

Eficacia terapéutica de diferentes regímenes antimaláricos en la región fronteriza de Costa Rica y Nicaragua

Gustavo Bergonzoli¹ y Juan Carlos Rivers Cuadra²

RESUMEN

La búsqueda de tratamientos antimaláricos breves sigue siendo una necesidad en países con alta endemicidad de la malaria. La Organización Mundial de la Salud ha recomendado un régimen terapéutico de tres días para aquellas áreas donde no se haya registrado resistencia a la cloroquina. La malaria tiene una distribución preferentemente rural, en zonas con población muy dispersa, lo que dificulta la aplicación de tratamientos de varios días de duración. Este ensayo clínico aleatorio con triple enmascaramiento compara la eficacia terapéutica de tres regímenes diferentes, de 1, 5 y 9 días de duración, frente al régimen estándar de 14 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro regímenes (rango logarítmico = 5,33; grados de libertad = 3; P = 0,15), por lo que recomendamos utilizar el régimen de un día contra *Plasmodium vivax* en áreas rurales dispersas donde el acceso a los servicios de salud sea difícil.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 40% de la población mundial está expuesta a contraer la malaria (1). En 1991, la población del continente americano se estimó en 721 millones de habitantes, de los cuales 39% vivían en áreas con condiciones ecológicas propicias para la transmisión de la enfermedad. La situación epidemiológica de la malaria en la región de las Américas se ha deteriorado de forma continua entre 1974 y 1991, período en el que la prevalencia ha aumentado de 134 a 438 casos por 100 000 habitantes;

en Centroamérica el deterioro más importante se ha registrado en Honduras y Costa Rica, con índices de parasitemia anuales de 20,6 y 1,4 por 1 000 en 1990, y de 20,6 y 3,8 por 1 000 en 1991, a pesar de que no se ha descrito resistencia de *Plasmodium vivax* al tratamiento utilizado (2). Esta situación ha obligado a la búsqueda de alternativas terapéuticas más breves que los tratamientos de 14 a 19 días habitualmente recomendados, cuya larga duración hace extremadamente difícil su cumplimiento, sobre todo en áreas rurales dispersas y alejadas (3). Desde 1990, la OMS ha recomendado tratamientos de hasta tres días en áreas donde la resistencia a la cloroquina no es frecuente (1).

Se han realizado muchos ensayos clínicos para identificar tratamientos breves que faciliten su aplicación masiva y mantengan la eficacia terapéutica. En las Américas se han probado

varios tratamientos breves. En Guatemala se realizó un estudio en 1984 para probar dos regímenes terapéuticos: uno de un día, con dosis de 10 mg/kg de peso de cloroquina y 0,75 mg/kg de primaquina, y otro de tres días, con 25 mg/kg/día de cloroquina y 0,75 mg/kg/día de primaquina (4). Existen otras experiencias similares bien documentadas en el continente americano (5-8), pero sigue la búsqueda de tratamientos breves con eficacia terapéutica similar a la de los regímenes tradicionales.

La respuesta que ofrecen los servicios de salud en los Sistemas Locales de Salud (SILOS) fronterizos entre Costa Rica y Nicaragua es insuficiente, debido a la larga duración de los tratamientos, a los altos costos que supone el personal necesario para supervisar la toma de los medicamentos, a la poca adhesión de los pacientes al trata-

¹ Organización Panamericana de la Salud, Guatemala. Toda la correspondencia debe dirigirse a Gustavo Bergonzoli, a la siguiente dirección postal: Edificio Etisa, Plazuela España, 7a. Av. 12-23, Zona 9, Guatemala. Guatemala. Correo electrónico: gustavob@ops.org.gt

² Ministerio de Salud Pública de Costa Rica. Programa de Control de la Malaria en los Sistemas Locales de Salud (SILOS) fronterizos de Costa Rica.

miento y, en general, a la marginalidad social y económica, que constituye una situación desventajosa para enfrentar la enfermedad.

En este estudio nos propusimos investigar la eficacia de tres tratamientos diferentes, de 1, 5 y 9 días, y compararlos con el tratamiento habitual de 14 días, adoptado por los Ministerios de Salud de Costa Rica y Nicaragua en la fecha en que se realizó el trabajo. Se eligieron los regímenes de 1, 5 y 9 días para poder evaluar, mediante análisis de la varianza, la tendencia de regímenes equidistantes; el régimen de 14 días no se pudo modificar a 13, dado que estaba regulado por los Ministerios de Salud de ambos países.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en los SILOS fronterizos de Costa Rica y Nicaragua, en los municipios de San Juan del Sur y Cárdenas, pertenecientes a la IV Región de Salud de Nicaragua, y en los cantones de La Cruz en Costa Rica. A ambos lados de la frontera hay numerosas llanuras costeras, con una altitud media de unos 200 m. La región tiene temperaturas de unos 30 °C durante todo el año y dos estaciones bien definidas: una lluviosa, de mayo a octubre, y otra seca, durante el resto del año. La precipitación pluvial media es de 1 700 mm y la humedad relativa media de 77,3%. Las características climáticas son, como puede apreciarse, favorables a la transmisión de enfermedades

por vectores, sobre todo a partir de mayo, con el inicio de las lluvias. En la región, el principal vector de la malaria es *Anopheles albimanus* y 90% de los casos registrados son debidos a *P. vivax*. La población atendida en los SILOS fronterizos consta de 192 917 habitantes, de los cuales 131 508 son rurales y 61 409 urbanos. La densidad poblacional es de 36,3 habitantes/km². Las principales causas de morbilidad registradas por los servicios de salud son la malaria, las infecciones respiratorias agudas y las enfermedades diarreicas (9).

El estudio tuvo una duración de 6 meses. Se inició el 1 de junio y terminó el 31 de noviembre de 1994. El reclutamiento de los pacientes se hizo durante el primer mes. El diseño consistió en un ensayo clínico aleatorio con triple enmascaramiento: el paciente no sabía qué régimen recibía, el técnico de malaria responsable de suministrar el tratamiento no sabía qué régimen administraba y las personas que analizaron los datos tampoco sabían a qué régimen terapéutico habían sido asignados los pacientes, quienes fueron identificados con un código.

Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían ser mayores de 15 años, haber consultado por fiebre, presentar gota gruesa positiva para *P. vivax*, haber firmado el consentimiento para participar, asegurar su permanencia para el seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta el último día de noviembre y haber residido en la zona de estudio al menos

durante los últimos 12 meses, criterio que se adoptó para reducir las pérdidas por migración. Se excluyeron las embarazadas y los pacientes con contraindicaciones para el tratamiento antimalárico.

De forma completamente aleatoria (10–13), los pacientes fueron asignados a uno de los cuatro regímenes terapéuticos que se describen en el cuadro 1. El tratamiento fue suministrado y supervisado por un funcionario del programa de malaria para asegurar su cumplimiento, tal como se hace en los programas de estos dos países.

El fracaso del tratamiento se definió como la presencia de esquizontes de *P. vivax* menos de 30 días después de haber concluido el tratamiento, y la reinfección como la presencia de trofozoitos o esquizontes de *P. vivax* más de 30 días después.

De acuerdo con las recomendaciones de Bratcher et al. (14), el tamaño de la muestra se estimó con un error α de 1% y un error β de 20% para detectar una diferencia de 20% en la eficacia terapéutica, con una constante de 1. El total de las personas necesarias fue de 132: 66 de Costa Rica y 66 de Nicaragua.

A todo paciente con fiebre se le tomó una gota gruesa que se consideró positiva si se estimaban cien campos positivos. La positividad del campo se definió por la presencia de 10 o más parásitos. También se revisaron algunos campos para identificar la especie del parásito. Si un paciente daba resultado positivo y se identificaban 10 o más parásitos por campo, este número

CUADRO 1. Número de comprimidos al día en cada uno de los cuatro regímenes terapéuticos probados

Régimen	Fármacos	Día													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
I (14 días)	Cloroquina ^a	4	3	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Primaquina ^b	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
II (9 días)	Cloroquina ^a	2	1	1	1	1	1	1	1	1	—	—	—	—	—
	Primaquina ^b	3	1	1	1	1	1	1	1	1	—	—	—	—	—
III (5 días)	Cloroquina ^a	2	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Primaquina ^b	3	2	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IV (1 día)	Cloroquina ^a	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Primaquina ^b	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

^a Comprimidos con 150 mg de cloroquina.

^b Comprimidos con 15 mg de primaquina.

CUADRO 2. Características de los pacientes según el régimen terapéutico

Variable ^a	Régimen				F ^b	GL ^c	P
	I	II	III	IV			
Edad (años)	31,8 ± 15,7	27,0 ± 12,3	30,2 ± 11,4	33,2 ± 10,9	0,67	3	0,57
Peso (kg)	54,9 ± 13,6	60,2 ± 14,7	58,1 ± 9,6	58,5 ± 9,8	1,37	3	0,26
Talla (cm)	161,3 ± 14,3	155,9 ± 11,5	158,7 ± 10,0	160,4 ± 13,9	0,48	3	0,70
Consumo de tabaco (cigarrillos/día)	6,2 ± 1,8	11,0 ± 3,1	24,0 ± 3,7	6,2 ± 2,5	0,56	3	0,64
Consumo de alcohol (tragos/día)	24,7 ± 0,5	25,3 ± 0,4	25,0 ± 0,5	25,0 ± 0,5	0,26	3	0,64
Escolaridad (años)	14,7 ± 6,8	15,7 ± 6,8	16,0 ± 7,0	14,4 ± 7,8	0,38	3	0,77
Parásitos (número por placa)	463 ± 581,2	252 ± 533,4	398 ± 423,1	172 ± 176,0	1,18	3	0,32

^a Todas las variables se expresan como medias ± desviaciones estándar.

^b F de Snedecor.

^c Grados de libertad.

se multiplicaba por cien para obtener el total de parásitos en la lámina. Si la gota gruesa no satisfacía estos criterios era considerada negativa y el paciente no era incluido en el estudio, pero igual era enviado para tratamiento según las normas del programa. El diagnóstico se estableció en presencia de cualquier estadio de malaria en sangre periférica. La forma hepática de la enfermedad no se tomó en cuenta por la dificultad para establecer el diagnóstico a nivel local, porque no es una práctica común en los servicios de salud de la subregión y porque elevaría notablemente los costos del estudio.

Durante los 6 meses que duró el estudio se realizaron seis gotas gruesas: la primera para establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento, la segunda al término del tratamiento, la tercera un mes después, la cuarta a los dos meses, la quinta a los cuatro meses y la sexta a los seis meses. El diagnóstico establecido a nivel local fue sometido a control de calidad mediante el envío de una gota gruesa de cada paciente a un laboratorio central (15). Se creó una base de datos que fue sometida a control de calidad mediante la revisión quincenal de 10% de los datos que contenía.

Para comparar la eficacia terapéutica de los cuatro regímenes se utilizó el análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier (16, 17). En este análisis se censuraron todos los casos a los que, por diferentes razones, no se les pudo seguir durante los 6 meses previstos de duración del estudio. Para detectar tendencias en los re-

gímenes terapéuticos se utilizó el análisis de la varianza y el efecto de múltiples comparaciones se controló mediante el método de Bonferroni (10). Las variables que se incluirían en el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar variables de confusión responsables de la diferencia en la eficacia terapéutica fueron seleccionadas con un procedimiento escalonado (14). Los análisis estadísticos se efectuaron con el programa estadístico SPSS, versión 9.0[®] (18).

RESULTADOS

Ningún paciente rehusó tomar la medicación y todos fueron seguidos hasta el final del estudio, excepto cinco que emigraron (5/132 = 3,8% de pérdidas): dos (ambos asignados al régimen IV) pertenecían al grupo de Costa Rica (2/66 = 3% de pérdidas) y los otros tres (uno asignado al régimen I y dos al régimen III) al grupo de Nicaragua (3/66 = 4,5%).

Durante el período de seguimiento, 2 de los 132 pacientes (1,5%) presentaron resultados positivos más de 30 días después de la conclusión del tratamiento, por lo que se consideraron reinfecciones. Uno estaba asignado al régimen II en Nicaragua y el otro al régimen IV en Costa Rica. El tratamiento no fracasó en ningún paciente.

El cuadro 2 muestra las variables de confusión examinadas. Ninguna de ellas presentó diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes regímenes.

La figura 1 muestra la comparación en el tiempo de los regímenes antimaláricos experimentales con el régimen tradicional. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia terapéutica de los distintos regímenes utilizados (rango logarítmico = 5,33; grados de libertad = 3; $P = 0,15$), motivo por el cual no se llegó a utilizar el análisis de tendencias ni la prueba de Cox.

Obsérvese que solo 23 participantes (17%) fueron clasificados como censurados, todos ellos porque solo se les siguió durante 5 meses, en vez de los 6 previstos, debido a que fueron reclutados tardíamente, en el segundo mes.

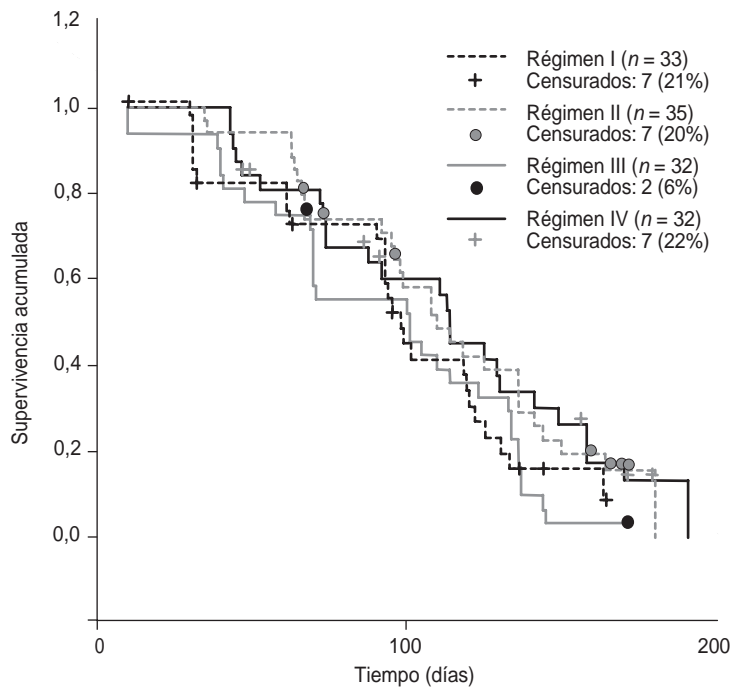
Los efectos secundarios registrados con los tratamientos breves fueron los mismos que los descritos con el régimen tradicional, específicamente los relacionados con el sabor de boca y molestias gástricas menores. No hubo ningún paciente que tuviera que suspender el tratamiento por efectos secundarios.

Los exámenes de gota gruesa realizados a nivel local y sus respectivos controles de calidad realizados a nivel central presentaron una concordancia de 100%.

DISCUSIÓN

El tratamiento combinado con cloroquina y primaquina suele ser el indicado para la cura radical de las infecciones por *P. vivax*. La cloroquina actúa sobre las formas sanguíneas ase-

FIGURA 1. Análisis de supervivencia de los regímenes terapéuticos



xuales y las formas sexuales inmaduras del parásito, mientras que la primaquina posee actividad gametocida y esquizonticida tisular (1). La búsqueda de regímenes terapéuticos anti-maláricos de corta duración es una necesidad en países que aún tienen una gran parte de su población viviendo en áreas rurales expuestas a condiciones ecológicas que facilitan la transmisión activa de la malaria.

En este trabajo se examinó la eficacia terapéutica de tres regímenes anti-maláricos comparados con el tratamiento estándar de los servicios de salud fronterizos entre Costa Rica y Nicaragua y no se encontraron diferencias entre ellos. Estos resultados son comparables con los proporcionados por el régimen de tres días recomendado por la OMS (1) y con los obtenidos en los estudios realizados en Guatemala (4), México (5, 6), El Salvador (7) y Brasil (8). Sin embargo, es difícil establecer comparaciones definitivas debido a que en algunos de estos estudios no se mencionan con suficiente detalle las metodologías empleadas, tales como los criterios utilizados para estimar el

tamaño de la muestra, la diferencia que se quiso detectar, la asignación aleatoria o no de los sujetos a los diferentes regímenes o el empleo de métodos actuariales para el análisis longitudinal.

Dado que la mayor parte de los ensayos clínicos controlados son cohortes dinámicas y los individuos ingresan en el estudio durante la realización del mismo, a medida que acuden a recibir asistencia, es importante emplear métodos estadísticos que tengan en cuenta el tiempo-persona de observación para desarrollar el evento final esperado. Además, a causa de ingresos tardíos, pérdidas en el seguimiento y abandonos, el tiempo de seguimiento de los individuos suele ser variable. Por lo tanto, algunos pacientes no son seguidos durante el tiempo estipulado de duración del estudio, lo que exige el empleo de métodos estadísticos que tomen en cuenta el tiempo que cada sujeto contribuye al estudio. Por ello es necesario una adecuada selección de la medida del tiempo de observación para evitar distorsiones introducidas por la metodología empleada. El empleo de diferentes métodos de análisis

puede proporcionar resultados ligeramente diferentes.

La diferencia clave entre este estudio y otros radica en el hecho de que ninguno de los anteriores había probado el régimen de un solo día o varios días utilizando pruebas actuariales robustas para el análisis estadístico, lo que hace difícil la comparación. De acuerdo con los resultados obtenidos, la eficacia terapéutica de los regímenes I, II, III y IV no difiere significativamente (rango logarítmico = 5,33; grados de libertad = 3; $P = 0,15$). Esto nos permite concluir que los nuevos regímenes, a pesar de ser más breves, tienen la misma eficacia terapéutica que el régimen tradicional frente a las formas sanguíneas de la malaria producidas por *P. vivax* en los SILOS fronterizos de Costa Rica y Nicaragua.

Conviene agregar que no se encontró ninguna variable (edad, peso, talla, sexo, consumo de tabaco y alcohol, escolaridad y parasitemia) que afectara a la eficacia, lo que nos permite concluir que los posibles factores de confusión estuvieron homogéneamente distribuidos entre los diferentes grupos.

Los resultados obtenidos en los exámenes de gota gruesa realizados a nivel local mostraron una concordancia de 100% con los obtenidos en las mismas muestras a nivel central; por tanto, son confiables y pueden ser utilizados para iniciar el tratamiento aun antes de conocer el resultado de la contramuestra enviada a nivel central.

El resultado obtenido con un día de tratamiento no debe sorprendernos, pues la farmacocinética de la cloroquina, conocida desde hace muchos años, indica que es rápida y casi totalmente absorbida en el tracto intestinal. En un estudio en el que se administraron por vía oral 300 mg de cloroquina a varones adultos de 65 a 90 kg de peso, se alcanzaron concentraciones en plasma de 56–102 $\mu\text{g/L}$ (media, 75 $\mu\text{g/L}$) en un plazo comprendido entre 1 y 6 horas (media, 3 horas) (19). En otro estudio se administraron por vía oral 10 mg/kg de cloroquina a niños con paludismo. La concentración máxima en plasma (alrededor de 250 $\mu\text{g/L}$) se alcanzó dos horas después y la concentración plasmática en los pri-

meros 30 minutos resultó ser sustancialmente mayor que el nivel terapéutico para *P. falciparum* sensible, es decir, 30 µg/L. Este mismo estudio mostró que la razón entre la concentración de cloroquina en los eritrocitos y el plasma era de 21:1 en el momento de la máxima parasitemia y bajó a 5,3:1 al cabo de cuatro días, cuando la parasitemia había desaparecido por completo (20).

Desde el punto de vista de la salud pública, estos resultados permitirán a los servicios de salud aumentar la co-

bertura y mejorar la eficiencia, sin detrimento de la eficacia terapéutica.

Si se utilizara el tratamiento de un día en áreas rurales endémicas y dispersas se disminuiría el tiempo de desplazamiento del técnico de malaria responsable de la verificación de la toma del medicamento por parte del paciente, con la consiguiente economía en términos de tiempo y recursos humanos y financieros para los servicios de salud rurales. Esta intervención presenta una buena relación costo/

efectividad en áreas rurales y por ello recomendamos su empleo.

Agradecimientos. Los autores agradecen la colaboración de los funcionarios de los Ministerios de Salud de Costa Rica y Nicaragua, tanto del nivel central como de los Sistemas Locales de Salud (Cantones y Silais) de ambos lados de la frontera común. Un especial agradecimiento a los pacientes que participaron e hicieron posible este estudio.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Practical chemotherapy of malaria. Geneva: WHO; 1990 (Technical Report Series, 805).
2. Organización Panamericana de la Salud. Boletín Epidemiológico. Vol 13, No 4, Diciembre, 1992.
3. Organización Mundial de la Salud. Progresos en la quimioterapia del paludismo. Ginebra: OMS; 1984 (Serie de Informes Técnicos, 711).
4. Guatemala, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, División de Malaria. Estudio comparativo de la efectividad de dos esquemas de quimioterapia antipalúdica con cloroquina-primaquina, 1986. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 1986.
5. Méndez Galván JF, Guerrero Alvarado J, González Mora M, Pérez Landa M, Quintero Cabanillas R. Evaluación de un esquema alternativo de tratamiento para el control del paludismo. Salud Publica Mex 1984;26: 561-572.
6. Hernández J, Guerrero J, González M. Un esquema alternativo para el tratamiento del paludismo. México: Secretaría de Salud de Chiapas; 1980.
7. El Salvador, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Proyecto de investigación: evaluación de campo de primaquina en el control de *Plasmodium vivax*, 1995. San Salvador: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 1995.
8. Silva AR. Resultados del uso de un esquema terapéutico de cinco días para *Plasmodium vivax*. Estado de Maranhão. Brasil, 1989.
9. Rivers JC y Molineros E. Diagnóstico de los Silos Interfronterizos Costa Rica-Nicaragua, 1992.
10. Kirk RE. Experimental design: procedures for behavioral sciences. 2a ed. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing Company; 1982.
11. Meinert CL. Clinical trials: design, conduct and analysis. New York: Oxford University Press; 1981.
12. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. Br J Cancer 1976;34: 585-612.
13. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. Br J Cancer 1977;35:1-39.
14. Bratcher TL, Moran MA, Zimmer WJ. Tables of sample sizes in the analysis of variance. En: Kirk RE, ed. Experimental design: procedures for the behavioral sciences. 2a ed. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing Company; 1982.
15. López JF, Schmunis G. Diagnóstico de malaria. Washington, DC: OPS/OMS; 1988 (Publicación Científica No. 512).
16. Lee ET. Statistical methods for survival analysis. 2a ed. New York: John Wiley & Sons; 1992.
17. Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale. Am J Epidemiol 1997;145:72-80.
18. SPSS Professional Statistics®, 9.0. Chicago: SPSS Inc.; 1998.
19. Gustafsson LL, Walker O, Alvan G, Beermann B, Estevez F, Gleisner L, et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. Br J Clin Pharmacol 1983;15: 471-479.
20. Adelusi SA, Dawodu AH, Salako LA. Kinetics of the uptake and elimination of chloroquine in children with malaria. Br J Clin Pharmacol 1982;14:483-487.

Manuscrito recibido el 19 de abril de 1999 y aceptado para publicación, tras revisión, el 8 de febrero de 2000.

ABSTRACT

The therapeutic effectiveness of various antimalarial regimens in the Costa Rica-Nicaragua border region

The search for short treatments for malaria is still a goal for many developing countries. The World Health Organization has recommended a three-day treatment with primaquine and quinine, but this treatment is difficult to apply in many rural areas because it requires a malaria technician to stay at least three days in a community. This is very hard when these communities are dispersed and increases the cost of treatment and supplies. This study tested treatments of 1, 5, and 9 days against a treatment of 14 days. Using the Kaplan-Meier method, no statistical difference was found among these four treatment approaches. We strongly recommend using the one-day treatment, in and endemic rural areas where the population is dispersed and has difficulty accessing health care.