

IMPACTO DE DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÉUTICOS SOBRE LA MALARIA EN LA COSTA Y AMAZONIA PERUANA, EN EL MARCO DE UNA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS, 1994-2017

Salomón Durand^{1,2,a}, Arnaldo Lachira-Alban^{3,a}, César Cabezas Sánchez^{1,2,a}

RESUMEN

Al final de los 90 en el Perú, después de determinar la resistencia a antimaláricos, se decidió el cambio de los esquemas terapéuticos antimaláricos, que incluía la terapia combinada para *P. falciparum*, mefloquina/artesunato en la amazonia y sulfadoxina pirimetamina/artesunato en la costa norte. Luego de dos décadas, con el objetivo de evaluar el impacto en la endemia de malaria de estos esquemas, se revisaron los reportes de malaria en tres departamentos que juntos agrupan más del 70% de los casos reportados en el país. Fue evidente el mayor impacto del esquema sulfadoxina-pirimetamina/artesunato en costa norte reduciendo a casi cero los casos de *P. falciparum* luego de cuatro años de implementar terapia combinada. La monodosis y la capacidad de limitar el desarrollo de esporozoitos fueron importantes para conseguir este objetivo. El esquema mefloquina/artesunato tuvo impacto limitado por la imposibilidad de asegurar tratamiento supervisado en los servicios de salud y la necesidad de tres dosis. Seleccionar un esquema eficaz y de fácil administración es importante al elegir la primera línea de tratamiento para malaria. Esta experiencia es significativa para los objetivos de eliminación de la malaria en el Perú.

Palabras clave: Malaria; Resistencia a Medicamentos; Políticas de Salud; Perú (fuente: DeCS BIREME).

IMPACT ON THE TRANSMISSION OF MALARIA WITH DIFFERENT TREATMENT SCHEMES IN THE PERUVIAN COAST AND AMAZON REGION WITHIN THE FRAMEWORK OF A POLICY ON ANTIMALARIAL MEDICATIONS, 1994-2017

ABSTRACT

At the end of the 90s in Peru, after determining the resistance to antimalarial drugs, a change in antimalarial treatment schemes was decided; this change included the combined therapy for *P. falciparum*, mefloquine/artesunate in the Amazon region, and sulfadoxine pyrimethamine/artesunate in the North coast. After two decades, and aimed at assessing the impact of these schemes on the malaria endemic, a review was conducted of malaria reports in three departments accounting for more than 70% of cases reported in the country. The major impact of the sulfadoxine-pyrimethamine/artesunate scheme in the North coast was evident since it reduced the number of cases of *P. falciparum* to virtually zero four years after implementation of the combined therapy. The single dose and the ability to limit the development of sporozoites were crucial in order to achieve this goal. The mefloquine/artesunate scheme had a limited impact because it was not possible to ensure supervised treatment in the health service facilities and the need for three doses. It is important to select an effective and easy-to-administer scheme when choosing the first line of treatment for malaria. This experience is significant for the malaria eradication goals in Peru.

Keywords: Malaria; Drug resistance; Health policies; Peru (source: DeCS BIREME)

¹ Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ EsSalud. Piura, Perú.

^a Médico cirujano, especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

Recibido: 19/08/2018 Aprobado: 26/09/2018 En línea: 28/09/2018

INTRODUCCIÓN

La malaria es aún un problema para la salud pública en el mundo. A pesar que la iniciativa impulsada por Organización Mundial de la Salud (OMS) para la eliminación, logró reducir el número de muertes por malaria, los casos de malaria se incrementaron un 5% el 2017, es decir de 365 a 387 millones del 2016 al 2017, respectivamente ⁽¹⁾.

Los derivados de la artemisinina son fármacos usados en combinación con otro medicamento antimalárico como primera línea para tratar casos de malaria por *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) en casi todos los países endémicos de malaria en el mundo ⁽²⁾. Su eficacia, rápida acción y efecto sobre los gametocitos, en consecuencia, sobre la transmisión de malaria, hizo pensar que se había encontrado una importante arma para eliminar esta endemia ^(3,4). Siendo así, la OMS el 2001, recomendó su uso en países endémicos de malaria por *P. falciparum* ⁽⁵⁾. Sin embargo, la emergencia de resistencia del *P. falciparum* al artesunato (AS), coloca nuevamente las posibilidades de eliminar esta endemia en una carrera contra el tiempo, antes que las cepas resistentes, ahora localizadas en el sudeste asiático, se extiendan a otros continentes ^(6,7). Este sería un escenario similar al de la década de 1960 cuando la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina (CQ) y del *Anopheles* al dicloro difenil tricloroetano (DDT) hizo fracasar la estrategia de erradicación de la malaria.

A fines de los 90, en el marco del cambio de la política de medicamentos antimaláricos, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) decidió adoptar dos diferentes esquemas combinados con artesunato para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*. En la costa norte sulfadoxina-pirimetamina/artesunato (SP/AS) y en la amazonia, mefloquina/artesunato (MQ/AS). Esta decisión se basó en estudios previos de eficacia, donde se halló diferentes patrones de resistencia, mientras que, en la costa norte había resistencia del *P. falciparum* sólo a la cloroquina (CQ) ⁽⁸⁾, en la amazonia había resistencia a ambos CQ y SP ⁽⁹⁾. El Perú fue el primer país en las Américas en adoptar la terapia combinada, este proceso ha sido analizado en anteriores publicaciones ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. En consecuencia, la decisión de tener un esquema diferente de terapia combinada con artesunato en dos diferentes áreas geográficas, se constituyó sin advertirlo, en un experimento que permitiría evaluar el impacto de diferentes esquemas con artesunato para frenar la transmisión de la malaria por *P. falciparum*.

La malaria, especialmente la causada por *P. falciparum*, fue casi eliminada del Perú por las campañas de erradicación en la década de los 60. En los 70 y principios de los 80 menos de una decena de casos de malaria *P. falciparum* se reportaban anualmente; sin embargo, factores como construcción de carreteras, migraciones, la infestación de un vector con mayor capacidad vectorial (el *Anopheles darlingi*)

y los fenómenos de El Niño contribuyeron a que la malaria se propague a principios de los 90, inicialmente como brotes en poblados pequeños y luego en zonas periurbanas de ciudades con gran concentración poblacional. Entre 1992 y 1998, se presentaron grandes epidemias en la costa norte y amazonia del Perú, multiplicándose de manera alarmante los casos de malaria en el lapso de cinco años. A pesar de los esfuerzos del MINSA para controlar la epidemia, la resistencia del *P. falciparum* a la CQ y posteriormente a la SP, posibilitó su propagación. Luego de dos décadas, la malaria aún requiere de importantes recursos y atención del estado peruano.

Los antimaláricos pueden tener impacto en la transmisión, especialmente en el caso de la malaria por *P. falciparum*, donde los gametocitos maduros capaces de transmitir la malaria se presentan 7 a 14 días luego de la aparición de los síntomas ⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, un esquema antimalárico con capacidad para eliminar rápidamente parásitos asexuados, conjuntamente con un programa que diagnostique y trate rápidamente, podría reducir la transmisión. Los fármacos que eliminan parásitos asexuados, también en menor medida, tienen la capacidad de eliminar parásitos sexuados. El artesunato a diferencia de cualquier otro antimalárico tiene la ventaja de eliminar todos los estadios hemáticos del parásito, por esta razón tiene la capacidad de reducir rápidamente la parasitemia, y también tiene la ventaja de eliminar gametocitos en los estadios I, II, III y IV, pero no del quinto estadio ⁽¹⁵⁾. Asimismo, existe evidencia de la capacidad del esquema combinado con AS de disminuir la transmisión de malaria ^(16,17).

Casi dos décadas después de la decisión de adoptar dos diferentes esquemas de terapia combinada con artesunato, decidimos evaluar el impacto en la transmisión de la malaria para cada esquema y analizar los posibles factores relacionados a esta respuesta particular, teniendo en cuenta que esta experiencia podría ser útil para la región en el contexto de la eliminación de la malaria.

FUENTE DE INFORMACIÓN

Se revisaron los reportes de casos de malaria de los Boletines Epidemiológicos de la Dirección General de Epidemiología (DGE) del MINSA y del Instituto Nacional de Salud (INS), para reconstruir la cantidad de casos reportados desde que se instituyó la terapia combinada. Los datos del departamento de Loreto se emplearon como información representativa de la amazonia peruana, y de Tumbes y Piura como representativos de la costa norte. Aunque en el 2000 la malaria se transmitía en 14 de los 24 departamentos del país, Piura, Tumbes y Loreto registraban entre el 70 a 90% de los casos de malaria en el Perú según los Boletines Epidemiológicos de la DGE.

Teniendo en consideración que durante los 90 sucedieron modificaciones regionales en los esquemas antimaláricos en el Perú, se entrevistó a personas encargadas en el manejo del programa en las regiones mencionadas y se contrastó la información con los cambios descritos por Neyra *et al.* en dos publicaciones ^(11,13). Asimismo, se revisó bibliografía publicada en revistas o presentada a congresos e indexada en PubMed y LILACS, sobre el proceso de cambio de la política de antimaláricos y estudios epidemiológicos que emplearon otras metodologías como la serología para determinar la transmisión de la malaria en la costa norte y Amazonia.

EVOLUCIÓN DE ESQUEMAS ANTIMALÁRICOS EN EL PERÚ Y SU IMPACTO EN LA OCURRENCIA DE LA MALARIA

Hasta el 1995, la cloroquina fue el medicamento de primera elección para malaria por *P. falciparum* y *P. vivax* en todo el país. En los casos de *P. vivax*, se añadía primaquina por 14 días al esquema con CQ. SP se usaba como segunda línea en casos de malaria *P. falciparum* cuando fallaba la CQ, y la quinina se reservaba para casos graves o casos resistentes a CQ y SP. No obstante, la malaria por *P. falciparum* se hacía predominante, alcanzando en 1994 el 34% de los casos reportados (21 203/100 836) comparado con el 0,1% (42/32 072) de los que se reportaron cinco años antes ⁽¹¹⁾.

En Loreto, las fallas terapéuticas a la CQ en casos de malaria por *P. falciparum*, superaron el 30% obligando a incorporar a SP como primera línea de tratamiento en varios distritos. En 1996 era ya frecuente usar SP como primera línea en casos de *P. falciparum* en Loreto. La simplicidad del uso de la SP en dosis única, daba muchas ventajas fundamentalmente el asegurar un tratamiento completo con monodosis, en comparación con la CQ que necesitaba tres dosis en tres días o la quinina 21 dosis en siete días. Por estas ventajas SP empezó a usarse en bloqueos farmacológicos poblacionales, actividades donde se administraba a casos febriles o como tratamiento masivo con la intención de frenar brotes de malaria por *P. falciparum*.

La más grande actividad de bloqueo farmacológico se realizó en 1995 en donde se administró SP en varias provincias de

la Amazonia. En 1997, se estableció oficialmente SP como tratamiento de primera línea en toda la amazonia, por una decisión del grupo de expertos regionales como respuesta al alto porcentaje de fallas terapéuticas observadas cuando se usaba CQ (Tablas 1 y 2) ^(11,13). Mientras tanto, en la costa norte, la cloroquina permaneció como esquema de primera línea hasta 1998, cuando también cambiaron a SP motivados por una impresionante epidemia ⁽¹²⁾.

En la revisión de la bibliografía sobre la resistencia a la cloroquina, se halló que la resistencia no era sólo una percepción de los médicos por el alto porcentaje de fallas clínicas a la CQ. Dos estudios realizados por Chauca y Colan en 1993 ya revelaban un alto porcentaje de fallas a CQ ⁽¹⁸⁾. Probablemente la epidemia progresó en la amazonia al usar CQ como primera línea para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*, cuando este parásito ya había alcanzado una alta tasa de resistencia a este medicamento. En la costa norte Llanos *et al.* en 1995 ⁽¹⁹⁾, reportaron fallas a la cloroquina de 52% en Piura y luego Marquifío *et al.* en 1999, halló una tasa de fracasos a la CQ de 67% ⁽⁸⁾. Las fallas en la amazonia a la SP se hicieron evidentes recién en 1999 en un estudio *in vivo* realizados por Magill *et al.* ⁽⁹⁾. En contraste, en 1999 los estudios *in vivo* realizados por Marquifío *et al.*, revelaron que SP era todavía eficaz en la costa norte ^(8,20).

Los casos de malaria disminuyeron luego de iniciar el uso de SP, en 1996 en la amazonia y 1998 en la costa norte, pero la disminución fue mayor y sostenida en la costa norte, como se puede ver en las Figuras 1 y 2. En la costa norte la malaria se redujo cuatro veces entre 1998 y el 2004, mientras que, en la amazonia se redujo inicialmente para luego incrementarse en este mismo periodo, pero no regresando a los niveles iniciales. La introducción del tratamiento combinado con artesunato, el 2001, sostuvo la disminución de los casos en la costa norte pero no así en la amazonia.

Si se analizan los casos por especies, los casos de malaria *P. falciparum* caen en ambas regiones luego de la introducción de SP. Aunque hubo un nuevo brote de malaria entre el

Tabla 1. Esquemas antimaláricos adoptados por el programa de control de malaria en la costa norte peruana desde 1980 hasta el 2015

Especie	Esquemas según periodos de tiempo				
	1980-1993	1994-1997	1998-2001	2002-2015	2015
<i>P. falciparum</i>	CQ Q casos graves	CQ SP Q+T fracasos a CQ y casos graves	SP Q+T fracasos y casos graves	SP-AS Q+Cl casos graves	MQ-AS Q+Cl casos graves
<i>P. vivax</i>	C+PQ 14 días	C+PQ 14 días	1999 C+PQ 7 días	C+PQ 7 días	C+PQ 7 días

CQ: cloroquina; T: tetraciclina; Cl: clindamicina; Q: Quinina; PQ: Primaquina

Fuente: Elaboración de los autores sobre la base de entrevistas y artículos publicados ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Tabla 2. Esquemas antimaláricos adoptados por el programa de control de malaria en la Amazonia desde 1980 hasta el 2015

Especie	Esquemas según periodos de tiempo				
	1980-1992	1993-1996	1997-1999	2000-2001	2002 -2015
<i>P. falciparum</i>	CQ primera línea Q+T casos graves	CQ primera línea SP en fracaso a CQ, en brotes y bloqueos farmacológicos. Q+T fracasos y casos graves	SP primera línea en 1997 y 1998 toda la región Q+Cl casos graves	Mefloquina 1 línea Q+T 2 línea Q+Cl casos graves	MQ+AS primera línea Q+Cl fracasos y casos graves
<i>P. vivax</i>	CQ+PQ 14 días	CQ+PQ 14 días	CQ+PQ 7 días	CQ+PQ 7 días	CQ+PQ 7 días

CQ: cloroquina; T: tetraciclina; Cl: clindamicina; Q: Quinina; PQ: Primaquina
 Fuente: Elaboración de los autores sobre la base de entrevistas y artículos publicados (11-14).

2007 y 2008 en la costa norte, este se debió a *P. vivax* y no a *P. falciparum* como se puede ver en la Figura 3.

La disminución de los casos de *P. vivax* coincide con la introducción, en 1997, en Loreto y en 1999 en el norte, de un régimen acortado de primaquina con la misma dosis total de primaquina pero en siete días, considerando que 14 días de tratamiento no era aceptable y era difícil de supervisar por los establecimientos de salud. Este esquema mejoró la adherencia y probablemente evitó recaídas entre el cuarto y sexto mes postratamiento, que puede llegar en malaria por *P. vivax* hasta el 70% si no se recibe la dosis adecuada de primaquina (21,22).

Lo anteriormente descrito muestra como los esquemas de terapia combinada con AS tuvieron diferente impacto en la transmisión de malaria por *P. falciparum*, la combinación

SP/AS logró en la costa norte disminuir notablemente la transmisión de malaria *P. falciparum*, mientras que, la combinación MQ/AS en la amazonia tuvo un impacto inicial, pero que no se sostuvo en el tiempo.

Aunque la introducción de SP como primera línea causó el efecto de disminuir la transmisión, el prologando uso de SP como monoterapia en la amazonia generó resistencia del *P. falciparum* a este fármaco, obligando a adoptar MQ como primera línea de tratamiento en la amazonia. En la costa norte el uso de SP como monoterapia no generó resistencia porque al poco tiempo de introducir SP como monoterapia se adoptó la terapia combinada SP/AS (11), lo cual, probablemente logró proteger a este medicamento.

Prácticamente *P. falciparum* dejó de transmitirse en la costa norte cuatro años después de haberse introducido el uso

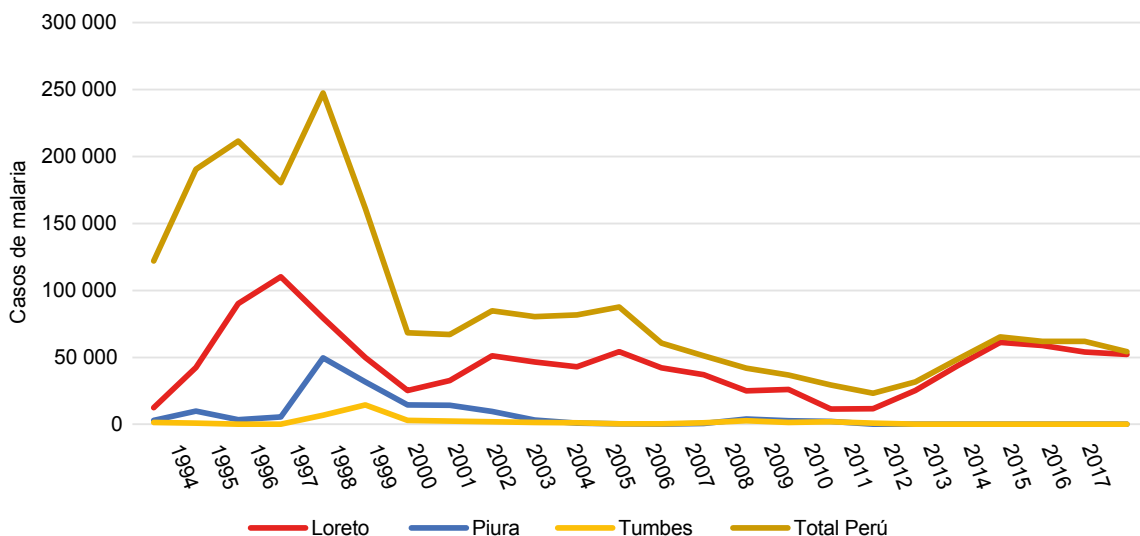


Figura 1. Casos de malaria en la costa norte (Piura y Tumbes) y Loreto, 1994-2017
 Fuente: Elaboración por los autores basada en Boletines Epidemiológicos de la Dirección General de Epidemiología.

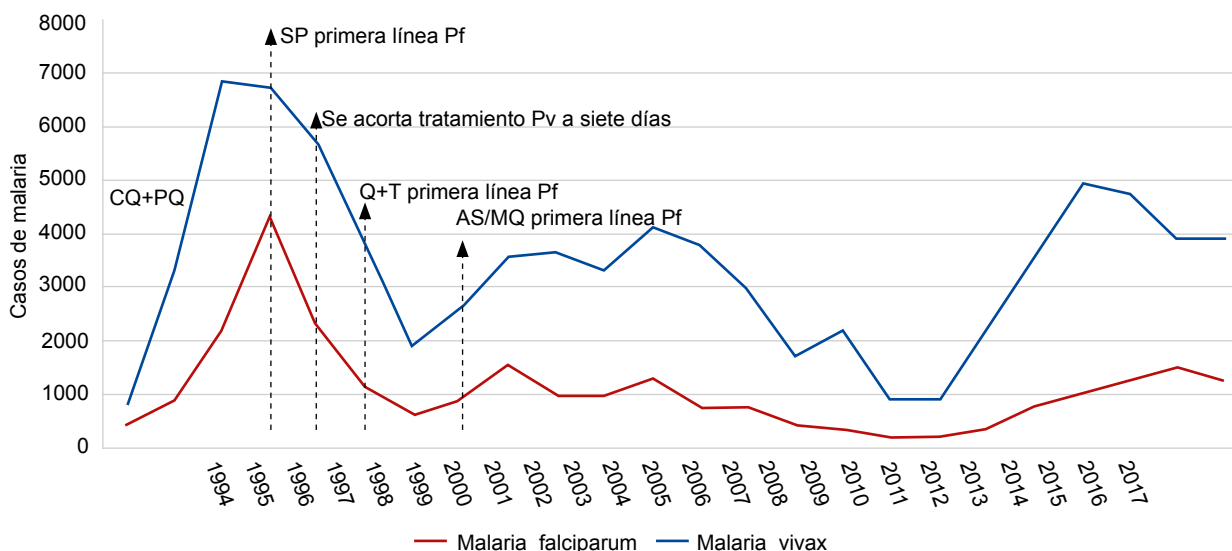


Figura 2. Casos de malaria *P. vivax* y *P. falciparum* y cambios en la terapia antimalárica en Loreto
 SP: sulfadoxina-pirimetamina; CQ: cloroquina; T: tetraciclina; AS: artesunato; MP: mefloquina; Pf: *Plasmodium falciparum*; Pv: *Plasmodium vivax*
 Fuente: Elaboración por los autores basada en Boletines Epidemiológicos de la Dirección General de Epidemiología.

de terapia combinada. En Loreto los casos de *P. falciparum* disminuyeron, pero sólo se consiguió disminuir los casos debajo de 4000 el 2009 para luego incrementarse los casos paulatinamente hasta alcanzar a 15 261 el 2016.

Aunque una limitante es que los datos de casos anuales de malaria están basados en los sistemas de notificación del MINSA que podrían esconder una subnotificación, al usar la misma fuente en la comparación entre años se controlaría un posible sesgo. Otra limitante es la aparición de casos con baja parasitemia y asintomáticos lo cual es un problema en un sistema de vigilancia basada ante la presencia de fiebre. En estos casos los estudios epidemiológicos basados en serología son importantes. En la costa norte en un estudio que usó serología en poblaciones se demostró la interrupción de transmisión de *P. falciparum* hace una década, pero un comportamiento inestable de *P. vivax* (23). En la amazonia, un estudio similar a los estudios serológicos poblacionales reveló periodos de interrupción y reinicio de transmisión de ambas especies (24).

Una limitante importante de este análisis es que se analizan los casos, pero no hay datos entomológicos en el tiempo, podría pensarse que la disminución de casos de malaria en el norte se debería a una disminución de la densidad del vector; sin embargo, el brote de malaria por *P. vivax* en la costa norte entre 2007 y 2009 revelaría que habían anopheles en suficiente densidad para ocasionar un brote.

Este análisis del efecto en la transmisión de la malaria de los cambios en la política de medicamentos antimaláricos se puede realizar dado que es prácticamente imposible hallar antimaláricos en el sector privado. En el Perú, el MINSA, es la única entidad que distribuye los antimaláricos sin costo en los establecimientos de salud del sector. Últimamente es posible hallar antimaláricos traídos de Colombia en zonas mineras y madereras ilegales, pero aun así, es difícil conseguir estos medicamentos.

En la Tabla 3 se resumen las ventajas y desventajas de ambos esquemas. Una característica importante de SP es

Tabla 3. Ventajas y desventajas de sulfadoxina-pirimetamina/artesunato y mefloquina/artesunato

Características	Sulfadoxina-pirimetamina/artesunato (Costa norte)	Mefloquina/artesunato (Amazonia)
Duración del esquema	El esquema es de tres días pero SP se administra el primer día en monodosis por lo que basta un día para tener un tratamiento eficaz	El esquema es de tres días pero MQ se administra el segundo y tercer día por lo que es necesario adherencia a los tres días para tener un tratamiento eficaz
Supervisión del tratamiento por los establecimientos	Tasa de adherencia a DOT 55%	Tasa de adherencia con DOT 54%
Efecto sobre gametocitos	Artesunato elimina estadios I, II, III y IV de los gametocitos	Artesunato elimina estadios I, II, III y IV de los gametocitos
Efecto sobre esporozoítos	Inhibe reproducción de esporozoítos	No tiene esa propiedad

SP: sulfadoxina-pirimetamina; MQ: mefloquina; DOT: observación directa del tratamiento

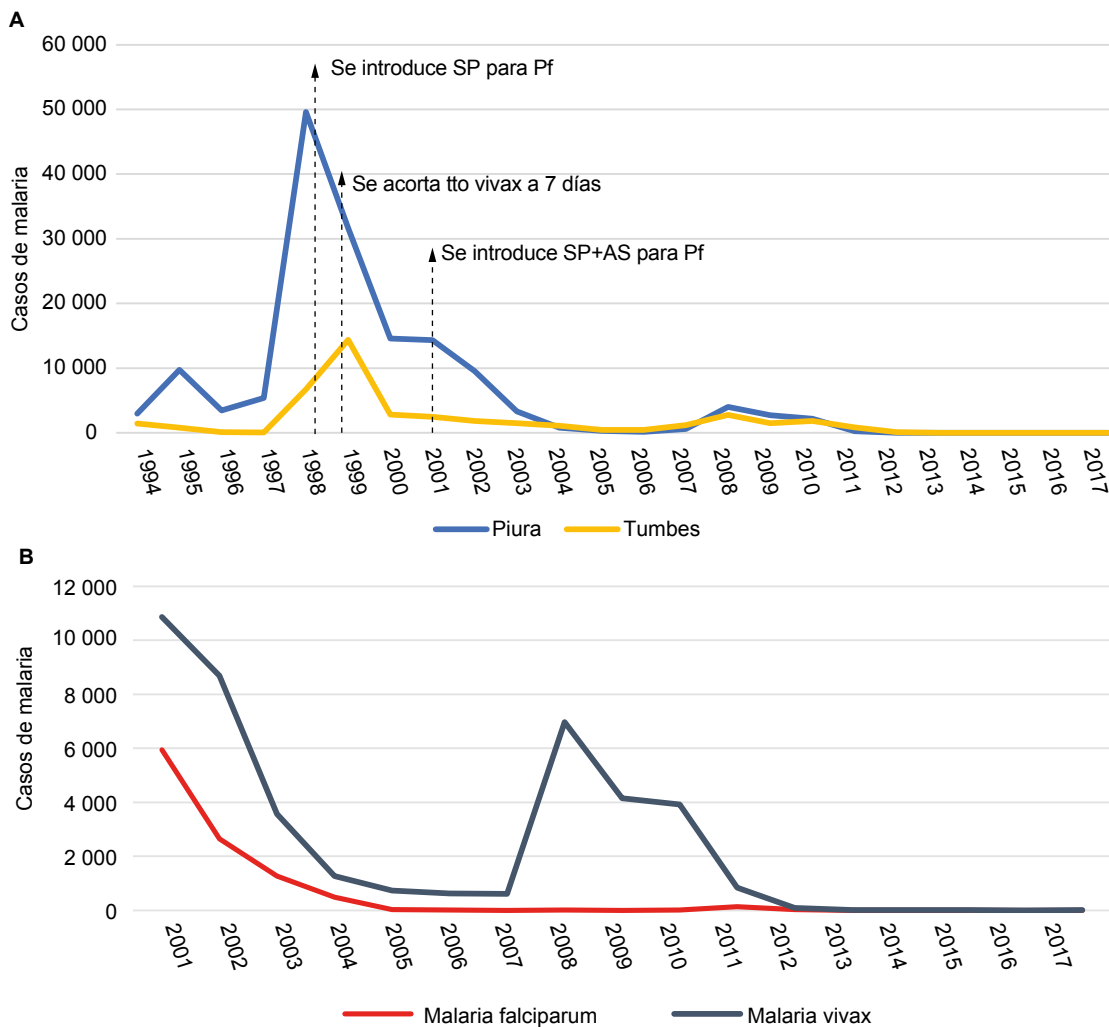


Figura 3. A. Cambios en la terapia antimalárica y casos de malaria en la costa norte (Tumbes y Piura). B. Casos de malaria *P.vivax* y *P. falciparum* en la costa norte según especie

SP: sulfadoxina-pirimetamina; Q: cloroquina; T: tetraciclina; AS: artesunato; MP: mefloquina; Pf: *Plasmodium falciparum*; Pv: *Plasmodium vivax*
 Fuente: Elaboración por los autores basada en Boletines Epidemiológicos de la Dirección General de Epidemiología.

que sólo basta una dosis para tratar un caso de malaria por *P. falciparum*, considerando que SP era eficaz; mientras que, para el esquema MQ/AS sería necesario los tres días completos y hasta siete días con cloroquina. En un escenario donde la observación directa del tratamiento (DOT) es difícil de conseguir, el esquema SP/AS sería un esquema ideal.

En el 2004 se encontró que en el norte y amazonia se suministraba medicamentos bajo la estrategia DOT sólo al 55 y 50% de los casos respectivamente (Durand, comunicación oral, Evaluación de la implementación de la terapia combinada en el Perú, 2004). En este contexto aun con tratamiento de un día se proporcionaba tratamiento eficaz en la costa norte mas no en la amazonia donde el esquema adoptado obligaba a asegurar el tratamiento por tres días. Se administraba sólo AS el primer día y MQ a una dosis subóptima el segundo y tercer día. Suponiendo que

se garantizaba sólo la dosis del primer día, una monodosis de AS tiene un riesgo de falla del 90% (25), por otro lado, si garantizáramos dos días de tratamiento supervisado la dosis de MQ el segundo día en este esquema era muy baja.

En la Amazonia se había decidido dar MQ a la dosis de 12,5 mg/kg/día el segundo y tercer día, y la dosis mínima para lograr un esquema eficaz es 15 mg/kg de MQ. La decisión de postergar la administración de mefloquina al segundo y tercer día, se basó en la posible intolerancia a la MQ en un paciente en mal estado por la malaria. Con una adherencia al tratamiento supervisado del 70% el segundo día y del 50% al tercer día (Durand, comunicación personal, Evaluación de la Implementación de la terapia combinada en el Perú, 2004), es claro porque no se logró controlar malaria en la amazonia peruana de la misma forma que se consiguió controlar en la costa norte.

Si bien es cierto ambos esquemas tienen capacidad de eliminar gametocitos SP tiene también capacidad de inhibir la producción de esporozoítos en los mosquitos, como se demostró en un estudio en África ⁽²⁶⁾.

Lamentablemente, actualmente no sería posible usar SP en la costa norte para tratar los casos de malaria por *P. falciparum*. En el 2010 se produjo un brote de malaria falciparum en Tumbes por una cepa con mutaciones características de resistencia a SP ⁽²⁷⁾, que se originó en la amazonia. Esta vez se tuvo que usar MQ/AS para controlar el brote y evitar su dispersión.

En los países con baja transmisión es posible lograr el control de la malaria con un esquema eficaz ^(15,16). Sin embargo, esto supone una organización capaz de proveer esquemas donde se necesita, algo difícil dado que la malaria se produce en localidades dispersas y pobres. El MINSa ha tenido un desempeño irregular en este aspecto, a finales de los 90 logró una organización y logística de medicamentos capaz de aplacar un brote que quintuplicó los casos del país en el lapso de un año, pero posteriormente, la injerencia de organismos internacionales, que no fueron enfocados en fortalecer las capacidades del MINSa, sino, en crear organismos paralelos, tuvieron como resultado controlar malaria por un breve espacio de tiempo desarticulando a la vez al programa de control estatal. Por otro lado, en un estudio económico se determinó que el cambio de la terapia versus otras estrategias tenía menor costo y una mayor efectividad ⁽²⁸⁾.

Con respecto a malaria *P. vivax*, en la Amazonia desde 1997 se acortó el esquema a siete días con doble dosis diaria. Probablemente este esquema más corto fue el que originó la caída de los casos de malaria vivax. En la costa norte este esquema se adoptó desde 1999 luego de la reunión técnica nacional.

El esquema MQ/AS aún es eficaz y AS mantiene su capacidad de eliminar la parasitemia antes de las 48 horas

según un estudio realizado el 2015 (Durand, comunicación personal, Evaluación *in vivo* e *in vitro* de la eficacia de la terapia combinada artesunato-mefloquina para el tratamiento de la malaria falciparum no complicada en Perú), pero un esquema eficaz no es necesariamente efectivo cuando se administra de manera masiva. Con esta consideración, el 2015, la Estrategia Nacional de Control de Enfermedades Metaxénicas, modificó el esquema de MQ/AS, adelantando la administración de MQ al primer día y a la dosis de 15 mg/kg, 15 mg es suficiente para tratar un paciente con malaria por *P. falciparum*, por lo tanto, con este esquema aun cuando se administre una sola dosis sería eficaz, probablemente el impacto de este nuevo esquema sea notado en los próximos años.

Si se pensara reemplazar MQ/AS tendría que ser por otro esquema igual de eficaz pero más fácil de administrar, en este contexto, por ejemplo, Coartem® no sería una opción puesto que su administración es más complicada que MQ/AS, se administra en tres días, pero en seis dosis cada 12 horas, lo cual haría imposible el DOT por los establecimientos de salud.

CONCLUSIONES

Hubo un diferente impacto de los esquemas combinados con artesunato para frenar la transmisión de malaria en el Perú. La simplicidad del uso de SP/AS y la posibilidad de obtener una respuesta eficaz con una sola dosis a diferencia del esquema MQ/AS donde eran necesarias las tres dosis fue probablemente la diferencia. Esta experiencia es importante a la hora de elegir esquemas que deben ser pensados no sólo desde el punto de vista de la eficacia sino también de su facilidad de uso.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

Declaración de conflictos de interés: los autores no refieren conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. World Malaria Report 2017 [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado el 15 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/report/en/>
- Bosman A, Mendis KN. A Major Transition in Malaria Treatment: The Adoption and Deployment of Artemisinin-Based Combination Therapies. 2007;77(Suppl 6):193-7.
- White N. Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999;354:739-49.
- Adjuik M, Babiker a, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. Lancet. 2004;363(9402):9-17.
- Antimalarial drug combination therapy. Report of a WHO technical consultation. Geneva; 2001.
- Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. N Engl J Med. 2014;371(5):411-23.
- White NJ. Artemisinin resistance—the clock is ticking. Lancet. 2010;376(9758):2051-2.
- Marquino W, MacArthur J, Barat L. Efficacy of chloroquine, sulfadoxine-pyrimethamine, and mefloquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria on the north coast of Peru. Am J Trop Med Hyg. 2003;68(1):120-3.
- Magill A, Zegarra J, Garcia C. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine and mefloquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in the Amazon basin of Peru. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(847705):279-81.
- Williams HA, Vincent-Mark A, Herrera Y, Chang OJ. A retrospective analysis

- of the change in anti-malarial treatment policy: Peru. *Malar J.* 2009;8(1):1-12.
11. Neyra D, Cabezas C, Ruebush T. El proceso de adecuación y cambio en la política del tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2003;20(3):162-71.
 12. Griffing SM, Gamboa D, Udhayakumar V. The history of 20th century malaria control in Peru. *Malar J.* 2013;12:303.
 13. Ruebush TK, Neyra D, Cabezas C. Modifying national malaria treatment policies in Peru. *J Public Health Policy.* 2004;25(3-4):328-45.
 14. Williams HA, Durrheim D, Shretta R. The process of changing national malaria treatment policy: lessons from country-level studies. *Health Policy Plan.* 2004;19(6):356-70.
 15. Landier J, Parker DM, Thu AM, Carrara VI, Lwin KM, Bonnington CA, et al. The role of early detection and treatment in malaria elimination. *Malar J.* 2016;15(1):1-8.
 16. White NJ. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. *Malar J.* 2008;7(Suppl 1):S8.
 17. Nosten F, Luxemburger C. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet.* 2000;356(9226):297-302.
 18. Chauca H, Quintana J. Evaluación in vivo de la respuesta de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina en el foco carretera Yurimaguas-Tarapoto (Región Loreto). *Rev peru epidemiol.* 1993;6(2):34-9.
 19. Llanos-Cuentas A, Campos P, Clendenes M, Canfield CJ, Hutchinson DB. Atovaquone and proguanil hydrochloride compared with chloroquine or pyrimethamine/sulfadoxine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Peru. *Braz J Infect Dis.* 2001;5(2):67-72.
 20. Marquino W, Ylquimiche L, Hermenegildo Y, Palacios AM, Falconi E, Cabezas C, et al. Efficacy and tolerability of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine and sulfadoxine-pyrimethamine alone for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(5):568-72.
 21. Llanos-Cuentas A, Lacerda M V, Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochar SK, et al. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. *Lancet.* 2014;383(9922):1049-58.
 22. Durand S, Cabezas C, Lescano AG, Galvez M, Gutierrez S, Arrospe N, et al. Efficacy of three different regimens of primaquine for the prevention of relapses of *Plasmodium vivax* malaria in the Amazon Basin of Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(1):18-26.
 23. Rosas-Aguirre A, Llanos-Cuentas A, Speybroeck N, Cook J, Contreras-Mancilla J, Soto V, et al. Assessing malaria transmission in a low endemicity area of north-western Peru. *Malar J.* 2013;12(1):339.
 24. Rosas-Aguirre A, Speybroeck N, Llanos-Cuentas A, Rosanas-Urgell A, Carrasco-Escobar G, Rodriguez H, et al. Hotspots of Malaria Transmission in the Peruvian Amazon: Rapid Assessment through a Parasitological and Serological Survey. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137458.
 25. Codd A, Teuscher F, Kyle DE, Cheng Q, Gatton ML. Artemisinin-induced parasite dormancy: a plausible mechanism for treatment failure. *Malar J.* 2011;10(1):56.
 26. Gonçalves D, Hunziker P. Transmission-blocking strategies: The roadmap from laboratory bench to the community. *Malar J.* 2016;15(1):1-13.
 27. Baldeviano GC, Akinyi Okoth S, Arrospe N, Gonzalez R V, Sánchez JF, Macedo S, et al. Molecular epidemiology of *plasmodium falciparum* malaria outbreak, Tumbes, Peru, 2010-2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(5):797-803.
 28. Sánchez C, Durand S. Costo efectividad del cambio de los esquemas de tratamiento para malaria en el Perú (1999-2003). *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2004;21(4):197-209.

Correspondencia: César Cabezas Sánchez
 Dirección: Cápac Yupanqui 1400, Jesús María,
 Lima, Perú.
 Correo electrónico: ccabezas@ins.gob.pe

Nuestros artículos se encuentran **indizados** en:

