámina se deslizó firmemente a lo largo de su borde sobre la pequeña gota

central con un ángulo de 45 o y con un contacto parejo entre ambas superficies para tener **el frotis** en la lámina.

Todos los procedimientos fueron realizados teniendo en cuenta las medidas universales de bioseguridad.

Coloración de la Lámina con solución Giemsa

La coloración de la lámina se realizó con coloración Giemsa al 10%

Se necesitó 3 gotas de solución Giemsa (del frasco gotero) por cada 3 ml. de agua destilada o amortiguada para colorear 2 láminas. Se siguió los siguientes pasos:

- La gota gruesa tiene que estar seca antes de ser coloreada
- Verter suavemente el colorante sobre las láminas cubriendo la muestra a colorear
- Colorear las láminas por 10 minutos
- Luego descartar suavemente el colorante de la lámina añadiendo gotas de agua limpia
- Colocar las láminas en una gradilla de madera, inclinadas con la gota gruesa hacia abajo para eliminar el exceso de agua y facilitar el secado.

Examen microscópico

- Confirmar la clave de la lámina con el registro de datos.
- Examinar inicialmente la lámina de gota gruesa con objetivo de 10X hasta localizar una zona con abundante leucocitos y bien coloreados.
- Colocar aceite de inmersión sobre la gota gruesa y examinar con el objetivo de 100X

- Examinar los 100 campos microscópicos.
- Una lámina será declarada como negativa sólo después de no haber encontrado parásitos en 100 campos.

Términos Operacionales

Variable Dependiente:

- **Eficacia:** Se evaluó la eficacia del esquema de tratamiento antimalárico 3AS+2MF para malaria por Plasmodium falciparum no complicada mediante la respuesta terapéutica (clínica) y parasitológica (densidad parasitaria de formas sexuadas y asexuadas).

Variable Independiente

- **Esquema Terapéutico:** Dado para malaria por Plasmodium falciparum no complicada como primera línea de tratamiento estandarizado para la Región Amazónica que consiste en terapia combinada: Artesunato 4 mg/ kg. / día durante 3 días más Mefloquina 12.5 mg/ kg / día durante 2 días a partir del segundo día de tratamiento que corresponde al día 1 de seguimiento.
- **Densidad Parasitaria:** Determina el número de parásitos asexuados por microlitros de sangre. La parasitemia por 1.0 μ (equivalente a 1.0 mm³) se calcula utilizando la fórmula:
- Parasitemia (por μ l) =
$$\frac{\text{número de parásitos} \times 8,000}{\text{Número de leucocitos}}$$

Si después de contar 200 leucocitos hubo 10 ó más parásitos se consideraron este resultado pero si hubo 9 ó menos parásitos se continuó contando hasta llegar a 500 leucocitos y se tomó este valor para el denominador.

Los gametocitos de Plasmodium falciparum fueron contados de la misma manera que las formas asexuadas.

Variable interviniente:

Caso de Malaria:

- Caso de Malaria por P. falciparum no complicado. - Paciente con hallazgo de Plasmodium. falciparum en su examen de gota gruesa cuya parasitemia está entre 500 a 30,000 parásitos por ul. de sangre que no presenta signos de malaria grave o complicada; que acude al Hospital Regional de Loreto.

MEDICAMENTOS ANTIMALARICOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO

Los medicamentos antimaláricos y el esquema de tratamiento serán:

MEDICAMENTO	VIA	Nro. DIAS	Día 0	Día 1	Día 2
Artesunato Tab. X 50mg base	Oral	3	4mg/kg/d	4mg/kg/d	4mg/kg/d
Mefloquina Tab. X 250mg base	Oral	2	-	12.5mg/kg/d	12.5mg/kg/d

El Artesunato administrado fue del Laboratorio AC Farma S.A., viene en forma de tabletas de 50 mg y la Mefloquina del Laboratorio AC Farma S.A., en forma de clorhidrato de mefloquina 274 mg, equivalente a 250 mg de mefloquina base.

Todos los medicamentos antimaláricos utilizados en el estudio fueron proporcionados por el PNCM y OEM del Perú dados al programa de Malaria del Hospital Regional como parte del sistema estandarizado de política nacional de medicamentos antimaláricos, con nuevos esquemas de tratamiento de primera línea para malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada establecidos para la Región Amazónica.

Para facilitar la administración de los medicamentos se elaborarán tablas de dosificación según peso. Tanto las drogas como las dosis de las mismas se administraron bajo supervisión del equipo de investigadores. Los pacientes fueron observados por espacio de 1 hora luego de la administración del medicamento para descartar alguna reacción adversa inmediata o que el paciente no tolere el medicamento.

Otros medicamentos no antimaláricos utilizados en el estudio.

Se administro como antipirético Paracetamol en caso de presentar fiebre con temperatura oral mayor de 38.5 °C. con una dosis de 10 mg/kg (máximo 500 mg.) por vez hasta un máximo de 4 veces al día. Si la temperatura fue menor de 38.5°C se indicó uso de medios físicos (compresas con agua temperada).

Seguimiento de los pacientes durante el estudio

Una vez que los pacientes fueron incorporados al estudio se les indicó que regresen para sus controles los días 1, 2, 3, 7, 14 y 28 del seguimiento. El día del enrolamiento del paciente al estudio fue considerado día 0 de seguimiento.

Los pacientes y tutores para el caso de niños menores de 18 años fueron sensibilizados para que retornen los días indicados o cuando persistan o se incrementen los signos y

síntomas iniciales. Si no regresaba un paciente, un miembro del equipo de investigación iba a visitarlo a su domicilio.

Durante el seguimiento se realizaron las siguientes actividades:

1. Día 0 de seguimiento (coincidía con el día del enrolamiento del paciente al estudio)

- Temperatura axilar
- Peso del paciente
- Evaluación clínica-epidemiológica
- Gota gruesa / Densidad Parasitaria inicial
- Dosaje de hemoglobina o hematocrito
- Toma supervisada de la Primera dosis de Artesunato (4mg/kg), y observación como mínimo por 1 hora

2. Día 1 de seguimiento

- Temperatura axilar
- Evaluación clínica. (Derivación del paciente en caso de signos o síntomas de malaria grave)
- Gota gruesa/Densidad parasitaria (24h post-primera dosis de tratamiento)
- Toma supervisada de la 2da dosis de Artesunato (4mg/kg) y observación como mínimo por 1 hora.
- Toma supervisada de la 1ra dosis de Mefloquina (12.5mg/kg) y observación como mínimo por 1 hora.

3. Día 2 de seguimiento

- Temperatura axilar
- Evaluación clínica (Derivación del paciente en caso de signos o síntomas de malaria grave)
- Gota gruesa/Densidad parasitaria (48h post inicio del tratamiento).
- Toma supervisada de la 3ra dosis de Artesunato (4mg/kg) y observación como mínimo por 1 hora.
- Toma supervisada de la 2da dosis de Mefloquina (12.5 mg/kg) y observación como mínimo por 1 hora

4. Día 3 de seguimiento

- Temperatura axilar
- Evaluación clínica (Derivación del paciente en caso de signos o síntomas de malaria grave)
- Gota gruesa / Densidad parasitaria (72 horas post- inicio del tratamiento)

5. Días 7, 14, 21 y 28 de seguimiento

- Temperatura axilar
- Evaluación clínica (Derivación del paciente en caso de signos o síntomas de malaria grave)
- Gota gruesa / Densidad parasitaria

El paciente podía acudir cualquier día al establecimiento de salud si hubiera un incremento de la sintomatología o aparición de nuevos síntomas/ signos y se realizaron los siguientes procedimientos:

- Medición de la temperatura axilar

- Evaluación clínica
- Gota gruesa
- Dosaje de hemoglobina o hematocrito, si el caso lo amerita

Si existieron signos de peligro o de malaria grave complicada, el paciente fue hospitalizado para recibir tratamiento con Quinina + Clindamicina por vía EV, además de un manejo adecuado de las complicaciones con monitoreo estricto hemodinámico.

Todos los pacientes enrolados en el estudio tuvieron una ficha clínica epidemiológica y otra ficha de seguimiento donde se incluyeron los datos solicitados, además de densidad parasitaria de formas asexuadas y sexuadas.

Criterios de exclusión de un paciente durante el seguimiento

La presencia de al menos una de las siguientes condiciones fue suficiente para retirar al paciente del estudio:

- Haber recibido una droga antimalárica adicional durante el seguimiento
- Aparición de infección por otra especie de Plasmodium durante el seguimiento
- Aparición de reacción alérgica a la droga empleada
- Aparición de enfermedad aguda o crónica intercurrente
- Faltar al seguimiento y no haber sido ubicado en su domicilio
- A solicitud del paciente, sin que ello vaya en desmedro de su salud y de la atención regular que el Programa de Malaria del Hospital Regional (MINSa) realiza en el área de estudio. Se le brindó información necesaria para continuar con su tratamiento en forma regular en el establecimiento de salud.

Consideraciones éticas

Los aspectos éticos para la ejecución del estudio se establecieron sobre la base de las normas establecidas por la Organización Mundial de la Salud para la práctica clínica adecuada. El enrolamiento y seguimiento de los pacientes en el estudio fueron efectuados por personal profesional previamente capacitado, cuya primera responsabilidad fue garantizar el bienestar de los pacientes que participaron en el estudio.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El análisis de la información se realizó conjuntamente con el equipo clínico local.

Luego de sacar del análisis a todos los pacientes que fueron retirados del estudio se procedió a evaluar la eficacia del esquema de tratamiento AS+MF de acuerdo a los siguientes parámetros:

a) Respuesta Parasitológica: se basa en la densidad parasitaria (DP):

Resistencia tipo III (R III)

Si la densidad parasitaria día 2 \geq 100% del día 0

Si la densidad parasitaria día 3 \geq 25% del día 0

Resistencia tipo II (R II)

Si la densidad parasitaria día 3 $<$ 25% del día 0 y continúa positivo hasta el día 7.

Resistencia tipo I (R I)

R-I Temprana

Si la densidad parasitaria día 3 es negativa, pero reaparece entre los días 4 y 14.

Si la densidad parasitaria día 3 $<$ 25% del día 0, negativo en el día 7 pero reaparece la

parasitemia entre los días 8 y 14 inclusive.

R-I Tardía

Si la densidad parasitaria día 3 es negativa ó $< 25\%$ del día 0, negativo en el día 7 y 14 pero reaparece la parasitemia entre los días 15 y 28 inclusive.

Sensible

Si la densidad parasitaria día 3 es negativa ó $< 25\%$ del día 0 y negativa entre el día 7 y 28 inclusive.

b) Respuesta Terapéutica: Está dado por la respuesta clínica del paciente y su respuesta parasitológica:

Fracaso Precoz al tratamiento (FPT): si el paciente presenta una de las siguientes situaciones durante los 3 primeros días de seguimiento:

- Presencia de signos de peligro o signos de paludismo grave con presencia de parasitemia 1 ó 2 ó 3.
- Si la densidad parasitaria del día 2 $> 100\%$ del día 0
- Si la densidad parasitaria del día 3 $\geq 25\%$ del día 0.

Fracaso Tardío al Tratamiento (FTT): Si el paciente presenta una de las siguientes situaciones entre los días 4 y 28 de seguimiento, sin haber tenido anteriormente ninguno de los requisitos que lo calificarían como FPT:

- Presencia de signos de peligro o de paludismo grave después del día 3, con parasitemia (de la misma especie que el día 0)
- Regreso no programado del paciente debido a deterioro clínico en presencia de parasitemia

- Presencia de parasitemia entre el día 7 y el día 28.

Respuesta Clínica Adecuada (RCA): cuando el paciente no presenta ninguno de los criterios de FPT ni FTT y se confirma la desaparición del parásito durante el periodo de seguimiento.

Criterios de Falla Terapéutica Durante el Seguimiento

Durante el seguimiento se considerará como falla terapéutica, la presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- Presencia de signos de peligro o de paludismo grave o complicado.
- Parasitemia día 2 \geq 100% del día 0.
- Parasitemia día 3 \geq 25% del día 0.
- Regreso no programado del paciente debido a deterioro clínico en presencia de parasitemia.
- Presencia de parásitos en sangre entre el día 7 y día 28 inclusive.

El 30% de resistencia se establecerá sobre la base de la resistencia parasitológica de tipo RIII / RII.

La información registrada en la ficha clínica-epidemiológica de ingreso y la de seguimiento fueron digitadas en una base de datos elaborada en el Programa Epi Info 6.0

5. RESULTADOS:

En el periodo de Diciembre del 2001 a Mayo del 2002 (6 meses) se diagnosticaron un

total de 843 casos de malaria, 575 casos de *P. vivax* (68%) y 268 casos de *P. falciparum* (32%) en el Hospital Regional de Loreto.

De los casos de *P. falciparum* 125 (46.6%) fueron tratados con Quinina (7 días) + Clindamicina (5 días) y 143 (53.4%) con Artesunato (4mg/kg/día por 3 días) y Mefloquina (12.5mg/kg/día por 2 días) a partir del segundo día de tratamiento (día 1).

Un total de 64 pacientes tratados con MQ-AS quienes cumplieron los criterios de inclusión fueron evaluados clínica y parasitológicamente en los días 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28. La edad media fue de 30.8 (con un rango de 4 - 60) años, 23.4% (15/64) fueron menores de 18 años y 29.7% (19/64) mayores de 40 años (Tabla No 1).

Un 64% (41/64) fueron de sexo masculino, 22.2% (14/63) tenían estudios de nivel secundario. La ocupación fue: 28.1% (18/64) estudiantes, 21.9%(14/64) ama de casa, 12.5% (8/64) agricultor, 6.3% (4/64) maderero (Ver Tabla No 1). El 28.1% (18/64) tuvo el estado civil de conviviente y 21.9% (14/64) de casado. La procedencia correspondió a los distritos de: 28.1%(18/64) Iquitos, 21.9%(14/64) San Juan, 21.9%(14/64) Punchana, 10.9%(7/64) Mazan, 9.4%(6/64) El Tigre. (Ver Tabla No2)

El 82.8%(53/64) tuvieron el antecedente de malaria por *P. falciparum* de los cuales el 62.2%(33/53) 1 vez, 28.3%(15/53) 2 veces, 3.8%(2/53) 3 veces, 4.7%(4/53) 4 veces.

El antecedente de tener un familiar que vive en su domicilio con diagnóstico de malaria en los últimos 30 días fue en 24/64 (37.5%) personas. Un 10.9% (7/64) refirió haber usado cloroquina como profilaxis para malaria alguna vez en su vida.

Tabla N° 01.
Características Epidemiológicas de los 64 pacientes quienes recibieron es esquema de tratamiento de Artesunato-Mefloquina en el Hospital Regional de Loreto-Perú de Diciembre del 2001 a Mayo del 2002.

Característica	Número N = 64		Porcentaje (%)
Sexo			
Masculino	41		64
Femenino	23		36
Edad (años)	M	F	
4 - 17	7	8	23.4
18 - 39	21	9	46.9
40 - 65	13	6	29.7
Ocupación			
Estudiantes	18		28.1
Ama de casa	14		21.9
Agricultor	8		12.5
Maderero	4		6.3
Chofer	4		6.3
Profesor	3		4.7
Comerciante	3		4.7
Pescador	2		3.1
Empleado Público	2		3.1
Otros (cocinero, Ingeniero, mecánico, Soldador, pre-escolar, Vigilante)	6		9.3
Grado de Instrucción			
Primaria	35/57		61.4
Secundaria	14/57		24.6
Superior	8/57		14.0

Tabla N° 02
Otras características Epidemiológicas de los 64 pacientes quienes recibieron es esquema de
tratamiento de Artesunato-Mefloquina en el Hospital Regional de Loreto-Perú de
Diciembre del 2001 a Mayo del 2002.

Característica	Número N = 64	Porcentaje (%)
Antecedente de Fiebre	64	100
Antecedente de Familiar C/ Malaria (30 dias antes)	24	37.5
Uso de Profilaxis /alguna Vez en su vida (cloroquina)	7	10.9
Antecedente de malaria por P falciparum:	53	82.8
1 vez	33/53	62.3
2 veces	15/53	28.3
3 veces	2/53	3.7
4 veces	3/53	5.6
Procedencia		
Iquitos	18	28.1
San Juan	14	21.9
Punchana	14	21.9
Mazan	7	10.9
El Tigre	6	9.4
Trompeteros	3	4.6
Indiana	2	3.1

Los síntomas y signos más frecuentes fueron: fiebre 100% (64/64), cefalea 98.4% (63/64), escalofríos 98.4% (63/64), debilidad general 95.3% (61/64) sudoración 95.3% (61/64) (Ver tabla 3 y 4).

Tabla N° 03
**Síntomas de los 64 pacientes que recibieron el esquema de tratamiento Artesunato-
Mefloquina en el Hospital Regional de Loreto-Perú Diciembre del 2001 a Mayo
2002**

Síntomas	N = 64	Porcentaje (%)
Fiebre	64	100
Cefalea	63	98.4
Escalofríos	63	98.4
Debilidad general	61	95.3
Sudoración	61	95.3
Dolor de cuerpo	59	92.2
Dolor lumbar	49	76.6
Artralgia	46	71.9
Náuseas	44	68.8
Dolor abdominal	41	64.1
Vómitos	22	34.4
Deposición Líquida	17	26.6
Distensión abdominal	15	23.4

Tabla N° 04

Signos de los 64 pacientes que recibieron el esquema de tratamiento Artesunato-Mefloquina en el Hospital Regional de Loreto-Perú Diciembre del 2001 a Mayo 2002

Signos	N = 64	Porcentaje (%)
Palidez	59	92.2
Congestión faringea	21	32.8
Taquicardia	21	32.8
Taquipnea	14	21.8
Hepatomegalia	13	20.3
Escleras ictéricas	7	10.9
Esplenomegalia	6	9.4
Hipotensión	5	7.8

La parasitemia de diagnóstico expresada en la Gota Gruesa es: 9.4%(6/64) +++F, 39.1%(25/64) ++F, 28.1%(18/64) +F, 15.6%(10/64) ½F, 4.7%(3/64)20F, 3.1%(2/64)10F. La Media de la densidad parasitaria asexual es de 6,345.3 parásitos/ul

con un rango de 80 a 30,000 parásitos/ul. (Ver tabla 5). Gametocitos (forma sexual) fueron observados en 26.6% (17/64) de los pacientes. (Tabla 6).

La densidad parasitaria disminuyó rápidamente post-tratamiento con el esquema de tratamiento de Artesunato-Mefloquina: 92.2% (59/64) de los pacientes negativizó las formas asexuadas (formas que producen el cuadro clínico) a las 24 horas y 7.8% (5/64) a las 48 horas post-tratamiento (Tabla 5). Figura No 01. La Respuesta parasitológica fue de Sensible en 100% (64/64) de los pacientes tratados con este esquema de AS-MQ. (Ver tabla No 07)

Los gametocitos (formas sexuadas) se presentaron en 14/64 (82.4%) de los pacientes hasta antes del día 4 y en 3/64 (17.6%) pacientes hasta antes del día 8 post-tratamiento con el esquema de tratamiento de AS-MQ. (Ver tabla 6). Figura No 02

La caída de la fiebre fue a las 24h en 57/64(89%) de los pacientes y a las 48h en 7/64(11%) pacientes.

La Respuesta Terapéutica fue: Respuesta Clínica Adecuada en 100% (64/64) de los pacientes. No se registraron eventos adversos serios y la medicación fue bien tolerada en el 100%(64) de los pacientes. (Ver tabla No 07).

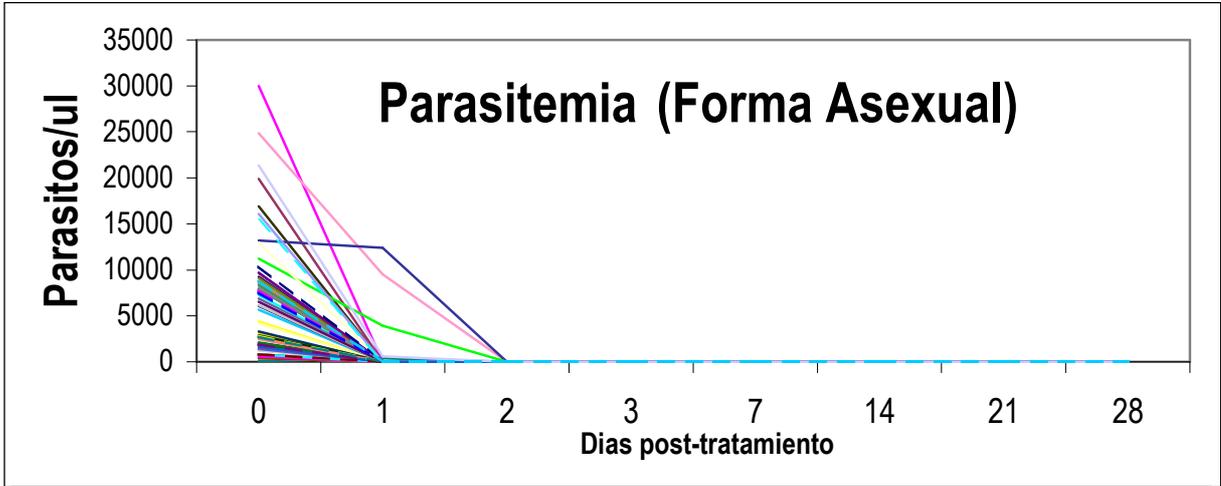


Figura N° 01: Densidad parasitaria asexual observado en los 64 pacientes durante los 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, y 28 días de seguimiento post-tratamiento con AS-MQ.

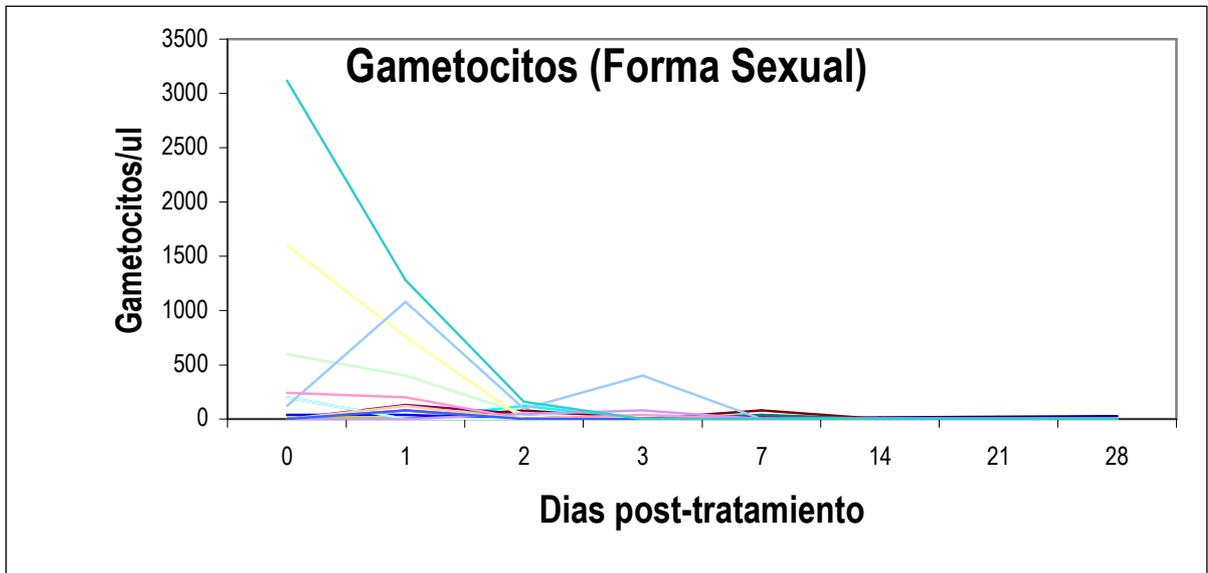


Tabla N° 05:
Densidad Parasitaria Asexual: Diagnostico y Seguimiento por 28 días en los 64 pacientes
tratados con el Esquema Antimalarico de AS-MQ

N°	Edad	Sexo	0 (dx)	1	2	3	7	14	21	28
1	8	M	9.240	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
2	16	F	30.000	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3	16	M	4.400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	6	F	7.280	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	27	M	1.400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	47	F	800	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7	25	F	80	400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
8	29	M	400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
9	20	M	5.640	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10	58	M	400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
11	20	F	2.600	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
12	38	M	4.200	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
13	19	M	1.240	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
14	60	M	24.840	9.520	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
15	19	M	2.760	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
16	55	M	1.240	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
17	18	M	1.400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
18	17	F	2.120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
19	15	M	2.040	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
20	15	F	3.200	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
21	14	F	2.720	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
22	11	F	8.840	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
23	11	F	6.880	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
24	9	M	8.800	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
25	8	F	3.320	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
26	7	M	8.300	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
27	7	M	2.880	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
28	4	M	16.920	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
29	35	M	400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
30	43	M	19.920	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
31	19	F	13.200	12.400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

**Densidad Parasitaria Asexual: Diagnostico y Seguimiento por 28 días
en los 64 pacientes tratados con el Esquema Antimalarico de AS-MQ**

N°	Edad	Sexo	0 (dx)	1	2	3	7	14	21	28
32	44	F	2.080	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
33	34	M	1.920	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
34	56	M	1.900	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
35	21	M	11.200	3.920	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
36	24	M	9.680	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
37	42	F	7.920	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
38	31	F	600	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
39	29	M	800	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
40	20	M	1.880	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
41	33	M	2.080	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
42	48	M	680	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
43	25	M	9.120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
44	30	M	9.640	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
45	37	M	7.920	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
46	53	M	6.160	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
47	33	F	8.000	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
48	36	M	16.080	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
49	55	F	1.600	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
50	55	F	12.960	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
51	38	M	6.560	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
52	21	M	6.520	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
53	48	M	2.480	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
54	20	F	1.680	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
55	27	F	21.360	625	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
56	51	F	10.400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
57	60	M	7.800	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
58	57	M	2.800	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
59	18	F	15.400	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
60	41	F	1.880	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
61	37	M	800	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
62	56	M	2.720	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
63	53	M	7.560	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
64	42	M	8.800	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tabla N° 06
Densidad Parasitaria Sexual: Diagnostico y Seguimiento por 28 días
en los 64 pacientes tratados con el Esquema Antimalarico de AS-MQ

N°	Edad	Sexo	0 (dx)	1	2	3	7	14	21	28
1	8	M	(-)	80	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
2	16	F	40	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3	16	M	(-)	(-)	120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	6	F	(-)	128	48	(-)	32	(-)	(-)	(-)
5	27	M	(-)	(-)	80	(-)	80	(-)	(-)	(-)
6	47	F	(-)	(-)	(-)	(-)	40	(-)	(-)	(-)
7	25	F	40	40	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
8	29	M	200	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
9	20	M	200	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10	58	M	600	400	48	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
11	20	F	1.600	760	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
12	38	M	120	1080	96	400	(-)	(-)	(-)	(-)
13	19	M	240	200	(-)	40	(-)	(-)	(-)	(-)
14	60	M	(-)	(-)	48	80	(-)	(-)	(-)	(-)
15	19	M	(-)	120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
16	55	M	(-)	80	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
17	18	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
18	17	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
19	15	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
20	15	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
21	14	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
22	11	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
23	11	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
24	9	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
25	8	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
26	7	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
27	7	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
28	4	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
29	35	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
30	43	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
31	19	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

**Densidad Parasitaria Sexual: Diagnostico y Seguimiento por 28 días
en los 64 pacientes tratados con el Esquema Antimalarico De AS-MQ**

Nº	Edad	Sexo	0 (dx)	1	2	3	7	14	21	28
32	44	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
33	34	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
34	56	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
35	21	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
36	24	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
37	42	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
38	31	F	3.120	1.280	160	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
39	29	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
40	20	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
41	33	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
42	48	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
43	25	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
44	30	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
45	37	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
46	53	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
47	33	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
48	36	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
49	55	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
50	55	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
51	38	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
52	21	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
53	48	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
54	20	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
55	27	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
56	51	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
57	60	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
58	57	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
59	18	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
60	41	F	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
61	37	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
62	56	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
63	53	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
64	42	M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tabla N° 07
Respuesta Parasitológica y Clínica de los 64 pacientes que recibieron el esquema de Tratamiento Antimalárico AS-MQ en el Hospital Regional de Loreto de Diciembre del 2001 a Mayo del 2002.

Respuesta Parasitológica	No	Porcentaje (%)
Nivel de Resistencia		
R – I	0	0
R - II	0	0
R - III	0	0
Sensible	64	100
Respuesta Terapéutica		
Falla Precoz de Tratamiento (FPT)	0	0
Falla Tardía de Tratamiento (FTT)	0	0
Respuesta Clínica Adecuada (RCA)	64	100

6. DISCUSION

Considerando el alto nivel de resistencia de *P. falciparum* a los antimaláricos Cloroquina y Sulfadoxina-Pirimetamina en la región de Loreto (Amazonía Peruana) (21), el Ministerio de Salud del Perú cambio a la terapia combinada antimalárica de Artesunato (12mg/kg dosis total repartido en 3 días) más Mefloquina (25mg/Kg dosis total repartido en 2 días) como primera línea de tratamiento para malaria por *P. Falciparum* no complicada para la Región Amazónica Peruana en Noviembre del 2001. (22)

La evaluación inicial del uso de MQ más AS en Loreto fue comparando MQ con dosis de 15mg/Kg de peso (dosis única) vs MQ con 15mg/Kg de peso en el primer día más AS con 4mg/Kg de peso por 3 días en pacientes de 5 a 60 años donde se demuestra la eficacia de estos medicamentos antimaláricos para esta región (21), sin embargo para la implementación de la terapia se decidió usar la dosis de 25mg/Kg de peso de dosis total para la Mefloquina. Un mes después de la implementación de este esquema antimalarico, nosotros iniciamos la evaluación de eficacia de la terapia combinada de AS más MQ siendo esta última con la dosis total de 25mg/Kg dado a 12.5mg/Kg el 2do y 3er día. Nosotros no encontramos resistencia a este esquema de tratamiento combinado de AS más MQ con una sensibilidad del 100% y una respuesta clínica adecuada, la parasitemia asexual disminuyo significativamente antes de las 72h y la fiebre cae antes de las 72 horas similar al estudio basal (Ministerio de Salud) (21), representando un esquema eficaz, sin embargo, a pesar de tener una alta actividad

gametocida el Artesunato , se encontró gametocitos en algunos casos post-tratamiento hasta antes del día 8 ,por lo que es necesario evaluar su viabilidad para ser infectante en vectores y su implicancia en Salud Pública. El estudio de Geoffrey et-al (41) menciona que la terapia de combinación antimalárica que incluye derivados de artemisininas reduce la infectividad dramáticamente pero no la previene en 100% la transmisión de *P falciparum* a *Anopheles gambiae*.

Inicialmente se recomendaba que en áreas con bajo nivel de resistencia a Mefloquina se pudiera usar la dosis de 15mg/Kg en combinación con un derivado de artemisinina, sin embargo muchos investigadores, autoridades consideran que la MQ debe usarse en la dosis de 25mg/Kg de peso. Las recomendaciones se basan en modelos matemáticos , farmacodinámicos y farmacocinéticas realizados en Tailandia que muestra que el uso inicial de MQ a la dosis de 15mg/Kg puede condicionar una mayor probabilidad para seleccionar cepas mutantes resistentes y podría progresar a resistencia in vivo que una dosis total de 25mg´Kg de peso de MQ (42).

La Organización Mundial de la Salud recomienda que las drogas antimaláricas deben ser usadas en combinación y no como monoterapia. Estos conceptos tienen una base similar que para el tratamiento de la Tuberculosis, Cáncer y VIH (36). Se reduce el problema de selección de parásitos cuando se adiciona un medicamento con acción rápida y alta efectividad como son los derivados de artemisinina a otro medicamento que es propenso a selección de parásitos resistentes por su larga vida media y lenta eliminación de la sangre como la MQ.Esta terapia combinada de AS-MQ también reduce la selección de más parásitos resistentes que previamente son resistentes a cada

medicamento(36) Estudios hechos en Tailandia muestran que la adición de AS a MQ para la terapia de infección por *P falciparum* ha sido asociado con una limitación en el aumento de resistencia a MQ que cuando este último medicamento fue usado como monoterapia (43). De Souza reporta resistencia in vitro de Mefloquina en Brasil en los primeros años de 1980 (44) y Cerutti et-al refiere en 1999 resistencia in vivo de Mefloquina (R-1) a una dosis de 15mg/Kg también en Brasil (45). En nuestro estudio, los medicamentos antimaláricos usados fueron los que el Programa Nacional de Malaria del Ministerio de Salud-Perú adquirió para el tratamiento de la malaria por *P falciparum* destinado a los Hospitales y Centros de salud de la región amazónica (Loreto), comercialmente del Laboratorio AC Farma S.A. Existen otras preparaciones comerciales de mefloquina en otros países. El estudio de Na-Bangchang realizado en Tailandia comparó Mefloquina , Larian®(F. Hoffman,La Roche,Switzerland) con otras dos presentaciones comerciales Mephaquin® y Eloquine®(Medochemie,Ltd, Limassol, Cyprus) y encontró que los niveles sanguíneos y el área bajo la curva con la presentación de Mephaquin® representó el 50% que con la presentación de Larian® (46), variando entonces en su biodisponibilidad y su concentración en sangre por lo que se debe realizar un estudio de bioequivalencia de la Mefloquina AC Farma que el Ministerio de Salud destina a los establecimientos de salud en las áreas endémicas de malaria por *P falciparum*.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas con Mefloquina lo constituye, náuseas, vómitos, anorexia, sobre todo en niños (23). Con Artesunato los efectos adversos más comunes son: náuseas, cefalea, vómitos, dolor abdominal y

ocasionalmente diarrea (36). En nuestro estudio no encontramos ninguna reacción grave u otra reacción menor que ameritó cambio de terapia, siendo más común las náuseas, aunque con la limitación de que el diseño no fue para evaluar reacciones adversas a la combinación del tratamiento antimalárico AS-MQ.

Los vómitos asociados a Mefloquina se reducen en forma significativa cuando se administra este medicamento a partir del segundo día de tratamiento .Price et-al reporta en Febrero de 1999 en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* que Mefloquina administrada a partir del segundo día fue asociado con un incremento de biodisponibilidad oral de 72% (De 36 a 108%) en terapia combinada de AS más MQ en niños en Tailandia .Otro estudio también muestra que la frecuencia de vómitos asociado a Mefloquina se reduce significativamente cuando se administra este medicamento en el segundo y tercer día de tratamiento (47)

Es importante considerar que el riesgo de falla de tratamiento en pacientes con densidad parasitaria mayor a 40,000 parásitos/ul es significativamente más bajo cuando Mefloquina es administrado en el segundo o tercer día en terapia combinada de AS-MQ (48). Sobre la base de estos conceptos y por una consideración práctica ,el Ministerio de Salud del Perú tomó la decisión de administrar Mefloquina para la region amazónica peruana en el segundo y tercer día de tratamiento repartido en 50% cada día (12.5mg/Kg de peso por 2 días) el cual difiere de lo recomendado por la OMS que es de 15mg/Kg el segundo día y 10mg/Kg de peso el tercer día de tratamiento en la terapia combinada de AS-MQ (23) .En la región de Loreto buena parte de la población que vive en áreas endémicas de *P falciparum* se encuentran en zonas alejadas y dispersas

pudiendo demorar en llegar a un establecimiento de salud que va de horas a días (comunidades, caseríos localizados dentro de quebradas o al borde de los ríos) sumado a esto la necesidad de un medio de transporte (peque-peque, bote, deslizador) expresa un reto a la eficiencia del componente de control de malaria por lo que la terapia con este esquema combinado de AS-MQ bajo supervisión directa no es posible en todos los casos por lo que debe ser evaluado en un estudio posterior .

Una de las limitaciones del presente estudio es el no ser comparativo con otro esquema de tratamiento antimalárico.

Las gestantes, niños menores de 1 año continúan con el esquema de Quinina más Clindamicina así como las formas Graves de Malaria por *P falciparum*

La Implementación como primera línea de terapia combinada de AS-MQ para la malaria por *P falciparum* no grave en la región de Loreto es eficaz, también reportado en nuestro estudio, en esta primera evaluación de test de eficacia in vivo dentro del sistema de Salud Pública del control de la Malaria.

7. CONCLUSIONES

- 1) El esquema de tratamiento antimalárico combinado de Artesunato por 3 días (4mg/Kg de peso/día) más Mefloquina por 2 días (12.5mg/Kg de peso/día) a partir del segundo día de tratamiento para malaria por Plasmodium falciparum no complicada en niños mayores y adultos de Iquitos-Loreto (Perú) es altamente eficaz expresado en cura clínica y parasitológica en el presente estudio.
- 2) El Artesunato reduce dramáticamente la carga parasitaria a niveles indetectables (asexuada y sexuada) pero no esta definido si previene la transmisión (infectividad) en 100 %

8. RECOMENDACIONES

- 1) Considerando que la aparición de resistencia a los antimaláricos por presión selectiva de cepas mutantes se dará en el tiempo, es imprescindible realizar los test de eficacia in vivo del esquema de tratamiento combinado de Artesunato-Mefloquina para la malaria por *P falciparum* no grave en la región de Loreto cada 2 años.
- 2) Los medicamentos antimaláricos AS, MQ adquiridos por el estado peruano en forma comercial deben ser evaluados en bioequivalencia, usados en forma de terapia combinada AS-MQ.
- 3) Al encontrar algunos casos con formas sexuadas post-Tratamiento antimalárico con la terapia combinada de AS-MQ se recomienda evaluar la viabilidad de estos gametocitos, su infectividad y su impacto en Salud Pública.
- 4) Se debe considerar realizar el seguimiento de la sensibilidad de drogas antimaláricas a través de marcadores moleculares de resistencia, el cual tiene una utilidad práctica para zonas muy alejadas. Estos deben ser contrastados con los estudios de test de eficacia in vivo.
- 5) Evaluar las reacciones adversas de la terapia combinada de AS-MQ para la malaria por *P falciparum* no grave a través de un estudio con un diseño metodológico adecuado para este objetivo.
- 6) Realizar una evaluación de la eficiencia del programa de control de la malaria en el tratamiento de la terapia combinada de AS-MQ para la malaria por *P*

falciparum no grave a fin de conocer las tasas de abandono en la región de Loreto y su repercusión en Salud Pública.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1) World Health Organization WHO-1997. World malaria situation in 1994 part I. Weekly Epidemiological Record 72: (36) 269-276.
- 2) Pan American Health Organization. 2001 Situation of Malaria Programs in the Americas. Epidemiol. Bull. 22 (1) (<http://www.paho.org/English/sha/be-v 22n1-malaria.htm>).
- 3) Fundacao de Medicina Tropical do Amazonas (FMT/AM)/ Fundacao Nacional de Saúde-Gerencia de Vigilancia Epidemiológica .1999. Histórico epidemiológico de Malaria em Manaus e no estado do Amazonas, Período de 1985-1999.
- 4) Fundacao Nacional de Saúde-FUNASA/ Gerencia Técnica de Malaria, 2000. Avaliacao Epidemiológica de Malaria, segundo o local de diagnóstico. Brasil 1998 e 1999.
- 5) Aramburu et al. Malaria Reemergence in the Peruvian Amazon. Emerging Infections Diseases, 1999; 5:209-15.
- 6) Ministerio de Salud del Perú. Programa de Control de Malaria, Informe de Gestión, Lima, 1999.
- 7) Dirección Regional de Salud de Loreto-MINSA. Áreas Transmisibles. Boletín 2001.
- 8) Moore DV, Lanier JE. Observations on two Plasmodium falciparum infections

- with an abnormal response to chloroquine. *Am J Trop Med Hyg* 1961; 10:5-9.
- 9) Rodríguez DP. Casos de Malaria por *Plasmodium falciparum* resistentes ao tratamento pela chloroquina. *Archivos de Higiene e Saúde Pública* 1961; 26: 231-5.
 - 10) Young et al. Drug resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1963; 12: 305 – 314.
 - 11) Han, C.M. Studies on the occurrence of a strain of chloroquine- resistant *Plasmodium falciparum* in Papua New Guinea. *Papua New Guinea Med. J.* 1978; 21: 306-316.
 - 12) Fogh, S., et al. Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Kenya. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1979; 73: 228-229.
 - 13) Bruce-Chwatt, LJ. et al. Chemotherapy of malaria. WHO Monograph series No 27, Geneva, 1986.
 - 14) Nosten F., et al. Mefloquine - resistant *Plasmodium falciparum* malaria on the Thai – Burnese border. *Lancet*, 1991; 337: 1140-1143.
 - 15) Benzaquen J. Estudio comparativo de sensibilidad del tratamiento de la Malaria por *Plasmodium falciparum* a la cloroquina-primaquina versus sulfadoxina/pirimetamina-primaquina en pacientes procedentes del río Marañón. Tesis para optar el título de Médico-Cirujano. 1995 Universidad Nacional de la Amazonía Peruana.
 - 16) Chávez C. Eficacia terapéutica de cloroquina-primaquina en el tratamiento de pacientes con Malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* procedentes

del río Nanay. Tesis para optar el título de Médico-Cirujano .1996. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana.

- 17) Aspajo I. Eficacia terapéutica de la sulfadoxina/pirimetamina y primaquina en el tratamiento de Malaria no complicada por Plasmodium falciparum en pacientes procedentes de la cuenca del río Nanay. Tesis para optar el título de Médico-Cirujano. 1996. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana.
- 18) Navitsky RC, et-al. In vivo resistance of Plasmodium falciparum to pyrimethamine/sulfadoxine in children of the Amazon region of Peru. Program and Abstracts of the 46 Th. Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. September 1997; vol 57 No 3 Pp. 231.
- 19) Leinicke TM, et-al. Epidemiology of Malaria in three communities of the Peruvian Amazon. Program and Abstract of the 46 Th. Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. September 1997; vol 57 No 3 Pp.274.
- 20) Stennies GM, et-al. Efficacy and molecular epidemiology of chloroquine and sulfadoxine/pyrimethamine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum infections in the Peruvian Amazon. Am. J Trop Med Hyg. 1999; 61(suppl): 291.
- 21) Ministerio de Salud del Perú-Proyecto Vigía. Resistencia del Plasmodium falciparum a Medicamentos Antimaláricos en el Perú. Informe Técnico. Lima 1999.
- 22) Ministerio de Salud del Perú. Atención curativa de la Malaria. Nuevos

esquemas terapéuticos en el tratamiento de la Malaria en el Perú-2001

- 23) Organizáo Mundial da Saúde. Terapia com Associao de Medicamentos Antipalúdicos. Relatório de Reuniao Consultiva Técnica, 4-5 Abril de 2001 Genebra – Suíza. WHO/RBM/2001.35.
- 24) Bojang KA et al. A trial of Fansidar plus chloroquine or Fansidar alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1998, 92: 73-76.
- 25) Darlow B et al. Sulphadoxine-pyrimethamine for treatment of acute malaria in children in Papua New Guinea. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1982, 31: 1-9.
- 26) Huang Q et al. Effectiveness of amodiaquine, sulphadoxine-pyrimethamine and combinations of these drugs for treating chloroquine-resistant falciparum malaria in Hainan Island, China. Bulletin OMS, 1988, 66: 353-358.
- 27) Schapira A, Schwalbach JFL Evaluation of four therapeutic regimens for falciparum malaria in Mozambique. Bulletin OMS, 1988, 66: 219-226.
- 28) Dinis DV, Schapira A. Comparative study of the efficacy and side effects of two therapeutic regimens against chloroquine-resistant falciparum malaria in Maputo, Mozambique. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 1990, 83: 521-528.
- 29) Looareesuwan S, et al. Clinical studies atovaquone, alone in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1996, 54 (1):

62-66.

- 30) Looareesuwan S, et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in Thailand. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1999, 60 (4): 526-532.
- 31) Looareesuwan S, et al Randomized trials of mefloquine-tetracycline and quinine-tetracycline for acute uncomplicated falciparum malaria. Acta Trópica, 1994, 57: 47-53.
- 32) Hien TT. An overview of the clinical use of artemisinin and its derivatives in the treatment of falciparum malaria in Viet Nam. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1994, 88(Suppl. I): S7-S8.
- 33) Li GQ, et al. Clinical trials of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria in China. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1994, 88 (Supp. I): S5-S6.
- 34) Wang TY. Follow-up observation on the therapeutic effects and remote reactions of artemisinin (qinghaosu) and artemether in treating malaria in pregnant women. Journal of Traditional Chinese Medicine, 1989, 9(1): 28-30.
- 35) Von Seidlein L, et al. Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double blind, randomized, controlled trial, Lancet, 2000, 355: 352-357.
- 36) The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR Informal Consultation. Geneva, OMS, 1998 WHO/MAL/98.1086.

- 37) Havaladar PV, Mogale KD. Mefloquine induced psychosis. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2000, 19: 166-167.
- 38) Ekue J. et al A double blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic falciparum malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 1983, 61: 713-718.61.
- 39) Terkuile FO et al Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients. *Bulletin OMS*, 1995, 73(5): 631-642.
- 40) Framework for developing, implementing and updating antimalarial treatment policy in Africa. A guide for country malaria control programme. Harare, WHO/AFRO 2000.
- 41) Geoffrey Targett et-al. Artesunate Reduces but Does Not Prevent Posttreatment Transmission of Plasmodium Falciparum to Anopheles Gambiae. *The Journal of Infectious Diseases*, 2001; 183: 1,254-9.
- 42) Simpson JA et-al .Mefloquine pharmacokinetic-pharmacodynamic models: implications for dosing and resistance .*Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3414-3424.
- 43) Nosten F. et-al Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of Plasmodium falciparum malaria and mefloquina resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet* 2000; 356: 297-302.
- 44) De Souza JM. A phase II clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. *Bull World Health Organ* .1983; 61: 815-820.

- 45) Cerutti C. et-al. In vivo efficacy of mefloquine for the treatment of falciparum malaria in Brazil. *Journal Infectious Diseases*.1999; 180:2077-2080.
- 46) Na-Bangchang K, et-al Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of three commercial tablet formulations of mefloquine when given in combination with Dihydroartemisinin in patients with acute uncomplicated falciparum malaria. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2000; 55: 743 – 748.
- 47) Nosten F. et-al. Treatment of multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria with 3-day artesunate-mefloquine combination. *Journal Infectious Diseases* 1994; 170: 971- 977.
- 48) Price RN. Et-al. Artesunate/Mefloquine treatment of multi-drug resistant falciparum malaria .*Trans. R. Soc. Trop Med Hyg.* 1997; 91:574-577.

10. ANEXOS:

ANEXO N° 01: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

La Malaria es una enfermedad infecciosa producida por un microorganismo llamado Plasmodium, que es transmitida por la picadura de un vector (mosquito) llamado Anopheles. Esta enfermedad está presente en muchas áreas tropicales del mundo. También está presente en la amazonía peruana, Iquitos y sus alrededores donde muchas personas tienen fiebre por lo que acuden al Puesto de Salud, Centro de Salud u Hospital, donde le realizan el examen de gota gruesa y si es positivo recibe tratamiento de acuerdo al esquema establecido por el Ministerio de Salud para la región amazónica. En la actualidad si Ud. es diagnosticado de Malaria por P. falciparum no grave y tolera la vía oral recibirá el esquema de tratamiento de Artesunato (4mg/kg/día) por 3 días y Mefloquina (25mg/Kg/día) a partir del segundo día de tratamiento por 2 días en áreas donde hay resistencia a la cloroquina y al Fansidar (sulfadoxina+pirimetamina) como ocurre en las áreas aledañas a Iquitos. Este nuevo esquema de primera línea establecido por el Ministerio de Salud como política de Tratamiento dado con Directiva Nacional-MINSA es muy bueno por su rápida acción en disminuir y desaparecer los parásitos en sangre y por la mejoría clínica en tiempo menor que otros esquemas, tal como lo demuestran los estudios en otras zonas endémicas de malaria con P falciparum. Dentro de sus reacciones adversas que puede presentar esta náuseas, cefalea, mareos, vómitos, dolor abdominal, por lo que el tratamiento es supervisado.

El presente estudio dirigido por el Dr. Moisés Sihuíncha Maldonado, y el Dr. Eduardo Matos Prado Médicos-Infectólogos, consiste en realizar un seguimiento de 28 días donde se determinará la cura parasitológica medida por la desaparición de los parásitos en la gota gruesa y la mejoría clínica medido por tiempo en que desaparece la fiebre y otros síntomas luego de iniciado el Tratamiento, todo establecido dentro del tratamiento normal y estandarizado por el Programa de Malaria del Hospital Regional de Loreto. A Ud. o su niño se le preguntará sobre sus síntomas y será examinado por un médico cuyos hallazgos serán anotados en una ficha clínica. También se le realizará la gota gruesa el día 0 (día de diagnóstico), 1, 2, 3, 7, 14, 21,28. El riesgo de tomar la muestra de sangre del dedo incluye leve dolor, malestar y posible infección. Los

medicamentos antimaláricos del programa de malaria serán administrados en forma supervisada y deberán asistir a sus respectivos controles luego del tratamiento. El tratamiento es gratuito. En caso de que no asista a su control será visitado para conocer porque no pudo asistir al establecimiento. Usted puede decidir si quiere participar o permitir que su niño participe en este estudio o no. Toda la información personal de usted y su niño será confidencial y los nombres no serán publicados en ningún informe o reporte que se derive de este estudio. Aún si usted o su niño no desean participar, recibirán el tratamiento normal estandarizado por el Programa de Malaria en el HRL. También puede retirarse o retirar a su niño en cualquier momento y por cualquier motivo que crea conveniente y su atención será igual sin perder ningún beneficio, con sus respectivos controles y atención médica.

Si está de acuerdo en participar o que su niño participe en este estudio puede informarnos verbalmente y dar su consentimiento escribiendo su nombre y firma en el espacio abajo.

Nombre del Paciente (Padre/ Tutor)	Firma	Fecha	Edad
Nombre del Niño		Fecha	Edad
Nombre del Testigo Firma		Fecha	Edad

ANEXO N° 02 Figura 3: Mapa que muestra la ubicación de Iquitos-Loreto en el Perú

