

Academia Nacional
de Medicina

Instituto Nacional
de Salud



III Simposio 2018
“Investigación en Políticas y Sistemas de Salud”

Investigación e implementación de Políticas en antimaláricos, Perú

César Cabezas Sánchez

Facultad de Medicina - UNMSM
Instituto Nacional de Salud

Investigar para proteger la salud.





Alphonse Laveran (L)
P Nobel 1907

Ronald Ross (R),
P Nobel 1902



Paul Hermann Müller,
P Nobel 1948

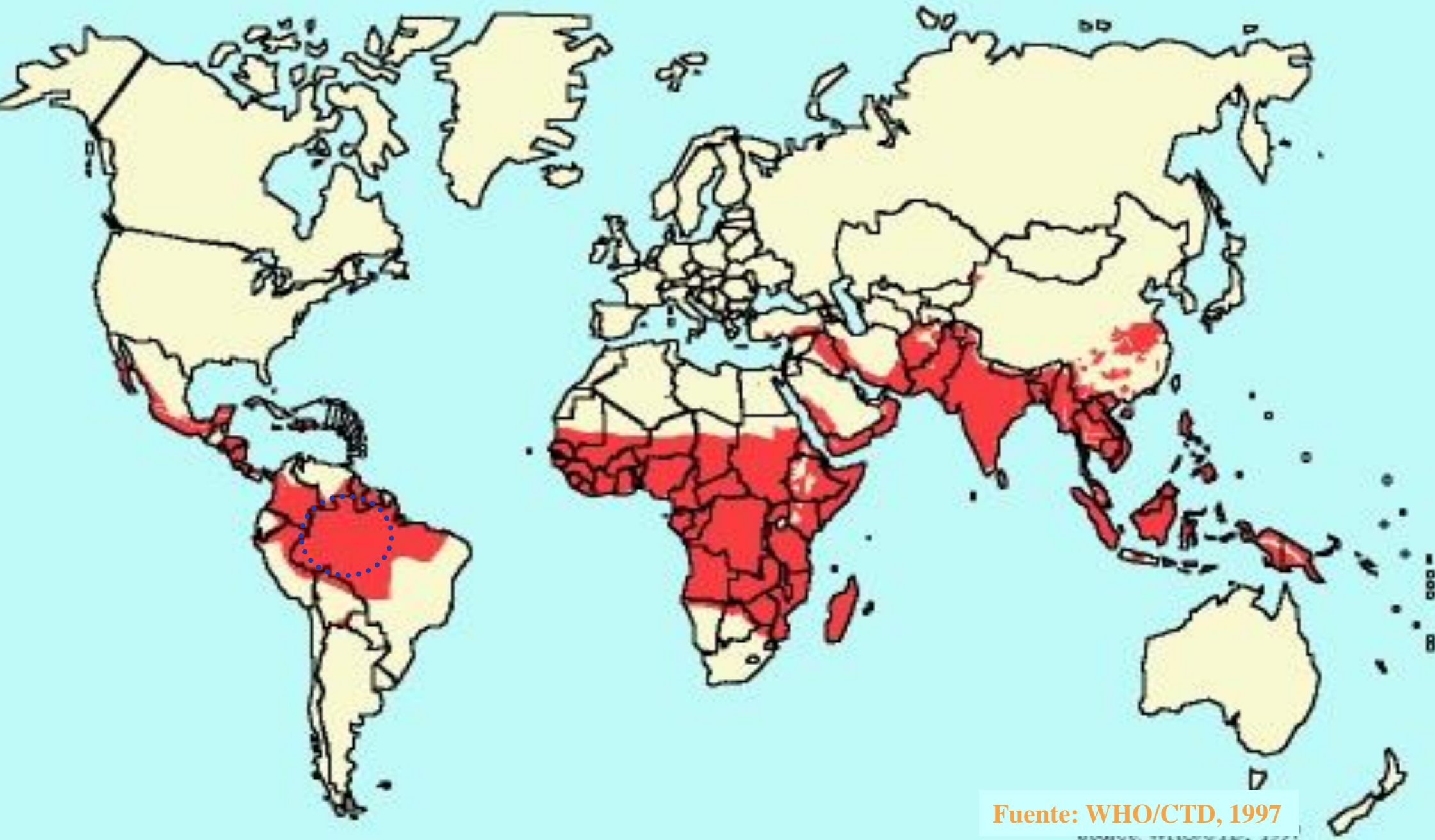


TU YOU YOU
P Nobel 2005

Investigar para proteger la salud.

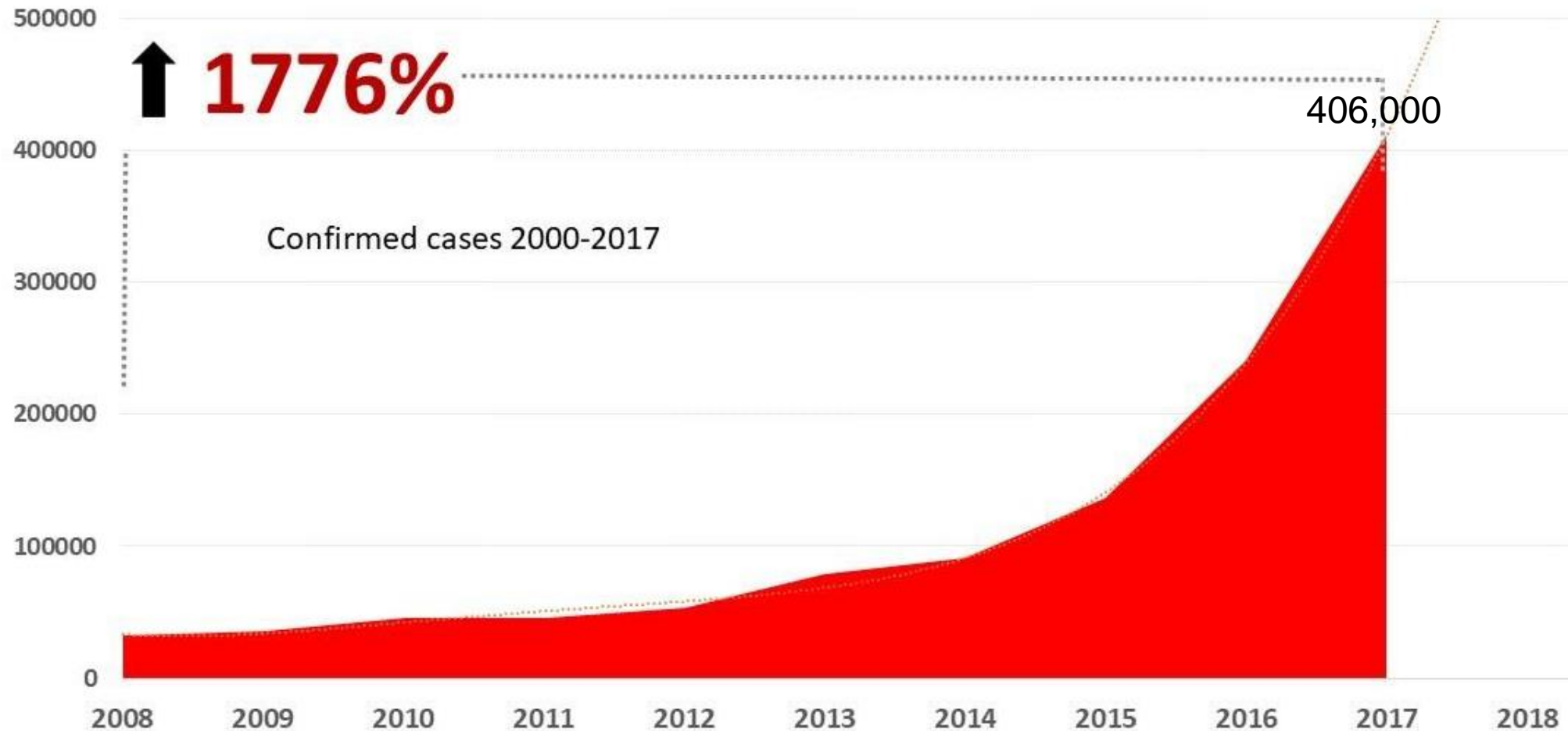


MALARIA EN EL MUNDO



Fuente: WHO/CTD, 1997


Malaria in Venezuela



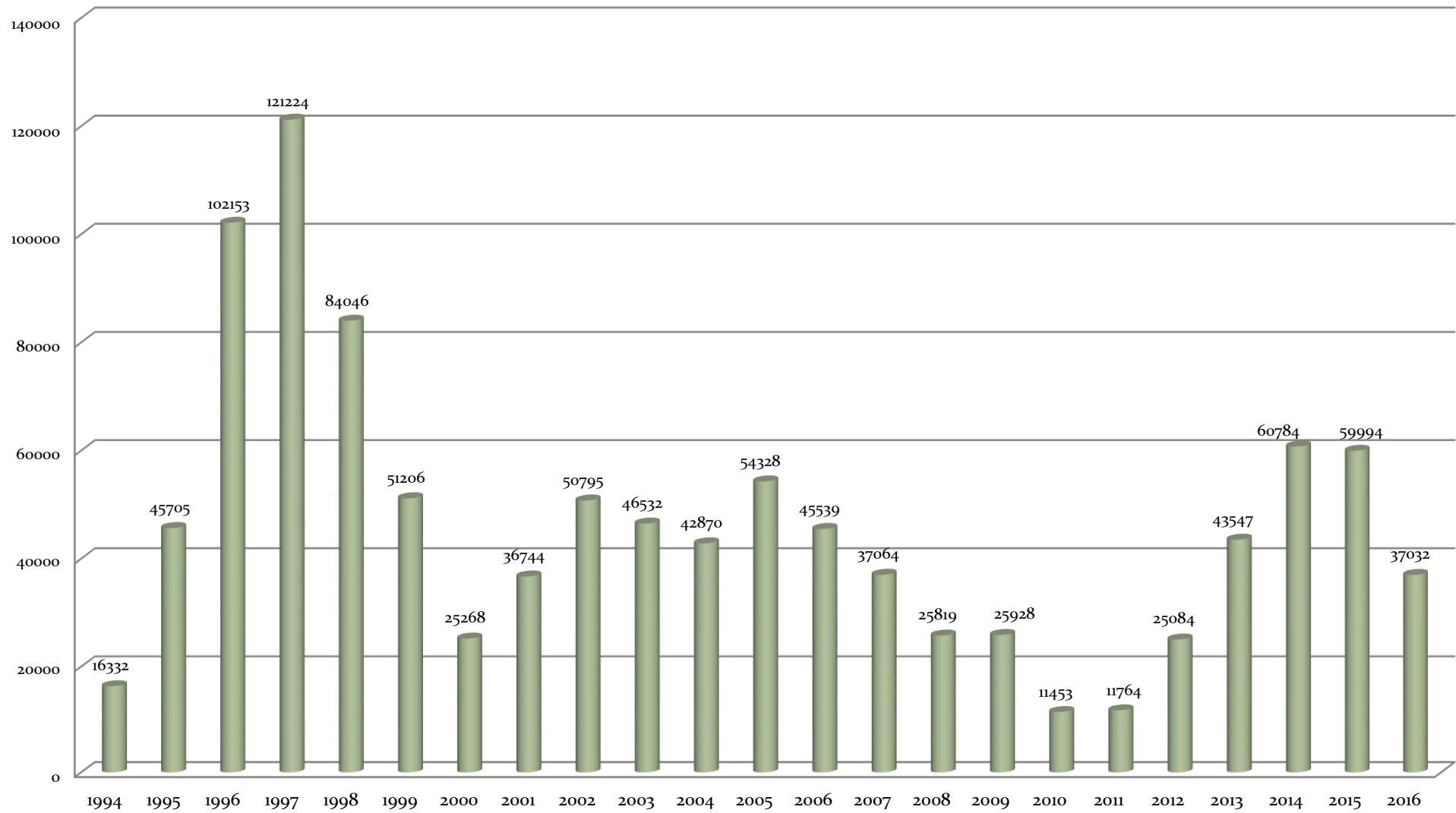
Source: WHO Global Malaria Programme & WHO/PAHO Malaria. *2017 unpublished
Calculations by Dr. Leopoldo Villegas, International Health Advisor, ASOCIS, Venezuela.

Malaria en el Perú, 1957

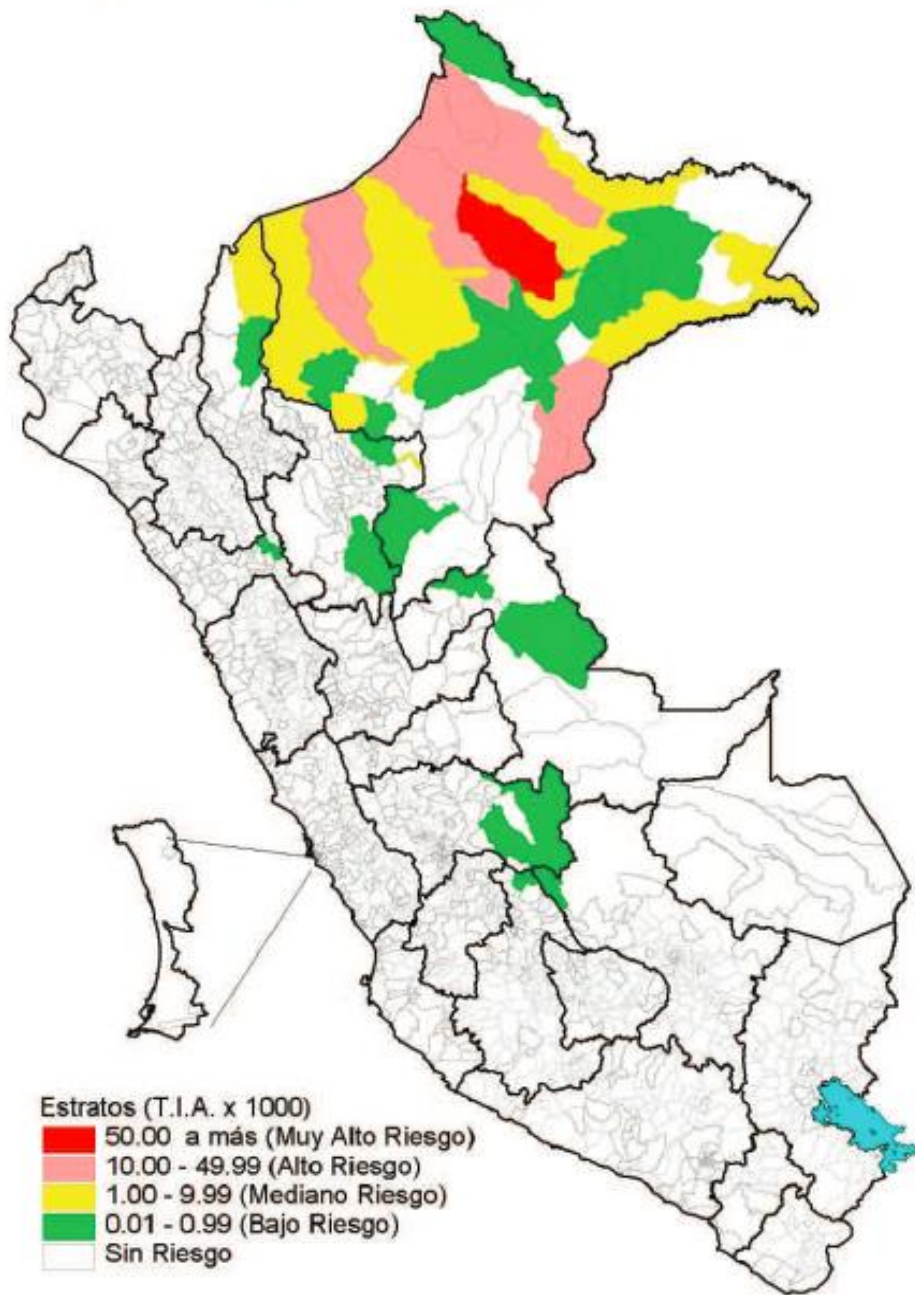


- **PAIS**
 - Población nacional: 9,665,900 hab.
 - Extensión Territorial: 1,249,049 Km²
- **AREA MALARIGENA** 
 - Población expuesta: 2,899,900 hab. (30%)
 - Extensión territorial: 961,200 km² (75%)
- Casos de malaria registrados: 8,874
- Morbilidad por 100,00 hab.: 92
- Muertes registradas: 22
- Mortalidad por 100,000 hab.: 0.2
- Letalidad: 0.2
- 1955: La Malaria fue primera causa de Morbilidad. Se registró 286.4 x 100,000 hab.
- 1956: Se estima en 400 millones de soles las pérdidas originadas por la malaria, equivalentes a 61.5 millones de dólares.

Casos de malaria, 1996 - 2016

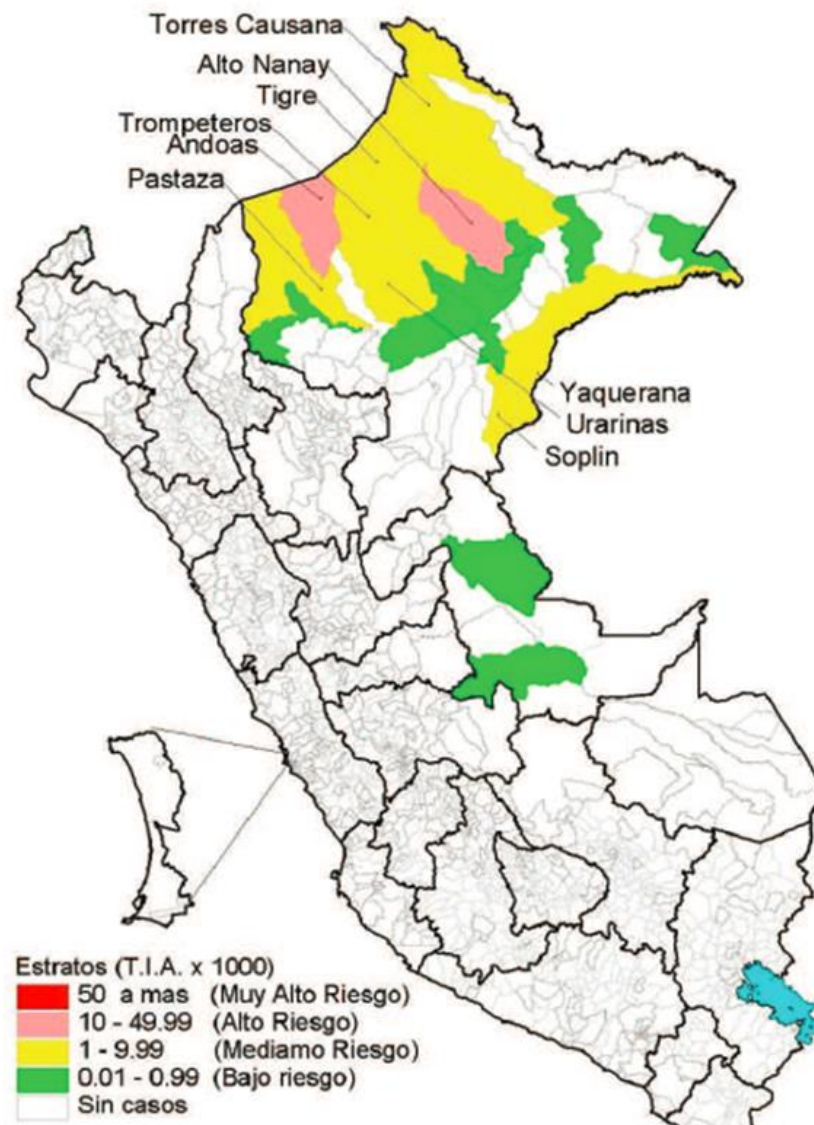


Mapa de riesgo de malaria por. *P. Vivax* . 2018 a la SE 5



Fuente: CNCE-MINSA

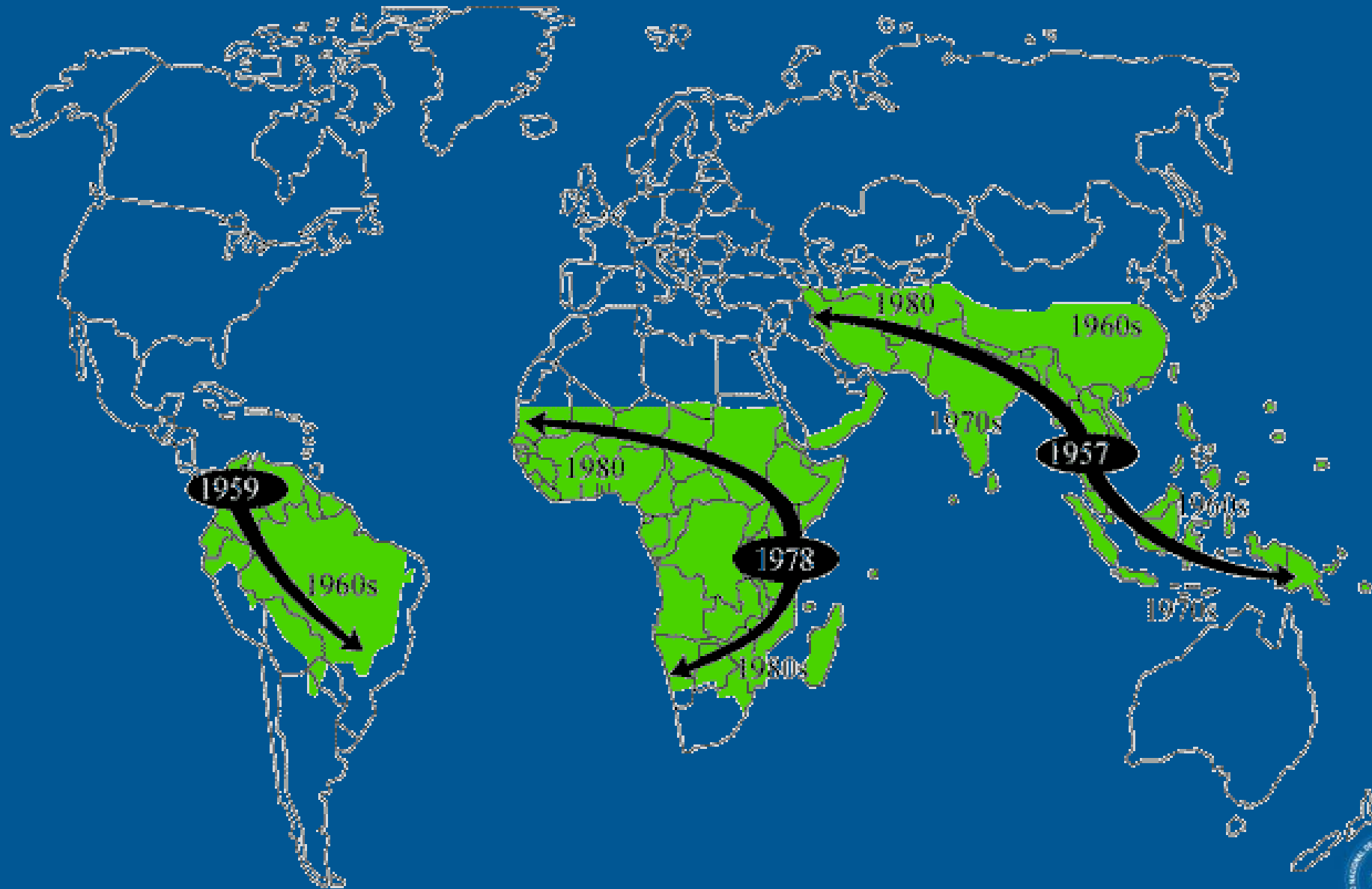
Mapa de riesgo de malaria por. *P. Falciparum*. 2018*



Tipo Dx	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<i>P. Vivax</i>	2509	3421	3372	4207	3569	2941
<i>P. Falciparum</i>	410	541	729	1286	1153	808
<i>P. Malariae</i>	0	0	0	1	1	0
Notificados	2919	3962	4101	5494	4723	3749
Defunciones	1	0	0	0	0	0

Malaria por *P. falciparum*

Avance de la Resistencia a la Cloroquina



Investigar para proteger la salud.



Monitoreo de la Resistencia del *P. falciparum* a los Medicamentos Antimaláricos (OMS)

- 1994: Sistema de monitoreo basado en la evolución clínica de un grupo de pacientes usando un número limitado de exámenes durante el seguimiento
- 1996: Protocolo para áreas de alta transmisión, especialmente niños < 5 años: evolución clínica, T°C, parasitemia, hemoglobina, tratamiento supervisado
- 1998: Protocolo para áreas de mediana y baja transmisión

ESTUDIOS CLINICOS DE RESISTENCIA

RESPUESTA TERAPEUTICA

- **FRACASO PRECOZ AL TRATAMIENTO (FPT)**
 - Signos de peligro o paludismo grave + parasitemia los días 1, 2 ó 3
 - Parasitemia día 2 > día 0
 - Parasitemia día 3 \geq 25% día 0
- **FRACASO TARDIO AL TRATAMIENTO (FTT)**
 - Signos de peligro o paludismo grave + parasitemia (de la misma especie que el día 0) después del día 3
 - Parasitemia (de la misma especie que el día 0) los días 7, 14, 21 o 28
 - Regreso no programado del paciente debido a deterioro clínico en presencia de parasitemia
- **RESPUESTA CLINICA ADECUADA (RCA)**
 - Sin criterios de FPT ni FTT y gota gruesa (-) al final del seguimiento



Resultados de los estudios de eficacia a los antimaláricos en el Perú - 1999

Resistencia > 30% a la Cloroquina.
Sensible: Sulfadoxina/piremetamina

Resistencia > 30% a la Cloroquina y sulfadoxina/piremetamina



Investigar para proteger la salud.



TERAPIA DE COMBINACION (En General):

Usar una combinación de drogas con mecanismos de acción diferente para:

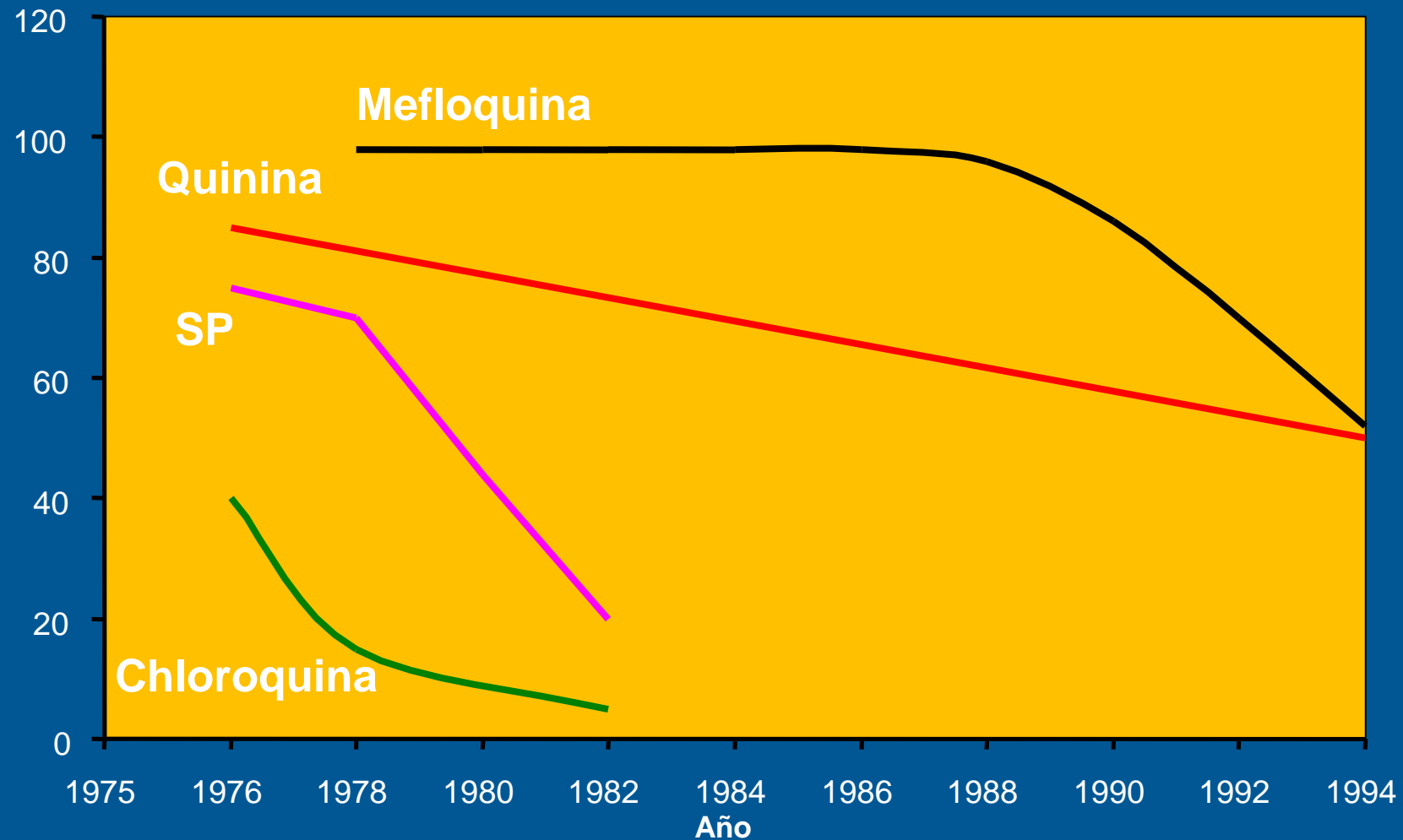
Mejorar la eficacia del tratamiento

Disminuir la oportunidad de desarrollo de resistencia a los antimicrobianos

Conceptualmente se ha dado el tratamiento estandar combinado en infección por, tuberculosis, hanseniasis, VIH y cáncer

Eficacia de las Drogas Antimaláricas en la Frontera Birmania-Thailandia

Eficacia %

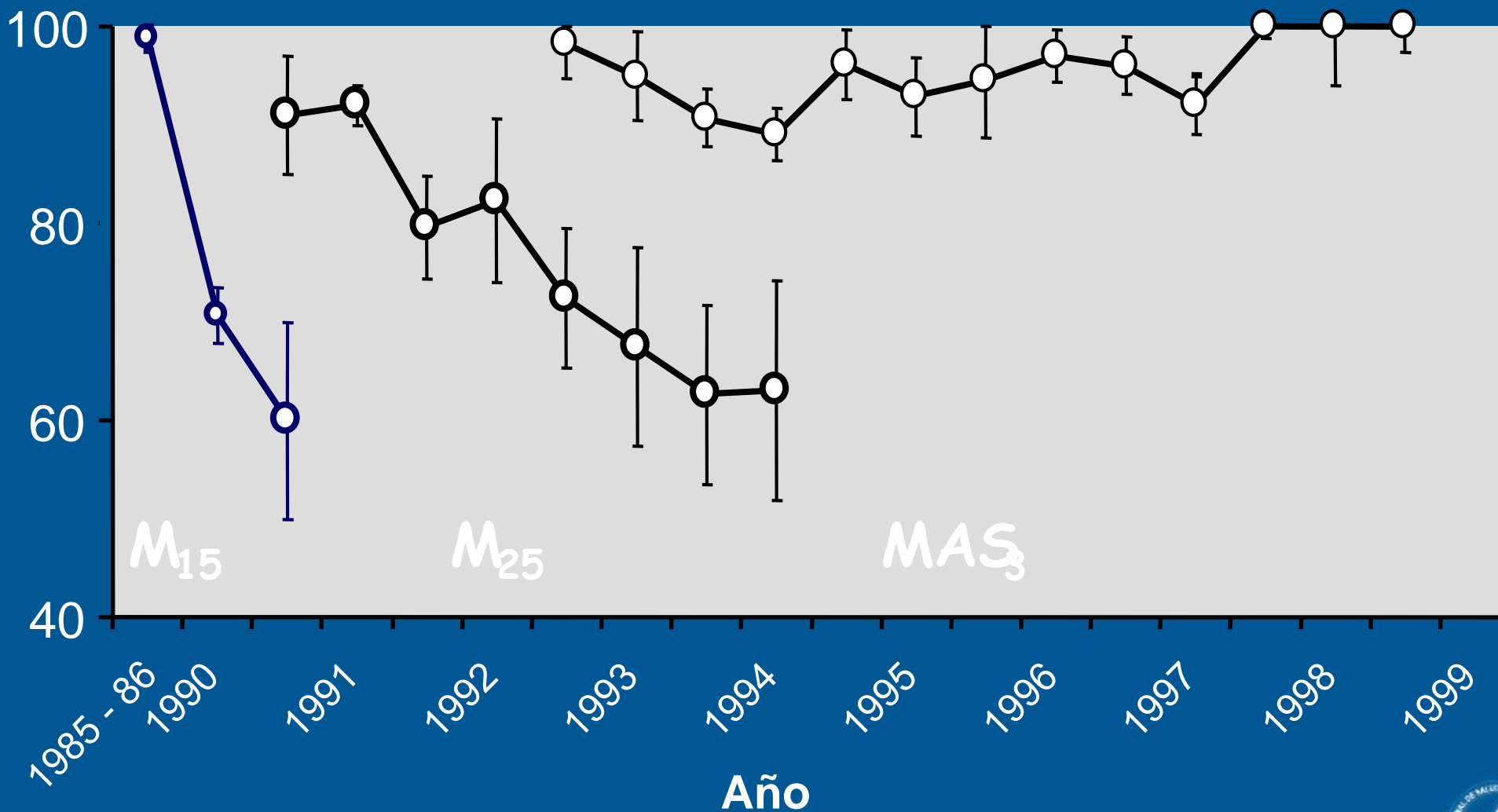


Investigar para proteger la salud.



Eficacia de tratamiento en la Frontera de Birmania-Thailandia

Curado (%)



Investigar para proteger la salud.



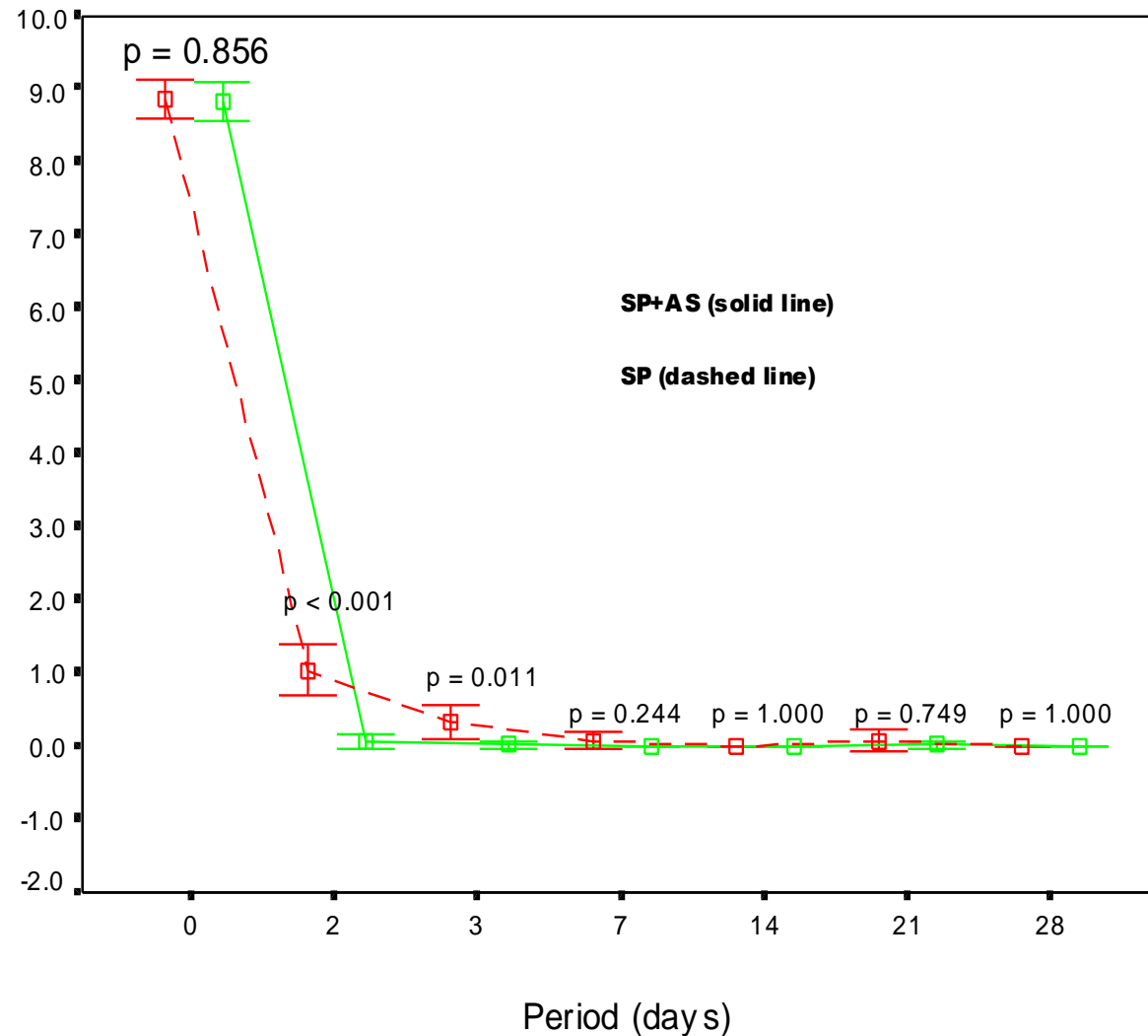
EFFICACY AND TOLERABILITY OF ARTESUNATE PLUS SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE AND SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE ALONE FOR THE TREATMENT OF UNCOMPLICATED *PLASMODIUM FALCIPARUM* MALARIA IN PERU

WILMER MARQUINO, LAURA YLQUIMICHE, YGOR HERMENEGILDO, ANA MARIA PALACIOS,
EDUARDO FALCONÍ, CÉSAR CABEZAS, NANCY ARRÓSPIDE, SONIA GUTIERREZ, AND TRENTON K. RUEBUSH II
*Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru; Dirección Sub-Regional de Salud Piura II, Ministerio de Salud, Sullana, Peru; Office of the
Director, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Naval Medical Research Center
Detachment, Lima, Peru*

Abstract. To assist the Peruvian Ministry of Health in modifying the malaria treatment policy for their north Pacific coastal region, we conducted an *in vivo* efficacy trial of sulfadoxine-pyrimethamine (SP) and SP plus artesunate (SP-AS) for the treatment for uncomplicated *Plasmodium falciparum* infections. A total of 197 patients were randomized to therapy with either SP (25 mg/kg of the sulfadoxine component in a single dose on day 0) or a combination of SP plus AS (4 mg/kg on days 0, 1, and 2) and were followed for 28 days for symptoms and recurrence of parasitemia. No statistically significant differences between the two groups were observed on enrollment with respect to age, sex, history of malaria, or geometric mean parasite density. A total of 185 subjects completed the 28-day follow-up. Of the 91 subjects treated with SP alone, two had recurrences of parasitemia on day 7 and one on day 21. Of the 94 subjects treated with SP-AS, one had a recurrence of parasitemia on day 21. Fever and asexual parasite density decreased significantly more rapidly and the proportion of patients with gametocytemia on days 3–28 was significantly lower in subjects treated with combination therapy than in those who received SP alone. No severe adverse drug reactions were observed; however, self-limited rash and pruritis were significantly more common and an exacerbation of nausea, vomiting, and abdominal pain were observed significantly more frequently among patients who had received SP-AS. These results have contributed to a National Malaria Control Program decision to change to SP-AS combination therapy as the first-line treatment for uncomplicated *P. falciparum* malaria in northern coastal Peru in November 2001, making Peru the first country in the Americas to recommend this combination therapy.

Distribucion del conteo de Parasitos (/ul) al comparar la administración de *Sulfadoxina/Primetamina & Artesunato* VS *Sulfadoxina/Primetamina* Costa Norte del Perú

Parasitemia density by Treatment over time in Quere/Bellav



EFFICACY OF MEFLOROQUINE AND A MEFLOROQUINE-ARTESUNATE COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF UNCOMPLICATED *PLASMODIUM FALCIPARUM* MALARIA IN THE AMAZON BASIN OF PERU

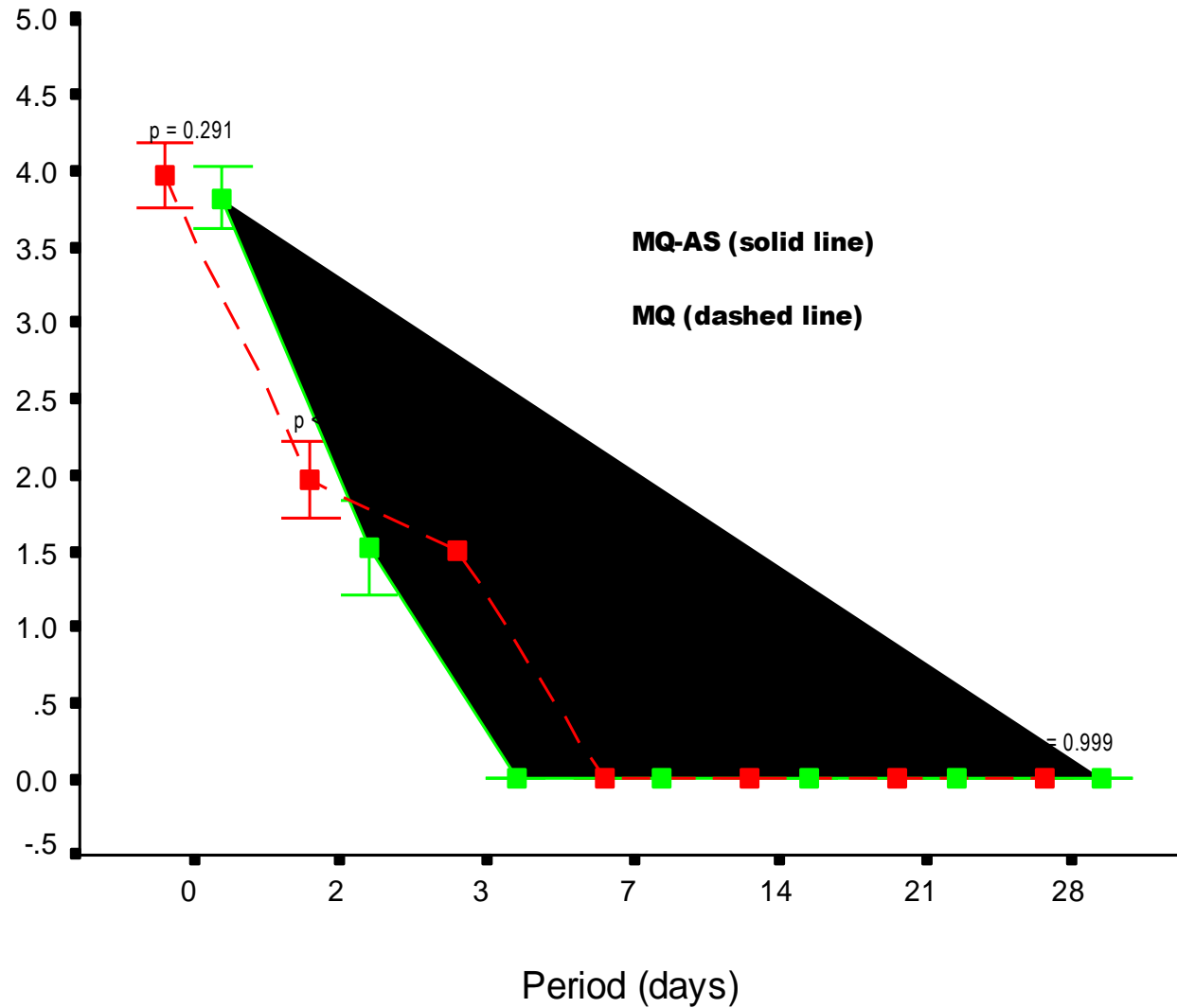
WILMER MARQUINO, MARÍA HUILCA, CARLOS CALAMPA, EDUARDO FALCONÍ, CÉSAR CABEZAS, RUBÉN NAUPAY, AND TRENTON K. RUEBUSH II

Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru; Dirección de Salud Loreto Ministerio de Salud, Iquitos, Peru; Office of the Director, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Naval Medical Research Center Detachment, Lima, Peru

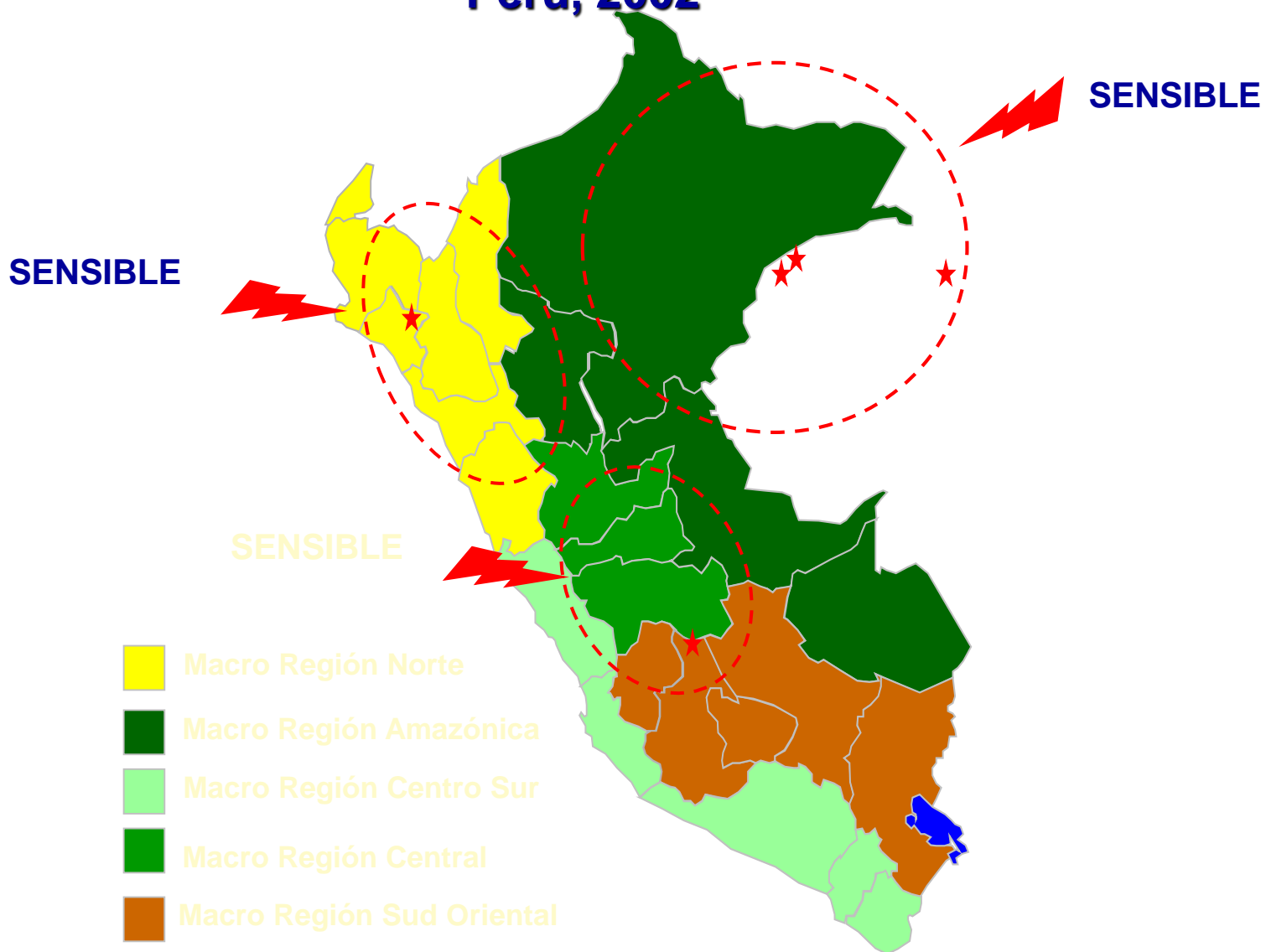
Abstract. In the Amazon Basin of Peru, more than 50% of patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria fail to respond to treatment with chloroquine or sulfadoxine-pyrimethamine. To assist the National Malaria Control Program in identifying an alternative first-line therapy for this region, we conducted a trial of the safety and efficacy of mefloquine (MQ) compared with mefloquine-artesunate (MQ-AS) combination therapy. Patients with uncomplicated *P. falciparum* infections between the ages of 5 and 50 years were randomly assigned to be treated with either MQ (15 mg/kg in a single oral dose) or MQ (15 mg/kg) plus AS (4 mg/kg/day for three days). A total of 98 patients were enrolled and followed for 28 days. None of the 47 patients who received MQ alone or the 51 patients who received MQ-AS combination therapy had recurrences of parasitemia during the 28-day follow-up period. Asexual parasite densities decreased significantly more rapidly and the proportion of patients with gametocytes was significantly lower on days 3–21 in the MQ-AS group than in patients treated with MQ alone. All patients tolerated the medication well. Based on the results of this study and with the objective of slowing the development of resistance, the Peruvian Ministry of Health has decided to revise its malaria treatment policy and recommend combination therapy with MQ-AS as the new first-line treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria in the Amazon region.

Distribucion del conteo de Parasitos (/ul) al comparar la administración de Mefloquina & Artesunato VS Mefloquina Amazonia del Perú

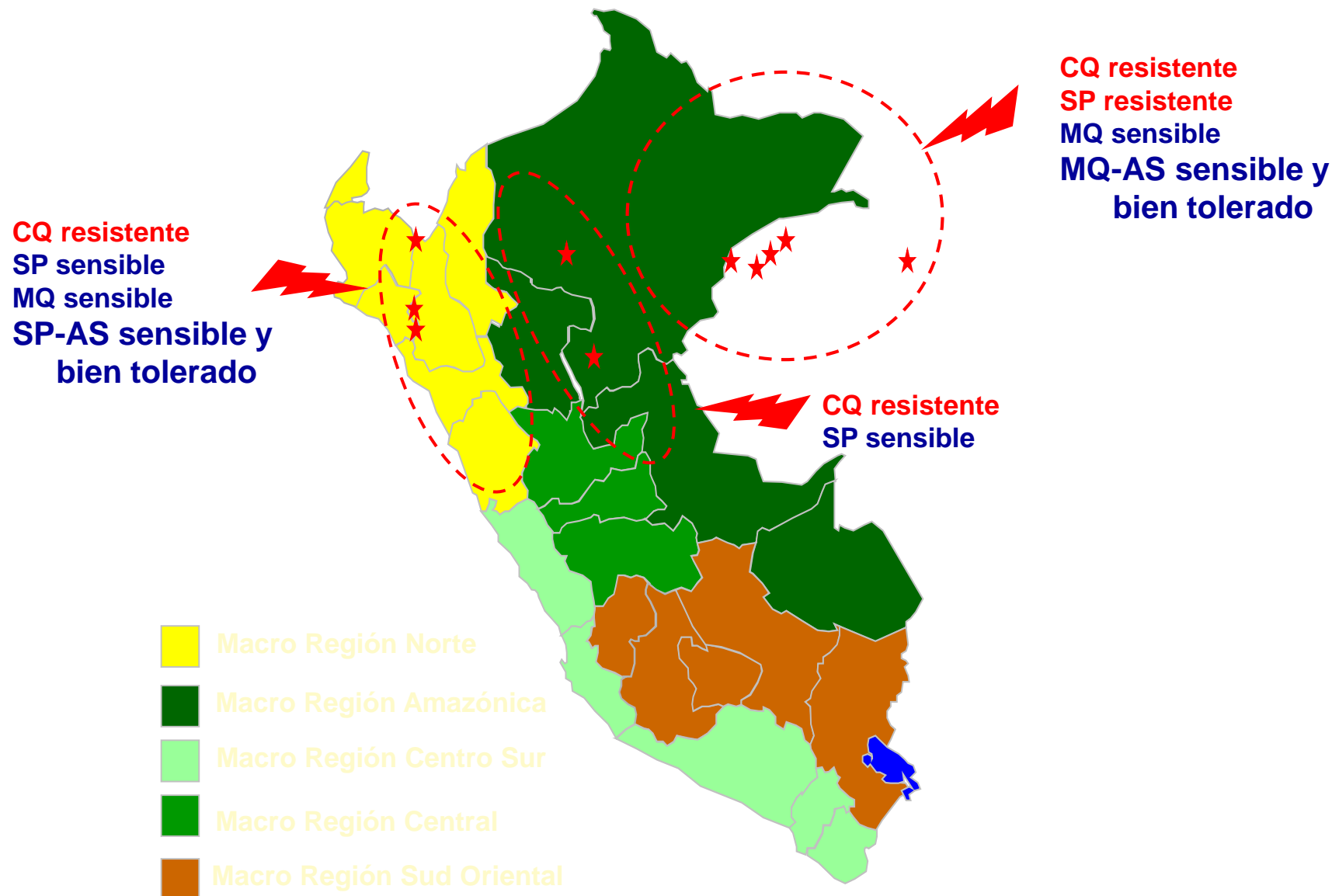
Parasitemia density by Treatment over time in HAI/MC



SITUACION ACTUAL DE LA EFICACIA DE CLOROQUINA PARA *P. vivax* Perú, 2002



SITUACION ACTUAL DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA *P. falciparum* Perú, 2002

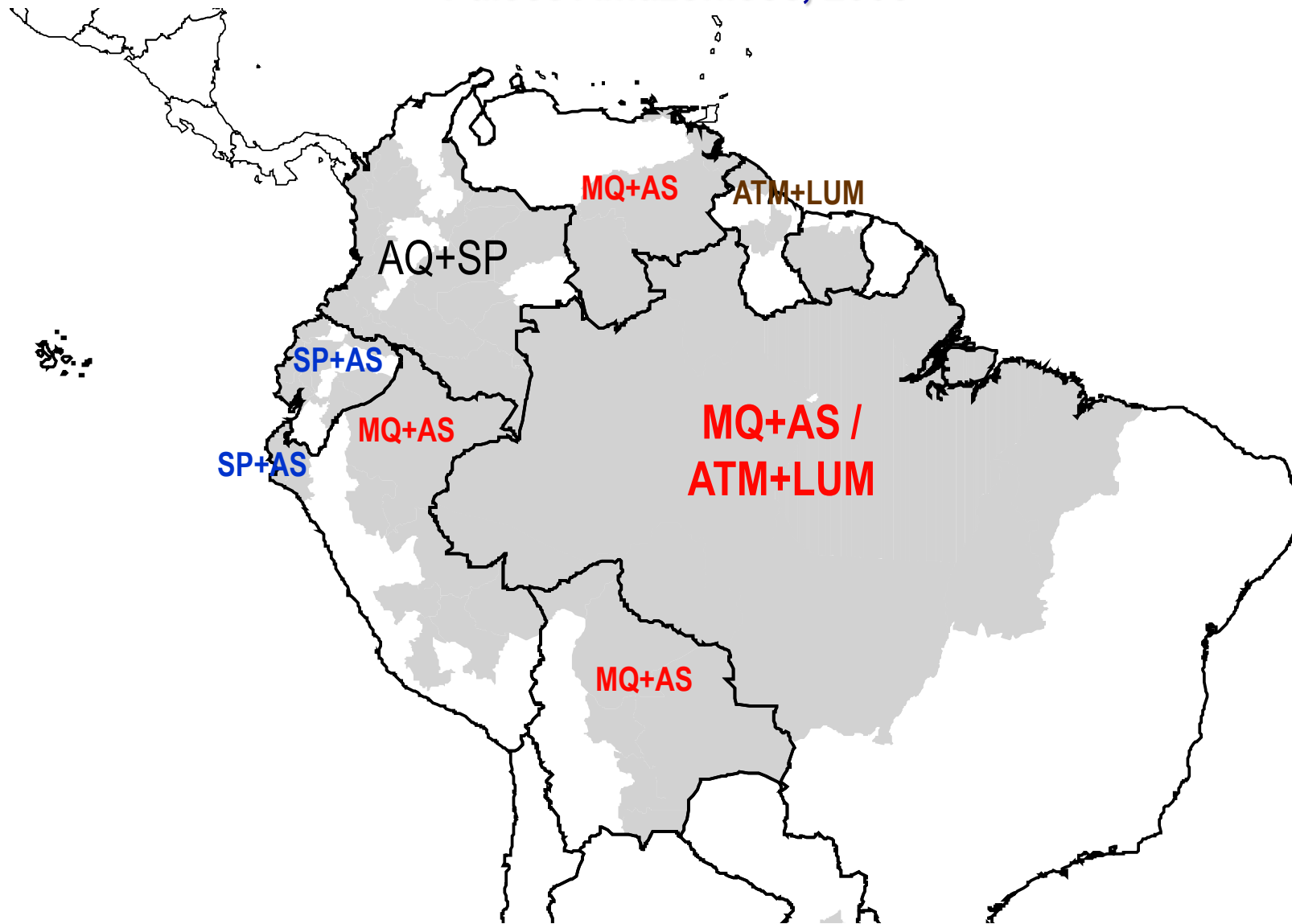


CQ: cloroquina ; SP: sulfadoxina/pirimetamina ; MQ: mefloquina ; AS: artesunato



Esquemas de primera línea de tratamiento de malaria por *P. falciparum* no complicada

Países Amazónicos, 2006



ESQUEMAS TERAPÉUTICOS VIGENTES


PERU – 2001 - 2018

- Malaria por *P. vivax*
 - Cloroquina + Primaquina
- Malaria por *P. malariae*
 - Cloroquina + Primaquina
- Malaria por *P. falciparum*
 - Costa Norte (2001)
 - 1era. Línea: Sulfadoxina/Pirimetamina + Artesunato
 - **2da. Línea: Mefloquina + Artesunato**
 - 3ra. Línea: Quinina + Clindamicina + Primaquina
 - Cuenca Amazónica (2001)
 - 1era. Línea: Mefloquina + Artesunato
 - 2da. Línea: Quinina + Clindamicina + Primaquina
 - **PERU: MEFLOQUINA + ARTESUNATO**

Modifying National Malaria Treatment Policies in Peru

TRENTON K. RUEBUSH II, DANIEL NEYRA,
and CÉSAR CABEZAS

INTRODUCTION

 HE spread and intensification of antimalarial drug resistance represents one of the most serious challenges to malaria control programs worldwide. In Southeast Asia, strains of *Plasmodium falciparum* have developed resistance to multiple drugs and very few antimalarial agents remain effective. In South America, high levels of resistance to both chloroquine (CQ) and sulfadoxine-pyrimethamine (SP) are present throughout the Amazon Basin, and in Africa south of the Sahara, where CQ resistance is widespread, the cost of alternatives to CQ is often beyond what ministries of health can afford.

Política de medicamentos para el control de la malaria en el Perú

- En 1998 en Manaus Brasil, se revisó el protocolo estandarizado de la OPS/OMS para la evaluación “*in vivo*” de la eficacia de los medicamentos antimaláricos, para su uso en las Américas
- En 1999 el MINSA realizó el primer estudio de evaluación de la eficacia de la cloroquina y de la Sulfadoxina/piremetamina en 6 áreas del país.

Política de medicamentos para el control de la malaria en el Perú

- Luego de culminados los estudios, el MINSA diseñó la **Política de medicamentos para el control de la malaria en el Perú**
- En el año 2000 como parte de la implementación de las políticas del MINSA, se desarrollaron estudios de eficacia de los esquemas combinados y diseñó el **SISTEMA DE VIGILANCIA** de la eficacia de los medicamentos antimaláricos

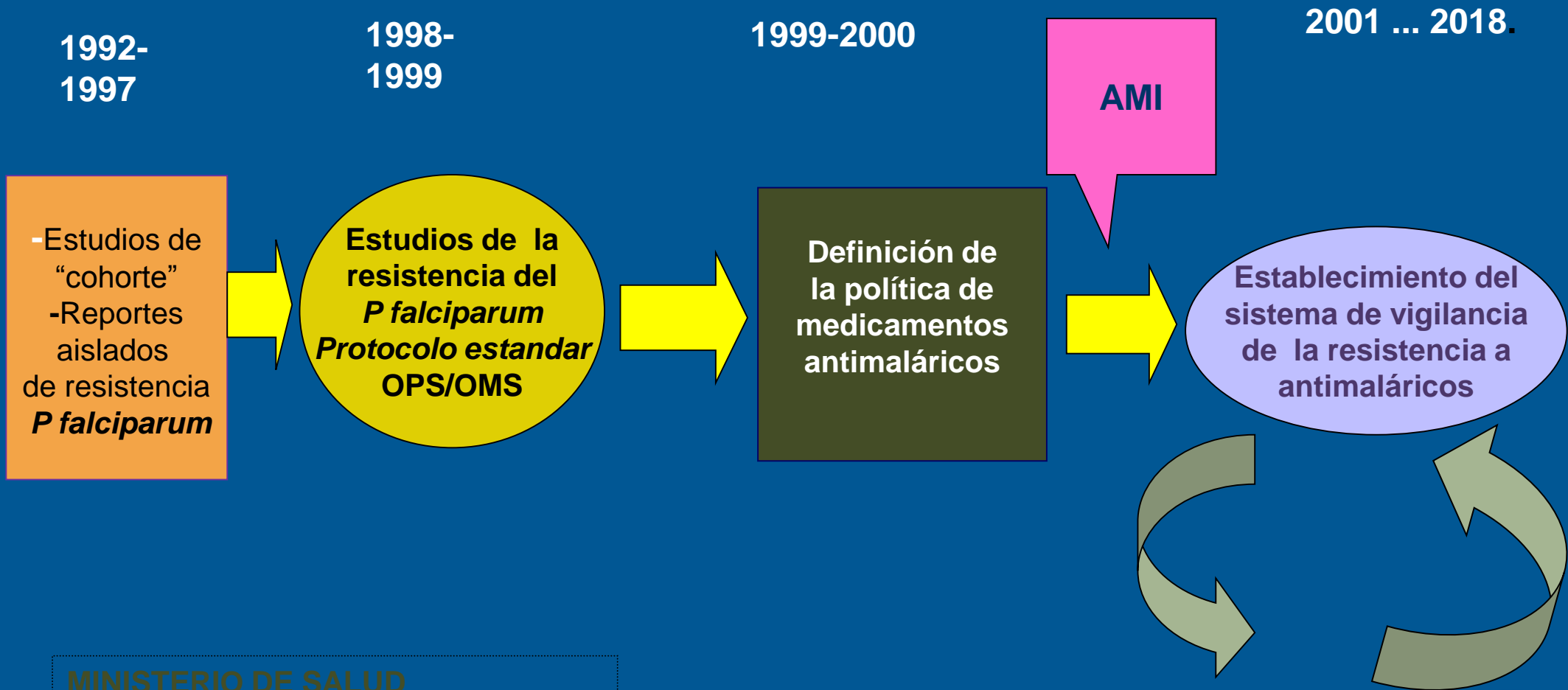
Acuerdos principales de la Política de medicamentos para el control de la malaria en el Perú

- Incorporar la terapia combinada a los esquemas del programa con la finalidad de retardar el surgimiento de la resistencia
- Considerar esquemas diferenciados según área geográfica y patrones epidemiológicos

Acuerdos principales de la Política de medicamentos para el control de la malaria en el Perú en 1999

- Considerar cambios de esquemas terapéuticos sobre la base de un sistema de vigilancia de la eficacia a las drogas antimaláricas.
- Evaluar la eficacia y tolerancia de las combinaciones de drogas para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum*.

Investigación y definición de la política de medicamentos antimaláricos en el Perú, 1998 - 2001



MINISTERIO DE SALUD
INS- DGSP- OGE-
P Vigía
CDC-NAMRID

Implementación de la política de medicamentos antimaláricos
Investigar para proteger la salud.



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⁾.

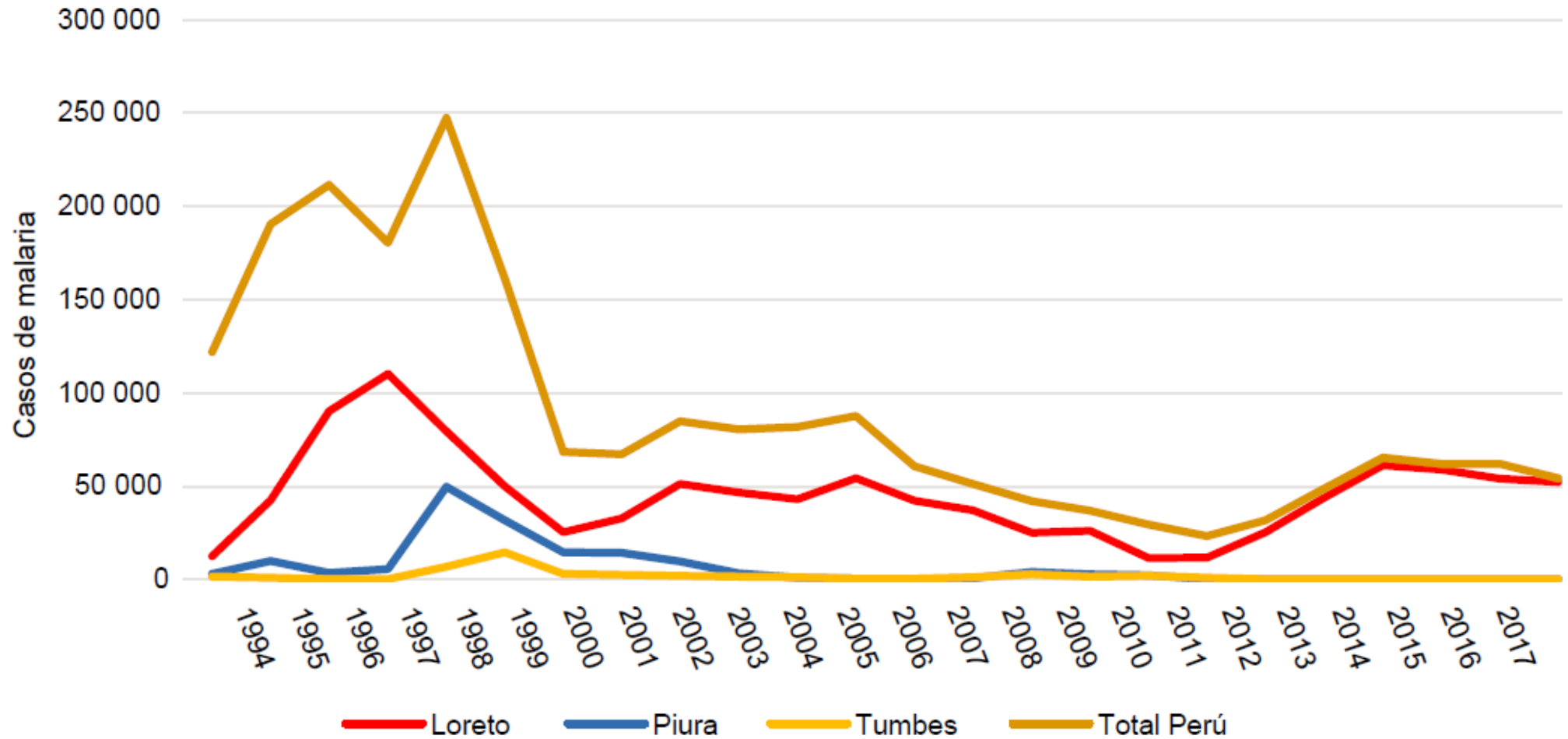


Figura 1. Casos de malaria en la costa norte (Piura y Tumbes) y Loreto, 1994-2017

Fuente: Elaboración por los autores basada en Boletines Epidemiológicos de la Dirección General de Epidemiología.

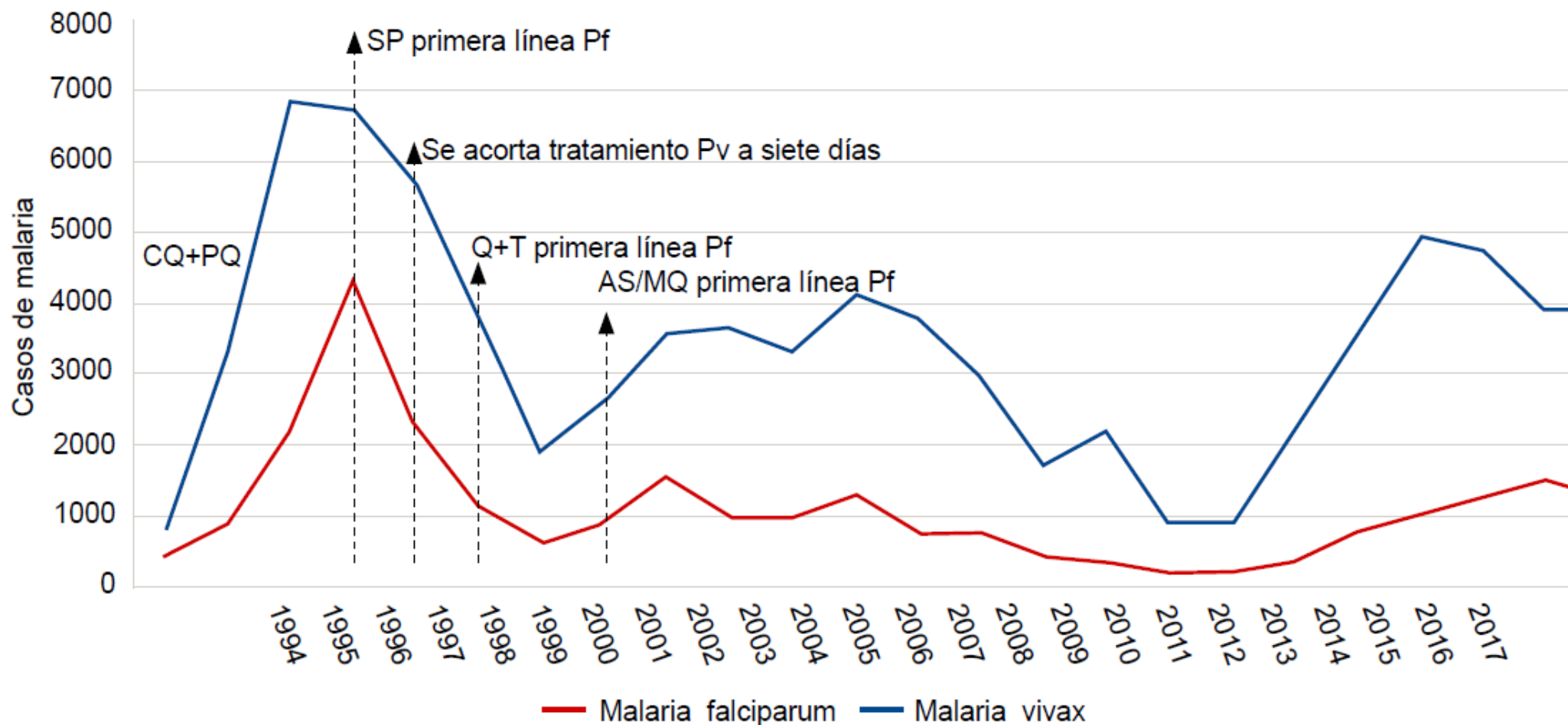


Figura 2. Casos de malaria *P. vivax* y *P. falciparum* y cambios en la terapia antimalárica en Loreto

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.

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⁾.

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 esporozoitos	Inhibe reproducción de esporozoitos	No tiene esa propiedad

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

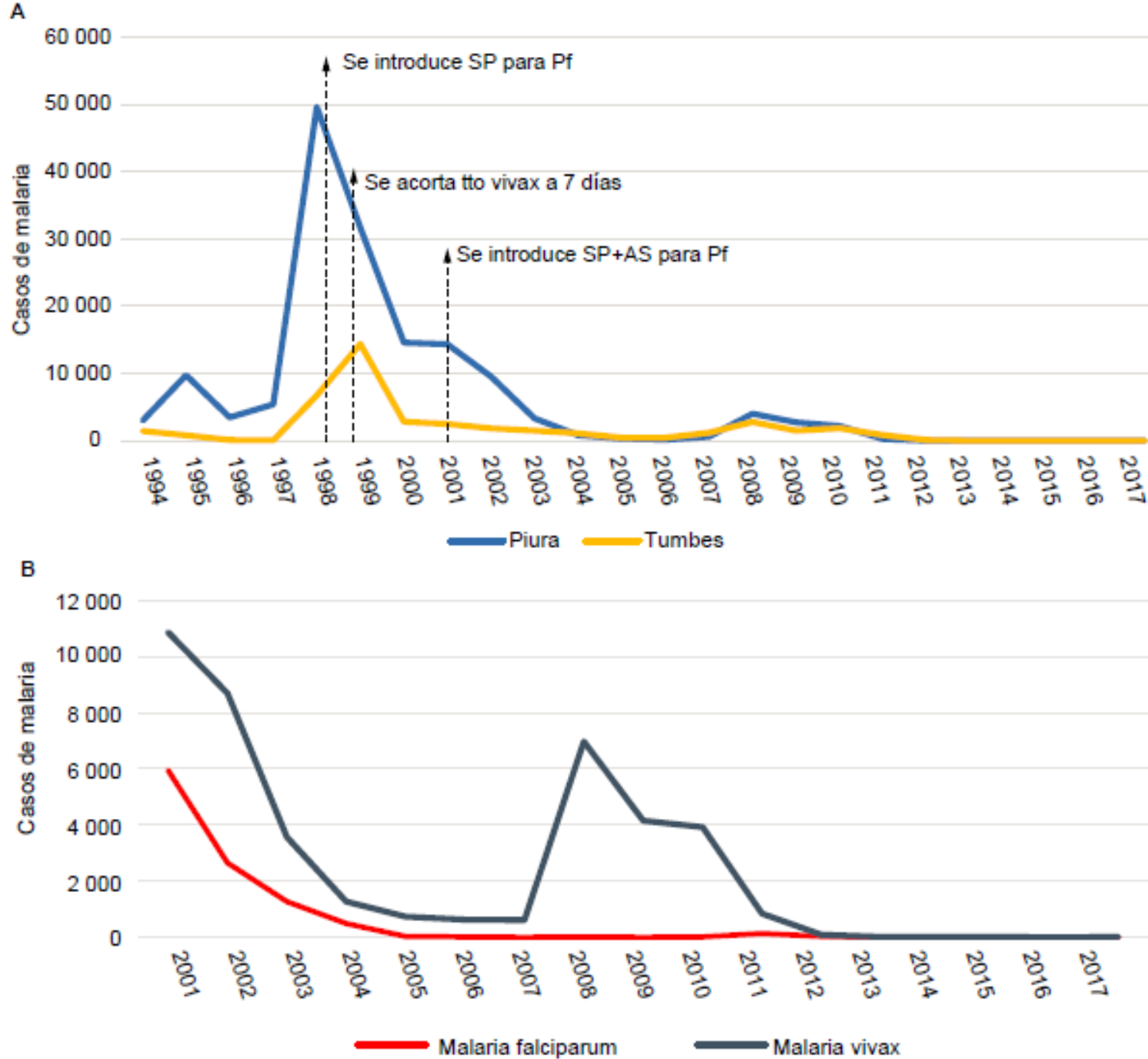
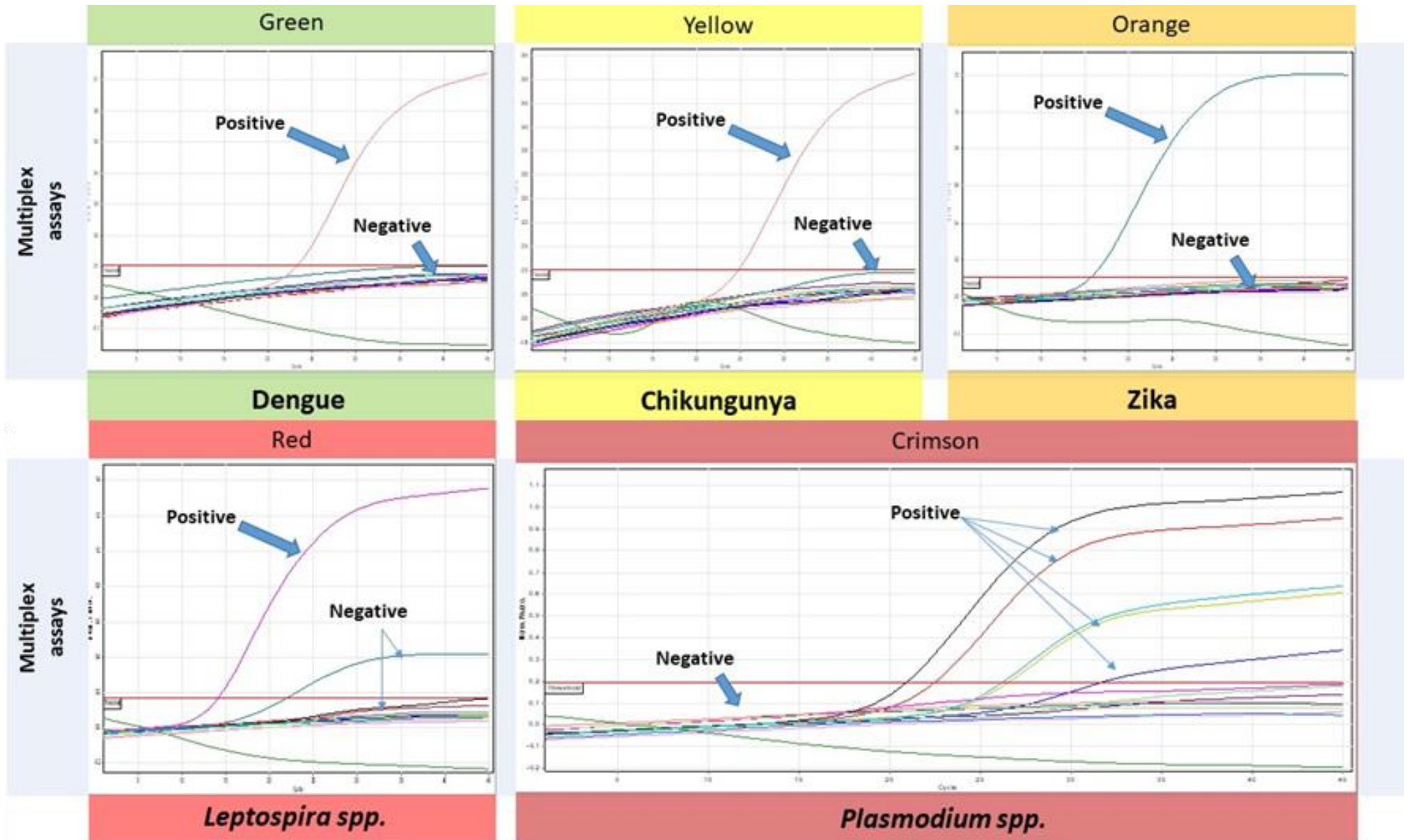


Figura 3. A. Cambios en la terapia antimalárica y casos de malaria en la costa norte (Tumbes y Piura). B. Casos de malaria *P.vivax* y *P. falciparum* en la costa norte según especie

DIAGNÓSTICO DE SINDROME FEBRIL

PCR en tiempo real múltiple



Conclusiones

- En el año 2001 el Perú realizó una rotación de sus esquemas para el tratamiento de la malaria sobre la base de evidencias
- El Perú ha implementando esquemas de tratamiento combinados probados, con el objetivo de retardar la aparición de la resistencia

Conclusiones

- El Perú ha implementado un sistema de vigilancia de la eficacia a los antimaláricos como parte de sus políticas de medicamentos para el control de la malaria.
- El esquema de tratamiento adoptado en el Perú desde el 2001, sigue vigente
- Es necesario continuar con la vigilancia de la resistencia a antimaláricos basados en la política antimalárica establecida

- **MINISTERIO DE SALUD.**
 - **Dirección General de Salud de las personas,**
 - **Instituto Nacional de Salud**
 - **Oficina General de epidemiología,**
 - **Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, Direcciones Regionales de de Salud,**
 - **Proyecto Vigía (MINSA-USAID).**
- **USAID**
- **NAMRID**
- **OPS/OMS**

