



Red Amazónica de Vigilancia de la
Resistencia a los Antimaláricos
(RAVREDA)



Protocolo genérico para
estudios *in vivo* de eficacia de los
medicamentos antimaláricos en
las Américas

Título: Eficacia y seguridad de la terapia con mefloquina y la combinación de mefloquina-artesunato para el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* en _____ (nombre del departamento/provincia/estado), _____ (país)

Fecha de remisión: _____

Investigador(es) principal(es): _____ (Nombre y título)
_____ (Institución)
Teléfono: _____
Fax: _____
E-mail: _____

(Agregar otros nombres si es necesario.)

Co-Investigador(es): _____ (Nombre y título)
_____ (Institución)
Teléfono: _____
Fax: _____
E-mail: _____

(Agregar otros nombres si es necesario.)

Monitor médico: _____ (Nombre y título)
_____ (Institución)

Institución(es) ejecutora(s): _____ (Institución)
Teléfono: _____
Fax: _____

(Agregar otras instituciones si es necesario.)

Fechas programadas de inicio y fin: _____ – _____ (mes/año) –(mes/año)

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| Resumen | 1 |
| Antecedentes científicos | 2 |
| Objetivos..... | 5 |
| Métodos experimentales | 6 |
| Responsabilidades de los investigadores | 16 |
| Consideraciones éticas | 16 |
| Manejo de datos..... | 18 |
| Referencias | 20 |
| Anexo 1: Tablas de Dosificación de los Medicamentos..... | 22 |
| Anexo 2: Ficha clínica del paciente..... | 24 |
| Anexo3: Definiciones tradicionales de respuesta parasitológica..... | 28 |
| Anexo 4: Formularios de consentimiento/asentimiento..... | 29 |

Resumen

Título

Eficacia y seguridad de la terapia con mefloquina y la combinación de mefloquina-artesunato para el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* en _____ (nombre del departamento/provincia/estado), _____ (país).

Antecedentes

(Insertar un párrafo que describa la situación actual de la malaria y los tratamientos de primera y segunda línea para *P. falciparum* en el área de estudio, incluyendo la justificación para llevar a cabo el estudio. Mencionar si es un estudio basal o parte de la vigilancia de la resistencia en un área donde ya se utiliza la asociación MQ-AS).

Objetivos

- (1) Evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con mefloquina y la terapia de combinación de mefloquina-artesunato para el tratamiento de las infecciones no complicadas por *Plasmodium falciparum* en _____ (nombre del departamento/provincia/estado), _____ (país)
- (2) Evaluar el efecto de la mefloquina y de la terapia de mefloquina-artesunato en la gametocitemia.

Métodos

Se llevará a cabo un estudio *in vivo* de la eficacia de la terapia de combinación para la malaria en _____ (nombre del departamento/provincia/estado), _____ (país). Se enrolará en el estudio a sujetos ≥ 6 meses de edad que hayan sido diagnosticados con infecciones por *P. falciparum* no complicadas. Los pacientes serán asignados en una forma aleatoria al tratamiento con mefloquina (25 mg/kg divididos en dos dosis) y/o con mefloquina (25 mg/kg divididos en dos dosis) más artesunato (12 mg/kg durante 3 días). Los parámetros clínicos y parasitológicos serán monitorizados durante un periodo de seguimiento de 28 días para evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos. Los resultados de este estudio serán usados para ayudar al Ministerio de Salud en la evaluación de su política nacional para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*.

Antecedentes científicos

El impacto de la malaria en la salud y en el desarrollo económico de las poblaciones humanas es mayor en los trópicos y sub-trópicos (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que cada año ocurren entre 300 y 500 millones de nuevos casos clínicos y hasta 2,7 millones de muertes. Aunque la mayoría de estas muertes ocurren en el África al sur del Sahara, la malaria ocasiona considerable morbilidad en las Américas, principalmente en la Cuenca Amazónica.

La mayoría de países en las Américas ha adoptado la Estrategia Global para el Control de la Malaria de la OMS, la cual se basa principalmente en el tratamiento antimalárico oportuno y efectivo como el mejor medio para reducir la morbilidad y mortalidad por malaria (2). El éxito de esta estrategia radica en la habilidad de los ministerios de salud para brindar medicamentos antimaláricos que en verdad sean eficaces. Debido a la extensión e intensificación de la resistencia a muchos de los medicamentos antimaláricos actualmente disponibles, la decisión sobre qué medicamento recomendar como primera y segunda línea de tratamiento se torna cada año más compleja.

Aunque existe una variedad de métodos para evaluar la resistencia a los medicamentos antimaláricos (métodos *in vivo*, pruebas de sensibilidad *in vitro*, y análisis moleculares), la mayoría de los programas nacionales para el control de la malaria dependen de los datos de los estudios de eficacia *in vivo* para evaluar la eficacia de los medicamentos de primera y segunda línea y para decidir si se necesita hacer cambios en la política del tratamiento para la malaria. Los métodos más usados para estos estudios siguen los lineamientos de la OMS (3), que fueron revisadas recientemente (5, 24) con modificaciones recomendadas por la OPS para estudios en las Américas (4.). El objetivo de dichos estudios es evaluar los medicamentos antimaláricos que se usan en la actualidad como tratamiento de primera y segunda línea para la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* y para comparar su eficacia con la de los posibles tratamientos alternativos. Estos datos son básicos para guiar el desarrollo de políticas racionales para medicamentos antimaláricos en áreas endémicas.

En contraste con el África, la meta principal de la terapia antimalárica en las Américas es eliminar la parasitemia, en vez de eliminar los síntomas de la infección. Por esta razón, el énfasis en la evaluación de la eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas está en la eliminación de la parasitemia, aunque también se evalúa la respuesta clínica de los pacientes.

Hasta inicios de la década de 1960, la cloroquina (CQ) era el medicamento de elección para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* en las Américas, basado en su rápida acción, seguridad y bajo costo en relación a otros antimaláricos. Debido al creciente incremento de la resistencia a CQ en la Cuenca Amazónica durante los años 70, algunos países comenzaron a cambiar su tratamiento de primera línea de CQ a sulfadoxina-pirimetamina (SP o Fansidar®). A mediados de los 80, evidencias de la resistencia creciente a SP en la región Amazónica obligó al Programa Nacional para el Control de la Malaria de Brasil a comenzar el

uso de la quinina más tetraciclina o la mefloquina (MQ) como medicamentos de primera línea para infecciones por *P. falciparum*. En los 90, varios otros países que conforman la Cuenca Amazónica empezaron a cambiar a quinina sola o esquemas de quinina más tetraciclina o doxiciclina. A finales del 2001, Perú se convirtió en el primer país de la región en adoptar la terapia de combinación con MQ más artesunato (AS) como terapia de primera línea para la malaria no complicada por *P. falciparum* en su región amazónica. A principios del 2002 Bolivia también cambia su tratamiento de primera línea en la cuenca Amazónica Boliviana a MQ más AS.

Basándose en experiencias del Sudeste Asiático, donde las cepas de *P. falciparum* han desarrollado resistencia a casi todos los medicamentos antimaláricos cuando fueron usados como monoterapia, la OMS actualmente recomienda que medicamentos como la MQ siempre sean usados en combinación con un segundo medicamento para retardar el desarrollo de la resistencia y prolongar su tiempo de vida útil. Uno de los medicamentos más recomendados para dicha terapia de combinación es la artemisinina o uno de sus derivados, como artesunato o artemeter (6).

La artemisinina y sus derivados, descubiertos, analizados y comercializados por primera vez en China, han demostrado ser medicamentos de alta efectividad en el tratamiento de malaria por *P. falciparum*, incluyendo las infecciones por cepas multi-resistentes. Estos medicamentos producen una resolución de la fiebre y de la parasitemia más rápido que cualquier otro agente antimalárico, debido a la rápida reducción de la biomasa del parásito de aproximadamente 10^4 parásitos por cada ciclo asexual del parásito de 36-48 horas (7).

Cuando la artemisinina se usa sola para el tratamiento de las infecciones por *P. falciparum*, las tasas de recrudescencia son de aproximadamente 10% para esquemas de 5 días y 50% para esquemas de 3 días (9). Debido a estas altas tasas de recrudescencias cuando estos medicamentos se emplean solos, esta familia de medicamentos generalmente se usa en combinación con otro agente antimalárico. Cuando la artemisinina se administra en combinación con un segundo medicamento de acción más prolongada, tal como la MQ, en áreas del Sudeste Asiático donde se presenta una resistencia de moderada a alta a la MQ, los esquemas de 3 días han demostrado ser efectivos con tasas de recrudescencia menores al 10% (10,11,12). Adicionalmente, es importante mencionar que en Tailandia, el cambio en la política nacional de tratamiento de malaria en 1992 a una combinación de artemisinina y MQ (25 mg/kg.) se ha asociado a una disminución de la tendencia descendente en la eficacia de la MQ (8). Las terapias de combinación con artesunato (AS) durante 3 días más MQ (dosis total de 25 mg/kg.) siguen produciendo tasas de curación del 90%, y desde entonces, es el tratamiento de primera línea para las infecciones no complicadas por *P. falciparum* en Tailandia. Sobre la base de estas experiencias, la preocupación de que el empleo descontrolado y difundido de las artemisininas, particularmente de las fórmulas orales, vaya a tener como resultado el desarrollo rápido de resistencia a estos medicamentos y ahora se recomienda que las artemisininas siempre se administren en combinación con otro antimalárico efectivo para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*. Las artemisininas también tienen, en áreas de baja transmisión, la ventaja teórica de reducir la incidencia de malaria *falciparum* debido a su actividad contra el

estadío de gametocito del parásito (6).

El uso de la artemisinina y sus derivados como medicamentos antimaláricos está registrado en muchos países en el Asia, África y las Américas. Los principales productores en el mundo son China y Vietnam. Las fórmulas orales, intramusculares y de supositorio también se están produciendo en Suiza y Francia para ser empleadas en países endémicos de malaria.

Las artemisininas son ampliamente usadas. Entre 1991 y 1998, el Programa Nacional de Control de Malaria en Vietnam distribuyó 31.6 millones de comprimidos de artemisinina, 10.5 millones de comprimidos de artesunato (AS) y casi 800,000 viales de AS inyectable a todas las instalaciones de salud gubernamentales. Además, desde 1995 hasta 1997, se han producido anualmente 7 millones de comprimidos de artemisinina, 1.5 millones de comprimidos de AS y más de 500,000 de viales de AS inyectable para venderse en el sector privado. En Tailandia, donde las artemisininas solamente están disponibles para el sector público, el uso del artesunato oral se ha incrementado de 3,000 comprimidos en 1993 y a 650,000 comprimidos en 1997 (7). En Brasil se ha usado el AS en combinación con la MQ por varios años como tratamiento alternativo para la malaria por *P. falciparum*.

Estudios clínicos prospectivos en más de 10,000 pacientes y el empleo de la artemisinina y sus derivados en varios millones de pacientes, incluyendo vigilancia posmercado de más de 4,600 pacientes en Tailandia, no han mostrado ningún efecto adverso severo relacionado con el medicamento (13). Los efectos adversos más comúnmente reportados son dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea ocasional, síntomas que también están asociados con infecciones maláricas y que se resuelven con el tratamiento.

Estudios realizados en animales han demostrado evidencia sintomática y patológica de neurotoxicidad después de la administración parenteral de altas dosis de preparaciones de artemeter y arteeter en solución oleosa. Ambas drogas causan un patrón único de daño selectivo en núcleos del tronco cerebral en ratas, perros y monos rhesus (14,15,16). En humanos, no se ha observado neurotoxicidad asociada al uso oral de las artemisininas, tales como el AS, ni en estudios post-mortem de pacientes que fallecieron recibiendo tratamiento con artemisininas (7). Además, 1,100 pacientes en Tailandia se han sometido a exámenes neurológicos completos después del tratamiento con una artemisinina y no se ha observado ningún patrón específico de anormalidad neurológica (Informe de la OMS/TDR: Consulta informal sobre investigaciones clínicas, neurológicas requeridas por pacientes tratados con compuestos de artemisinina y sus derivados, 10 de julio de 1998, Ginebra).

La información sobre la seguridad de la artemisinina y sus derivados en niños pequeños es más limitada debido a que la mayoría de estudios han sido realizados en el Sudeste Asiático, donde la malaria afecta principalmente a niños mayores y a adultos. Sin embargo, existe creciente evidencia en años recientes que sugiere que estos medicamentos también son seguros en niños. Price et al, (17) reportaron sobre 1,967 pacientes tailandeses, 315 de los cuales eran <5 años de edad (no se menciona la edad más joven). Además de vómitos, que parecían deberse a la

coadministración de MQ, no se hizo mención de un incremento de los efectos adversos con AS en niños pequeños. Thanh Phuong et al (18) llevaron a cabo una comparación del AS intramuscular con supositorios de artemisinina en 74 niños vietnamitas que padecían de malaria *falciparum* grave con edades entre 6 meses y 14 años de edad. No se reportó ninguna reacción adversa grave que pudiera atribuirse al AS o a la artemisinina. Se ha utilizado AS más SP en dos estudios en un total de 419 niños de 6 meses a 10 años de edad en Gambia (19, 20) y en un estudio en 53 niños y adultos en un estudio en Indonesia (21). No se ha observado ningún tipo de reacción adversa severa. Basándose en que no hay evidencia de que las reacciones adversas al AS sean diferentes o más graves en niños <5 años de edad que en pacientes mayores, el grupo de expertos reunido por la OMS (3) recomendó el uso de este medicamento en su presentación de supositorio como un tratamiento de emergencia para la malaria grave en niños <5 años en áreas rurales de África donde no está disponible una medicación parenteral y los niños no pueden tomar por vía oral los medicamentos.

(Insertar un párrafo que describa la epidemiología de la malaria en el país y departamento/provincia/estado donde el estudio propuesto se lleve a cabo. Mencionar si el estudio es basal o es parte de la vigilancia de la resistencia en un área donde ya se utiliza la combinación MQ-AS).

(Insertar un párrafo que describa los datos disponibles sobre la resistencia a los medicamentos antimaláricos y los tratamientos actuales de primera y segunda línea en el área del estudio y la justificación para llevar a cabo este estudio).

Objetivos

1. Evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con mefloquina y la terapia de combinación mefloquina-artesunato para el tratamiento de las infecciones por *P. falciparum* no complicada en _____ (departamento/provincia/estado), _____ (país).
2. Evaluar el impacto de la monoterapia con mefloquina y la terapia de mefloquina-artesunato en la gametocitemia.

(En caso de que el estudio sea parte de la vigilancia de la resistencia al esquema MQ-AS, el Primer Objetivo sería: Evaluar la eficacia de la terapia de combinación de MQ-AS.)

Métodos experimentales

Lugares de Estudio

(Insertar un párrafo que describa el lugar del estudio: ubicación geográfica, población, rutas de acceso y el/los establecimiento(s) de salud donde se llevará a cabo el estudio).

Duración del Estudio

Este estudio se ejecutará durante la época de mayor transmisión de la malaria desde _____ (mes) hasta _____ (mes). Se mantendrá comunicación estrecha con las autoridades de salud locales y regionales para escoger el tiempo más adecuado para iniciar el estudio.

Equipo clínico

Se requerirá de un mínimo de 3 personas para ejecutar el estudio: un médico para obtener las historias clínicas y realizar los exámenes físicos; una enfermera para administrar los medicamentos del estudio y proporcionar instrucciones a los pacientes; y un técnico de laboratorio para tomar las gotas gruesas y examinarlas.

Criterios para el ingreso de pacientes

Criterios de Inclusión

1. Edad \geq 6 meses.
2. Deben tener una fiebre documentada (temperatura axilar \geq 37.5° C) y/o antecedentes de fiebre durante las 48 horas anteriores en ausencia de otra causa obvia de fiebre (tal como neumonía, otitis media).
3. Una infección no mixta con *P. falciparum* de entre 250 y 100,000 parásitos asexuados/ μ l a determinarse mediante examen microscópico de una gota gruesa o de gota gruesa y extendido de sangre*.
4. Debe obtenerse consentimiento informado del paciente o de su padre/tutor (en caso de niños), y el asentimiento del niño (de 8 años a la mayoría de edad).
5. Voluntad del paciente de regresar al establecimiento de salud para controles regulares durante el periodo de seguimiento de 28 días**.

* De acuerdo a la experiencia de varios estudios realizados en las Américas, muchos pacientes se dejan de enrolar si se usa como valor mínimo una densidad parasitaria de 1000 parásitos asexuados/ μ l. Por este motivo, varios investigadores han usado densidades parasitarias de 500 ó 250 parásitos asexuados/ μ l como límites mínimos.

**La experiencia ha mostrado que es mejor restringir el enrolamiento de pacientes a los que viven dentro de 30 – 45 minutos del establecimiento de salud.

Criterios de exclusión

1. *Señales de peligro*: No poder beber o lactar; vómitos (más de dos veces en las 24 horas anteriores); antecedentes recientes de convulsiones (una o más en las 24 horas anteriores); alteración del nivel de conciencia; no poder sentarse o estar de pie;
2. *Señales de malaria grave* (criterios de la Organización Mundial de la Salud)
 - a. Malaria cerebral (coma irreversible)
 - b. Anemia severa (hematocrito < 15%, o signos clínicos)
 - c. Insuficiencia renal (creatinina sérica > 3 mg/dL o signos clínicos)
 - d. Edema pulmonar
 - e. Hipoglicemia (glucosa en la sangre <40mg/dL o signos clínicos)
 - f. *Shock* (PA sistólica < 70 mm Hg en adultos; < 50 en niños)
 - g. Sangrado espontáneo/Coagulación intravascular diseminada (CID)
 - h. Convulsiones generalizadas a repetición
 - i. Acidemia/acidosis (signos clínicos)
 - j. Hemoglobinuria macroscópica
 - k. Ictericia
3. Otras enfermedades crónicas o severas (por ejemplo, enfermedades cardíacas, renales, hepáticas, VIH/SIDA, desnutrición severa);
4. Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos a prueba o usados como tratamiento alternativo: mefloquina, artesunato, quinina o tetraciclina/clindamicina;
5. Historia de embarazo o embarazo (basado en una prueba de embarazo por orina)

Grupos de estudio

Se consideraran dos brazos para el estudio

Grupo A: Que recibirá la monoterapia con MQ y

Grupo B: Que recibirá la terapia combinada MQ-AS

Se usará una tabla de números aleatorizados para determinar cuál de los dos tratamientos se le va a administrar al paciente.

(En los países o áreas donde el MQ-AS es el tratamiento de primera línea y el propósito del estudio es para monitorear la resistencia a la combinación MQ-AS, se considerará un solo brazo con ese esquema.)

Tamaño muestral

El tamaño de la muestra será determinado basándose en la proporción de fracasos al tratamiento esperado en esta población. Considerando una proporción de fracasos al tratamiento de 5% en una población de tamaño infinito, un nivel de significación de 5%, con una precisión de $\pm 5\%$, se necesitará incluir en el estudio un total de 73 pacientes en cada grupo. Si se pierde 15% de los pacientes en un estudio de 28 días, se necesitará incluir un total de 86 pacientes en cada grupo.

Procedimientos antes del Ingreso

Como parte de la práctica de rutina en los establecimientos del Ministerio de Salud de _____ (país), a todos los pacientes febriles se les toma una gota gruesa de malaria, antes que se le administre cualquier tratamiento antimalárico. A los pacientes con gotas gruesas positivas por *P. falciparum*, el trabajador del establecimiento de salud les explicará que se está llevando a cabo un estudio del tratamiento de la malaria en el centro de salud y si el paciente desea participar en dicho estudio, podrá hablar con un miembro del equipo de investigación. De otro modo, recibirá el tratamiento regular para malaria *falciparum*. Si el paciente está de acuerdo en hablar con el equipo de la investigación, este le explicará el estudio en detalle. Si está de acuerdo en participar, se le solicitará que firme los formularios de consentimiento informado (el Formato de Asentimiento para Niños).

Consentimiento informado

Se explicará en detalle a los posibles voluntarios los objetivos y procedimientos del estudio, así como sus derechos como voluntarios en su idioma local, _____ (español, portugués, francés, inglés, otro). La mayoría de edad en _____ (país) es X años. Se les pedirá a los voluntarios que tienen X años de edad o más y están de acuerdo en participar que firmen el Formato de Consentimiento. En el caso de los niños de 8 a X-1 años de edad inclusive, se les explicará el propósito y el procedimiento del estudio a los padres/tutores y se les pedirá el permiso para incluir a su hijo en el estudio. Si están de acuerdo, se les pedirá que firmen el Formato de Consentimiento para Adultos. Al mismo tiempo, se explicará el estudio a su niño (entre los 8 y X-1 años de edad) y se le pedirá que firme el Formato de Asentimiento para niños. Los Formatos de Consentimiento/Asentimiento serán firmados por un testigo que será una persona no asociada con el equipo del estudio. En el caso de las personas analfabetas, se les pedirá su Consentimiento verbal y dos personas no asociadas con el equipo del estudio, firmarán el Formato de Consentimiento como testigos. Todos los sujetos recibirán copias de los Formatos de Consentimiento/Asentimiento.

Prueba de Embarazo

Todas las mujeres de edad reproductiva que sean consideradas para el estudio deberán someterse a una prueba de embarazo en orina.

Procedimientos de ingreso

Si un paciente cumple con los criterios de ingreso, se obtiene el consentimiento de este para participar de la prueba y se siguen los siguientes pasos:

1. Se completará una Ficha Clínica para cada paciente, que detalle la información demográfica y clínica (ver Anexo 2).
2. Se medirá el peso corporal y la temperatura axilar del paciente, usando un termómetro electrónico. Los resultados se registrarán en ambas secciones de la Ficha Clínica del Paciente. Si se obtiene una temperatura menor a 36 ° C, se repetirá la medición de la temperatura.
3. Se repetirá un examen de gota gruesa al sujeto para verificar la presencia del *P. falciparum* y para hacer un calculo de la densidad parasitaria.
4. *Sangre para PCR*: Se recogerá 2 – 3 gotas de sangre en un papel filtro o 100-150 µl en un tubo capilar con EDTA para hacer posible la genotipificación de la cepa infectiva de malaria si hay recrudescencia de parasitemia y para posibles estudios moleculares para identificar las mutaciones puntuales y específicas del parásito asociadas con la resistencia.
5. **(OPCIONAL)** Hemoglobina/Hematocrito: En el mismo momento en que se esta tomando la segunda gota gruesa se tomará suficiente sangre para medir el nivel de hemoglobina o el hematocrito.

Cronograma de procedimientos del estudio

El siguiente cuadro muestra el cronograma de los procedimientos y tratamientos para ambos grupos del estudio:

| | Día 0 (Enrolamiento) | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 7 | Día 14 | Día 21 | Día 28 | Otro día (posterior al Día 3, si hay fiebre) | Día de recurrencia de parasitemia |
|--------------------------------|-------------------------|----------|----------|---------|-------|--------|--------|--------|---|-----------------------------------|
| Procedimientos | | | | | | | | | | |
| Gota gruesa | X | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Temperatura axilar | X | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Sangre para PCR | X | | | | | | | | | X |
| Historia y examen físico | X | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Opcional Hemoglob./Hematocrito | X | | | | | | | X | | |
| Tratamiento | | | | | | | | | | |
| Monoterapia MQ | 15 mg/kg | 10 mg/kg | | | | | | | | |
| Terapia de Combinación | MQ | 15 mg/kg | 10 mg/kg | | | | | | | |
| | AS | 4 mg/kg | 4 mg/kg | 4 mg/kg | | | | | | |

¹Si el paciente falla al tratamiento, el tratamiento alternativo es quinina más tetraciclina/clindamicina

Gotas gruesas

Las gotas gruesas, teñidas con Giemsa serán examinadas a una magnificación de 1000x para identificar las especies de parásito y determinar el nivel de parasitemia. La densidad parasitaria será calculada contando el número de parásitos asexuados (usando un contador manual) contra 200 leucocitos en la gota gruesa, basándose en que existirían de 6,000 a 8,000 glóbulos blancos por μl de sangre. La densidad parasitaria por microlitro se calculará usando la siguiente fórmula:

$$\text{Densidad parasitaria } /\mu\text{l} = \frac{\text{número de parásitos contados} \times 6000 \text{ (o } 8,000\text{)}}{\text{número de leucocitos contados}}$$

Si se han contado >500 parásitos sin haber llegado a los 200 leucocitos, el conteo se detendrá después de terminar la lectura del último campo y se calculará la parasitemia según la fórmula anterior. Si el conteo de parásitos es menor a 10 parásitos por 200 leucocitos se continuara el conteo hasta llegar a los 500 leucocitos. Se examinará 300 campos antes de considerar que una gota gruesa es negativa.

Todas las gotas gruesas serán examinadas por dos microscopistas independientes. La densidad parasitaria será el promedio de los dos conteos. Las gotas gruesas con resultados no concordantes (diferencia en especies o > 50% en densidad parasitaria) serán reexaminadas por un tercer microscopista independiente y la densidad parasitaria será calculada promediando los conteos de los dos microscopistas concordantes.

(OPCIONAL) De no ser posible reexaminar todas las láminas, se tomará una muestra al azar del 10% de las láminas. Esta muestra de las gotas gruesas será examinada por dos microscopistas independientes. Con los resultados de cada una de las lecturas los pacientes serán clasificados según la tabla de resultados clínicos y parasitológicos. Luego, se comparará los resultados de la clasificación obtenida con la primera lectura con la de la segunda lectura. Si existe una discordancia de más del 10% en las dos clasificaciones, todas las láminas tendrán que ser revisadas.

Sangre para PCR

Dos a tres gotas de sangre serán recogidas en un papel filtro o un tubo capilar con EDTA el día de recurrencia de parasitemia para poder hacer la genotipificación de la cepa infecciosa de malaria y hacer pruebas para detectar la presencia de mutaciones puntuales en el genoma del parásito asociado con la resistencia a los medicamentos antimaláricos.

Terapia antimalárica

Todas las dosis de los medicamentos se administrarán bajo la supervisión del personal de la investigación. Los pacientes serán observados durante 30 minutos después del tratamiento para ver si se presentan reacciones adversas o vómitos. Cualquier paciente que vomite durante este tratamiento será nuevamente tratado con la misma dosis del medicamento y se le observará

por unos 30 minutos adicionales. Si el paciente vomita nuevamente, recibirá terapia parenteral con quinina y tetraciclina/clindamicina y será excluido del estudio.

Los comprimidos de MQ (250 mg base) serán obtenidos de _____ (**nombre del laboratorio, país**); los comprimidos que contengan AS (50mg) serán obtenidos del _____ (**nombre del laboratorio, país**).

MQ y AS serán administrados por vía oral en las siguientes dosis (Ver Anexo 1 para dosis del medicamento en comprimidos):

1. MQ: 25 mg base/kg de peso corporal dividido en dosis diarias durante 2 días: (15 mg/kg el Día 0; 10 mg/kg el Día 1).
2. AS: 4 mg/kg como dosis única diaria en Día 0, 1 y 2.

Se usará una tabla de números aleatorizados para determinar cuál de los dos tratamientos se le va a administrar al paciente.

Tratamiento concomitante

Empleando procedimientos clínicos aceptados, el equipo de la investigación va a administrar tratamiento de apoyo a los pacientes, según sea necesario:

1. Se administrará paracetamol para temperaturas > 39.0°C.
2. Se instruirá a padres/tutores sobre el uso y aplicación de esponjas tibias para niños < 5 años de edad con temperaturas altas.

Procedimientos de seguimiento

A los pacientes que reciben MQ o MQ más AS se les pedirá que regresen los días 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28. Se animará a los pacientes y a sus padres/tutores (en caso de niños) a que regresen a ver al equipo del estudio para posterior evaluación y tratamiento en cualquier momento durante el seguimiento en que el paciente se sienta enfermo. Se le proporcionará una compensación que cubra sus gastos de transporte de ida y vuelta al centro de salud.

Todo medicamento se administrará bajo observación por un miembro del equipo de estudio.

Evaluación del resultado

La evaluación de eficacia o falta de la misma de los medicamentos que están siendo estudiados se basará en una medición de los siguientes resultados clínicos y parasitológicos:

Fracaso terapéutico precoz (FTP)

Desarrollo de signos de peligro o malaria grave los Días 1, 2 ó 3 en presencia de parásitos asexuados.

$\frac{a}{b}$
Densidad parasitaria del Día 2 > densidad parasitaria del Día 0 sin tener en cuenta la presencia de fiebre.

$\frac{a}{b}$
Densidad parasitaria del Día 3 \geq 25% de la densidad parasitaria del Día 0

$\frac{a}{b}$
Presencia de parásitos asexuados el Día 3 con temperatura axilar \geq 37.5°C.

Fracaso al tratamiento tardío (FTT)

Fracaso Clínico Tardío (FCT)

Desarrollo de signos de peligro o malaria grave el Día 4 o posteriormente con presencia de parasitemia, sin haber reunido previamente los criterios de FTP

$\frac{a}{b}$
Aparición de parasitemia con una temperatura axilar \geq de 37.5°C (o historia de fiebre) entre los Días 4 y 28 inclusive, sin haber reunido anteriormente los criterios de FTP.

Fracaso Parasitológico Tardío (FPT)

Presencia de parasitemia con una temperatura axilar < de 37.5°C entre los Días 7 y 28 inclusive, sin haber reunido anteriormente los criterios de FTP o FCT.

Respuesta Clínica y Parasitológica Adecuada (RCPA)

Ausencia de parasitemia el Día 14, 21 y 28, sin haber reunido previamente los criterios de FTP, FCT o FPT.

Ya que la cura parasitológica es el objetivo de la terapia antimalárica en _____ (nombre del país), todos los pacientes que presenten parasitemia el Día 7 o posteriormente serán tratados con el medicamento alternativo y excluidos de los seguimientos posteriores.

Pérdida del seguimiento: Se considera como pérdida, cuando a pesar de esfuerzos razonables del equipo de investigación, un paciente no puede ser encontrado para su seguimiento. Es la imposibilidad para encontrar un paciente en la comunidad, después de que el (ella) haya faltado a uno o más de los controles acordados. También son los pacientes que se ausentan del área de estudio y pierden una o más de las visitas de seguimiento. Se debe diferenciar la pérdida del

paciente del retiro voluntario del estudio.

Retiro del estudio

El retiro del estudio puede ser voluntario, cuando el paciente (el tutor) decide no participar más en el estudio. El retiro involuntario ocurre por ejemplo cuando aparece una enfermedad concomitante que puede interferir con la interpretación de los resultados del estudio. A continuación se presentan los criterios de retiro de pacientes.

Violación del protocolo

Violación del protocolo ocurre cuando un paciente es removido del estudio por alguna causa que no permite una adecuada interpretación de la respuesta al tratamiento. Por ejemplo cuando ocurre un error en la dosificación del medicamento, cuando se detecta una infección mixta durante el seguimiento o cuando se reporta el uso de otro antimalárico durante el seguimiento.

Los sujetos que presenten cualquiera de los siguientes criterios deben ser retirados del estudio (incluye retiro voluntario, involuntario y violación del protocolo):

1. Retiro del consentimiento
2. Falla para completar el tratamiento
3. Vómito persistente durante el tratamiento
4. Efectos adversos severos (Nota: si el paciente tiene una erupción en la piel o cualquier reacción alérgica más severa, se le eliminará del estudio; no se eliminará a los pacientes con solamente picazón en la piel);
5. Ocurrencia durante el seguimiento de una enfermedad concomitante que interferiría con una clara clasificación de la respuesta
6. Necesidad o recepción de una transfusión sanguínea
7. Reinfección con *P. falciparum* durante el seguimiento
8. Resultado de PCR inclasificable
9. Detección de otra especie de malaria durante el seguimiento
10. Antimaláricos (o antibióticos con actividad antimalárica) administrados por una tercera parte o auto-medicación.
11. Falla para atender todos los controles acordados
12. Inclusión equivocada del paciente, por fuera de los criterios de inclusión/exclusión
13. Malaria severa en el día 0
14. Mala clasificación de un paciente debido a un error de laboratorio (parasitemia) que lleve a la administración de tratamiento de rescate.

Se anotará en la ficha clínica la causa de la pérdida, del retiro o de la violación del protocolo

Tratamiento alternativo

Si el paciente cumple con los criterios mencionados de fracaso de la terapia, a el/ella se le administrará un esquema de 7 días de quinina más tetraciclina (la tetraciclina será sustituida por clindamicina en el caso de los niños < 8 años de edad).

Responsabilidades de los investigadores

Co-Investigador(es) Principal(es)

(Nombre y Título): Diseño del estudio, capacitación y supervisión del personal del estudio, análisis de datos, redacción del informe

Agregar otros nombres si es necesario

Co-Investigador(es)

(Nombre y Título): (responsabilidades).

(Agregar otros nombres si es necesario.)

Monitor Médico

(Nombre y Título): seguridad de los pacientes.

Consideraciones éticas

Riesgos

Existe un cierto riesgo asociado con el presente estudio. El paciente puede experimentar un breve momento de incomodidad física y/o temor durante el procedimiento de pinchazo de dedo y la zona del pinchazo podría infectarse.

Una minoría de pacientes puede experimentar efectos colaterales de los medicamentos. Los efectos colaterales más comunes de la MQ son mareos, molestias gastrointestinales, dolor abdominal y vómitos, especialmente en niños (22). Rara vez mayores dosis de tratamiento de MQ han sido asociados con reacciones neuropsiquiátricas graves (23). Los efectos colaterales más comúnmente reportados para la terapia con AS comprenden dolor de cabeza, náuseas, dolor

abdominal vómitos y ocasionalmente diarrea (16, 6). Los efectos colaterales más comúnmente reportados para la quinina comprenden tinitus, náuseas, visión borrosa y dolor de cabeza. Estos síntomas desaparecen con el cese de la terapia. La sensibilidad de la piel a la luz del sol, náuseas y dolor abdominal son efectos colaterales comúnmente reportados para la tetraciclina. Este medicamento también puede causar decoloración permanente de los dientes en niños menores de 8 años que la emplean. La molestia gastrointestinal es un efecto colateral comúnmente reportado de la clindamicina; una enterocolitis severa es mucho menos común.

Beneficios

Los pacientes que ingresen al presente estudio se beneficiarán de diversas maneras. Todos los pacientes recibirán todas las dosis de su tratamiento bajo supervisión. Además los pacientes serán examinados y tratados de otras enfermedades concurrentes. En cada visita, se informará al paciente o padre/tutor (en caso de niños) sobre el estado de salud del paciente y los procedimientos y/o tratamientos que ocurrirán durante esa visita. La salud de cada paciente será monitorizada estrechamente durante 28 días. Se animará a los pacientes o a sus padres/tutores (en caso de niños) que regresen/traigan a los niños de vuelta al centro de salud para mayor evaluación y/o tratamiento en cualquier momento del seguimiento en que el paciente parezca enfermo. Si no regresan para su visita de control, el personal del estudio buscará al paciente en su casa.

Asimismo, comprender la eficacia del medicamento va a permitir un mejor tratamiento de la malaria, y así reducir la mortalidad y morbilidad relacionada con la malaria en la población.

Descripción de los beneficios directos para los niños

La malaria afecta tanto a niños como adultos en [redacted] (nombre del país). Los métodos para monitorizar y evaluar la política nacional de medicamentos antimaláricos publicada por la Organización Mundial de la Salud (3), recomienda enrolar pacientes que sean representativos de la población. Por esta razón, los niños > 6 meses de edad serán enrolados en el estudio. El presente estudio beneficiará directamente y en diversas maneras a los niños que participen en él.

En la mayoría de los establecimientos del Ministerio de Salud en [redacted] (nombre del país), a los niños que se les prescribe el/los medicamento(s) de primera línea para el tratamiento del *P. falciparum*:

1. se les entrega el medicamento para tomarlo en casa, en lugar de que cada dosis sea administrada bajo supervisión;
2. se les indica que regresen al establecimiento de salud si su enfermedad no mejora o si tienen efectos colaterales, en lugar de que se les haga un seguimiento a sus casas si no regresan al establecimiento de salud; y

3. sólo se les prescribe un medicamento antimalárico alternativo en caso de reacciones adversas si regresan al establecimiento de salud por su cuenta. Esto podría retrasar el tratamiento de estos problemas por varios días, hasta una semana o más.

Los niños que participen en este estudio se beneficiarán directamente porque:

1. todas las dosis del tratamiento del/de los medicamento(s) del estudio serán administradas bajo supervisión por personal médico calificado que puede asegurarse que la dosis completa sea ingerida y retenida;
2. los pacientes que no regresen a sus visitas programadas recibirán la visita del personal del estudio que hará el seguimiento a sus casas para evaluar sus respuestas a los medicamentos y los efectos colaterales; y
3. será administrado tratamiento inmediato para las reacciones adversas al medicamento o una terapia antimalárica alternativa con un medicamento de efectividad conocida, tan pronto como se identifique el problema.

Proceso de consentimiento/asentimiento informado

A los sujetos o padres/tutores (en caso de niños) que reúnan los criterios de inclusión se les solicitará su consentimiento informado. La mayoría de edad en _____ (nombre del país) es X años. A los niños de 8 a X-1 años inclusive se les solicitará su asentimiento. En el caso de las personas analfabetas, se les pedirá su consentimiento verbal, y dos personas no asociadas con el equipo del estudio, firmarán el formato de consentimiento como testigos. Se explicará los detalles del estudio, los beneficios y los posibles riesgos a los sujetos en su idioma. Toda la información del sujeto será confidencial, en la medida de lo legalmente posible. Los identificadores numéricos únicos serán usados para el ingreso de datos.

Cualquier paciente que decida no participar en el estudio será evaluado por el personal del establecimiento de salud, de manera usual. Si se encuentra que tiene malaria, se le tratará y se le hará el seguimiento de acuerdo con las normas establecidas por el Programa Nacional de Control de la Malaria.

Manejo de datos

Se empleará el programa Epi-Info para el manejo y análisis de datos.

Análisis estadístico

Los datos serán analizados usando dos métodos;

1. El método de tabla de vida. En este análisis serán incluidos todos los pacientes enrolados en el estudio, incluyendo los retirados y los que abandonaron el estudio;
2. Se calculará el número y proporción de pacientes que tienen respuestas de FTP, FTT, y RCA como se definió anteriormente.

(OPCIONAL) Se calculará el número y porcentaje de pacientes que tienen una respuesta Sensible, RI, RII, y RIII, (tal como ha sido definido en el Anexo 3).

Se evaluará los posibles factores de riesgo (por ejemplo, edad, terapia antimalárica anterior, densidad parasitaria inicial, etc.) buscando su asociación con la probabilidad de fracasos terapéuticos y tiempo hasta el fracaso terapéutico.

Diseminación de los resultados

Todos los resultados se entregarán al Ministerio de Salud. El Ministerio de Salud hará la determinación final sobre la forma en que los resultados se presentarán a las autoridades regionales y locales. Los resultados también serán enviados a una revista científica y presentados en reuniones nacionales e internacionales.

Cuando los participantes terminen el estudio (Día 28), o antes si los pacientes han experimentado fracaso terapéutico, el personal del estudio les informará verbalmente sobre el resultado de su tratamiento. Al ingreso y a la conclusión del estudio, el personal del estudio va a informar a los participantes, a quien contactar en el establecimiento local de salud y en el Ministerio de Salud para obtener los hallazgos del estudio. El Ministerio de Salud determinará los puntos de contacto.

Manejo de archivos

Todos los archivos serán guardados en un lugar seguro en _____ (institución, ciudad), al cual sólo tendrán acceso el/los Investigador(es) Principal(es) y el/los Co-Investigador(es).

Referencias

1. World Health Organization (WHO) (2000). *WHO Expert Committee on Malaria, Twentieth Report. WHO Technical Report Series No. 892*. Geneva: WHO.
2. World Health Organization (WHO) (1993). *A global strategy for malaria control*. Geneva: WHO.
3. World Health Organization (WHO) (1996). *Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated FALCIPARUM malaria in areas of intense transmission*. WHO/MAL/96.1077. Geneva: WHO.
4. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) (1998). *Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por PLASMODIUM FALCIPARUM sin complicaciones en las Américas*. (OPS/HCP/HCT/113/98) Washington, DC: OPS/OMS.
5. World Health Organization (WHO) (2002). *Monitoring Antimalarial Drug Resistance*. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17. Geneva: WHO.
6. World Health Organization (WHO) (1998). *The use of artemisinin and its derivatives as anti-malarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR informal consultation*. WHO/MAL/98.1086. Geneva: WHO.
7. White NJ (1997). Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1413-1422.
8. White NJ (1998). Preventing antimalarial drug resistance through combinations. *Drug Resist Updates* 1: 3-9.
9. Hien TT & White NJ (1993). Qinghaosu. *Lancet* 341: 603-608.
10. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, Kham A, Brockman A, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ (1995). Artesunate versus artemether in combination with mefloquine for the treatment of multidrug-resistant *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89: 523-527.
11. Bunnag D, Kanda T, Karbwang J, Thimasarn K, Pungpak S, Harinasuta T (1996). Artemether or artesunate followed by mefloquine as a possible treatment for multidrug resistant *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90: 415-417.
12. Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ (1996). Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Ped* 16(4):281-286.
13. Ministry of Public Health (1996). *Final report "Post-registration surveillance of the artemisinin derivatives used operationally in Thailand"*. Bangkok: Nonthaburi.
14. Brewer TJ, Grate SJ, Peggens JO (1994a). Fatal neurotoxicity due to arteether and artemether *Am J of Trop Med Hyg* 51: 251-259.

15. Brewer TJ, Grate SJ, Peggins JO (1994b). Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Trans R Soc Trop Med and Hyg* 88 (Suppl. 1): 33-36.
16. Petras JM, Kyle DE, Gettayacamin M, Young GD, Bauman RA, Webster HK, Corcoran KD, Peggins JO, Vane MA, Brewer TG (1997). Arteether: risks of two-week administration in *Macaca mulatta*. *Am J Trop Med Hyg* 56: 390-396.
17. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, Van Vugt M, Phaipun L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ (1997). Artesunate/mefloquine treatment of multi-drug resistant *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91: 574-577.
18. Cao XT, Bethell DB, Pham TP, Ta TT, Tran TN, Nguyen TT, Pham TT, Nguyen TT, Day NP, White NJ (1997). Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine for the treatment of severe childhood malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91: 335-342.
19. Doherty JF, Sadiq AD, Bayo L, Allouche A, Olliaro P, Milligan P, von Seidlein L, Pinder M (1999). A randomized safety and tolerability trial of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93: 543-546.
20. von Seidlein L, Milligan P, Pinder M, Bojang K, Anyalebechi C, Gosling R, Coleman R, Ude JI, Sadiq A, Duraisingh M, Warhurst D, Allouche A, Targett G, McAdam K, Greenwood B, Walraven G, Olliaro P, Doherty T (2000). Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet* 355:352-357.
21. Tjitra E, Suprianto S, Cuirrie BJ, Morris PS, Saunders JR, Anstey NM (2001). Therapy of uncomplicated malaria: a randomized trial comparing artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine versus sulfadoxine-pyrimethamine alone in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 65:309-317.
22. Palmer KJ, Holliday SM, Brogden RN (1993). Mefloquine: a review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 45: 430-475.
23. van Riemsdijk MM, van der Klauw MM, van Heest JA, Reedeker FR, Ligthelm RJ, Herings RM, Stricker BH (1997). Neuro-psychiatric effects of antimalarials. *Europ J Clin Pharm* 52 (1):1-6.
24. World Health Organization (WHO) (2003) *Assessment and Monitoring of Antimalarial Drug Efficacy for the Treatment of Uncomplicated FALCIPARUM Malaria*. WHO/HTM/RBM/2003.50. Geneva: WHO.

Anexo 1: Tablas de Dosificación de los Medicamentos

Tabla de dosificación de mefloquina y artesunato

(comprimidos de MQ de 250 mg y comprimidos de AS de 50 mg)

| Peso (Kg) | Día 0 | | Día 1 | | Día 2 |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Mefloquina | Artesunato | Mefloquina | Artesunato | Artesunato |
| 5.0 - 7.9 | ½ | ½ | ¼ | ½ | ½ |
| 8.0 - 16.9 | ¾ | 1 | ½ | 1 | 1 |
| 17.0 - 20.9 | 1 ¼ | 1 ½ | ¾ | 1 ½ | 1 ½ |
| 21.0 - 28.9 | 1 ½ | 2 | 1 | 2 | 2 |
| 29.0 - 32.9 | 1 ¾ | 2 ½ | 1 ¼ | 2 ½ | 2 ½ |
| 33.0 - 41.9 | 2 ¼ | 3 | 1 ½ | 3 | 3 |
| 42.0 - 45.9 | 2 ¾ | 3 ½ | 1 ¾ | 3 ½ | 3 ½ |
| 46.0 - 53.9 | 3 | 4 | 2 | 4 | 4 |
| 54.0 - 57.9 | 3 ½ | 4 ½ | 2 ¼ | 4 ½ | 4 ½ |
| 58.0 - 66.9 | 3 ¾ | 5 | 2 ½ | 5 | 5 |
| 67.0 - 70.9 | 4 ¼ | 5 ½ | 2 ¾ | 5 ½ | 5 ½ |
| 71.0 - 78.9 | 4 ½ | 6 | 3 | 6 | 6 |
| 79.0 - 82.9 | 4 ¾ | 6 ½ | 3 ¼ | 6 ½ | 6 ½ |
| 83.0 + | 5 | 7 | 3 ½ | 7 | 7 |

Equivalente en miligramos de las dosis de mefloquina y artesunato

| Número de comprimidos | Dosis total (mg) | |
|-----------------------|------------------|------------|
| | Mefloquina | Artesunato |
| ¼ | 62.5 | - |
| ½ | 125 | 25 |
| ¾ | 187.5 | - |
| 1 | 250 | 50 |
| 1 ¼ | 312.5 | - |
| 1 ½ | 375 | 75 |
| 1 ¾ | 437.5 | - |
| 2 | 500 | 100 |
| 2 ¼ | 562.5 | - |
| 2 ½ | 625 | 125 |
| 2 ¾ | 687.5 | - |
| 3 | 750 | 150 |
| 3 ¼ | 812.5 | - |
| 3 ½ | 875 | 175 |
| 3 ¾ | 937.5 | - |
| 4 | - | 200 |
| 4 ¼ | 1062.5 | - |
| 4 ½ | 1125 | 225 |
| 4 ¾ | 1187.5 | - |
| 5 | 1250 | 250 |
| 5 ½ | - | 275 |
| 6 | - | 300 |
| 6 ½ | - | 325 |
| 7 | - | 350 |

Anexo 2: Ficha clínica del paciente

Sección A

Fecha: _____

No. del Paciente:

Centro de Salud/Hospital: _____

Nombre del paciente: _____

(Para niños) Nombre de la madre: _____

Nombre del padre: _____

Dirección (Referencia): _____

Costo de transporte (ida/vuelta): _____

Edad: _____

Sexo: _____

Peso: _____ (kg)

Historia de la enfermedad (Si el paciente es un niño, preguntar al padre/tutor)

¿Ha tenido fiebre en las últimas 48 horas? Sí No Duración: _____ días

¿Qué otros síntomas ha tenido usted o su niño (si es paciente)?

1. _____ Duración: _____ días

2. _____ Duración: _____ días

3. _____ Duración: _____ días

¿Ha tomado (ha dado a su niño) algunos remedios para esta enfermedad? Sí No

(Si la respuesta es "SI") ¿Qué medicamentos? ¿Con qué dosis? ¿Cuándo? (Preguntar específicamente por cloroquina, Fansidar®, quinina, u otros medicamentos antimaláricos):

| Medicamento | Dosis | Fecha |
|-------------|-------|-------|
| | | |
| | | |
| | | |

| Día del seguimiento: | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día ____ | Día ____ | Día 7 | Día ____ |
|--|-------|-------|-------|-------|----------|----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|
| (S/N)* | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido convulsiones? (S/N)* | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se le ha administrado otros medicamentos? (S/N) | | | | | | | | | | | | |
| <i>(Si la respuesta es sí)</i> Especifique nombre y cantidad | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido otro tratamiento? <i>(ej., transfusión de sangre)</i> (S/N) | | | | | | | | | | | | |
| Considera el paciente que esta Mejor, Igual, o Peor después de su última visita? (M/I/P) | | | | | | | | | | | | |
| Hemoglobina | | | | | | | | | | | | |
| Especie del parásito (V, F, PNI**) | | | | | | | | | | | | |
| Densidad de parásitos asexuados | | | | | | | | | | | | |
| Densidad de gametocitos | | | | | | | | | | | | |
| Condición del paciente (Seguir, Retirar, Abandono) (S/R/A) | | | | | | | | | | | | |

*Si la respuesta es "Sí" a cualquiera de estas preguntas, debe informarlo inmediatamente al médico del estudio.

**Parásitos No Identificados

Si el paciente esta retirado del seguimiento o abandona el estudio, por favor especifique las razones: _____

Anexo 3: Definiciones tradicionales de respuesta parasitológica

Respuesta parasitológica

Por muchos años, la respuesta parasitológica ha sido la única forma de reportar resultados de estudios *in vivo*. Las definiciones usadas están mencionadas aquí, por si acaso un investigador quiere reportar sus resultados en esta forma también.

La respuesta parasitológica se basa únicamente en el cambio en la densidad parasitaria en el paciente como respuesta a una dosis estándar de un medicamento antimalárico. Las gotas gruesas se tomarán los Días 2, 3, 7, 14, 21 y 28, así como cualquier otro día en que el paciente presente fiebre. La respuesta parasitológica se categoriza empleando el siguiente esquema:

RIII

Una densidad parasitaria del Día 2 que es $\geq 25\%$ de la densidad parasitaria del Día 0

RII

Una gota gruesa positiva del Día 2 con una densidad parasitaria que es $< 25\%$ de la densidad del Día 0 y una gota gruesa de sangre positiva del Día 7.

RI Temprana

Una gota gruesa negativa del Día 2 con una gota gruesa positiva en cualquier día entre el Día 3 y Día 14

○

una gota gruesa negativa en cualquier día entre el Día 2 y el Día 6 inclusive con una gota gruesa positiva en cualquier día entre el Día 7 y el Día 14 inclusive

○

una gota gruesa positiva el Día 2 con una densidad de parásitos asexuados $< 25\%$ del Día 0, una gota gruesa negativa el Día 7, y una gota gruesa positiva en cualquier día entre el Día 8 y el Día 14 inclusive.

RI Tardía

Una gota gruesa negativa el Día 2 o una densidad parasitaria asexual que es $< 25\%$ de la densidad del Día 0 y gotas gruesas negativas en cada examen de seguimiento entre el Día 7 y el 14 y una gota gruesa positiva cualquiera de los días, entre el Día 15 y el Día 28 inclusive

Sensible

Una gota gruesa negativa el Día 2 o una densidad parasitaria asexual que es $< 25\%$ de la densidad parasitaria asexual del Día 0 y gotas gruesas negativas entre el Día 7 y el Día 28 inclusive.

Anexo 4: Formularios de consentimiento/asentimiento

Consentimiento informado del adulto:

Estudio de mefloquina y mefloquina más artesunato

El Ministerio de Salud y _____
(nombres de las instituciones, si es necesario) quieren encontrar un mejor tratamiento contra la malaria aquí en _____ (nombre del país). Para hacer eso, estamos realizando un estudio de investigación en el cual daremos tratamiento a un grupo de pacientes con malaria y les haremos un seguimiento por 28 días para comprobar si se han curado o no. Este estudio está siendo dirigido por _____ (nombre del investigador principal). Vamos a incluir aproximadamente _____ (número de pacientes que será enrolado) personas en este estudio.

Si usted acepta participar o acepta que su hijo participe en este estudio, le haremos algunas preguntas sobre la salud de su persona o sobre la de su hijo, le haremos un examen médico. Luego nos gustaría tomar una pequeña muestra de sangre por medio de un pinchazo en el dedo para asegurarnos que usted o su hijo tienen malaria. Un poco de esta sangre se colocará en un papel especial o en un tubito para averiguar qué tipo de malaria tiene. Todos los pacientes que participen en el estudio serán reunidos en dos grupos al azar (como en una lotería), a uno de los dos grupos se administrará un medicamento llamado mefloquina, que no es un tratamiento comúnmente usado para la malaria aquí en _____ (nombre del país) pero se usa bastante en Brasil y otros países de Sudamérica. Al otro grupo se administrará una combinación de mefloquina y un segundo medicamento llamado artesunato, que es muy efectivo contra la malaria. El artesunato no se ha usado aquí en _____ (nombre del país) pero se usa en otros países de Sudamérica. Ya que ni la mefloquina ni el artesunato se usan actualmente para tratar la malaria aquí en _____ (nombre del país), su uso puede considerarse experimental. La razón para tratar a algunos pacientes con mefloquina más artesunato es descubrir qué tan bien pueden funcionar estos dos medicamentos juntos.

Nos gustaría que usted regrese o traiga a su hijo de vuelta al establecimiento de salud seis veces más durante las siguientes cuatro semanas a fin de realizar el seguimiento del tratamiento. Es importante que lo veamos a usted o a su hijo en esos días, así que si usted cree que no podrá venir o no podrá traer a su hijo en esos días, sírvase informarnos. En cada una de las visitas, le tomaremos una muestra de sangre por medio de un pinchazo en el dedo nuevamente para ver si usted o su hijo todavía tienen malaria en su sangre. Le daremos los resultados de la muestra. Si usted todavía tiene malaria, le tomaremos una pequeña cantidad de sangre en un papel especial o un tubito pequeño para ver qué tipo de malaria tiene. Esto va a ayudarnos a averiguar si los medicamentos están funcionando bien o no. Si sabe que usted/su hijo tiene una alergia a la mefloquina, quinina, tetraciclina o clindamicina, por favor, infórmenoslo ahora.

Si usted es una mujer, le haremos una prueba de orina para ver si usted esta embarazada, porque mujeres embarazadas no pueden entrar en el estudio y deben recibir un tratamiento especial para la malaria.

Usted puede decidir si se une o si quiere que su hijo se una o no al estudio. Aún si usted o su niño no desean participar en este estudio, pueden recibir el tratamiento normal en este centro si lo solicitan. La participación en este estudio no le costará absolutamente nada, pero no recibirá ningún pago para participar. Usted también puede retirarse o retirar a su niño del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo que crea conveniente. Si usted decide esto, no recibirá ningún tipo de castigo. Aún podrá seguir recibiendo tratamiento según el estándar de atención médica en _____, (nombre del país) sin perder ningún beneficio.

Si usted o su niño no regresan para las visitas de control, si no se mejoran con los medicamentos del estudio, o si tienen otra enfermedad y los médicos piensen que puede afectar su salud, ellos pueden decidir que es mejor retirarles del estudio. Entonces, recibirán un tratamiento completo para la malaria según las normas del Ministerio de Salud, sin costo adicional para usted o su niño. También, les harán un seguimiento para asegurar que estén curados.

Usted o su niño pueden sentir temor o un leve dolor en el momento de recibir el pinchazo en el dedo. A veces puede tener una infección en el dedo. El medicamento llamado mefloquina puede producir dolor de cabeza, malestar estomacal, vómitos, diarreas, picazón y erupciones cutáneas. Generalmente estos malestares son leves y pasan sin necesidad de tratamiento. Rara vez se pueden presentar efectos colaterales graves y estos desaparecen por sí solos. Estos malestares incluyen pesadillas, dificultades para dormir o convulsiones. Asimismo, la mefloquina puede hacerlo sentir muy nervioso o tener la sensación de que otros quieren hacerle daño. El medicamento llamado artesunato puede causarle dolor de cabeza, molestia estomacal, vómitos, dolor estomacal y ocasionalmente diarrea. Si la molestia que usted o su niño puedan presentar empeora, deberá acudir inmediatamente a este establecimiento aunque no sea el día convenido para su chequeo. Siempre habrá un trabajador de salud encargado de brindarle la atención que usted o su niño requiera para aliviar esas molestias.

Nosotros no esperamos que usted o su niño sufran ningún tipo de malestar como consecuencia de su participación en este estudio. Si usted sufriera de alguna consecuencia negativa, se le brindará la asistencia necesaria en este establecimiento de salud, de acuerdo a los estándares de tratamiento en _____ (nombre del país). Puede obtener mayor información conversando con uno de los doctores del estudio, bien sea a lo largo del estudio o en el futuro.

Si decide participar o que su niño participe en el estudio, serán beneficiados, debido al hecho de que tendrán un tratamiento continuado a lo largo de 28 días. Si usted o su niño continúan enfermos de malaria luego de haber recibido el tratamiento con mefloquina o

mefloquina más artesunato, se le administrará quinina más otro medicamento. Los niños menores de 8 años que tengan malaria después del tratamiento con mefloquina o mefloquina más artesunato, recibirán quinina más otro medicamento. Estos medicamentos también pueden causar efectos colaterales. La quinina puede causar sordera temporal, náuseas, dolor de cabeza y visión borrosa. Estos síntomas desaparecen cuando se deja de tomar la quinina. Los otros medicamentos pueden causar náuseas, dolor de estómago y diarrea. También puede tener molestias en la piel y su piel se puede poner roja cuando está expuesta al sol por mucho tiempo. Siempre habrá un trabajador de salud encargado de brindarle la atención, incluso en los días en los cuales no le toque una cita de control.

Cualquier información sobre usted o su hijo se mantendrá de manera confidencial y ni su nombre ni el nombre de su hijo serán empleados en reportes publicados de los resultados del estudio.

¿Tiene alguna pregunta respecto al estudio? Si tiene alguna duda acerca de sus derechos en este estudio, por favor póngase en contacto con el Dr. _____, Presidente del Comité de Ética del _____ (nombre de la institución), teléfono _____ bien sea a lo largo del estudio o en el futuro. Si tuviera otras preguntas o dudas respecto al estudio, puede buscar al _____ (nombre del Doctor) en _____ (nombre del establecimiento de salud).

Los gastos de viaje, tanto de usted como de su niño, serán cubiertos mientras dure el estudio.

Si está de acuerdo en participar o en que su niño participe en este estudio, puede informarnos verbalmente o bien escribir su nombre en el espacio abajo.

Nombre/firma del paciente (padre/tutor)

Fecha

Nombre del niño

Firma del testigo

Fecha

Firma del Testigo (consentimiento verbal)

Fecha

Asentimiento del niño:

Estudio de mefloquina y mefloquina más artesunato

El Ministerio de Salud y _____ (nombres de otras instituciones, si es necesario) quieren averiguar que tan bueno son los diferentes tratamientos contra la malaria aquí en _____ (nombre del país). Para ello estamos realizando este estudio.

Si estás de acuerdo en participar en este estudio, te daremos un tratamiento contra la malaria bien sea con una medicina llamada mefloquina o mefloquina más otro medicamento llamado artesunato. Nos gustaría que regresaras al establecimiento de salud seis veces más durante las cuatro próximas semanas para así poder observar los progresos en el tratamiento. En estas visitas tomaremos una pequeña muestra de sangre de la yema del dedo, para determinar si tienes malaria en tu sangre. También, vamos a poner un poquito de esa sangre en un papel especial o en un tubito para averiguar qué clase de malaria tienes.

Puedes sentir algo de temor o un ligero dolor en el momento del pinchazo o puedes tener una infección. Algunas veces los medicamentos usados contra la malaria dan malestares. La mefloquina puede causar malestar estomacal, vómitos, diarreas, picazón y erupciones en la piel. Generalmente estos malestares son leves y desaparecen solos. Rara vez se presentan efectos colaterales más graves y estos desaparecen por sí solos. El artesunato puede causar dolor de cabeza, dolor de estómago, vómitos y a veces diarrea. Todos los días habrá una persona en el establecimiento de salud dispuesta a ayudarte a curar estas molestias.

¿Tienes alguna pregunta sobre el estudio de eficacia de estos medicamentos contra la malaria?

Si estás de acuerdo en participar en este estudio, puedes informarnos verbalmente o puedes escribir tu nombre en el espacio abajo.

Nombre/firma del niño

Edad

Fecha

Firma del testigo

Fecha

Firma del testigo (consentimiento verbal)

Fecha