



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Artesunato 25mg + mefloquina (como clorhidrato) 50mg tableta Artesunato 100mg + mefloquina (como clorhidrato) 200mg tableta
Indicación específica:	Tratamiento de malaria por <i>Plasmodium falciparum</i> sin complicaciones
Institución que lo solicita:	Estrategia Sanitaria Nacional de enfermedades metaxénicas y otras transmitidas por vectores – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
Número de casos anuales:	10439 casos por <i>Plasmodium falciparum</i>

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Artesunato + Mefloquina
Formulación propuesta para inclusión	Artesunato 25mg + mefloquina (como clorhidrato) 50mg tableta Artesunato 100mg + mefloquina (como clorhidrato) 200mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	No se cuenta con Registro Sanitario
Alternativas en el PNUME²:	Artesunato 50mg tableta Mefloquina (como clorhidrato) 50mg tableta

1. Pregunta de evaluación:

¿Es la combinación a dosis fija de Artesunato + Mefloquina, eficaz para el tratamiento de malaria por *Plasmodium falciparum*?

¿Es la combinación a dosis fija de Artesunato + Mefloquina, seguro para el tratamiento de malaria por *Plasmodium falciparum*?

2. Metodología utilizada:

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID):

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.



Tripdatabase, The Cochrane Library, Bestpractice, Uptodate, EBSCO, PubMed y las principales Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencias Reguladoras de Medicamentos, así como una búsqueda a texto libre en internet. Se utilizaron las siguientes palabras claves:

((((("artesunate" [Supplementary Concept]) AND "Mefloquine"[Mesh])) AND "Malaria"[Mesh])) AND "Drug Combinations"[Mesh].

Se delimito el periodo de tiempo a 5 años, encontrándose 27 resultados de los cuales no se incorporaron 20 estudios porque no se obtuvo texto completo, eran de muy baja calidad o no correspondían a la evaluación solicitada. Sólo 07 estudios cumplieron los criterios y fueron incorporados en la presente revisión.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

1. Antecedentes:

La malaria es una infección parasitaria causada por protozoos del género *Plasmodium*. Existen cinco especies conocidos por infectar a los humanos; el más mortal es *Plasmodium falciparum*. Se transmite a los seres humanos a través de la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado, también puede potencialmente ser transmitida por transfusión de sangre o trasplante de órganos. Se encuentra ampliamente distribuida en las regiones tropicales y subtropicales, y la carga principal de la enfermedad recae en estas áreas³.

La malaria sin complicaciones se define como una malaria sintomática sin signos de gravedad ni evidencia (clínicas o de laboratorio) de disfunción de órganos vitales. Los signos y síntomas de la malaria sin complicaciones son inespecíficos. La presunción clínica de malaria se basa principalmente en la presencia de fiebre o antecedentes de fiebre⁴

El rápido diagnóstico parasitológico, se recomienda en todos los pacientes con sospecha de confirmación de malaria antes de iniciar el tratamiento (si es posible), utilizando microscopía o pruebas de diagnóstico rápido (PDR).⁵

- ✓ Parásitos identificables en microscopía de luz en gruesos y finos frotis de sangre
- ✓ RDT de *Plasmodium* antígeno

La sospecha clínica de malaria no complicada depende de la evaluación de riesgos y los hallazgos clínicos.

- ✓ En entornos de bajo riesgo, se sospecha malaria si: hay posibilidad de exposición a la malaria e historia de la fiebre en los 3 días previos, sin características de otras enfermedades graves.

³ Malaria infection.. Bestpractice BMJ® [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2015]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/161/basics/epidemiology.html>

⁴ OPS. Directrices para el tratamiento de la malaria. Segunda edición 2010. URL disponible en: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com>

⁵ Malaria Diagnosis. Dynamed [en línea]. [Fecha de consulta: Abril 2015]- URL disponible en <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=3&sid=d35>



- ✓ En entornos de alto riesgo, se sospecha malaria si: antecedentes de fiebre en 24 horas anteriores o hay anemia (palidez de palmas parece ser signo más fiable en los niños pequeños)

En la década de 1980, hubo un aumento en la resistencia del *plasmodium* a la cloroquina en muchas partes del sudeste de Asia y América del Sur, y la aparición de resistencia a lo largo de la costa este de África, que dio lugar a la recomendación de OMS en 2001, a abandonar el uso de la cloroquina en todo el mundo y cambiar al uso de la terapia combinada con artemisinina (ACT) como tratamiento de primera línea para malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*. OMS recomendando 4 formas diferentes de ACT: artemeter/lumefantrina, artesunato + amodiaquina, artesunato + sulfadoxina/pirimetamina y artesunato + mefloquina (para áreas de baja transmisión). En la búsqueda de la combinación adecuada de medicamentos contra la malaria se llevó a cabo en 1998 por el TDR, con apoyo de la Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) y el Wellcome Trust. Los análisis de datos resultantes mostraron una combinación de AS y MQ ser una buena opción clínica en América Latina y el sudeste asiático.⁶

Epidemiología

A escala mundial, 97 países seguían siendo endémicas para la malaria en el 2013. Entre 3400 millones de personas en situación de riesgo, había un estimado de 207 millones de casos de malaria en 2012, lo que resulta en un estimado de 627.000 muertes, más de tres cuartas partes de los cuales fueron en menores de 5 años de edad. [World malaria report 2013]. Más del 80% de los casos se producen en el África subsahariana. Las mujeres embarazadas y los niños menores de 5 años de edad son los más susceptibles a la enfermedad en las zonas endémicas. [Luxemburger C. 1997]. Sin embargo, desde el año 2000 un gran esfuerzo y las inversiones se han dirigido en los programas internacionales para controlar y en última instancia eliminar la malaria. Como resultado, ha habido una reducción significativa tanto en su incidencia y mortalidad. Entre 2000 y 2012 la mortalidad se redujo en un 42% en todos los grupos de edad, y se estima que el 90% de las muertes evitadas en niños menores de 5 años en el África subsahariana. [World malaria report 2013].⁷ Cada año, 25 - 30 millones de personas de los EE.UU. y Europa viajan a los países tropicales, de los cuales aproximadamente 10.000 a 30.000 adquieren la malaria⁸.

En el Perú la Dirección General de Epidemiología identifica para malaria por *Plasmodium falciparum*⁹, hasta la semana 12 del presente año se han notificado 8344 casos confirmados de malaria por *Plasmodium vivax* y 1826 casos confirmados por *Plasmodium falciparum*. El departamento de Loreto presenta mayor casos de malaria y se han reportado para el 2012 (8 muertes), 2013 (10 muertes) y para el 2014 (3 muertes).

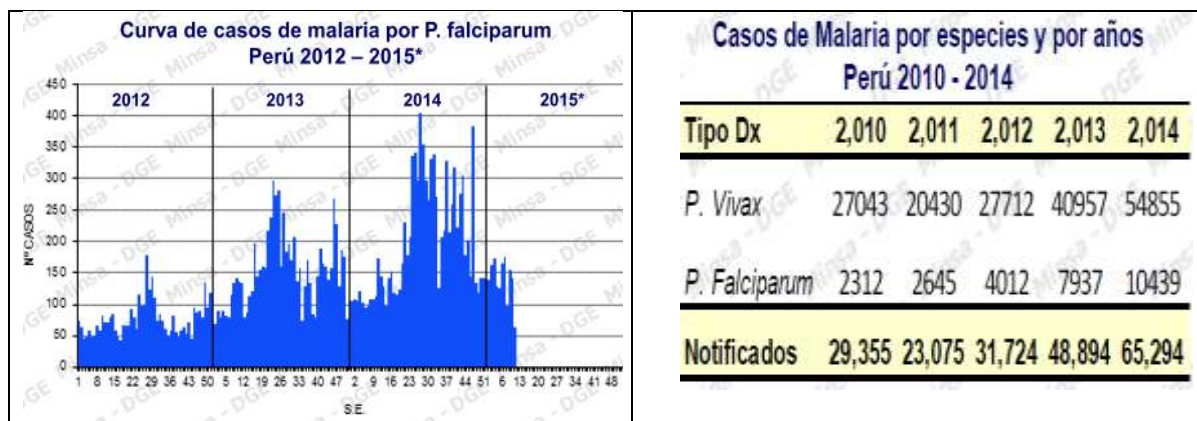
⁶ Wells S et al. The story of artesunate–mefloquine (ASMQ), innovative partnerships in drug development: case study. Malaria Journal 2013, 12:68 URL. Disponible en <http://www.malariajournal.com/content/12/1/68#B14>

⁷ Malaria infection.. Epidemiology. Bestpractice BMJ® [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2015]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

/best-practice/monograph/161/basics/epidemiology.html

⁸ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Malaria infection. [actualizada el 14/01/2015; consultado el 13/04/2015]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/161/basics/epidemiology.html>

⁹ Ministerio de salud (MINS) Dirección general de epidemiología. Boletín epidemiológico hasta la SE 11 del 2015. URL disponible en:



Según el expediente de la referencia 15-23198-1 presentado por la Estrategia Sanitaria Nacional de Enfermedades Metaxénicas (ESN Metaxénicas), la necesidad de utilizar fármacos combinados a dosis fija (Artesunato + Mefloquina), para el tratamiento de malaria por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones, como ayuda para prevenir y/o retardar la aparición de resistencia a las drogas usadas en el tratamiento de malaria. En dicho documento señalan que:

- a) Con RM N°116-2015 de fecha 25/02/2015, se ha aprobado la modificación de la Norma Técnica de Salud¹⁰ para la atención de Malaria y Malaria Grave en el Perú (NTS) N° 054 – MINS/DGSP-V.01, que establece alternativa a los medicamentos disponibles en el PNUME¹¹. basada en cuatro categorías en relación a edad y peso en el siguiente escenario:

TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA POR *Plasmodium falciparum* con dosis fijas combinadas de artesunato + mefloquina y primaquina en tabletas

Edad/Peso	VIA	Número de comprimidos por día.						
		1er día			2do día		3er día	
		Artesunato + Mefloquina		Primaquina Tabletas de 15mg	Niños	Adultos	Niños	Adultos
		Niños	Adultos					
6 a 11 meses 5 a 8 Kgs	ORAL	1		1/2	1		1	
1 a 5 años 9 a 17 Kgs.	ORAL	2		1	2		2	
6 a 11 años 18 a 29 Kgs	ORAL		1	1 y 1/2		1		1
≥ 12 años ≥ 30 Kgs	ORAL		2	3		2		2

¹⁰ Resolución Ministerial N° 116-2015/MINSA. Modificación de la Norma Técnica de Salud (NTS) N° 054 – MINS/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la atención de Malaria y Malaria Grave", aprobada el 25.02.2015. URL. Disponible en <http://www.minsa.gob.pe>.

¹¹ Expediente N° 15-001819-1 Informe N° 01 – 2015-DGSP/ESN VIH-SIDA-DSS-DGSP/MINSA. Anexo N° 2. Medicamento no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.



- b) Según la OMS, se justifica el tratamiento antimalárico combinado en la administración simultánea de dos o más esquizontocidas sanguíneos con mecanismos de acción independientes y por lo tanto, diferentes dianas bioquímicas en el parásito. La justificación es doble: 1) la combinación suele ser más eficaz; y 2) en el caso muy raro de que durante el curso de la infección surja de nuevo un parásito mutante resistente a uno de los medicamentos, este morirá por acción del otro antimalárico; esto permite prevenir o retrasar la aparición de resistencia.
- c) Las artemisininas permiten una eliminación rápida de la parasitemia y una pronta resolución de los síntomas al reducir 100 a 1000 veces el número de parásitos por ciclo asexual (un factor de aproximadamente 10 000 en cada ciclo asexual de 48 horas); esto es más de lo que logran los otros antimaláricos actualmente disponibles. Como la artemisinina y sus derivados se eliminan rápidamente, si se administra sola o en combinación con otros compuestos de eliminación rápida (tetraciclinas, clindamicina), se requiere un tratamiento de 7 días con un compuesto con artemisinina. El tratamiento con artemisininas puede reducirse a tres días si se administra en combinación con antimaláricos de eliminación lenta. Con este esquema de 3 días, la eliminación completa de los parásitos depende de que el medicamento asociado sea eficaz y se mantengan constantes las concentraciones parasiticidas, hasta que todos los parásitos infectantes hayan muerto. Por lo tanto los compuestos asociados deben eliminarse de manera relativamente lenta. Esto también da lugar a que el componente derivado de la artemisinina quede protegido de la resistencia por el medicamento asociado, mientras que el medicamento asociado también está protegido en parte por el derivado de la artemisinina.

Recomendaciones

- a) El tratamiento de elección para la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones es una combinación de dos o más antimaláricos con diferentes mecanismos de acción.
- b) Los componentes de la combinación que sean derivados de la artemisinina deben administrarse durante al menos tres días para obtener un efecto óptimo.
- c) La artemisinina y sus derivados no deben usarse como monoterapias.
- d) Se recomiendan los siguientes TCA: artemeter mas lumefantrina, artesunato mas amodiaquina, artesunato mas mefloquina, artesunato mas sulfadoxina-pirimetamina o dihidroartemisinina mas piperquina.
- e) Las formulaciones en combinaciones de dosis fijas (CDF) son altamente preferibles y recomendadas respecto a las combinaciones de comprimidos en blísteres en envases mixtos o de combinaciones de comprimidos sueltos, para promover la adherencia al tratamiento y reducir el posible uso selectivo de los medicamentos como monoterapia.
- f) Los eventos adversos reportados son raros pero graves, a menudo no se detectan en los ensayos clínicos y generalmente solo pueden detectarse a través de los sistemas de farmacovigilancia, se han realizado estudios de casos y controles con artemisia y sus derivados en seres humanos, con una evaluación



neurológica, audiometría y de los potenciales auditivos evocados y no hay datos probatorios documentados de neurotoxicidad.

2. Descripción del medicamento a evaluar

2.1. Mecanismo de Acción

Artesunato + Mefloquina (Dosis Fija).- Uptodate, micromedex, bestpractice y otras fuentes no refieren mecanismo de acción de la combinación a dosis fija.

Artesunato¹².- es un derivado semisintético de la artemisinina, es un profármaco que se convierte en la dihidroartemisinina (DHA). El DHA es un agente antimalárico activo contra todas las etapas eritrocíticas del parásito incluyendo gametocitos; inhibe el metabolismo del parásito y mejora la liquidación de los eritrocitos infectados.

La actividad antiparasitaria es hipotética e involucra la escisión del Fe²⁺ del puente endoperóxido, produciendo así los radicales libres y proteínas perjudiciales para el parásito. DHA también puede inhibir la adenosina trifosfatasa de calcio (CATP) del retículo endoplasmático sarcoplásmico y deteriorar el plegamiento de proteínas del parásito.

Farmacodinámica y farmacocinética

- Distribución.- Adultos infectados con malaria grave: artesunato: 15,2 L / kg (rango: 2,2-39 l / kg); Dihidroartemisinina (DHA): 1,9 L / kg (intervalo: 0,8 a 11,5 L / kg) (Newton, 2006)
- La unión a proteínas: Dihidroartemisinina (DHA): 47% a 76%.
- Metabolismo.-El artesunato (profármaco) se hidroliza rápidamente a un metabolito activo, la dihidroartemisinina (DHA). DHA sufre metabolismo hepático a través de CYP2B6, CYP2C19 y CYP3A4 a metabolitos inactivos (Hess, 2010).
- La vida media de eliminación: artesunato: Adultos infectados con malaria grave: 0,22 horas (rango: 0,08-0,61 horas); Dihydroartesiminin (DHA): 0,34 horas (rango: ,14-,87 horas) (Newton, 2006)
- Tiempo a pico: Dihydroartesiminin (DHA): adultos infectados con malaria grave: En 15 minutos (Newton, 2006)

Mefloquina¹³.- es un compuesto de quinolina-metanol estructuralmente similar a la quinina; la eficacia de la mefloquina en el tratamiento y la profilaxis de la malaria es debido a la destrucción de las formas sanguíneas asexuadas de los patógenos de la malaria que afectan a los seres humanos, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*

Farmacodinamia y farmacocinética

- Absorción: Se absorbe bien
- Distribución: Vd: ~ 20 L / kg; sangre, orina, LCR, tejidos
- La unión a proteínas: ~ 98%

¹²Uptodate. Artesunate: Drug information- Lexicomp. Fechad e acceso: Abril 2015. URL Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/artesunate-drug-information?source=preview&search>

¹³Uptodate. Mefloquine: Drug information- Lexicomp Fechad e acceso: Abril 2015. URL Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/mefloquine-drug-information?source=preview&search>



- Metabolismo: Ampliamente hepática principalmente por CYP3A4 a 2,8-bis-trifluorometil-4-quinolina ácido carboxílico (inactivo) y otros metabolitos
- Biodisponibilidad: Aumenta con los alimentos
- La vida media de eliminación: ~ 3 semanas (rango: 2-4 semanas)
- Tiempo a pico, plasma: ~ 17 horas (rango: 6-24 horas)
- Excreción: heces Principalmente biliares y; orina (9% de la dosis total de fármaco inalterado, el 4% de la dosis total como metabolito principal.

2.2. Usos/Indicaciones

Uptodate¹⁴ recomienda la terapia combinada en el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada.

Recommended drug and adult dose	Recommended drug and pediatric dose (pediatric dose should NEVER exceed adult dose)
Chloroquine-resistant or unknown resistance*	
All malarious regions except those specified as chloroquine-sensitive listed below. Middle Eastern countries with chloroquine-resistant <i>P. falciparum</i> include Iran, Oman, Saudi Arabia, and Yemen.	
A. Artemisinin combination therapy	
Artemether + lumefantrine (Coartem)*	
Administration consists of combination tablets (1 tablet = 20 mg artemether and 120 mg lumefantrine). A three-day treatment schedule with a total of six oral doses is recommended based on weight (5 to <15 kg: 1 tablet per dose, 15 to <25 kg: 2 tablets per dose, 25 to <35 kg: 3 tablets per dose, ≥35 kg: 4 tablets per dose). The patient should receive the initial dose, followed by the second dose eight hours later, then one dose PO bid for the following two days.	
Artesunate + amodiaquine	
Administration consists of separate scored tablets containing 50 mg of artesunate and 153 mg base of amodiaquine. The recommended treatment is 4 mg/kg of artesunate and 10 mg/kg of amodiaquine given once a day for three days.	
Artesunate + mefloquine	
Administration consists of separate scored tablets containing 50 mg of artesunate and 250 mg base of mefloquine. The recommended treatment is 4 mg/kg of artesunate given once a day for three days and 25 mg base/kg of mefloquine (usually split over two or three days to reduce vomiting and optimize absorption). This may be achieved either as 15 mg/kg (usually on the second day) followed by 10 mg/kg one day later or as 8.3 mg/kg per day for three days.	
Artesunate + sulfadoxine-pyrimethamine	
Administration consists of separate scored tablets containing 50 mg of artesunate, and tablets containing 500 mg of sulfadoxine with 25 mg of pyrimethamine. The total recommended treatment is 4 mg/kg of artesunate given once a day for three days and a single administration of sulfadoxine-pyrimethamine (25/1.25mg base/kg) on day one.	

WHO¹⁵ señala que artesunato/mefloquina 25/50mg FDC (Asociación a dosis fijas) CiplaTablets están indicados para el tratamiento del paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum* aguda, en el ajuste de mono-infección por *P. falciparum* o infecciones mixtas en niños y lactantes de 5 kg o más. Refiere que la eficacia del artesunato / mefloquina 25/50mg FDC (asociación a dosis fijas) Cipla tabletas dependerá de la sensibilidad de drogas de los parásitos de la malaria locales. se ha evidenciado resistencia por una disminución de las tasas de curación de artesunato más mefloquina dadas en comprimidos separados en Camboya y Occidental y una disminución de la eliminación del parásito en el noroeste de Tailandia.

¹⁴ Uptodate. Malaria. tratamiento de la malaria por Plasmodium falciparum sin complicaciones. Fecha de acceso Abril 2015. URL Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F72019&topicKey=ID%2F5704&rank>

¹⁵ WHOPAR part 4. MA078part4v1. Ficha Técnica 2012. Artesunate 25mg+Mefloquine (as hydrochloride) 50 mg Tablets, (Cipla Ltd), MA078



Un estudio clínico abierto en 500 pacientes (adultos y niños) se llevó a cabo en el noroeste Tailandia. Los pacientes tratados con artesunato/mefloquina 25/50mg FDC (asociación a dosis fijas) experimentaron una tasa de curación el día 63 PCR corregido de 91,9% (IC del 95% 88,2, 95,6), mientras los tratados con el régimen de la tableta estándar suelta de artesunato y mefloquina muestra al día 63 Tasa corregida-PCR de curación del 89,2% (IC del 95%: 85,0, 93,4; (análisis de Kaplan-Meier, log-rank test).

Un estudio aleatorizado abierto en 50 pacientes adultos con malaria aguda por *P. falciparum*, sin complicaciones realizado en Tailandia, 22/24 pacientes (91,7%) pacientes tratados con artesunato/mefloquina 25/50mg FDC (asociación a dosis fijas) presentan examen parasitológico curado a 28 días, en comparación con 24/24 (100%) pacientes administrados artesunato y mefloquina en comprimidos separados.

Un ensayo abierto, estudio de un solo brazo con artesunato/mefloquina 25/50mg FDC (Combinación a dosis fija) en 77 pacientes adultos con y sin complicaciones de malaria aguda por *P. falciparum*, realizado en la India informó de 63 días las tasas de curación parasitológica de 100%.

3. Guías de Práctica Clínica (GPC)

OMS¹⁶. Recomienda que malaria por *P. falciparum* no complicada debe ser tratada con terapia combinada con artemisinina - TCA (Guidelines for the treatment of malaria, 2 edition 2010). Asimismo señala que en las zonas donde la cloroquina sigue siendo eficaz, malaria por *P. vivax* debe ser tratado con este fármaco. Y en donde la resistencia a la cloroquina se ha documentado, por *P. vivax* deberían ser tratadas con la TCA apropiada. En ambos casos para prevenir las recaídas, tanto la cloroquina y TCA se debe combinar con un curso de 14 días de primaquina, sujeto a consideración del riesgo de hemólisis en pacientes con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). En las zonas donde hay una amenaza de la resistencia a la artemisinina y en las zonas seleccionadas para eliminación de *P. falciparum* una dosis primaquina sola (0,25 mg / kg) debe ser dada a todos pacientes confirmados de *P. falciparum* en el primer día de su tratamiento TCA. En 2013, la TCA ha sido adoptada como política nacional para el tratamiento de primera línea en 79 de 87 países en los que *P. falciparum* es endémica (ver Tabla)

¹⁶ WHO. World Malaria Report 2014 Fecha de acceso abril 2015. Disponible en http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/



Table 6.1 Adoption of policies for malaria treatment, by WHO region, 2013

Policy	AFR	AMR	EMR	EUR	SEAR	WPR	Total
ACT is used for treatment of <i>P. falciparum</i>	43	9	8	1	9	9	79
Pre-referral treatment with quinine/artemether IM/artesunate suppositories	40	4	5		5	3	57
Single dose primaquine used as gametocidal for <i>P. falciparum</i>	3	19	4	3	7	3	39
Primaquine is used for radical treatment of <i>P. vivax</i> cases	7	21	7	3	10	9	57
Directly observed treatment with primaquine is undertaken	4	12	2	5	3	4	30
G6PD test is recommended before treatment with primaquine	5		4		2	6	17
Number of countries/areas with ongoing malaria transmission	45	21	8	3	10	10	97
Number of <i>P. falciparum</i> endemic countries/areas	44	17	8	0	9	9	87
Number of <i>P. vivax</i> endemic countries/areas	7	19	6	3	10	10	55
Number of countries/areas endemic for both <i>P. falciparum</i> and <i>P. vivax</i>	6	17	6	0	9	9	47

ACT, artemisinin-based combination therapy; AFR, African Region; AMR, Region of the Americas; EMR, Eastern Mediterranean Region; EUR, European Region; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; IM, intramuscular; SEAR, South-East Asia Region; WPR, Western Pacific Region

Source: National malaria control programme reports

Directrices para el tratamiento de malaria - OPS¹⁷ revisa las consideraciones de distribución que afectan la elección del medicamento.

Las formulaciones en combinaciones de dosis fijas (CDF) son altamente preferibles y recomendadas respecto a las combinaciones de comprimidos en blísteres en envases mixtos o de combinaciones de comprimidos sueltos, para promover la adherencia al tratamiento y reducir el posible uso selectivo de los medicamentos como monoterapia. Las formulaciones en combinaciones de dosis fijas están ahora disponibles para todos los TCA recomendados, excepto artesunato más SP. Las combinaciones de dosis fijas pueden contribuir al retraso de la resistencia a la artemisinina porque evitan la distribución de monoterapias de artemisinina (en comprimidos sueltos o en blísteres en envases mixtos). Como la formulación de CDF de TCA es técnicamente difícil, es esencial que las CDF genéricas tengan una compatibilidad satisfactoria demostrada de los ingredientes, estabilidad y tasas de absorción y biodisponibilidad oral similares a las de los comprimidos separados o las CDF de referencia. La resistencia y la tolerancia a los medicamentos asociados a las artemisininas en los TCA pueden afectar la elección. En muchos países, artemeter más lumefantrina, artesunato más mefloquina o dihidroartemisinina más piperaquina pueden dar las tasas de curación más elevadas. La principal razón para restringir el uso de AS+MQ en niños africanos hasta ahora ha sido el exceso de vómitos asociado a la mefloquina a la dosis recomendada de 25 mg/kg. Sin embargo, en un estudio reciente se observó que en niños de 10 a 20 kg de peso (la edad media de la población estudiada era de 4.5 ± 1.7 años) la tolerancia de AS+MQ era tan buena como la de artemeter-lumefantrina.

¹⁷ Organización Panamericana de la Salud. "Directrices para el tratamiento de la malaria". Washington, D. C.: OPS, © 2011. URL Disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf



CDC¹⁸. Guía de tratamiento de Malaria en EEUU:

Clinical Diagnosis/ <i>Plasmodium</i> species	Region Infection Acquired	Recommended Drug and Adult Dose ¹	Recommended Drug and Pediatric Dose ¹ <i>Pediatric dose should NEVER exceed adult dose</i>
Uncomplicated malaria/ <i>P. falciparum</i> or Species not identified If "species not identified" is subsequently diagnosed as <i>P. vivax</i> or <i>P. ovale</i> : see <i>P. vivax</i> and <i>P. ovale</i> (below) re. treatment with primaquine	Chloroquine-resistant or unknown resistance ² (All malarious regions except those specified as chloroquine-sensitive listed in the box below.)	A. Atovaquone-proguanil (Malarone TM) ³ Adult tab = 250 mg atovaquone/ 100 mg proguanil 4 adult tabs po qd x 3 days	A. Atovaquone-proguanil (Malarone TM) ³ Adult tab = 250 mg atovaquone/ 100 mg proguanil Peds tab = 62.5 mg atovaquone/ 25 mg proguanil 5 - 8kg: 2 peds tabs po qd x 3 d 9-10kg: 3 peds tabs po qd x 3 d 11-20kg: 1 adult tab po qd x 3 d 21-30kg: 2 adult tabs po qd x 3d 31-40kg: 3 adult tabs po qd x 3d > 40 kg: 4 adult tabs po qd x 3d
		B. Artemether-lumefantrine (Coartem TM) ⁷ 1 tablet = 20mg artemether and 120 mg lumefantrine A 3-day treatment schedule with a total of 6 oral doses is recommended for both adult and pediatric patients based on weight. The patient should receive the initial dose, followed by the second dose 8 hours later, then 1 dose po bid for the following 2 days. 5 - <15 kg: 1 tablet per dose 15 - <25 kg: 2 tablets per dose 25 - <35 kg: 3 tablets per dose ≥35 kg: 4 tablets per dose	
		C. Quinine sulfate plus one of the following: Doxycycline, Tetracycline, or Clindamycin Quinine sulfate: 542 mg base (=650 mg salt) ⁴ po tid x 3 or 7 days ⁵ Doxycycline: 100 mg po bid x 7 days Tetracycline: 250 mg po qid x 7 days Clindamycin: 20 mg base/kg/day po divided tid x 7 days	C. Quinine sulfate ⁴ , Tetracycline ⁶ or Clindamycin Quinine sulfate: 8.3 mg base/kg (=10 mg salt/kg) po tid x 3 or 7 days ⁵ Doxycycline: 2.2 mg/kg po every 12 hours x 7 days Tetracycline: 25 mg/kg/day po divided qid x 7 days Clindamycin: 20 mg base/kg/day po divided tid x 7 days
		D. Mefloquine (Lariam TM and generics) ⁷ 684 mg base (=750 mg salt) po as initial dose, followed by 456 mg base (=500 mg salt) po given 6-12 hours after initial dose Total dose= 1,250 mg salt	D. Mefloquine (Lariam TM and generics) ⁷ 13.7 mg base/kg (=15 mg salt/kg) po as initial dose, followed by 9.1 mg base/kg (=10 mg salt/kg) po given 6-12 hours after initial dose. Total dose= 25 mg salt/kg
Uncomplicated malaria/ <i>P. falciparum</i> or Species not identified	Chloroquine-sensitive (Central America west of Panama Canal; Haiti; the Dominican Republic; and most of the Middle East)	Chloroquine phosphate (Aralen TM and generics) ⁸ 600 mg base (=1,000 mg salt) po immediately, followed by 300 mg base (=500 mg salt) po at 6, 24, and 48 hours Total dose: 1,500 mg base (=2,500 mg salt) OR Hydroxychloroquine (Plaquenil TM and generics) 620 mg base (=800 mg salt) po immediately, followed by 310 mg base (=400 mg salt) po at 6, 24, and 48 hours Total dose: 1,550 mg base (=2,000 mg salt)	Chloroquine phosphate (Aralen TM and generics) ⁸ 10 mg base/kg po immediately, followed by 5 mg base/kg po at 6, 24, and 48 hours Total dose: 25 mg base/kg OR Hydroxychloroquine (Plaquenil TM and generics) 10 mg base/kg po immediately, followed by 5 mg base/kg po at 6, 24, and 48 hours Total dose: 25 mg base/kg
Uncomplicated malaria/ <i>P. malariae</i> or <i>P. knowlesi</i>	All regions	Chloroquine phosphate: ⁸ Treatment as above OR Hydroxychloroquine: Treatment as above	Chloroquine phosphate: ⁸ Treatment as above OR Hydroxychloroquine: Treatment as above
Uncomplicated malaria/ <i>P. vivax</i> or <i>P. ovale</i>	All regions Note: for suspected chloroquine-resistant <i>P. vivax</i> , see row below	Chloroquine phosphate ⁸ plus Primaquine phosphate ⁹ Chloroquine phosphate: Treatment as above Primaquine phosphate: 30 mg base po qd x 14 days OR Hydroxychloroquine plus Primaquine phosphate ⁹ Hydroxychloroquine: Treatment as above Primaquine phosphate: 30 mg base po qd x 14 days	Chloroquine phosphate ⁸ plus Primaquine phosphate ⁹ Chloroquine phosphate: Treatment as above Primaquine: 0.5mg base/kg po qd x 14 days OR Hydroxychloroquine plus Primaquine phosphate ⁹ Hydroxychloroquine: Treatment as above Primaquine phosphate: 0.5mg base/kg po qd x 14 days
Uncomplicated malaria/ <i>P. vivax</i>	Chloroquine-resistant ¹⁰ (Papua New Guinea and Indonesia)	A. Quinine sulfate plus either Doxycycline or Tetracycline plus Primaquine phosphate ⁹ Quinine sulfate: Treatment as above Doxycycline or Tetracycline: Treatment as above Primaquine phosphate: Treatment as above	A. Quinine sulfate plus either Doxycycline ⁶ or Tetracycline ⁶ plus Primaquine phosphate ⁹ Quinine sulfate: Treatment as above Doxycycline or Tetracycline: Treatment as above Primaquine phosphate: Treatment as above
		B. Atovaquone-proguanil plus Primaquine phosphate ⁹ Atovaquone-proguanil: Treatment as above Primaquine phosphate: Treatment as above	B. Atovaquone-proguanil plus Primaquine phosphate ⁹ Atovaquone-proguanil: Treatment as above Primaquine phosphate: Treatment as above
		C. Mefloquine plus Primaquine phosphate ⁹ Mefloquine: Treatment as above Primaquine phosphate: Treatment as above	C. Mefloquine plus Primaquine phosphate ⁹ Mefloquine: Treatment as above Primaquine phosphate: Treatment as above
Uncomplicated malaria: alternatives for pregnant women ^{11,12,13}	Chloroquine-sensitive (see uncomplicated malaria sections above for chloroquine-sensitive species by region)	Chloroquine phosphate: Treatment as above OR Hydroxychloroquine: Treatment as above	Not applicable
	Chloroquine-resistant (see sections above for regions with chloroquine resistant <i>P. falciparum</i> and <i>P. vivax</i>)	Quinine sulfate plus Clindamycin Quinine sulfate: Treatment as above Clindamycin: Treatment as above OR Mefloquine: Treatment as above	Not applicable

¹⁸ CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Tratamiento de Malaria.2013. Fecha de acceso abril 2015. Disponible en <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>



Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de malaria por el Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Canada¹⁹.

Las recomendaciones CATMET basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la malaria se resumen en la tabla 1, se desarrollaron con escalas de calificación asociados por la fuerza y la calidad de las pruebas.

Table 1: Evidence-based medicine recommendations for the diagnosis and treatment of malaria

Recommendation	EBM ¹ rating
1. Parenteral artesunate is recommended as first-line treatment for severe <i>P. falciparum</i> malaria, with parenteral quinine as an alternative ³ .	A I
2. To prevent relapses of <i>P. vivax</i> and <i>P. ovale</i> malaria, primaquine phosphate (30 mg base daily for 2 weeks) should follow chloroquine treatment ⁶ .	B I
3. The treatments of choice for uncomplicated <i>P. falciparum</i> malaria are as follows: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oral chloroquine (ONLY if from chloroquine-sensitive areas); ▪ Oral atovaquone-proguanil ⁷; ▪ Oral quinine combined with oral doxycycline or clindamycin; ▪ Combination therapy with an artemisinin derivative (not yet available in Canada) ⁷. 	B III
4. Exchange transfusion may have benefits for treating hyperparasitemic cases of <i>P. falciparum</i> ⁸ .	C III
5. Individuals in chloroquine-sensitive regions should self-treat with chloroquine and then resume or start chloroquine prophylaxis ^{9 10 11} .	C III
6. In chloroquine- and/or chloroquine- and mefloquine-resistant <i>P. falciparum</i> regions, self-treatment should consist of a drug different to that used for prophylaxis, chosen from one of the following: <ol style="list-style-type: none"> a. atovaquone-proguanil (Malarone®) or b. oral quinine and doxycycline or c. artemether-lumefantrine (Coartem®), ideally purchased from a country with high standards of quality control (e.g. in Europe or the United States) so as to minimize the likelihood of using counterfeit products ^{10 11 12 13}. 	C III
7. The use of steroids to treat severe or cerebral malaria has been associated with worse outcomes and should be avoided ¹⁴ .	EI
8. A number of antimalarials are contraindicated in the treatment of malaria (self-treatment or otherwise): <ul style="list-style-type: none"> ▪ mefloquine ¹⁵ ▪ pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) ¹⁶ ▪ mefloquine-Fansidar ¹⁷ ▪ halofantrine ⁷ ▪ chloroquine-Fansidar ¹⁸ 	E II

¹⁹ Boggild A, Brophy J et al. Summary of recommendations for the diagnosis and treatment of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Canadá. Communicable Disease Report CDR. ISSSN 1481-8531. Volumen 40-7 abril3, 2014. Fecha de acceso abril 2015.



Guía de Atención Clínica de Malaria en Colombia²⁰:

El tratamiento antipalúdico debe iniciarse tan pronto como se obtenga la conformación parasitológica con el examen de gota gruesa o mediante pruebas inmunocromatográficas. Considerando las características epidemiológicas en Colombia y las características del sistema de salud, los objetivos de la política de tratamiento de esta enfermedad, son la curación clínica, la curación radical y el control de la transmisión.

Cuadro 2. Esquema de primera línea para el tratamiento de la malaria no complicada por *P.falciparum* en Colombia.

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración adultos	Dosis y vía de administración niños
Artemether + lumefantrine* Tabletas de 20 mg de artemether y 120 mg de Lumefantrine	Seis dosis en total, distribuidas en dos tomas al día por tres días. Dosis preempacada en <i>blisters</i> según peso y edad (Cuadro 2*) que corresponden a 1,7 mg/kg de arteméter y 12 mg/kg de lumefantrina, por dosis	Seis dosis en total, distribuidas en dos tomas al día por tres días. Dosis preempacada en <i>blisters</i> según peso y edad (cuadro 2a), que corresponden a 1,7 mg/kg de arteméter y 12 mg/kg de lumefantrina, por dosis

²⁰ Asociación colombiana de Infectología. Guías de Práctica. Clínica. Guías de atención clínica de malaria. Infectio. 2011; 15(4): 302-323. Fecha de acceso abril 2015.



Cuadro 3. Esquema de segunda línea para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en Colombia

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración Adultos	Dosis y vía de administración Niños
Sulfato de quinina Cápsulas de 300 mg	10 mg/ kg/ dosis cada 8 horas por 7 días.	10 mg/ kg/ dosis cada 8 horas por 7 días
Clindamicina tabletas de 300 mg ó Doxiciclina*	20 mg/kg/día repartidos en 2 dosis durante 7 días. ó 100 mg/ día por 7 días	20 mg/ kg/ día repartidos en 4 dosis durante 7 días. Mayores de 8 años: 100 mg/día por 7 días
Primaquina** Tabletas de 5 y 15 mg	45 mg en dosis única.	Dosis única: 0,75 mg/kg. en niños mayores de 2 años

* No administrar en niños menores de 8 años ni embarazadas.

** No se administra en menores de 2 años ni durante el embarazo.

Guía práctica para el tratamiento de Malaria en Brasil²¹.

El tratamiento del parásito de la malaria busca alcanzar en puntos clave de su ciclo de vida, que puede ser didácticamente resumirse como sigue:

- a) Interrupción de la esquizogonia sangre, responsable la patogenia y las manifestaciones clínicas de la infección;
- b) La destrucción de las formas latentes del parásito en el ciclo de tejido (Hipnozoitos) especies *P. vivax* y *P. ovale*, evitando recaídas posteriores;
- c) Interrupción de la transmisión del parásito, el uso de medicamentos que previenen el desarrollo de formas sexuales de parásitos (gametocitos).

Para alcanzar estos objetivos, se utilizan varios medicamentos, cada uno de ellos actuando de una manera específica, tratando de detener el desarrollo del parásito en el huésped.

Entre los esquema recomendados para malaria no complicada se encuentra:

²¹ Ministerio da Saúde. Guía práctico de tratamento da malária no Brasil. Brasília-DF 2010. Fecha de acceso abril 2015. Disponible en http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf

**Tabela 6 – Tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* com a combinação fixa de artesunato+mefloquina em 3 dias e primaquina em dose única**

Idade/ Peso	Número de comprimidos por dia						
	1º dia		Primaquina comp 15mg	2º dia		3º dia	
	Infantil	Adulto		Infantil	Adulto	Infantil	Adulto
6-11 meses 5-8 kg	1		1/2	1		1	
1-5 anos 9-17 kg	2		1	2		2	
6-11 anos 18-29 kg		1	1 e 1/2		1		1
≥ 12 anos ≥ 30 kg		2	3		2		2

- Comprimido infantil: 25 mg de artesunato e 50 mg de mefloquina; adulto: 100 mg de artesunato e 200 mg de mefloquina; Primaquina: comprimidos de 15 mg.
- Cada tratamento vem em uma cartela individual, em quatro tipos de embalagem, de acordo com o peso ou idade das pessoas.
- Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.
- Para crianças pequenas, esmagar o comprimido para facilitar a administração, podendo ingerir o comprimido com água ou leite.
- Recomenda-se administrar o comprimido junto com alimentos.
- Não administrar a gestantes durante o primeiro trimestre de gravidez, nem crianças menores de 6 meses (nesses casos, usar a Tabela 9).
- A dose de primaquina não é necessária quando o paciente não reside, ou permanece, em área de transmissão.

4. Recomendaciones del tratamiento de malaria de acuerdo a sumarios:

Bestpractice²². Malaria:

Patient group	Treatment line	Treatment <small>show all</small>
<p>P falciparum: uncomplicated disease, able to take orally</p> <ul style="list-style-type: none"> infection originating in chloroquine-sensitive region: non-pregnant or pregnant 	1st	<p>✓ chloroquine or hydroxychloroquine</p> <p>→ Although chloroquine resistance is widespread in most regions of the world, there have been no reports of clinically significant chloroquine resistance in infections acquired in parts of Central America (west of Panama Canal), Haiti, Dominican Republic, and most of the Middle East, although information is scanty. Infections acquired in these regions may be assumed to be chloroquine-sensitive and treated with chloroquine (preferred) or hydroxychloroquine.</p> <p>→ This approach is not endorsed in the UK, where chloroquine is not recommended for the treatment of <i>P falciparum</i>.</p> <p>Primary options</p> <p>chloroquine phosphate: children: 10 mg base/kg orally as a single dose initially, followed by 5 mg base/kg at 6, 24, and 48 hours, total dose 25 mg base/kg; adults: 600 mg base orally as a single dose initially, followed by 300 mg base at 6, 24, and 48 hours</p> <p>Secondary options</p> <p>hydroxychloroquine: children: 10 mg base/kg orally as a single dose initially, followed by 5 mg base/kg at 6, 24, and 48 hours, total dose 25 mg base/kg; adults: 620 mg base orally as a single dose, followed by 310 mg base at 6, 24, and 48 hours</p>

²² BestPractice. Fecha de acceso abril 2015. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/161/treatment/details.html>



- infection originating in chloroquine-resistant region: non-pregnant

1st

oral antimalarial regimen

- Chloroquine resistance is widespread in most regions of the world (except Central America west of Panama Canal, Haiti, Dominican Republic, and most of the Middle East).
- Artemisinin combination therapies (e.g., artemether/lumefantrine) are widely recommended as first-line therapy. [37] There is evidence to suggest that they are safe and effective for uncomplicated malaria in endemic areas and in non-immune travellers. [46] [47] However, in many countries they are not licensed or available.
- All regimens are recommended equally except mefloquine, which, due to increased rates of adverse effects, should be used only if the other options are not available. In 2013, the US Food and Drug Administration strengthened its warnings about mefloquine owing to concerns about longer-lasting or permanent neuropsychiatric complications. [56] In addition, due to drug resistance, mefloquine is not recommended for infections acquired in southeast Asia.
- Doxycycline or tetracycline are preferred to clindamycin, due to the availability of more data. However, use of doxycycline or tetracycline should be avoided in children under 8 years of age.
- For infections acquired in southeast Asia, quinine treatment should continue for 7 days. For infections acquired elsewhere, quinine treatment should continue for 3 days.

Primary options

artemether/lumefantrine: children and adults: (20/120 mg tablet) 1 dose initially followed by another dose at 8 hours then 1 dose twice daily for 2 days, total 6 doses; children 5-15 kg: 1 tablet per dose; children 15-24 kg: 2 tablets per dose; children 25-34 kg: 3 tablets per dose; children ≥35 kg and adults: 4 tablets per dose

OR

atovaquone/proguanil: children 5-8 kg: (62.5/25 mg tablet) 2 tablets orally once daily for 3 days; children 9-10 kg: (62.5/25 mg tablet) 3 tablets orally once daily for 3 days; children 11-20 kg: (250/100 mg tablet) 1 tablet orally once daily for 3 days; children 21-30 kg: (250/100 mg tablet) 2 tablets orally once daily for 3 days; children 31-40 kg: (250/100 mg tablet) 3 tablets orally once daily for 3 days; children >40 kg and adults: (250/100 mg tablet) 4 tablets orally once daily for 3 days

OR

dihydroartemisinin: children and adults: consult specialist for guidance on dose
and
piperazine: children and adults: consult specialist for guidance on dose

OR

quinine sulphate: children: 8.3 mg base/kg orally every 8 hours for 3 or 7 days depending on location; adults: 542 mg base orally every 8 hours for 3 or 7 days depending on location

-- AND --

doxycycline: children ≥8 years of age: 2.2 mg/kg orally twice daily for 7 days; adults: 100 mg orally twice daily for 7 days

or

tetracycline: children ≥8 years of age: 25 mg/kg/day orally given in 4 divided doses for 7 days; adults: 250 mg orally four times daily for 7 days

or

clindamycin: children and adults: 20 mg base/kg/day orally given in 3 divided doses for 7 days

Secondary options

mefloquine: children: 13.7 mg base/kg orally initially, followed by 9.1 mg base/kg 6-12 hours after initial dose; adults: 684 mg base orally initially, followed by 456 mg base 6-12 hours after initial dose



IV. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Ashley EA, et al²³.- es un estudio abierto controlado aleatorizado, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la mefloquina más artesunato dada ya sea como una combinación fija o tabletas sueltas para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones. **Métodos:** se aleatorizaron 500 adultos y niños, pacientes, que pesen más de 5 kg, con edades de 6 meses a 65 años, con falciparum sintomática o mixta (+ falciparum vivax) fueron reclutados de seis clínicas a lo largo de la frontera entre Tailandia y Myanmar, un área de inestabilidad, bajo y estacional transmisión de la malaria (Luxemburger et al., 1996). Tres clínicas estaban en Mae La, un campamento para 40 000 personas desplazadas, principalmente de la etnia Karen, y tres clínicas estaban en aldeas de Tailandia, donde los trabajadores migrantes de Myanmar vienen para recibir tratamiento médico. Los criterios de exclusión fueron el embarazo o la lactancia, $\geq 4\%$ de células rojas de la sangre parasitados, signos o síntomas de la malaria severa, en tratamiento con mefloquina en los últimos 60 días o otras contraindicaciones para el tratamiento mefloquina, los pacientes aleatorizados recibieron la combinación a dosis fija o los comprimidos por separado. El seguimiento se realizó semanalmente durante 63 días.

El primer tratamiento	Niños: 25mg artesunato + mefloquina clorhidrato comprimidos pediátricos 55 mg	Pacientes de 5-8 kg recibieron una tableta pediátrica por día Pacientes de 9-17 kg recibieron dos tabletas pediátricas	El tratamiento se administra una vez al día durante 3 días.
	Adultos: 100mg de artesunato + mefloquina clorhidrato 220mg comprimidos	Pacientes de 18-29 kg recibió una tableta de adultos Pacientes de 30 kg o más recibió dos tabletas para adultos	
El segundo régimen de tratamiento	Artesunato solo	Todos los pacientes recibieron aproximadamente 4 mg / kg / día de artesunato por 3 días	
	Mefloquina sola	Todos recibieron 25 mg / kg dividida como mefloquina 15 y 10 mg / kg / día en el segundo y tercero días de tratamiento, respectivamente	

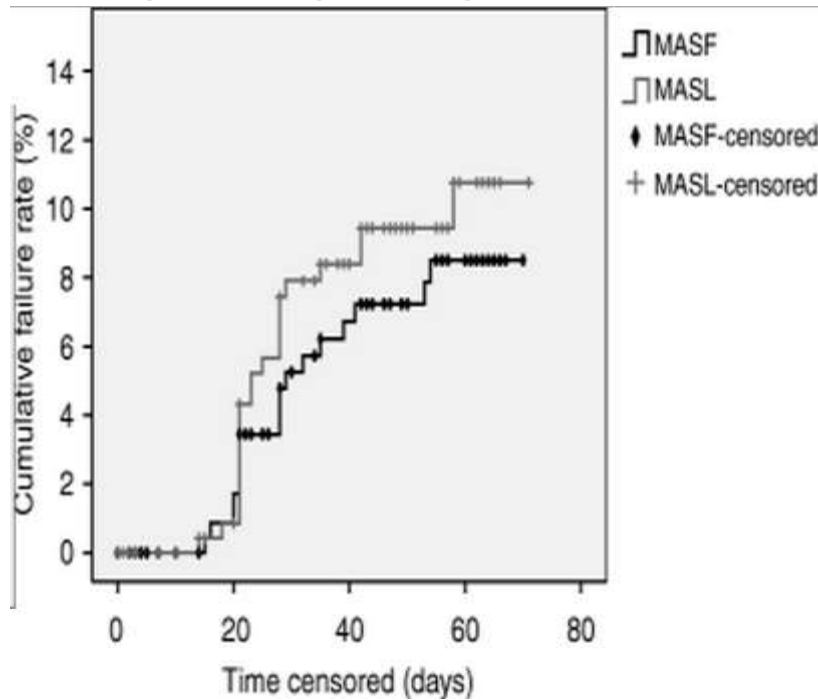
Resultados: La tasa de curación en el día 63, ajustada por PCR, fue de 91.9% [95%IC 88.2–95.6] en el grupo con combinación fija y de 89.2% [85.0–93.4] en el grupo con dos comprimidos (P = 0.3). Se observó una menor incidencia en vómitos tempranos en el grupo que recibió la combinación fija.

Las variables de eficacia

Había 114 reanudaciones de malaria falciparum. De ellos 69 fueron clasificados como nuevas infecciones, 34 en el grupo MASF y 35 en el grupo MASL con un tiempo medio de aparición de 51 (14-70) y 38 (21-63) días, respectivamente (P = 0,3). Hubo 33 infecciones recrudescentes, 13 en el grupo MASF y 20 en el grupo MASL con un tiempo medio de aparición de 28 (15-54) y 24 (14-58) días respectivamente. 12 resultados de la PCR fueron indeterminados pero fue posible reasignar 11 de éstos, ya sea como nuevos (n=3) o infecciones recrudescentes (n=8).

²³ Ashley EA, et al. An open label randomized comparison of mefloquine–artesunate as separate tablets vs. a new co-formulated combination for the treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria in Thailand. Trop Med Int Health. 2006 Nov;11(11):1653-60.

La supervivencia parcela Kaplan-Meier



Los autores concluyen que la nueva combinación a dosis fija de mefloquina más artesunato fue eficaz, bien tolerada y conveniente a la hora de administrarla.

El estudio de **Jullien et al**²⁴ investigó la eficacia, tolerabilidad y la farmacocinética de la combinación a dosis fija (FDC) de artesunato/mefloquina (AS / MQ) en pacientes indios adultos con aguda no complicada por *P. falciparum* en zonas altamente endémicas. Método.- Un ensayo abierto, de un solo brazo, multicéntrico realizado entre diciembre de 2007 y noviembre de 2008, en pacientes mayores de 18 años de edad, con malaria por *P. falciparum* y con parasitemia asexual de entre 1.000 y 100 000 parásitos/ul de sangre más fiebre $\geq 37.5^{\circ} C$. se excluyeron pacientes con signos de malaria grave, enfermedad febril u otra que no sea malaria, con una historia de tratamiento contra la malaria en los 15 días anteriores, antecedentes de anemia, hepática o renal, enfermedades cardiovasculares, respiratorio, gastrointestinal, neurológica, malignidad. Asi como pacientes embarazadas o lactantes. Fueron incluidos 77 pacientes (74 hombres, tres mujeres) con las siguientes características demográficas y biológicas (Tabla 1)

²⁴ Jullien V, et al. Population pharmacokinetics of mefloquine, administered as a fixed-dose combination of artesunate – mefloquine in indian patients for the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Malaria Journal 2014, 13:187 .
<http://www.malariajournal.com/content/13/1/187>



Table 1 Characteristics of the study population at the first drug intake

	Mean	Standard deviation	Range
Age (y)	28.1	9.0	18-45
Body weight (kg)	53.3	7.3	40-70
Parasite density (ϕunt/μL)	8356*	NR	1165-94693
Haemoglobin (mg/dL)	13.1	2.15	7.1-16.8
ASAT (IU)	34.4	14.1	18-77
ALAT (IU)	26.2	17.1	1-85
Serum creatinine	0.96	0.18	0.6-1.7

*Median; NR: not relevant.
ASAT aspartate aminotransferase; ALAT alanine aminotransferase.
(n = 77: 74 male/3 female).

A los sujetos se les administró por vía oral dos tabletas de AS/MQ FDC, que contiene 100 mg de AS y MQ 200 mg de base por tableta, una vez al día y por tres días consecutivos.

Las muestras de sangre para el análisis de concentraciones de MQ en plasma se recogieron antes de la dosificación en D0, D3 (72 horas después primera dosis), D7, y en otra ocasión al azar en un tiempo seleccionado en el día 28, 35 o 42.

Los parámetros estimados fueron:

Table 2 Parameter estimates

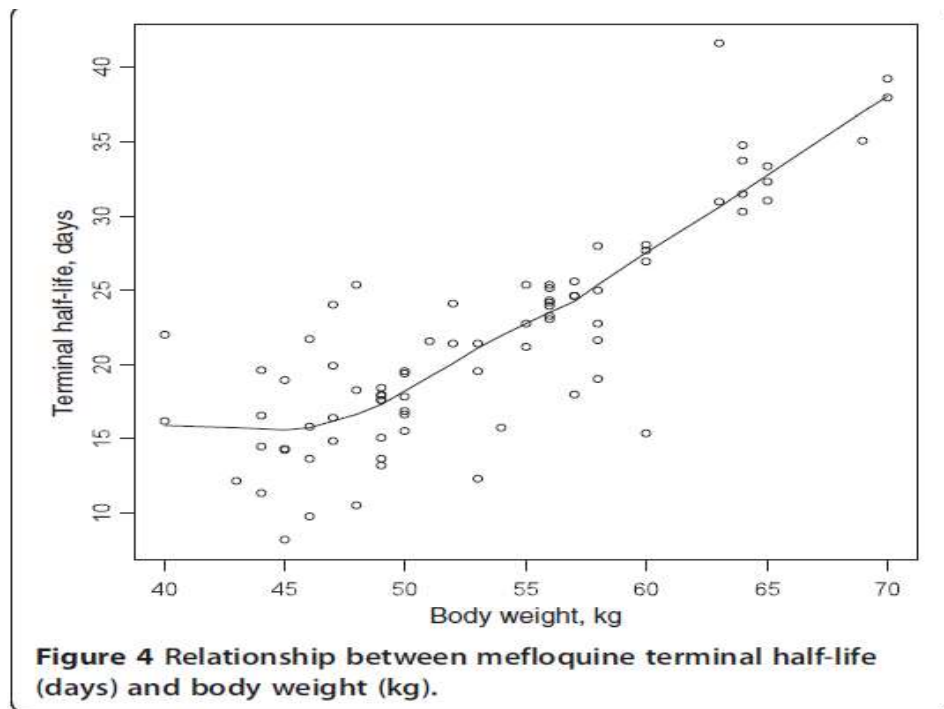
Parameter	Base model		Final model	
	Estimate	SD	Estimate	SD
Ka (h ⁻¹)	0.166	0.0266	0.163	0.0263
CL/F (L/h)	1.15	0.0496	1.13	0.0501
Vc/F (L)	279	14.7	271	14.1
Θ _{BW,Vc}	/	/	0.87	0.288
Q/F (L/h)	1.33	0.124	1.43	0.152
Vp/F (L)	341	39	344	40.6
Θ _{BW,Vp}	/	/	2.41	1.08
ω ² _{Ka}	0.675	0.250	0.562	0.232
ω ² _{CL/F}	0.0939	0.0224	0.0894	0.0218
ω ² _{Vc/F}	0.0603	0.0209	0.0453	0.0163
ω ² _{Vp/F}	0.401	0.166	0.295	0.128
σ ²	0.0689	0.0150	0.0692	0.015

SD standard deviation of the estimate (obtained from the covariance step); Ka: absorption rate constant; CL/F: apparent oral clearance; Vc/F: apparent central distribution volume; Θ_{BW,Vc}: influential factor of BW on Vc/F; Q/F: apparent distribution clearance; Vp/F: apparent distribution volume; Θ_{BW,Vp}: influential factor of BW on Vp/F; ω²_{CL/F}: inter-individual variability of CL/F; ω²_{Vc/F}: inter-individual variability of Vc/F; ω²_{Vp/F}: inter-individual variability of Vp/F; ω²_{Ka}: inter-individual variability of Ka; σ²: proportional residual error.

El peso corporal (BW) es la única covariable significativa que explica la variabilidad interindividual de los volúmenes de distribución central y periférico. (Vp/F y Vc/F). Todas las otras variables, incluyendo el día de dosificación que no influye significativamente en la variabilidad de la interindividual de los parámetros farmacocinéticos. **Resultados:** El análisis farmacocinético se realizó utilizando un enfoque poblacional. La farmacocinética de la mefloquina obedece a un modelo de dos compartimientos con absorción de primer orden y eliminación. La media de las estimaciones de parámetros (% interindividual variabilidad) fueron los siguientes: 0:16 h⁻¹ (75%) para la constante de velocidad de absorción, 1,13 L / h (30%) para el

aclareamiento plasmático aparente, 271 L (21%) para el volumen aparente de distribución central, 344 L (54%) para la distribución de volumen aparente periférica, y 1:43 L / h para el aclaramiento aparente de distribución. Estos valores fueron consistentes con los resultados farmacocinéticos en pacientes tailandeses. el peso del cuerpo explica la variabilidad interindividual de los volúmenes de distribución central y periférico. La tasa de eficacia del tratamiento ajustado por PCR es 100%.

Los autores concluyen que la falta de covariable significativa para explicar la variabilidad interindividual del aclaramiento de mefloquina, Combinado con la excelente eficacia de la combinación a dosis fija de AS/MQ, señalan una relación significativa entre BW y los volúmenes de distribución centrales y periféricos, con un aumento proporcional en la vida media de eliminación de MQ con aumento del peso corporal (BW), observado (Figura 4). La presencia prolongada de MQ en sujetos con mayor BW puede tener algún impacto en la prevención de la reinfección, ya que se necesitará más tiempo para que los niveles de MQ lleguen a caer por debajo de los niveles de concentración eficaces. Sin embargo indican que sus resultados difieren de otros estudios, (Ashley et al. quien informó el aumento de BW asociado con una reducción en la eliminación de MQ), esto podría deberse a la diferencia de poblaciones estudiadas.



El estudio de **Leang R et al**²⁵ revisa la eficacia terapéutica de la combinación a dosis fija (FDC) de Artesunato + mefloquina (ASMQ), de septiembre 2010 a enero 2011 en provincia de Kampong Speu, camboya, en 50 pacientes la mayoría de ellos adultos de edad promedio de 22 años; 38 de los cuales eran hombres. **Método:** El flujo de pacientes en el estudio se caracterizó por las pérdidas durante el seguimiento y cinco pacientes con parasitemia recurrentes. se administrado bajo supervisión en la clínica, Cada comprimido de dosis alta contenía 100 mg de artesunato y 220 mg de Mefloquina clorhidrato (200 mg base) y cada tableta de dosis más baja 25 y 55 mg, respectivamente. Las dosis administrada fue: (i) adultos (≥ 13 años) - dos tabletas de

²⁵ Leang et al. [Therapeutic efficacy of fixed dose artesunate-mefloquine for the treatment of acute, uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Kampong Speu, Cambodia](http://www.malariajournal.com/content/12/1/343). Malaria Journal 2013, 12:343 URL Disponible en <http://www.malariajournal.com/content/12/1/343>



alta dosis al día durante tres días; (ii) niños mayores (7 a 12 años), un comprimido de alta dosis al día durante tres días; y (iii) los niños más pequeños (1 a 6 años), dos tabletas de dosis baja por día durante tres días. Se administró otros medicamentos solo si eran clínicamente indicados en: (fiebre, náuseas y los vómitos, drogas con actividad contra la malaria, por ejemplo, ciertos antibióticos) La diferencia media de la dosis de MQ entre FDC y dosis no fijas NF de ASMQ fue de 1,9 mg / kg ($p < 0,0001$). **Resultados** para la variable principal de eficacia de FDC vs NF ASMQ, no presento casos de fracaso precoz del tratamiento (ETF). Al día 3, 5 de 45 [11,1 (3,7 a 24,05)]% de los pacientes mantenían parasitemia positiva; uno de los cuales más tarde fracasó el tratamiento en el día 21. Hubo 5/45 (11,1%) fracasos del tratamiento tardío en el día 21, 28 y 35;. Las dosis totales medias de AS y MQ en las infecciones recrudescientes eran esencialmente las mismas que los pacientes curados: 12 vs 11,9 y 23,7 vs 24mg/kg, respectivamente. No se detectaron gametocitos en los días 0 a 21 y 35 y 42; Solo 4/44 (9,1%) pacientes tuvieron gametocitos en el día 28. el día 0 el IC_{50s} de MQ vario desde 11,5 hasta 238,9 (mediana 58,6) nM. **Seguridad:** ASMQ fue bien tolerado, no hubo pacientes con vómito inducido por fármacos que necesitaba tratamiento de rescate. Durante los tres primeros días, siete pacientes informaron eventos adversos, (5 de los cuales habían recibido >24 mg/kg de Mefloquina, 2 (4,4%) pacientes se quejaron de mareos, 5 (11,1%) se quejó de náuseas, y 5 (11,1%) se quejó de palpitations. De ellos tres se quejaron de náuseas y palpitations), que no requieren tratamiento. El recuento de parásitos basales no fueron significativamente diferentes ($p = 0,37$): 39 815 ($n = 18$) frente a 20.103/ μ L ($n=19$).

Los autores concluyen que la eficacia terapéutica es razonable y cubre una posible reducción de la sensibilidad de la artemisinina y un alto IC_{50s} de MQ.

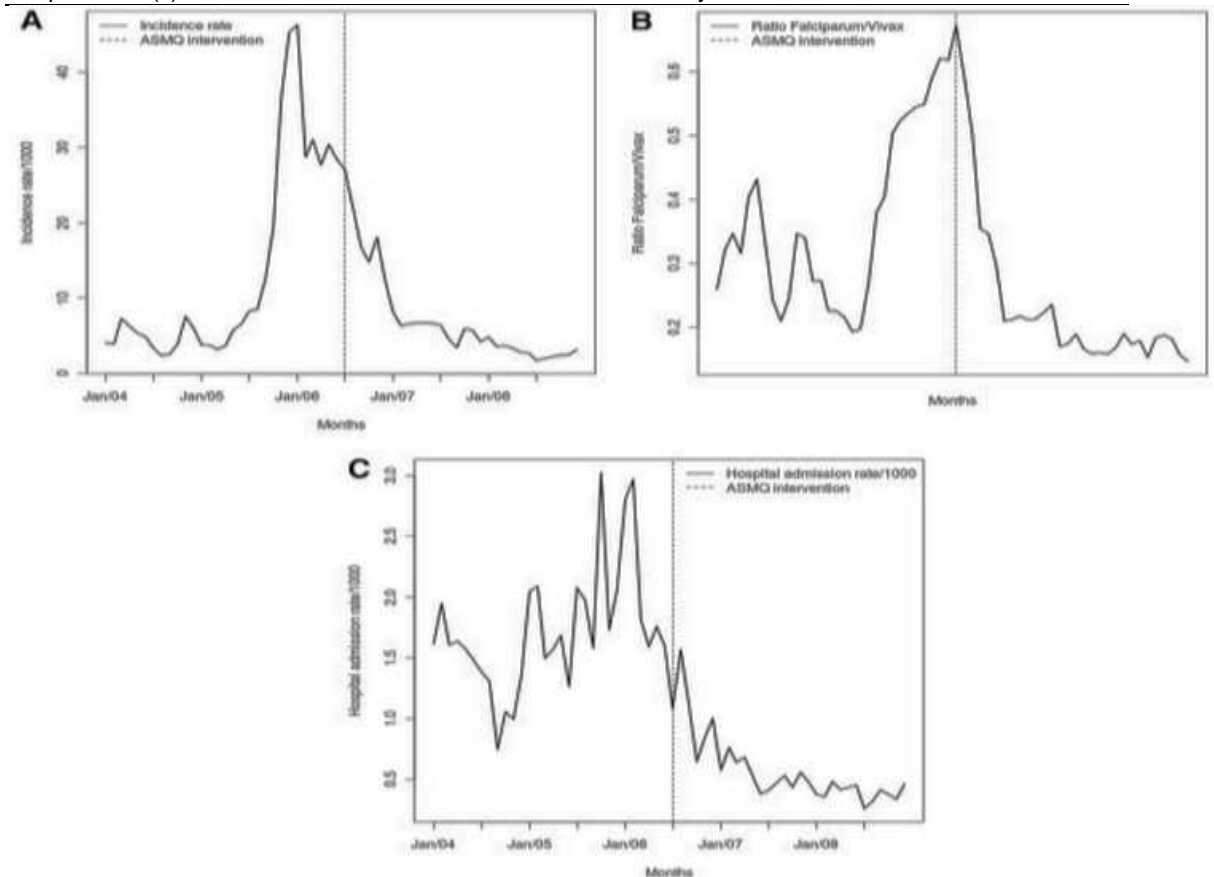
Santelli AC, et al²⁶ es un ensayo etiqueta abierta, que estudió la eficacia de una combinación de dosis fija de artesunato y mefloquina (ASMQ) para reducir la transmisión de la malaria en las comunidades aisladas del valle Juruá en los municipios de la región amazonas, Brasil. El estudio incluyó datos recogidos de forma rutinaria a través del sistema nacional de vigilancia, SIVEP-malaria, entre julio de 2004 y diciembre de 2008. Se inició la intervención ASMQ en julio de 2006, con la finalización en diciembre de 2008. La población dentro de estos municipios se comparó antes y después intervención ASMQ. Se registró la incidencia de malaria y hospitalizaciones dos años antes, durante y después de la intervención ASMQ de dosis fija, 23.845 pacientes recibieron ASMQ. **Métodos:** los participantes fueron tratados con FDC ASMQ, según la edad, el uso de una dosis baja (LD) Pastillas de 25 + 50 mg (25 mg de artesunato y 50 mg de base mefloquina, como 55 mg clorhidrato de mefloquina) o una dosis alta (HD) de la tableta: 100 + 200 mg (100 mg de artesunato y 200 mg de la base de mefloquina, como 220 mg de clorhidrato de mefloquina).

La dosificación fue de una vez al día durante 3 días, y estratificada por edad: (i) 6-11 meses de edad: 1 tableta ASMQ LD, (ii) 1-6 años de edad: 2 tabletas ASMQ LD, (iii) 7-13 años de edad: 1 comprimido de dosis alta, y iv) de 14 años de edad y mayores: 2 tabletas de dosis alta. La mayor parte del tiempo, se observó el tratamiento directamente, pero para los pacientes que viven en zonas remotas, sólo la primera dosis se observó directamente y el resto se administró en el hogar. Al inicio del estudio, los diagnósticos se realizaron mediante la prueba rápida o gotas gruesas, y los pacientes fueron inscritos en la base de un resultado positivo. Durante el período de estudio, se realizaron pruebas rápidas en áreas remotas, pero los resultados se

²⁶ Santelli AC, et al. Effect of artesunate-mefloquine fixed-dose combination in malaria transmission in Amazon basin communities. Malar J. 2012 Aug 20;11:286. doi: 10.1186/1475-2875-11-286. URL Disponible:

recogieron para confirmar el resultado de gota gruesa. se analizaron tres variables de resultado: las tasas de incidencia mensual de *P. falciparum* malaria, la relación entre incidencias mensuales de malaria por *P. falciparum* y *P. vivax* y las tasas mensuales de admisión al hospital debido a malaria. **Resultados:** La intervención ASMQ tuvo un impacto muy significativo en el nivel medio de cada serie temporal, ajustada para la tendencia y la estación, de 0,34 (IC del 95% ,20-,58) para las tasas de incidencia de malaria falciparum P., CI 0.67 (95% 0,50 a 0,89) y para la infección de *P. falciparum*/*P. vivax*, y 0,53 (IC del 95%: 0,41 hasta 0,69) para las tasas de ingreso hospitalario.

Tasa de incidencia de *P. falciparum* malaria (a), *P. falciparum* / *P. vivax* relación (b), y los ingresos hospitalarios (c) debido a la malaria en el valle Juruá entre 2004 y 2008.



También hubo un cambio significativo en el patrón estacional (o mensual) de la serie de tiempo antes y después de la intervención, con la eliminación del pico estacional de la malaria en los meses de lluvia de los años posteriores a la introducción de ASMQ. No se informaron eventos adversos graves relacionados con el uso de dosis fija ASMQ.

Los autores concluyen sobre la base de los datos de eficacia y seguridad, que la dosis fija de ASMQ puede tener un impacto considerable en el tratamiento de malaria por *p falciparum* en América Latina. El impacto de esta intervención se vio rápidamente. El estudio fortaleció el sistema de gestión de salud local en el estado de Acre y demostró que si se extiende el diagnóstico precoz de la malaria y se brinda el tratamiento adecuado a las comunidades remotas es factible eludir la propagación de la resistencia a los medicamentos de *P.falciparum* y reducir significativamente la incidencia y la morbilidad de malaria por *P. falciparum*.



Toure OA, et al²⁷ realizaron un estudio con el objetivo de probar la hipótesis de que la formulación pediátrica a dosis fija de Artesunato-mefloquina (AS + MEF) es tan efectiva como la de Artemeter-lumefantrina (AL) para tratar la malaria aguda no complicada en niños. **Métodos:** Ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado, con niños con edades entre los 6 y 59 meses, aleatorizados para recibir dosis fijas (AS + MEF) 50 mg de artesunato y 125 mg de mefloquina o AL combinación fija, cada uno con 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina. Ambos regimenes de medicamentos se dieron durante 3 días y se realizó un seguimiento de 28 días. El resultado principal era la tasa de curación al día 28, definida como la proporción de pacientes con una tasa de curación corregida mediante PCR tras 28 días de seguimiento. **Resultados:** 156 pacientes con confirmación de malaria no complicada por *P. falciparum* fueron asignados aleatoriamente para recibir AS + MEF (n = 77) o AL (n = 79). Las tasas de curación corregidas mediante PCR a día 28 para las poblaciones según protocolo (per protocol, PP) eran del 99% para AS+MEF y 97% (P = 1) para AL. Para la población con intención de ser tratada ("intention to treat", ITT), las tasas de curación eran del 96% para AS + MEF y del 92% (P = 0.49) para AL. Ambos medicamentos fueron bien tolerados.

Los autores concluyen que AS + MEF dosis fija **es tan efectivo** como dosis fija de AL y ambas combinaciones fueron eficaces y seguras.

Valecha et al²⁸ es un estudio multicéntrico, de un solo brazo, abierto se llevó a cabo para evaluar la farmacocinética de eficacia, seguridad y de la población de una combinación de dosis fija (FDC) mefloquina artesunato (ASMQ) en pacientes infectados por *P. falciparum*, los adultos indios en Panjim, Goa, y Mangalore, Karnataka entre diciembre de 2007 y noviembre de 2008. **Métodos:** El estudio se llevó a cabo en pacientes adultos >18 años de edad con mono-infección por *P. falciparum* (parasitemia asexual de 1000-100,000) y ≥ 37.5 fiebre °C (99.5° F). A los sujetos se les administró por vía oral dos tabletas de FDC ASMQ, que contiene 100 mg de AS y 200 mg de MQ base (220 mg de clorhidrato de MQ), una vez al día durante tres días consecutivos. El tratamiento fue administrado bajo supervisión. Si el vómito se produjo a los 30 minutos, una dosis completa (dos comprimidos) se volvió a administrar; si se produjo entre 31 y 60 minutos, se volvió a administrar una tableta. Los pacientes permanecieron hospitalizados durante al menos tres días. Se les permitió otros medicamentos si estaban clínicamente indicados, por ejemplo paracetamol para la fiebre y un antiemético para náuseas y vómitos.

Los pacientes fueron monitorizados en los días 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 y 63. En el caso de informe de eventos adversos (EA) y no resueltos en D63, los pacientes eran seguidos por otros 30 días o hasta la resolución ó estabilización del evento.

Resultados: Un total de 77 pacientes (74 varones) fueron seleccionados y se enrolan: 42 en Goa y 35 en Mangalore con una edad media de 25 años (rango 18-55 años). Un paciente fracasado en el tratamiento de D53, una nueva infección PCR demostrado, siete desarrollado parasitemia recurrente vivax y 11 no tenían un punto final parasitológico. En el análisis por protocolo, la tasa de curación D63 fue 58/59 (98,3, IC 95% 90,9-99,9%), y 58/58, con la corrección de PCR. ASMQ fue bien tolerado y no se reportaron eventos adversos graves.

Los autores concluyen que el estudio mostró que el FDC ASMQ fue eficaz y bien tolerado para el tratamiento de malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*,

²⁷Tourel et al. Artesunate/mefloquine paediatric formulation vs. artemether/lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum in Anonkoua kouté, Côte d'Ivoire. Tropical Medicine & International Health Volume 16, Issue 3, pages 290–297, March 2011. URL. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2010.02701.x/full>

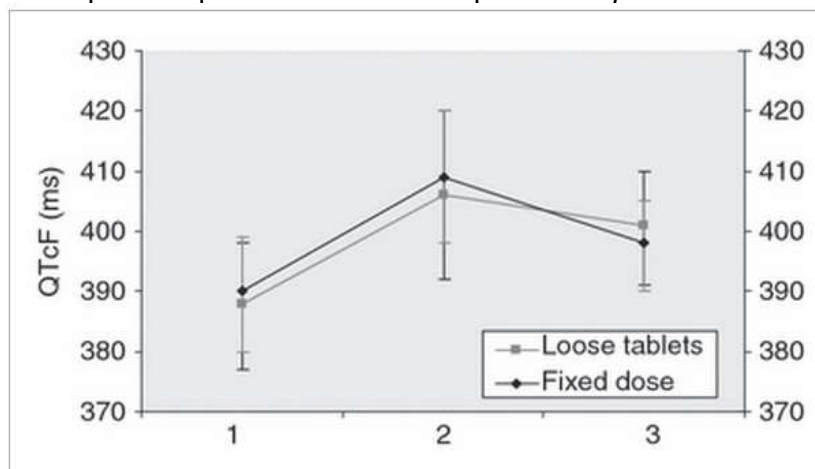
²⁸Valecha N. et al. Safety, efficacy and population pharmacokinetics of fixed-dose combination of artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in India. *J Vector Borne Dis*. 2013 Dec;50(4):258-64. URL Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499847>

resistentes a la cloroquina en áreas altamente endémicas, siendo una opción viable para la India.

Krudsood S et al²⁹ este estudio evalúa si la mefloquina produce cambios en el electrocardiograma (ECG) que podrían ser de riesgo para Torsades de Pointe, una taquiarritmia ventricular potencialmente maligna. **Métodos:** se midieron los intervalos QT Fridericia corregidos (QTcF) en ECG estándar de 12 derivaciones, en los días (D) 0, 3, 7, en adultos infectados con *Plasmodium falciparum* y tratados con artesunato oral (AS) y mefloquina (MQ) como una nueva combinación de dosis fija (n = 25) o en comprimidos sueltos (n = 25) durante tres días. Las dosis totales eran 12 mg/kg de AS y 24-25 mg/kg de MQ. Las concentraciones de MQ ([MQ]) se midieron mediante HPLC. **Resultados:** Todos los intervalos ECG fueron similares entre los diferentes brazos de medicamento y se combinaron para realizar el análisis. Los valores medio de QTcF eran 389 (D0), 407 (D3) y 399 (D7) ms (Ps<0.003 vs. D0); las tasas cardiacas correspondientes y [MQ]s eran 83, 67 y 73 pulsaciones/minuto (Ps≤0.0003 vs. D0) y 0, 3095 y 1721 ng/ml. Un paciente hombre (brazo suelto) tenía un D3 QTcF 504 ms (D0 406 ms, D7 433 ms). En el modelaje de QTcF y JTcF del D0 al D7, se observaron efectos significativos individuales para [MQ], temperatura y frecuencia cardiaca. El MQ AUC_{0-∞} no era un factor significativo.

Utilizando un enfoque de construcción del modelo manual descendente para seleccionar las variables, la tasa cardiaca era la única variable significativa (P = 0.001) a lo largo del tiempo en el modelo que mejor explicaba los cambios en los intervalos QTcF y JTcF.

La media de los intervalos (IC del 95%) QTcF del primera (1), segundo (2) y tercer ECG para las combinaciones a dosis fijas y tabletas sueltas de artesunato y mefloquina en pacientes infectados por *P. falciparum*.



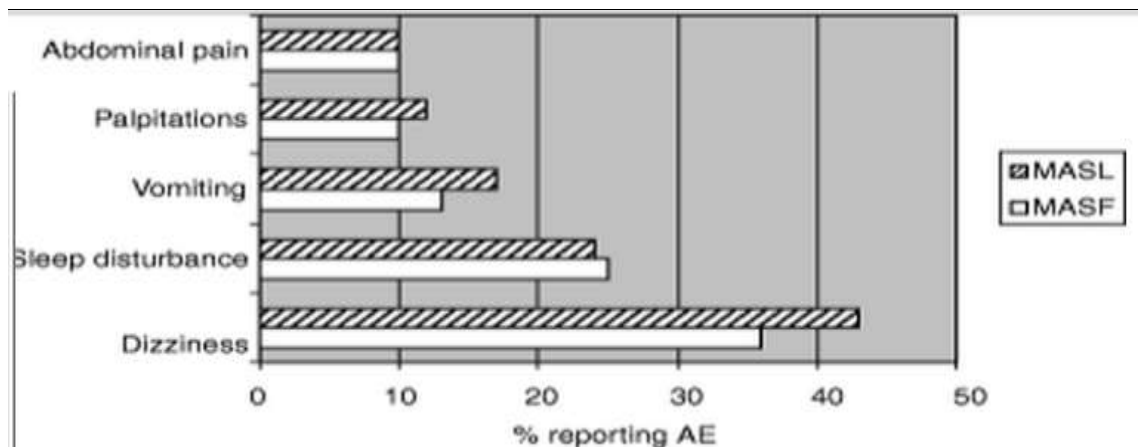
Los autores concluyen que en este pequeño grupo de pacientes, la frecuencia cardiaca disminuida por la resolución de la malaria es la mejor explicación del aumento observado en los intervalos QTcF.

²⁹ Krudsood S et al. Effect of artesunate and mefloquine in combination on the Fridericia corrected QT intervals in *Plasmodium falciparum* infected adults from Thailand. Tropical Medicine & International Health Volume 16, Issue 4, pages 458–465, April 2011

V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Ashley EA, et al³⁰.- Reportaron dos pacientes en el grupo de artesunato solo y la mefloquina sola (MASL) que vomitaron su primera dosis de Mefloquina, en repetidas ocasiones se les administro tratamiento de rescate, y se retiraron del estudio. Ocho pacientes en el grupo dosis fija de artesunato y mefloquina (MASF). MASF vomitaron en el primer día, pero la dosis se repitió con éxito. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de vómitos que ocurren dentro de la 1 h de recibir el tratamiento en el segundo día, con ocho pacientes (3%) en el grupo MASL vómitos y ninguno en el grupo tratado con la combinación fija (P = 0,004) .

Los eventos adversos no graves más comunes se muestran en la Figura y fueron similares entre ambos grupos. Estos fueron registrados de esos pacientes en los que el síntoma estuvo ausente en la admisión, pero desarrolló durante el seguimiento. Urticaria transitoria se informó en tres pacientes, dos en el grupo MASF en los días 7 y 13, respectivamente, y uno en el grupo MASL en el día 21.



Hubo 12 eventos adversos graves durante las 9 semanas de seguimiento; todos requirieron hospitalización. Sólo uno se relacionó con el fármaco en estudio; un niño vomitó repetidamente después de la administración de mefloquina en el grupo MASL ingreso requerido de hidratación intravenosa. Los motivos de ingreso en los otros pacientes eran sarampión, la sepsis bacteriana, cólico renal, pielonefritis, diarrea, vómitos (n = 2), la deshidratación, la recaída del síndrome nefrótico preexistente, palpitations y fiebre de origen desconocido.

Los autores concluyen que la nueva combinación fija de mefloquina más artesunato fue eficaz, bien tolerada y conveniente a la hora de administrarla.

Santelli AC, et al³¹ evaluación de la seguridad: No se informaron eventos adversos graves, incluyendo muertes, relacionadas con el uso de dosis fija ASMQ. Un solo informe adverso no grave se registró en 2007 en un paciente de siete años de edad que sufrió mareos y vómitos, que son los eventos adversos asociados con MQ. Las exposiciones de los pacientes se agruparon de la base de datos-SIVEP malaria. No se hicieron informes directos de eventos adversos al número de teléfono de farmacovigilancia de teléfono gratuito para Farmanguinhos o al organismo regulador nacional, ANVISA.

³⁰ Ashley EA, et al. An open label randomized comparison of mefloquine-artesunate as separate tablets vs. a new co-formulated combination for the treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria in Thailand. *Trop Med Int Health*. 2006 Nov;11(11):1653-60.

³¹ Santelli AC, et al. Effect of artesunate-mefloquine fixed-dose combination in malaria transmission in Amazon basin communities. *Malar J*. 2012 Aug 20;11:286. doi: 10.1186/1475-2875-11-286. URL Disponible:



El estudio de **Valecha et al**³² la combinación a dosis fija de ASMQ fue bien tolerado. En general, 36 de 77 (46,8%) pacientes informaron 39 eventos adversos (ver tabla) de los cuales 36 (92,3%) no fueron relacionadas a ASMQ Sólo dos efectos adversos, se consideraron relacionados a FDC ASMQ, gastritis y diarrea, No hubo reacciones adversas graves.

Table 2. Adverse events by system organ class according to relatedness to the study medication – ITT population (n=77)

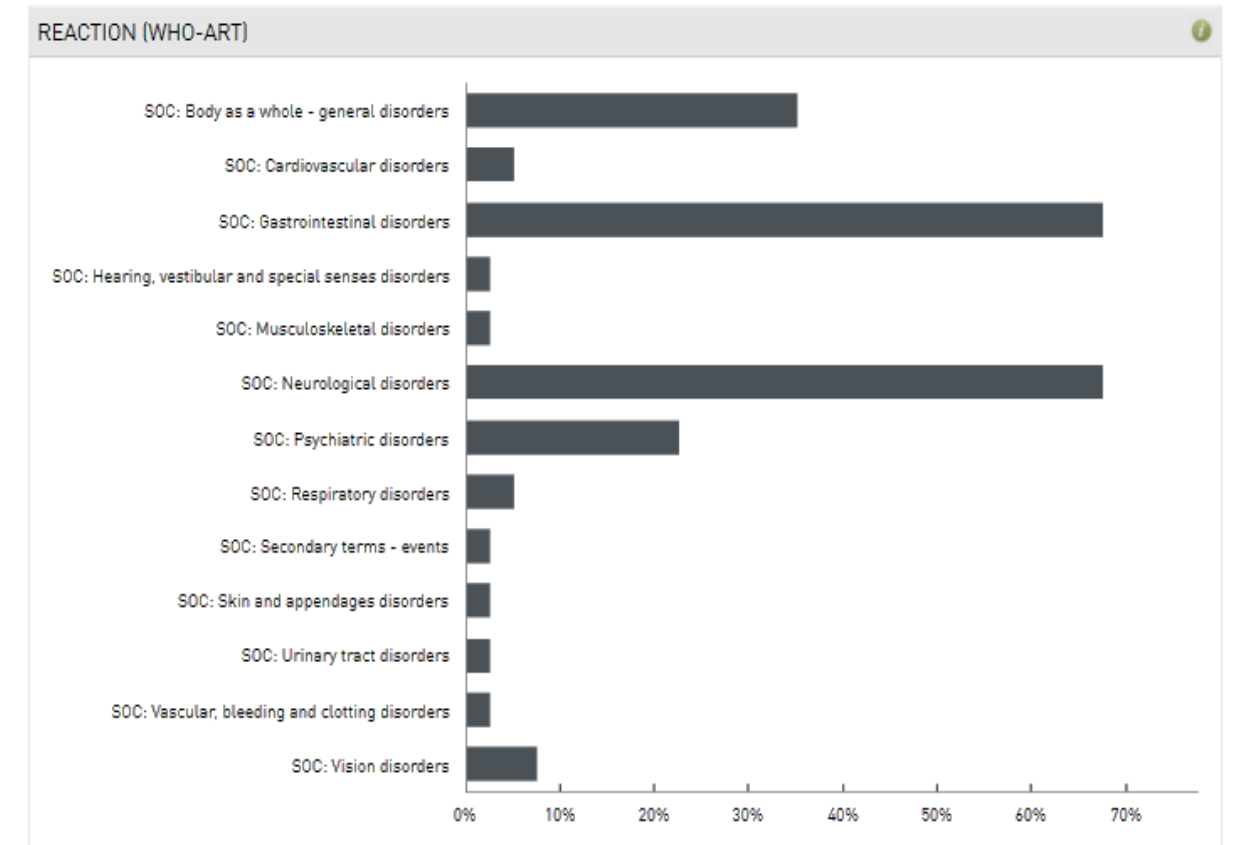
System organ class Preferred term	Relation to study drug				
	None	Remote	Possible	Probable	Definite
At least one adverse event	36 (46.8)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	6 (7.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anaemia	5 (6.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemolysis	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	6 (7.8)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoea	3 (3.9)	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
Gastritis	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
Nausea	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	28 (36.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	3 (3.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	26 (33.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toothache	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgia	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nervous system disorders	5 (6.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Headache	5 (6.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pallor	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Figures in parentheses indicate percentages.

La hemoglobina promedio se redujo en Día 7, aumentando a partir de entonces, pero alrededor del día 63, esta sigue siendo significativamente menor en comparación con la línea de base. La concentración de Hb más baja registrada fue de 5,8 g/dl en el día 7 (que cumple con la definición de la OMS de anemia severa para los adultos). Se mejoró a 8,8 g/dl el D63 sin la necesidad de una transfusión sanguínea. Tres pacientes tuvieron neutropenia moderada (<1500 / l) al inicio del estudio que van desde 1060 hasta 1400/l; todos regresaron a la normalidad entre los días 28 o 63. Durante el seguimiento, los recuentos de neutrófilos absolutos más bajos fueron 1.680 a 1763/l en tres pacientes.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigía-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta abril 2015 un total de 40 RAMs de los cuales el más frecuente fueron desórdenes neurológicos, gastrointestinales y dolor general.

³² Valecha N. et al. Safety, efficacy and population pharmacokinetics of fixed-dose combination of artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in India. J Vector Borne Dis. 2013 Dec;50(4):258-64. URL Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499847>



Asimismo, los datos a nivel nacional del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia registrados de 2006 a diciembre 2014, del medicamento artesunato-mefloquina fueron 8 reportes y un total de 17 RAMs. Las RAMs más frecuentes fueron mareos 29.4%, náuseas 17.6%; y los menos frecuentes: dolor abdominal 11.8%, gastritis 11.8%, malestar general 11.8%, astenia 5.9%, ansiedad 5.9%, erupción cutánea 5.9%.³³

VI. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Medicamento	Precio unitario
FDC Artesunato 25mg + Mefloquina 50mg	No aplica
FDC Artesunato 100mg + Mefloquina 200mg	No Aplica
Artesunato 50 mg tab	1.68 ³⁴
Mefloquina 250 mg tab	2.34

VII. Resumen del estatus regulatorio

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁵, y la Food and Drug Administration (FDA)³⁶, no tienen registrada la combinación a dosis fija de artesunato-mefloquina.

³³ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org>

³⁴ Minsa. Digemid. Acceso a medicamentos. Precios Precios remitidos al SIS Noviembre 2014. Fecha de acceso Mayo 2015. URL Disponible en : <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=459>

³⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Artesunato-Mefloquina. Fecha de consulta: Abril 2014. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/>.



En nuestro país, la combinación de dosis fija de Artesunato-Mefloquina no cuenta con registro sanitario activo³⁷.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁸ establece el uso de la combinación a dosis fijas de artesunato/mefloquina para el tratamiento de la mono-infección de malaria aguda no complicada por *Plasmodium falciparum*, o por infecciones mixtas.

Las combinaciones a dosis fija de artesunato+mefloquina en comprimidos de 25mg + 55mg y de 100mg + 220mg se encuentra en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS³⁹.

VIII. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto a los medicamentos Artesunato 25mg + mefloquina (como clorhidrato) 50mg tableta y Artesunato 100mg + mefloquina (como clorhidrato) 200mg tableta en combinación a dosis fija (CDF), el Equipo Técnico acuerda incluirlos en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones.

³⁶ Food and Drug Administration (FDA). Artesunato-Mefloquina. Fecha de consulta: Abril 2014. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

³⁷ Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado abril 2015]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

³⁸ WHOPAR part 4 . SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Artesunate 25mg+Mefloquine (as hydrochloride) 50 mg Tablets. December 2012

³⁹ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 19th list. April 2015