

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA,

UNAN - LEON

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**Evaluación de la eficacia y seguridad de dos esquemas de
tratamiento para casos de paludismo por *P. vivax* en
comunidades endémicas de Chinandega, Nicaragua.**

Tesis para optar al título de Master en Salud Pública

Autores:

Dra. Yolanda Garcia Escoto

Dr. Downi Eduardo Cornejo Urbina

Tutores:

Dr. Arnoldo Toruño T.

Dr. Octavio Chávez.

A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD

INDICE

| | |
|------------------------|----|
| Índice..... | 1 |
| Agradecimiento..... | 2 |
| Introducción..... | 3 |
| Justificación..... | 7 |
| Objetivos..... | 8 |
| Marco Teórico..... | 9 |
| Material y Método..... | 14 |
| Resultados..... | 30 |
| Discusiones..... | 35 |
| Conclusiones..... | 37 |
| Recomendaciones..... | 38 |
| Limitantes..... | 39 |
| Bibliografía..... | 40 |
| Anexos..... | 45 |

AGRADECIMIENTO

A Dios nuestro padre y maestro por excelencia quienes nos han llevado de la mano a lo largo del camino.

Con todo nuestros respetos a cada uno de los colaboradores voluntarios en las comunidades participantes, quienes con su apoyo día a día son un instrumento de apoyo necesario en el Minsa y a los pacientes por permitirnos el fortalecimiento de los conocimientos.

A la organización panamericana de la salud, por facilitarnos los medios diagnósticos oportunos y el compartir las experiencias con otros países de Mesoamérica.

Al departamento de epidemiología del Silais de Chinandega y municipios participantes en el estudio, los cuales fueron determinantes, para el diagnóstico apropiado, el tratamiento oportuno y el seguimiento de los casos a lo largo de los 3 años.

Y de manera muy especial a nuestros tutores, por su dedicación, paciencia al transmitirnos sus conocimientos en el transcurso del estudio.

INTRODUCCION

El paludismo es una infección causada por parásitos del género *Plasmodium*, clase Sporozoa, que se trasmite de manera natural a través de la picadura del mosquito hembra Anopheles. La enfermedad causada por este parásito se caracteriza comúnmente por paroxismos febriles intermitentes, anemia y esplenomegalia (1). Las especies causante de la enfermedad son *Plasmodium malarie*, *P. ovale*, *P. falciparum* y *P. vivax*; estas dos últimas especies son las de mayor distribución en el mundo.

La enfermedad causada por *Plasmodium falciparum* ocasiona la muerte de 0.5 a 2 millones de personas cada año, particularmente en menores de cinco años (2). *Plasmodium vivax* es causante del paludismo terciario benigno, el cual tiene la característica de presentar recaídas después de un ataque sintomático inicial, debido a la reactivación y desarrollo de estadios hepáticos del parásito (hypnozoítos), después de un periodo de latencia por varios meses (entre 1,3,6 y 9 meses). El 99.8% de los casos registrados en México corresponden a *P. vivax* y el resto a *P. falciparum*, que en su mayoría se concentran en los estados fronterizos del sur del país (3)

El impacto de la malaria en la salud y en el desarrollo económico de las poblaciones humanas es mayor en los trópicos y sub-trópicos (4). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que cada año ocurren entre 300 y 500 millones de nuevos casos clínicos y hasta 2,7 millones de muertes (4). Aunque la mayoría de muertes ocurren en el África al sur del Sahara, la malaria ocasiona considerable morbilidad en las Américas, principalmente en la Cuenca Amazónica (2).

En el continente americano, el 35% de la población vive en áreas con algún riesgo para la transmisión del paludismo. De los 293 millones de habitantes en riesgo, el

69.28% (203 millones) se encuentran en 21 países con riesgo de transmisión. Noventa millones de personas viven en lugares donde históricamente se reportaba transmisión.

En Nicaragua la malaria ha presentado un descenso significativo a partir de 1990. En ese año ocurrieron 37,785 casos, lo que representaba un IPA de 9.2 casos por 10,000 habitantes. En el año 2005, manteniendo un índice de muestreo hemático similar o mejor, los casos fueron 6,373, y el IPA fue de 1.1 por 10,000 habitantes.

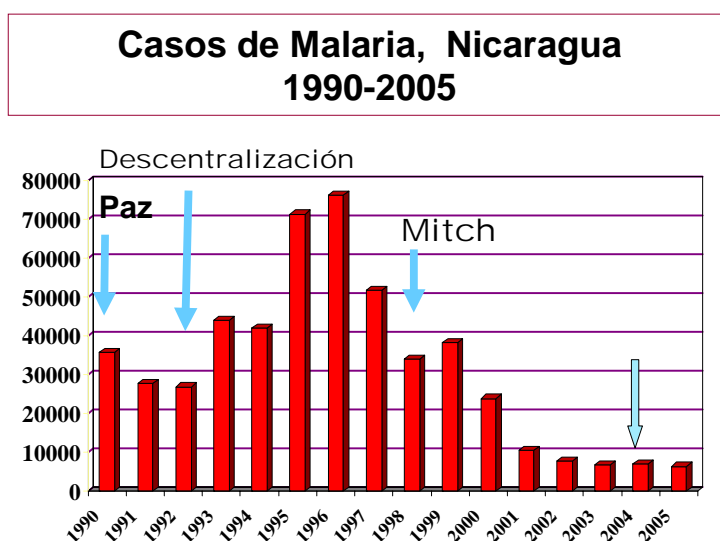
El Ministerio de Salud de Nicaragua, está conformado por 17 SILAIS (Sistemas Locales de Atención Integral en Salud) que corresponde a los 17 departamentos que conforman la división política administrativa del país. Los 17 SILAIS están conformados por 152 municipios, de los cuales, 36 municipios (24%) concentran el 93% de la carga de morbilidad de malaria del territorio nacional.

Los departamentos del Norte, Centro y Regiones Autónomas Atlántica Norte y Sur se caracterizan por presentar las tasas más altas de transmisión del país. Los SILAIS involucrados (Chontales, Matagalpa, Región Autónoma Atlántica Sur y Norte) aportan desde 1995 la mayor carga de morbilidad de casos positivos del país. En las Regiones Autónomas del país, se concentran el 95% de los casos de malaria por *P. falciparum*.

Para el año 2005 de los 6373 casos positivos de malaria, el 83% correspondieron a *P. vivax* y el 17% a *P. falciparum*. Las especies de vectores involucradas en la transmisión son *An. Albimanus* y el *An. Pseudopunctipennis*, con predominio del *An. Albimanus*.

Para el control de la malaria, en Nicaragua se desarrollan estrategias combinadas contra el vector y sus criaderos, contra el parásito, y de protección a las personas.

Dada la limitación de recursos humanos y financieros, se está consolidando un modelo de control integrado de vectores en el marco del Proyecto “Programa Regional de Acción y Demostración de Alternativas Sustentables para el control de la malaria sin uso del DDT en el SILAIS Chinandega”, con el fin de poder caracterizar las acciones y costo resultado, identificar los roles de actores relevantes interinstitucionales y empresa privada, que puedan ser replicables en el resto del país.



Fuente: PN MAL MINSA

Figura 1. Incidencia de malaria.

Para el presente estudio se seleccionó el SILAIS Chinandega por tratarse del área demostrativa del Proyecto DDT/GEF OPS/OMS.

El SILAIS Chinandega ha presentado un descenso significativo en su patrón histórico de transmisión desde el año 2,000, influenciado por una estrategia cuya base fundamental fue la estratificación de la enfermedad, identificación de la casa malárica y de los casos repetidores de malaria.

Desde el año 2001, este SILAIS reconsideró sus estrategias tradicionales, definiendo desde ese momento la combinación de alternativas de control de vectores, con elementos mayormente desarrollados tales como monitoreo entomológico de los criaderos, fortalecimiento de la red de notificación a través de red de servicios de salud y colaboradores voluntarios (col-vol), mayor énfasis en el tratamiento supervisado en boca, y controles de foco oportunos.

La disminución en la transmisión de malaria de este SILAIS se muestra en los siguientes datos para los años 2004 y 2005:

| Años | Muestras hemáticas | Muestras positivas | ILP | % de P. Vivax |
|------|--------------------|--------------------|-------|---------------|
| 2004 | 70,565 | 408 | 0.58% | 99.7 |
| 2005 | 79,282 | 277 | 0.35% | 100.0 |

Para el año 2,004, de los 14 municipios que comprende el SILAIS Chinandega, 13 reportaron casos positivos de malaria representando estos el 93% de municipios con presencia de casos. De acuerdo a la estratificación de localidades, registraba 173 comunidades con casos positivos, representando el 43% de localidades (de las 406 localidades que comprende el SILAIS de Chinandega). Sin embargo la transmisión que prevalece como zona endémica de malaria es de patrón autóctono.

Para el año 2,005 el SILAIS finalizó con un total de 277 casos positivos de malaria. 67.5% de los casos fueron captados por la red de col-vol, 30.6% en las unidades de salud, y 1.9% en búsqueda activa. Del muestreo hemático, 43.0% fue realizado por la red de col-vol, 48.7% por el personal de las unidades de salud, y 8.3% por búsqueda activa.

El criterio de selección para este SILAIS es por ser accesible geográficamente y para ese período ocupaba el segundo lugar por malaria a nivel nacional. Por esas razones en coordinación con el equipo local de epidemiología del SILAIS Chinandega, seleccionaron el municipio de Somotillo, donde se inició su aplicación a partir del 2001, combinado con las acciones de control integrado.

JUSTIFICACIÓN.

Dado que en Nicaragua se ha venido utilizando tanto el esquema de tratamiento de dosis única (TDU) al igual que el esquema de cura radical a 7 días, se considero necesario realizar un estudio con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de ambos esquemas, de manera que esta información sea útil para que las autoridades de salud puedan tomar las mejores decisiones para el futuro.

OBJETIVOS.

Objetivo General.

Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de dosis mensual "TDU 3X3X3" para el tratamiento de casos por *P. vivax* en individuos residentes en comunidades de alta transmisión en Chinandega, Nicaragua, con respecto al esquema de cura radical a 7 días

Específicos.

1. Comparar la eficacia de dos esquemas de tratamiento, TDU Y radical a 7 días, en términos de negativización de la parasitemia.
2. Comparar la frecuencia de eventos secundarios con ambos esquemas de tratamiento.
3. Comparar entre ambos esquemas empleados, la frecuencia de efectos secundarios al tratamiento.

MARCO TEORICO:

El ciclo de vida de todas las especies de *Plasmodium* que causan la enfermedad en el hombre, comprende una fase sexual denominada ciclo esporogónico que ocurre en el mosquito vector (huésped invertebrado), y otra fase asexual que se lleva a cabo en el huésped humano donde se desarrolla la esquizogonia eritrocítica (componente sanguíneo) y exoeritrocítica (componente tisular hepático). El ciclo inicia con la entrada del esporozoito (forma inféctate) al huésped humano, a través de la picadura de un mosquito anopheles hembra infectada, que al satisfacer su necesidad de alimentación con sangre humana, inocula los esporozoitos almacenados en su glándula con la saliva que contiene sustancias anticoagulantes.

Los esporozoitos abandonan el torrente sanguíneo en minutos, para desarrollar la fase de esquizogonia exoeritrocítica, que se implanta en el hígado dentro de las primeras 48 horas y culmina su desarrollo exoeritrocítico entre los 5 a 15 días, dependiendo de la especie de *Plasmodium*. Una vez que el esquizonte exoeritrocítico madura (engrandeciendo las células del parénquima hepático en promedio 70 μ m de diámetro), el esquizonte se rompe y libera los merozoitos que invaden a los glóbulos rojos dando inicio a la esquizogonia en sangre (5).

Las manifestaciones clínicas (fiebre y escalofríos) están relacionadas con los ciclos sucesivos de la generación de merozoitos liberados con la ruptura de los eritrocitos parasitados con esquizontes maduros, que simultáneamente liberan las toxinas que reactivan el proceso febril característico de la enfermedad.

La producción de las formas infectantes para el mosquito son los macrogametos (femenino) y microgametocito (masculino) que se desarrollan en la etapa asexual en el huésped humano, después de dos o más ciclos esquizogónicos eritrocíticos;

Permitiendo que éstas formas pasen la siguiente fase del ciclo del parásito en el mosquito, donde los gametos inician el proceso de fertilización y el desarrollo de cigoto y oocinetos. Estas formas atraviesan la pared intestinal del mosquito para la formación de los oocystos, los cuales maduran con división repetida del núcleo, hasta que se rompe y libera miles de esporozoitos que migran a través del hemocele a las glándulas salivales del mosquito para reiniciar nuevamente la transmisión a una persona sana (6).

Recaída es un término utilizado en medicina para expresar el retorno de la sintomatología clínica de una enfermedad después de una aparente interrupción. La recaída y las recrudescencia, definen la ocurrencia de eventos secundarios por paludismo, sin el contacto previo con el mosquito transmisor, la recrudescencia ocurre particularmente en paludismo por *P. falciparum*, debido a un inadecuado tratamiento con esquizotomicidas sanguíneos, reducción de la inmunidad, o a la evolución de cepas variantes. La verdadera recaída característica particular del paludismo por *P. vivax* y *ovale*, se presenta con la re-aparición de parásitos en sangre a partir de formas de origen exoeritrocítico, que se encontraban latentes en el parénquima hepático llamados hipnozoitos.

Las teorías para explicar el mecanismo del fenómeno de la recaída ha sido objeto de especulaciones y experimentos desde el descubrimiento de Laveran. Los estudios de Fairley, Shute, Saper, (7,8,9) especularon sobre la existencia de formas tisulares persistentes de *P. vivax*.

Schmit llevó a cabo una gran cantidad de observaciones experimentales con monos y encontró que el intervalo entre la ocurrencia de recaídas fue bastante amplio, que la cantidad de esporozoitos inoculados es directamente proporcional con la frecuencia de recaídas y esta frecuencia declina conforme la infección evoluciona o se mantiene durante el tiempo. (16)

El tratamiento anti-recaída más efectivo conocido a la fecha, es la primaquina (8 aminoquinoleína), que actúa interfiriendo con el transporte electrolítico de la mitocondria del *Plasmodium*. Aunque los niveles de la primaquina son suficientes para aniquilar todas las formas del parásito en el huésped, las formas exoeritrocíticas hepáticas (formas sexuales sanguíneas), son la más susceptibles al efecto de la primaquina, debido a su escasa actividad metabólica y capacidad de sintetizar el material mitocondrial externo derivado del efecto de la primaquina, contrario a la situación que se presenta en las formas sanguíneas, con un metabolismo activo mitocondrial estabilizando el efecto negativo del antipalúdico (17). Al contrario la cloroquina solo tiene efecto sobre las formas asexuales sanguíneas.

Por lo que el efecto del esquema terapéutico sobre la recaída debe analizarse de dos aspectos relacionados, la eficacia de los fármacos administrado en tiempo y forma y la biología de los hipnozoitos responsable de las recaídas.

Los esquemas de tratamiento evaluados en estudios de investigadores norteamericanos en los años posteriores a la II Guerra Mundial, sustentaron la eficacia del tratamiento de 14 días con cloroquina (25 mg / Kg de peso, distribuidos en tres días 10,10 y 5 mg /Kg de peso) y primaquina durante 14 días (0.25 mg / Kg de peso por día), tomando como modelo las infecciones causadas por la cepa St. Elizabeth de clima templado y la cepa Chesson de tropical (1).

En los últimos 25 años se ha documentado menor eficacia de la primaquina para prevenir las recidivas de *P. vivax* en Asia (18); (19), de América Central y del Sur (20); (21); (22); (23) que orientaron a un incremento de la dosis de primaquina a 6 mg/Kg de peso logrando reducir las tasas de recidivas (24); (25).

El incumplimiento del tratamiento de 14 días de primaquina es frecuente, debido a que luego de tomar 3 días de tratamiento con cloroquina, los pacientes sienten notable mejoría y se encuentran poco convencidos para continuar con la toma de primaquina, que además, le provoca malestares gástricos.

Esto dio lugar a un debate sobre regímenes de tratamiento más cortos y favorables para ayudar a la adherencia del tratamiento en pacientes, dando lugar a la propuesta de algunos malariólogos de administrar tratamiento de cinco días de primaquina en sustitución de 14 días. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el esquema de cinco días no tiene el efecto preventivo sobre las recaídas de *P. vivax* (26); (27); (28) (29)). Por otro lado, estudios clínicos experimentales han demostrado que la dosis total es el factor determinante en la acción curativa radical de la primaquina (3.5 mg /Kg dosis total) y no la duración del tratamiento (30). En Perú, se comparó el tratamiento de cura radical con primaquina a dosis de 30 mg/ 7 días con el esquema convencional de 15 mg/ día/14 días, durante un periodo de seguimiento de 60 días, no encontrando diferencias en las tasas de nuevos episodios de la enfermedad entre los dos grupos y sin reacciones adversas. Esto concuerda con el argumento sobre la dosis total, como factor determinante del efecto en la cura radical de la primaquina (31). Por otro lado, en este estudio se observó una tasa de nuevos episodios en el 10% de los tratados, lo cual indica que la dosis total de 210 mg. de primaquina no fue suficiente para producir la cura radical.

En México, desde el 2000 se aplica el esquema de tratamiento de dosis única (TDU 3*3*3) mensual por tres meses cada tres meses durante tres años, teniendo la peculiaridad de iniciar el tratamiento inmediatamente con la toma de muestra, mientras se espera el resultado confirmatorio para completar el esquema. En este esquema, resulta interesante la oportunidad del inicio del tratamiento con la primera dosis, muy cercana al periodo de desarrollo de la fase tisular exoeritrocítica. Su papel en la eficacia para eliminar las fases en proceso de maduración podría hipotéticamente ser más efectiva y más vulnerable al tratamiento oportuno y, explicaría la disminución de casos reportados en los últimos años en México (3). Otro aspecto importante es la vida media limitada de 4 a 6 horas que presenta en sangre la primaquina (1), lo cual en complemento a la importancia de las dosis administradas en el tratamiento;

La oportunidad del inicio del tratamiento y duración del efecto farmacológico sobre las formas exoeritrocíticas fuentes de recaídas, pueden estar contribuyendo en el resultado epidemiológico logrado.

En Nicaragua, desde el año 2001 se utiliza el esquema de tratamiento de dosis única (TDU 3 x 3 x 3) de igual manera que lo aplica México, de hecho fue basado en los resultados alcanzados en ese país que el Programa Nacional de Malaria decidió iniciar a los casos. Siendo el municipio seleccionado Somotillo - Chinandega con (823 casos) en el año 2000 y a partir de la aplicación del TDU se redujo hasta 6 veces el número de casos en el año 2001 (138 casos), y en el 2002 (7 casos) y a partir del 2003 (0 casos).

MATERIAL Y METODO

Diseño: Quasi-experimental, con dos grupos: uno asignado a tratamiento TDU y otro a tratamiento radical.

Para conformar estos grupos, se siguieron los siguientes pasos:

- A. Se escogió el área global para la realización del estudio, constituida por localidades caracterizadas por mantener niveles de transmisión elevada, de acuerdo al modelo de estratificación epidemiológica de localidades, del Programa Nacional de Malaria. Se tomaron así los municipios de Chinandega, Posoltega, El Viejo, El Realejo y Chichigalpa, que son los de mayor incidencia de la enfermedad. De estos municipios se tomaron sólo las áreas urbanas, que son las que ofrecen factibilidad para realizar todos los procedimientos de diagnóstico contemplados para el estudio, así como la supervisión del tratamiento.
- B. Se estableció comunicación estrecha con las autoridades de salud de estos municipios, para calendarizar los compromisos y actividades operativas en su implementación, mientras que en asambleas comunitarias se informó y se solicitó apoyo para la realización del proyecto, obteniendo buena aceptación. Se explicó que se pediría el consentimiento informado de cada enfermo febril incluido en la selección.
- C. A partir del área global, se formaron dos grupos de municipios, en los que se esperaba un número similar de casos de malaria:
 - a. Un grupo estuvo conformado por Chichigalpa, Posoltega y El Realejo, asignado a tratamiento radical a 7 días:
Dosis total de 25 mg. /Kg de peso de cloroquina distribuidos en tres días, más primaquina a dosis 0.50 mg/Kg de peso diariamente por 14 días.

1er. Día: Cloroquina a dosis de 10 mg/Kg de peso y primaquina 0.50 mg/Kg. de peso.

2º. Día: Cloroquina a dosis de 10 mg/Kg. de peso y primaquina 0.50 mg/Kg. de peso.

3er. día: Cloroquina a dosis de 5 mg/Kg. de peso y primaquina 0.50 mg/Kg de peso.

4 al 7º día, continuar con primaquina a la misma dosis.

- b. Grupo conformado por El Viejo y Chinandega, asignado a Tratamiento de dosis única 3x3x3 (TDU). Administrando cloroquina (4 aminoquinoleina) a dosis de 10 mg. / Kg. de peso y primaquina (8 aminoquinoleina) a 0.75 mg por Kg. de peso en dosis única cada mes por tres meses, descansado tres meses y nuevamente mensualmente por tres meses durante tres años, con un total de 18 dosis por enfermos. El seguimiento para el estudio comprende seguimiento durante doce meses.

Se anexa esquemas de tratamiento y dosis por edad del paciente (ANEXO 3).

Tamaño de muestra.

Se decidió trabajar con el total de casos de malaria que se presentaran en un año en las poblaciones bajo estudio, que se esperaba que fuera de 146, según datos históricos. En la realidad sólo se presentaron 76 casos: 49 en los municipios asignados a tratamiento con TDU, y 27 en los municipios asignados a tratamiento radical. De los casos asignados a tratamiento con TDU se perdieron 22 durante el año, principalmente debido a emigración, quedando entonces 27 pacientes en este grupo, y otro tanto en la población asignada a tratamiento radical, para un total de 54 pacientes.

Período del estudio

La captación de casos de malaria y el inicio del tratamiento se dio de septiembre de 2006 a septiembre de 2007. Cada caso fue seguido por un año, hasta en el año 2008. Por fuera de lo programado, se dio seguimiento por un año más, hasta concluir en el año 2009.

Criterios para el ingreso de pacientes.

Criterios de inclusión:

- 1) Edad \geq de 1 año;
- 2) Presentar fiebre documentada $\geq 37.5^{\circ}$ C y/o antecedentes de fiebre durante 48 horas anteriores en ausencia de otra causa de fiebre (tal como neumonía, otitis media);
- 3) Infección única con *P. vivax* determinada mediante examen microscópico de gota gruesa o de gota gruesa y extendido de sangre;
- 4) Contar con el consentimiento informado del paciente o de su padre/tutor (en menores de edad), y el asentimiento del niño (de 8 años a la mayoría de edad);
- 5) Voluntad del paciente de regresar al establecimiento de salud para los estudios de control regulares durante el período de seguimiento de 12 meses.
- 6) Prueba de embarazo negativa a mujeres mayores de 14 años.

Criterios de exclusión:

- 1) Señales de peligro: No poder beber o lactar; vómitos (más de dos veces en las 24 horas anteriores); antecedentes recientes de convulsiones (una o más en las 24 horas anteriores); alteraciones del nivel de conciencia; no poder sentarse o estar de pie.

- 2) Señales de paludismo grave (OMS): anemia severa (hematocrito < 15%, o signos clínicos), insuficiencia renal (creatinina sérica > 3 mg/dL o signos clínicos), ictericia, convulsiones generalizadas a repetición, academia (signos clínicos).
- 3) Enfermedades concomitantes crónicas o severas (verbigracia: enfermedades cardiacas, renales, hepáticas, VIH/SIDA, desnutrición severa).
- 4) Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos a prueba (cloroquina y primaquina).
- 5) Haber tomado Antimaláricos o antecedentes de haber padecido malaria en los últimos 30 días.
- 6) Embarazo.

Criterios de eliminación:

1. Si el paciente posterior a la ingesta de medicamento antipalúdico presenta alguno de los siguientes síntomas: No poder beber o lactar; vómitos persistentes (más de dos), crisis convulsivas, alteración del nivel de conciencia, no poder sentarse o estar de pie.
2. Embarazo durante el tiempo en que dura el estudio.

Consentimiento informado.

Se explicaron a cada uno de los voluntarios los objetivos y procedimientos del estudio, así como sus derechos. La mayoría de edad seleccionada fue de 18 años y más. Solicitándole a cada voluntario en este rango de edad que aceptaba participar en el estudio firmar el formato de consentimiento. En el caso de los niños de 8 a 17 años de edad, se les explicó el propósito y procedimiento del estudio a los padres o tutores, se les pidió permiso para incluirlos en el estudio y ellos firmaran el consentimiento. Toda la información del sujeto es confidencial, en la medida de lo legalmente posible. Los identificadores numéricos únicos fueron usados para el ingreso de datos.

Procedimientos del estudio.

La red de vigilancia establecida del programa operativo en cada una de las jurisdicciones incluidas en la muestra de estudio, fueron incluidas para el seguimiento de los casos. Estos integraron la vigilancia activa con participación del personal del programa local (Jefe de Distrito, Sector, Brigada y Técnico de campo en pesquisa) y; principalmente la vigilancia pasiva apoyada por la participación voluntaria de los notificantes o colaboradores voluntarios (col-vol), unidades de salud local y el ministerio, este último con poca recepción de muestras.

Esto implicó, su capacitación y mantener un nivel de calidad en las actividades de supervisión, asesoría, seguimiento, fortalecimiento de la aceptación y cumplimiento de paciente y esquemas de estudio. El personal se encargó de llevar la muestra para el análisis por técnicos especializados en diagnóstico de paludismo.

El proceso se inició con la captación del paciente febril por el Col-Vol o Personal de Salud (Auxiliar de salud, Enfermería, Evaluador o Médico de Unidad) capacitado, con la toma de muestra de gota gruesa, muestra en papel filtro, el registro de datos en el formato de notificación del sistema tradicional de vigilancia E-2 (ANEXO 1). Un coordinador de Col-Vol o evaluador se encargó de recolectar las muestras tomadas diariamente y enviarlas al laboratorio. Con la confirmación del caso, el evaluador visitó al paciente para el registro de la ficha de seguimiento clínico del paciente (formato T14 o TDU, ANEXO 5) y la dotación de la segunda dosis (esquema de 14 días o del TDU) del esquema correspondiente (ANEXO 3). En esta etapa un médico coordinador informó y llenó el consentimiento del participante el cual firmó procediendo al llenado de la historia clínica (ANEXO 4) se le tomó la segunda muestra para gota gruesa y el registro del código del paciente.

La muestra se envió por la red establecida prevista para la oportunidad no mayor de 24 horas; una vez recibido la notificación del resultado (no mas de 24 horas a partir de la toma de muestra), el personal de salud visito a todos los pacientes con gotas gruesas positivas por *P. vivax*, para invitarlos a la casa de salud o puesto de notificación (Col-Vol) el personal capacitado (enfermera, auxiliar de salud, colaborador voluntario y/o personal técnico del programa).

En caso de tratarse de una mujer en edad reproductiva, se le realizo una prueba de embarazo en orina y el tratamiento se administro solo si el resultado fue negativo de la misma, de lo contrario no se incluyo en el estudio y se maneja de acuerdo a la NOM 032-para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.

Los pacientes que no se encontraron durante el seguimiento, se buscaron alternativas para garantizar su seguimiento y el registro de los informes con los formatos correspondientes.

Codificación del paciente incluido en el estudio.

El paciente confirmado con paludismo por *P. vivax* y conciente de participar en el estudio, se registró con un código que se registro en todos los formatos de seguimiento y registro del paciente. Este código contuvo 19 números, que corresponde a los códigos de INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática) para estado (dos números o siglas), jurisdicción (dos) municipio (tres) y localidad (cuatro); y los número de clasificación de vivienda que otorga el Programa de Control, para la casa CNEP (cuatro) y un número individual por orden jerarquía en la familia (dos). Este código se registro en todos los formatos del paciente, principalmente para el registro y codificación del papel filtro, en la parte del frontis de la lámina de gota gruesa y los formatos correspondientes.

Prueba de Embarazo.

Todas las mujeres de edad reproductiva (mayores de 14 años) que fueron consideradas para el estudio se sometieron a una prueba de embarazo en orina.

Procedimientos de seguimiento.

Si el paciente cumplió con los criterios de ingreso, se obtuvo el consentimiento de este y se siguieron los siguientes pasos:

1. Se completo una Ficha Clínica para cada paciente, que detalle la información demográfica y clínica (ANEXO 4).
2. Se realizo el peso corporal y la temperatura axilar del paciente, usando un termómetro. Los resultados se registraron en ambas secciones de la Ficha Clínica del Paciente (anexo 5). Si se obtuvo una temperatura menor a 36 ° C, se repetirá la medición de la temperatura. El registro de los antecedentes clínicos y patológicos del paciente se elaboro en los días 2º o tercero por el personal médico y paramédico que apoyo el seguimiento del estudio con la Historia Clínica. (Anexo 4).
3. El seguimiento se realizo de acuerdo a la guía del cronograma programadas por esquema de tratamiento (ANEXO 6).
4. Sangre para PCR: Se recogieron 2 – 3 gotas de sangre en un papel filtro para identificar la cepa infectiva de malaria. Las muestras secas en papel filtro Whatman del número 2, fueron envueltas en bolsas plásticas con cierre hermético para su remisión al Centro de Investigaciones del Paludismo en la ciudad de Tapachula, Chiapas. México (CIP).
5. Personal del CIP, capacito el procedimiento de la toma de muestra en papel filtro en coordinación con la Dirección de ETV nacional y SILAIS Chinandega.

Seguimiento

En las visitas de seguimiento se realizo una nota de evolución médica, en caso de mujeres en edad reproductiva, si el médico así lo considero adecuado se repitió la prueba inmunológica de embarazo.

Se repitió el examen de gota gruesa y solo en las visitas mensuales se tomo muestra para PCR (anexo 6).

Equipo clínico.

El equipo clínico en cada unidad de salud estaba conformado de la siguiente manera:

- Un médico para obtener las historias clínicas y realizar los exámenes físicos
- Personal de ETVR o personal de enfermería para administrar los medicamentos incluidos en este estudio.
- Un técnico de laboratorio para la toma de muestras y la lectura de gotas gruesas, con cuantificación de densidades parasitarias.

Procedimientos de laboratorio.

Todas las muestras para diagnóstico y seguimiento de enfermos, fueron observadas por personal calificado y readiestrado, previo al inicio del estudio. El personal de laboratorio desconoció el tipo de tratamiento asignado a cada comunidad y la condición del paciente o febril.

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

Densidad parasitaria / μ l = número de parásitos contados x 6000 / número de leucocitos contados.

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

Todas las gotas gruesas fueron examinadas en los centros de salud de Posoltega, Chichigalpa, Chinandega, El Viejo y El Realejo, por microscopistas adiestrados. Luego, fueron tomadas muestras al azar del 10% de las láminas examinadas, las cuales fueron leídas por 2 microscopistas independientes, con mayor experiencia y en donde de manera rutinaria todos los municipios envían muestras para el control de calidad. Con los resultados de cada una de las lecturas los pacientes fueron clasificados según la tabla de resultados clínicos y parasitológicos. Luego, se compararon los resultados de la clasificación obtenida por la primera lectura con la de la segunda lectura. Si existía una discordancia de más del 10% en las dos clasificaciones, todas las láminas tendrían que ser revisadas.

Sangre para PCR.

Dos a tres gotas de sangre fueron recogidas en un papel filtro el día de recurrencia de parasitemia para poder hacer la genotipificación de la cepa infecciosa de paludismo por *P. vivax*.

Se utilizó el método de polimorfismo configuracional de cadena sencilla de DNA, basado en el polimorfismo de los genes de distintos aislamientos de *P. vivax*.

Terapia.

Todas las dosis de los medicamentos se administraron bajo la supervisión del personal de la investigación del Programa de ETVR o personal de salud. Los pacientes fueron observados durante 30 minutos después del tratamiento para ver si se presentaron reacciones adversas o vómitos. Cualquier paciente con vómitos durante este tratamiento fue nuevamente tratado con la misma dosis del medicamento y se le observó por unos 30 minutos adicionales.

Calidad del monitoreo parasitológico.

En un grupo, al menos del 10% de cada esquema de tratamiento, se realizó el seguimiento diario de eliminación de parasitemia por una semana. Seguido por monitoreo semanal con muestra en papel filtro para PCR en búsqueda de parásitos posibles, debido a reactivación, repetición por recaída y /o reinfección.

Un porcentaje (20%) de las láminas codificadas, fueron nuevamente observadas en laboratorio de referencia nacional o regional, para validar la calidad de la observación, procurando su observación durante los periodos correspondientes no mayor de 15 días.

Adherencia al tratamiento.

El tratamiento fue otorgado bajo supervisión directa del Personal calificado, capacitado y asesorado por un supervisor de campo.

Evaluación del resultado.

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

1. Fracaso terapéutico precoz (FTP):

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

o

- Densidad parasitaria del Día 2 > densidad parasitaria del día 0 sin tener en cuenta la presencia de fiebre.

o

- Densidad parasitaria del Día 3 > 25% de la densidad parasitaria del día 0

o

- Presencia de parásitos asexuados el día 3 con temperatura axilar > 37.5oC.

2. Fracaso al tratamiento tardío (FTT):

- Fracaso Clínico Tardío (FCT). Desarrollo de signos de peligro o malaria grave el Día 4 o posteriormente con presencia de parasitemia, sin haber reunido previamente los criterios de FTP

o

- Aparición de parasitemia con una temperatura axilar > de 37.5oC (o historia de fiebre) entre los Días 4 y 28 inclusive, sin haber reunido anteriormente los criterios de FTP.

3. Fracaso Parasitológico Tardío (FPT):

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

4. Respuesta Clínica y Parasitológica Adecuada (RCPA):

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

Debido a que la cura parasitológica es el objetivo de la terapia antipalúdica en el estudio, todos los pacientes que presentaran parasitemia el día 7 o posteriormente serán tratados con el medicamento alternativo y excluidos de los seguimientos posteriores.

Pérdida del seguimiento:

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

Retiro del estudio.

El retiro del estudio pudo ser voluntario, cuando el paciente o el tutor deciden no participar más en el estudio.

Violación del protocolo.

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

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

1. Retiro del consentimiento.
2. Falla para completar el tratamiento.
3. Vómito persistente durante el tratamiento.
4. Efectos adversos severos (Nota: si el paciente tiene una erupción en la piel o cualquier reacción alérgica más severa, se le eliminará del estudio; no se eliminará a los pacientes con solamente picazón en la piel);

5. Ocurrencia durante el seguimiento de una enfermedad concomitante que interferiría con una clara clasificación de la respuesta.
6. Necesidad o recepción de una transfusión sanguínea.
7. Reinfeción con *P. falciparum* durante el seguimiento.
8. Resultado de PCR inclasificable.
9. Detección de otra especie de malaria durante el seguimiento.
10. Antimaláricos (o antibióticos con actividad antimalarica) administrados por una tercera parte o auto-medicación.
11. Inclusión equivocada del paciente, por fuera de los criterios de inclusión/exclusión.
12. Malaria severa en el día 0.
13. Mala clasificación de un paciente debido a un error de laboratorio (parasitemia) que lleve a la administración de tratamiento de rescate.

Descripción de variables

| Operacionalizacion | | |
|---|---|--|
| Variable | Indicador | instrumentos |
| Eficacia en cuanto a negativización de la parasitemia. | Porcentaje de pacientes en quienes se negativiza la parasitemia. Promedio de día que toma la negativización. | Diagnostico y seguimiento con gota gruesa y registro nominal de casos y PCR. |
| Eficacia en cuanto a evitar eventos secundarios. | Porcentaje de casos que ocurren eventos secundarios. Porcentaje de casos que ocurren recaídas. | Registro de gota gruesa, PCR, formato E-2. |
| Efectos secundarios. | Porcentaje de pacientes que presentan determinados síntomas o alteraciones que se sabe se asocia al consumo de medicamentos antimalarico: vómitos, alergia, dolor epigastrio. | Ficha de estudios. |

Manejo de datos.

Se empleó el programa epi –info para el manejo y análisis de datos.

Diseminación de los resultados.

Todos los resultados fueron entregados a través del SILAIS Chinandega a la Dirección General de Vigilancia de la Salud Pública: Dirección de Epidemiología Aplicada a quien concentra las Enfermedades de Transmisión Vectorial del Ministerio de Salud de Nicaragua. La Dirección General de Vigilancia de la Salud Pública determinará sobre la forma en que los resultados se presentarán a las autoridades regionales y locales. Los resultados también serán enviados a una revista científica y presentados en reuniones nacionales e internacionales.

Al terminar el estudio (Día 360), o antes si los pacientes han experimentado fracaso terapéutico, el personal del estudio comunicó verbalmente a cada usuario el resultado de su tratamiento.

El grupo de investigadores o Comité de investigación se reunió periódicamente para revisar los resultados, el avance de reclutamiento de paciente y las limitaciones encontradas.

Infraestructura y apoyo técnico disponible.

A nivel nacional se contó con la infraestructura y capacidad técnica de la Dirección General de Vigilancia de la Salud y la Dirección Nacional de Enfermedades Transmitidas por Vectores; a nivel local, reforzada con la capacidad instalada del Sistema de Local de Atención Integral en Salud (SILAIS) en el área de estudio de Chinandega.

Consideraciones éticas.

Riesgos.

Existe un cierto riesgo asociado con el presente estudio. El paciente pudo experimentar un breve momento de incomodidad física y/o temor durante el procedimiento de pinchazo de dedo y la zona del pinchazo podría infectarse. Lo que no sucedió en ninguno de los casos.

Una minoría de pacientes pudo experimentar efectos colaterales de los medicamentos: mareos, molestias gastrointestinales, dolor abdominal y vómitos, especialmente en niños. Los efectos colaterales más comúnmente reportados comprenden tinnitus, náuseas, visión borrosa y dolor de cabeza. Estos síntomas desaparecen con el cese de la terapia. Sin embargo en nuestro estudio no fueron referidos reacción alguna.

Los pacientes que presentaron efectos colaterales que dañaran su integridad biológica o psicológica, fueron excluidos del estudio.

Beneficios.

Los pacientes que ingresaron al presente estudio se beneficiaron de diversas maneras. Todos los pacientes recibieron todas las dosis de su tratamiento bajo supervisión. Además los pacientes fueron examinados y tratados de otras enfermedades concurrentes. En cada visita, el médico de la unidad informa al paciente o padre/tutor (en caso de niños) sobre el estado de salud del paciente y los procedimientos y/o tratamientos que procedía durante esa visita. La salud de cada paciente fue monitorizada estrechamente durante 28 días.

RESULTADOS

A- Descripción de los pacientes

En los 27 pacientes sometidos a TDU, la mediana de edad fue de 19 años, mientras que fue de 15 años en los pacientes bajo tratamiento radical; en los pacientes con TDU, el 59% eran varones, mientras en el grupo con tratamiento radical, el 40.7% eran de este sexo. La escolaridad de ambos grupos fue bastante similar, predominando la escolaridad primaria (cuadro 1).

Cuadro 1: Distribución porcentual de los pacientes, según diferentes características socio demográficas. Cinco municipios de Chinandega, 2006-2007.

| Características | TDU (n=27) | Radical (n=27) |
|--------------------------|--------------|----------------|
| Sexo | | |
| Masculino | 59.3 | 40.7 |
| Femenino | 40.7 | 59.3 |
| Escolaridad | | |
| Ninguna | 7.4 | 3.7 |
| Primaria | 48.1 | 48.1 |
| Secundaria | 33.4 | 29.6 |
| No están en edad escolar | 11.1 | 18.6 |
| Edad | | |
| < 10 | 14.8 | 37.0 |
| 10 – 19 | 44.4 | 29.6 |
| 20 – 29 | 22.2 | 7.4 |
| ≥ 30 | 18.5 | 25.9 |
| Total | 100.0 | 100.0 |

En cuanto a procedencia de los enfermos de malaria, los municipios que aportaron más casos fueron El Viejo y Chichigalpa (cuadro 2).

Cuadro 2: Distribución de los enfermos de malaria, según municipios de residencia. Año 2007.

| Municipios | Tipos de tratamiento | |
|-------------------|-----------------------------|------------|
| | Radical | TDU |
| Chinandega | 0 | 7 |
| El Viejo | 0 | 20 |
| Chichigalpa | 16 | 0 |
| El Realejo | 9 | 0 |
| Posoltega | 2 | 0 |
| Total | 27 | 27 |

En los pacientes sometidos a TDU, 67% vivían en condiciones higiénico sanitarias regulares y 33% buenas; en los pacientes sometidos a tratamiento radical, las cifras eran de 59% y 41%, respectivamente. De los pacientes sometidos a TDU, 74% vivían en condiciones de hacinamiento; entre los sometidos a tratamiento radical, esto ocurrió en el 59%.

De la sintomatología presentada por los pacientes, la fiebre fue la más frecuente en ambos grupos de tratamiento, seguida de la cefalea, escalofríos, y vómitos (cuadro 2).

Cuadro 2: Porcentaje de enfermos de malaria que presentaron determinados síntomas, antes de iniciar el tratamiento. Cinco municipios de Chinandega, 2007.

| Síntomas | Porcentaje | |
|---------------------|---------------|-------------------|
| | TDU (n=27) | Radical (n=27) |
| Fiebre | 100 | 89 |
| Cefalea | 74 | 67 |
| Escalofríos | 63 | 41 |
| Vómito | 22 | 41 |
| Artralgia | 15 | 56 |
| Tos | 11 | 4 |
| Dolor ocular | 7 | 7 |
| Dolor muscular | 7 | 4 |
| Sudoración | 7 | 4 |
| Mareo | 0 | 4 |
| Debilidad | 4 | 0 |
| Dolor abdominal | 0 | 15 |
| Disminución apetito | 0 | 18 |
| Nauseas | 0 | 4 |

Se indagó sobre medicamentos no antimaláricos tomados por su cuenta por los pacientes, antes de ser diagnosticada la malaria, se encontró que el más usado era el acetaminofén (61%), seguido de otros AINES, como diclofenac e ibuprofeno, en 20% de los pacientes. Es interesante el hecho de que 15% de los pacientes recibieron antibióticos.

B. Resultados obtenidos con los dos esquemas de tratamiento.

De 76 pacientes ingresados al estudio, se les pudo dar seguimiento por un año a 54, quedando 27 en cada esquema de tratamiento. El resto se retiró por diversas causas: emigraciones, negativa a seguir realizándose los exámenes de control y un caso de embarazo.

Con ambos esquemas de tratamiento se logró la negativización total de la parasitemia. Sin embargo, con el TDU la negativización tomó un promedio de 2.9 días, mientras que con el tratamiento radical tomó 2.5 días. En el cuadro 3 se presenta información detallada sobre el tiempo transcurrido para la negativización.

Cuadro 3: Distribución de los pacientes, según el número de días transcurridos para lograr la negativización del examen, según dos esquemas de tratamiento. Cinco municipios de Chinandega, 2007.

| Días | Radical | TDU |
|--------------|-----------|-----------|
| 2 | 22 | 22 |
| 3 | 2 | 2 |
| 4 | 1 | |
| 6 | | 1 |
| 7 | 2 | |
| 10 | | 1 |
| 12 | | 1 |
| Total | 27 | 27 |
| Promedio | 2.52 | 2.89 |
| D.E. | 1.37 | 2.49 |

Nota: La diferencia entre promedios no fue estadísticamente significativa ($p=0.415$)

Eventos secundarios.

Ninguno de los pacientes con tratamiento radical tuvo eventos secundarios, mientras que con el TDU ocurrieron 4 (14.8%). Las cuatro recaídas corresponden a pacientes del Municipio de El Viejo. Todos se habían negativizado entre el segundo y el cuarto día post-tratamiento. Se presenta una breve información sobre cada uno de estos pacientes:

Cuadro 4: Datos de parasitemia y de tiempo transcurrido para la aparición de eventos secundarios. Municipio de El Viejo (pacientes con TDU), 2007.

| Paciente | Edad | Parasitemia Inicial | Meses al evento secundario | Parasitemia en el evento secundario |
|-----------------|-------------|----------------------------|-----------------------------------|--|
| A | 11 | 9,904 | 7 | 234 |
| B | 16 | 26,415 | 7 | 385 |
| C | 29 | 10,588 | 6 | 3,185 |
| D | 9 | 4,677 | 1 | 923 |

Síntomas consecutivos al tratamiento.

En la valoración del tratamiento, se contempló indagar sobre efectos secundarios. Encontrándose que ningún paciente, en ninguno de los dos grupos, presentó síntomas atribuibles a los fármacos empleados.

DISCUSION

En primer lugar, se debe señalar que en los cinco municipios estudiados ocurrieron 76 casos de malaria en el año analizado representan aproximadamente la mitad de la cifra esperada. La razón es que ocurrió una reducción en la incidencia de esta enfermedad en todo el departamento de Chinandega.

En los municipios donde se aplicó el TDU (EL Viejo y Chinandega) ocurrieron 49 casos. De ellos, 37 aceptaron entrar en el estudio. En el transcurso del mismo se perdieron 10 casos, así: 1 correspondió a una joven que salió embarazada, y fue excluida del estudio; 3 se negaron a seguir haciéndose el examen de gota gruesa y 6 cambiaron de domicilio. Al final, quedaron 27 personas en este grupo. En los municipios donde se aplicó el tratamiento radical, las 27 personas diagnosticadas entraron al estudio y permanecieron en él durante el año de observación el número de casos menor que el esperado disminuyó las probabilidades de encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Comparación de la eficacia de los dos esquemas de tratamiento.

En ambos grupos de tratamiento se logró la negativización de la parasitemia. El tiempo que tomó la negativización fue ligeramente menor con tratamiento radical (promedio: 2.52) que con TDU (2.89 días. Pero la diferencia no fue estadísticamente significativa), No encontramos datos de otros estudios para realizar comparaciones.

Otra razón para considerar una eficacia similar de ambos tratamientos es que en ninguno de los dos grupos ocurrieron signos de peligro o malaria grave después del tratamiento.

Frecuencia de Eventos Secundarios

El riesgo de presentar eventos secundarios fue mayor en el grupo con TDU que en el de tratamiento radical: 14.8% y 0%. Sin embargo, no fue posible distinguir cuáles de estos eventos secundarios corresponden a recaídas y cuáles a re infecciones, en vista de que no se pudo realizar el examen de PCR, por daños sufridos en algunas muestras de sangre remitidas en papel filtro a México. Tres de los cuatro casos de eventos secundarios ocurrieron después de los seis meses de iniciado el tratamiento, lo que hace pensar más en re infección que en recaída y, por lo tanto, independiente del esquema de tratamiento. La consideración de que se trata de re infecciones se refuerza con el hecho de que los cuatro pacientes con eventos secundarios residen en El Viejo, que es actualmente el municipio de mayor incidencia de malaria en el Departamento de Chinandega.

Efectos Adversos al Tratamiento.

Con ninguno de los dos esquemas de tratamiento utilizados los pacientes presentaron efectos adversos al tratamiento. En ambos grupos se estuvo promoviendo que los pacientes tomaran el medicamento posterior a la ingesta de alimentos.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, tanto el tratamiento radical como el TDU lograron la curación de todos los enfermos de malaria. En base al tiempo para negativizarse las muestras y a la ocurrencia de eventos secundarios, los resultados fueron ligeramente mejores para el tratamiento radical, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Un número de casos de malaria inferior al esperado restó probabilidades de encontrar estas diferencias.

Ningún paciente, en ninguno de los dos esquemas de tratamiento empleado, presentó síntomas atribuibles al medicamento.

En los cuatro casos en que ocurrieron eventos secundarios, no fue posible determinar si se trataba de recaídas o de re infecciones, información esencial para valorar eficacia, debido a daños sufridos por las muestras durante su traslado al laboratorio en México, donde serían analizadas.

RECOMENDACIONES.

Es necesario de más evaluaciones con mayor cantidad de casos y análisis comparativos con los Silais que no poseen este tipo de intervención.

Profundizar más en los componentes del modelo *de control integrado del vector de la malaria* con un enfoque intersectorial y de mayor contenido epidemiológico que sustente cada método de control.

Continuar el seguimiento de los casos de tratamiento con TDU a 3x3x3 y valorar su impacto en el tiempo.

Continuar la vigilancia de los casos con eventos secundarios presentados en el municipio del Viejo.

Es recomendable fortalecer el sistema de vigilancia comunitario para la detección y tratamiento oportuno de los casos, sobre todo en los momentos donde existe conflicto en el MINSA, apropiándose la comunidad del traslado muestra y tratamiento del caso.

LIMITANTES

1. La principal limitante del estudio fue la ocurrencia de casos menor a lo esperado.
2. No se pudo determinar si los eventos secundarios correspondieron a recaídas o re infecciones, por el daño sufridos en la muestra para papel filtro.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bruce-Chwat, L.J. 1986. *Essential malariology* (2nd Ed.) William Heinemann Medical Books Ltd. Segunda Edición. Londres Gran Bretaña.
- (2) Roll Back Malaria, WHO, UNICEF. *World Malaria Report 2005*. WHO/HTM/MAL/2005.1102. http://rbm.who.int/wmr2005/pdf/intro_section.pdf
- (3) Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Dirección Programa de Prevención y Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores. Departamento de Paludismo. Comunicación personal. 2003.
- (4) World Health Organization (WHO) (2000). *WHO Expert Committee on Malaria, Twentieth Report*. WHO Technical Report Series No. 892. Geneva: WHO.
- (5) Gogswell F.B. 1992. *The Hypnozoite and Relapse in Primate Malaria*. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. Vol.5 No. 1:26-35.
- (6) Garnham P.C.C. 1987. *The liver Malaria with special reference to the exoerythrocytic phase*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 81:531-537.
- (7) Fairley, N.H. 1945. *Chemotherapeutic suppression and prophylaxis in malaria*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 38:311-365
- (8) Shute, P.G., G. Lupascu, P. Branzei, M. Maryon, P. Constaniscu, L.J. Bruce-Chwatt, C.C. Draper, R. Killick-Kendrick, and P.C.C. Garnham. 1976. *A strain of Plasmodium vivax characterized by predominately prolonged incubation. The effect of number of sporozoites on the length of the pre-patent period*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 70:474-481;

(9) Sapero, J.J. 1947. *New concepts in the treatment of relapsing malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27:271-283.)

(10) Short, H. E., and P. C.C. Garnham. 1949. *Demonstration of a persisting exo-eritrocyclic cycle in Plasmodium cynomolgi and its bearing on the on the production of relapse. Br. Med. J.* 1: 1225-1228.

(11) Warren, M., Powers, K.G, Garham, P.C.C. , and Shiroishi, T. 1974. *Plasmodium cynomolgi: influence of x-irradiation and sporozoite dilution on relapse patterns in infected rhesus monkey. Exp. Parasitol.* 35:266-271.

(12) Ungureanu, E., R. Killick-Kendrick, P. C.C. Garnham, P. Branzei, and P.G. Shute. 1976. *Pre-patent periods of a tropical strain of Plasmodium vivax after inoculations of tenfold dilution of sporozoites. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 70:482-483.)

(13) Garnham, P.C.C. 1967. *Relapses and latency in malaria. Protozoology* 2: 55-64.

(14) Krotosky, W. A., W.E. Collins, R. S. Bray, P.C.C. Garnham F.B. Cogswell, R.W. Gwadz, T. Killick-Kendrick, R. Wolf, R. Sinden, L.C. Koontz, and P.S. Stanfill. 1982. *Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted Plasmodium vivax infection. Am. J. Trop. Med. Hyg.* 31:1291-1293.

(15) Pérez H.A. 2004. *El Paludismo por Plasmodium vivax y los desafíos del tratamiento adecuado y oportuno. Boletín de Malariología y Salud Ambiental.* Vol. 54, No. 1:1-8

(16) Schmidt, L. H. 1986. *Compatibility of relapse patterns of Plasmodium cynomolgi infections in rhesus monkeys with continuous cyclical development and hypnozoite concepts of relapse.* *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 35:1077-1099

(17) Warhurst, D.C. 1984. *Why are primaquine and other 8 aminoquinolines particularly effective against the mature gametocytes and the hypnozoites of malaria?* *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 78:165.

(18) Bunnag, D., Karbwang, J., Thanavibul, A., Chittamas, S., Ratanapongse, Y. and Chalermrut K. et al. 1994. *High dose of primaquine in primaquine resistant vivax malaria.* *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 88:218-219.

(19) Looareesuwan, S., Buchachart, K., Wilairatana, P., Chalermrut, K., Rattanapong, Y. and Amradee, S. et al. 1997. *Primaquine-tolerant vivax malaria in Thailand.* *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 91:939-943.

(20) Arias, A.E. and Corredor A. 1989. *Low response of Colombian strains of Plasmodium vivax to classical antimalarial therapy.* *Trop. Med. Parasitol.* 40:21-23.

(21) Barret, J.P. and Behrens R.H. 1996. *Prophylaxis Failure Against vivax Malaria in Guyana, South America.* *J. Travel. Med.* 3:60-61.

(22) Gascon, J., Gomez-Arce, J.E., Menendez, C., Valls, M. E. and Corochan M. 1994. *Poor reponse to primaquine in two cases of Plasmodium vivax malaria from Guatemala.* *Trop. Geogr. Med.* 46:32-33.

- (23) Phillips, E. J., Keystone, J.S., and Kain K. C. 1996. Failure of combined chloroquine and high-dose primaquine therapy for *Plasmodium vivax* malaria acquired in Guyana, South América. *Clin. Infect. Dis.* 23:1171-1173
- (24) Luzzi, G. A., Warrel D.A., Barnes, A.J. and Dunbar E. M. 1992. Treatment of primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria. *Lancet*, 340:310.
- (25) Kitchener, S.J. and Seidi. 2002. Relapsing vivax malaria. *Med. J. Aust.* 176:502.
- (26) Rowland, M. and Durrani N. 1999. Randomized controlled trials of 5 and 14 days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghani refugee settlement in Pakistan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 93:641-643.
- (27) Dua, V.K. and Sharma V.P. 2001. *Plasmodium vivax* relapses after 5 days of primaquine treatment, in some industrial complexes of India. *Ann. Trop. Med. Parasitol*, 95:655-659.
- (28) Yadad, R.S. and Ghosh S.K. 2002. Radical curative efficacy of five-day regimen of primaquine for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in India. *J. Parasitol.* 88:1042-104
- (29) Villalobos-Salcedo, J.M., Tada, M.S., Kimura, E., Menezes, M.J. and Pereira da Silva L.H. 2000. In vivo sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from Rondonia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 94:749-758.
- (30) Schmidt, L.H. 1983. Relationships Between Chemical Structures of 8 aminoquinolines and Their capacities for Radical Cure of Infections with

Plasmodium cynomolgi in Rhesus Monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24:615-652.

(31) Solari-Soto, L., Soto-Tarazona, A., Mendoza-Requena, D. and Llanos-Cuentas A.2002. Ensayo Clínico del tratamiento de la malaria vivax con esquema acortado de primaquina comparado con el esquema tradicional. *Rev. Per. Soc. Med. Intern.* <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/spmi2.htm>.

Anexos

ANEXO 1. Procedimientos para la toma de la muestra (gota gruesa) y llenado del formato normativo

La muestra de gota gruesa cumplió con los criterios básicos que tienen que ver con la toma de calidad para su observación ideal por el personal adiestrado del laboratorio del programa. Esto es, la gota gruesa debe presentar los elementos de sangre distribuidos de manera uniforme, permitiendo no sólo calcular el número de parásitos, sino también hacer un diagnóstico rápido y eficaz de la especie de parásito. El procedimiento de toma de gota gruesa incluye una serie de pasos, tales como el registro de datos del paciente, limpieza de porta-objetos, limpieza aséptica del dedo índice de la mano izquierda del paciente, punción con lanceta estéril, recolección de la segunda gota mayor de sangre sobre el portaobjetos (gota gruesa) y una tercera gota de menor tamaño para el frotis a 5 cm por debajo de la primera, secado, registro seriado sobre el frotis y envoltura. A partir de este momento será enviada al laboratorio del programa para su procesamiento diagnóstico.

Formato de notificación

| Forma N-1 | |
|---|--|
| Forma N-1 PROGRAMA DE PALUDISMO NOTIFICACION | SECRETARIA DE SALUD SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROTECCION DE LA SALUD CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CONTROL DE ENFERMEDADES PROGRAMA DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTOR PROGRAMA DE PALUDISMO NOTIFICACION |
| <p>Nombre de la persona febril Que se le tomó la muestra de sangre.</p> <p>Fecha de inicio de Fiebre.</p> <p>Fecha de la toma de la</p> | <p>1.- DATOS DE LA PERSONA A QUIEN SE TOMA LA MUESTRA DE SANGRE:</p> <p>Nombre: _____ Sexo: (M) (F) Edad: _____ Fecha de inicio de fiebre: _____ Fecha de la toma de muestra: _____ Medicamento: _____ Número de comprimidos administrados: _____ Medicamento: _____ Número de comprimidos administrados: _____ Nombre del Padre o tutor: _____</p> <p>_____ Domicilio: (calle y número) _____ Casa Número SSA/CNEP _____</p> <p>_____ Localidad _____ Municipio _____ Estado _____ Teléfono _____</p> <p>2.- DATOS DE LA PERSONA QUE TOMO LA MUESTRA DE SANGRE</p> <p>Nombre de la persona que tomó muestra. _____ Institución a la que pertenece. Ocupación y/o cargo. _____ Fecha de la toma: _____</p> <p>_____ Dirección Código Postal para informar resultado y reponer material _____ Teléfono _____</p> |

Datos de la persona a quien se tomó la muestra de sangre:

- No. De la lámina se colocara de acuerdo a las láminas tomadas del col-vol. según numeración.
- Clave se colocara la clave que tiene el Col-Vol que tiene en la localidad.

Datos de Ubicación del Puesto de Notificación.

- Localidad, Municipio, Departamento: Estos tres datos complementan el domicilio del Puesto de notificación (Col-Vol).

Datos Personales del Paciente.

- Nombre: Anotar en forma clara el nombre y apellidos paterno y materno; en caso de ser menor de edad, se anotará en el renglón correspondiente el nombre del padre o tutor para que en caso de que la muestra resulte positiva se localice rápido al enfermo.
- Edad: Anotar número de años cumplidos; para menores de un año, el número de meses cumplidos.
- Sexo: Marcar con una M al paciente masculino y F al paciente Femenino.
- Ocupación: La actividad a la que se dedique o tenga el notificante.
- Etnia: Marcar con una X al grupo Étnico que pertenece.

Procedencia del Paciente.

- Localidad, Municipio, Estado: Estos tres datos complementan el domicilio del notificante, para que reciba su correspondencia con seguridad.
- Fecha de la toma de la muestra: Se anotará la fecha en que se tomó la muestra de sangre con el propósito de ubicar la semana epidemiológica y, sobre todo, las infecciones en tiempo y espacio para la toma de decisiones.
- Jefe de Familia: Anotar nombre completo del jefe de familia para que, en caso de que la muestra resulte positiva, se localice rápido al enfermo.

Tratamiento Clínico Administrado.

- Medicamentos administrados: Anotar el número de comprimidos que haya ingerido el paciente, según el esquema de tratamiento.
- Nombre y firma de quien tomó la muestra de sangre: Anotar el nombre y apellidos paterno y materno del notificante.

Resultado de laboratorio.

- Resultado de Laboratorio: Anotar el resultado del laboratorio sea este positivo o negativo, si es Positivo se anotara también la especie del plasmodium diagnosticado.
- Fecha del Examen: Se anotar la fecha en que se realizo el diagnostico en el laboratorio.

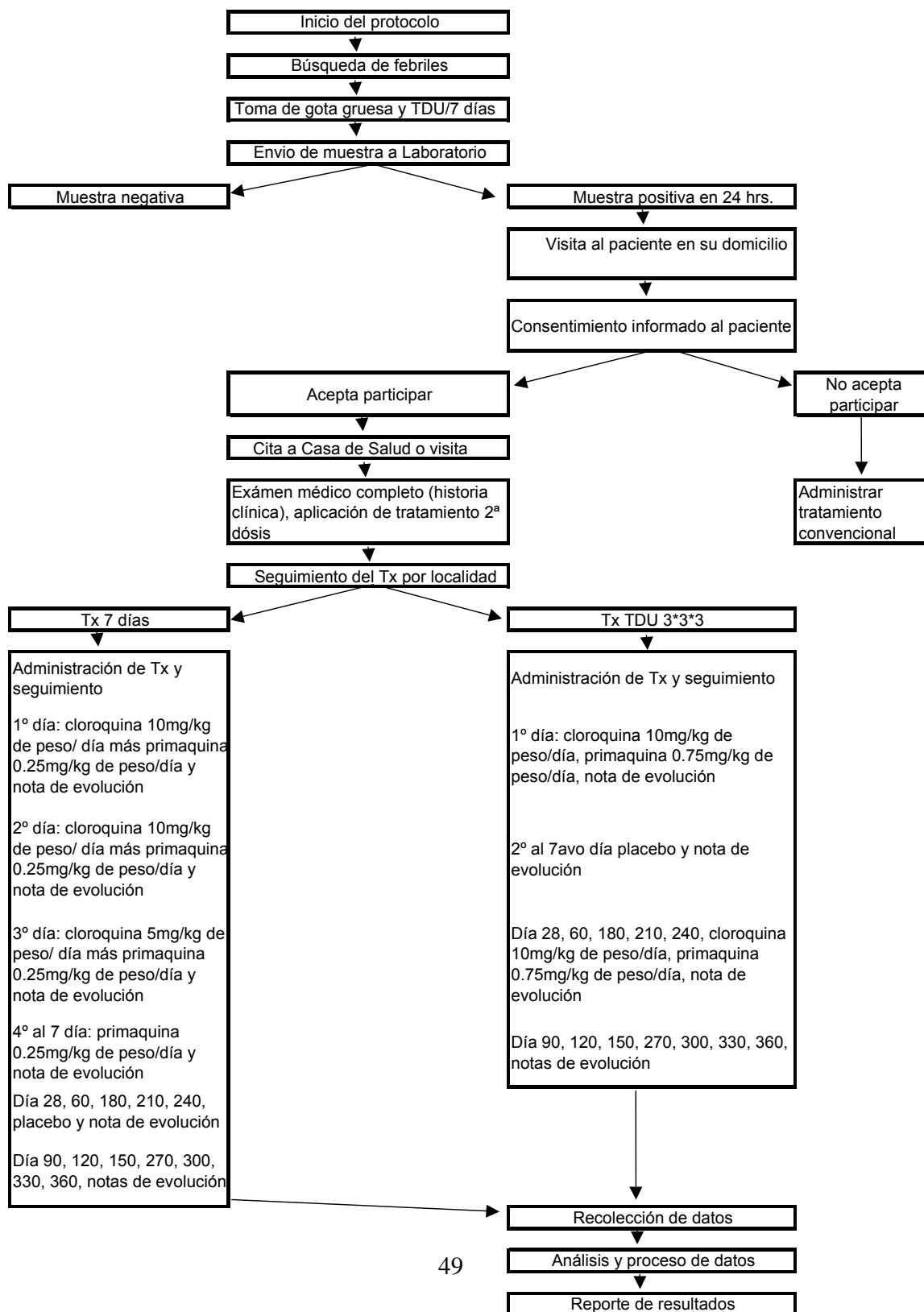
Tratamiento Radical:

- Fecha de Inicio: Se anotar la fecha en que inicio el tratamiento radical el paciente.
- Fecha de Terminó: Se anotar la fecha exacta que el paciente termina su tratamiento según el esquema aplicado.
- Nombre del medicador: Anotar con letra clara el nombre y apellido la persona que dio el tratamiento al paciente.

Observación microscópica confirmatoria de las muestras.

Una vez tomada la muestra ésta se enviará a los microscopista para que confirme la presencia o ausencia de parásitos.

Flujograma de trabajo



ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se explicará en detalle a los posibles voluntarios los objetivos y procedimientos del estudio, así como sus derechos como voluntarios en su idioma local (español, dialecto, otro). La mayoría de edad seleccionada en este estudio fue de 18 años. Se les pedirá a los voluntarios que tienen 18 años de edad o más y están de acuerdo en participar que firmen el Formato de Consentimiento. En el caso de los niños de 8 a 17 años de edad inclusive, se les explicará el propósito y el procedimiento del estudio a los padres/tutores y se les pedirá el permiso para incluir a su hijo en el estudio. Si están de acuerdo, se les pedirá que firmen el Formato de Consentimiento. Al mismo tiempo, se explicará el estudio a su niño (entre los 8 y 17 años de edad) y se le pedirá que también firme el Formato de Asentimiento.

Se explicará los detalles del estudio, los beneficios y los posibles riesgos a los sujetos en su idioma. Toda la información del sujeto será confidencial, en la medida de lo legalmente posible. Los identificadores numéricos únicos serán usados para el ingreso de datos.

El Formato de Consentimiento será firmado por un testigo que será una persona no asociada con el equipo del estudio. En el caso de las personas analfabetas, se les pedirá su Consentimiento verbal y dos personas no asociadas con el equipo del estudio, firmarán el Formato de Consentimiento como testigos. Todos los sujetos recibirán copias de los Formatos de Consentimiento.

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

CONSENTIMIENTO INFORMADO.
PROYECTO DE EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE DOSIS UNICA PARA
EL TRATAMIENTO DE ENFERMOS DE PALUDISMO CON *P. vivax*.

INFORMACION GENERAL:

QUE ES LA MALARIA.

Participar en el estudio. El medicamento que recibirán es el mismo que el programa viene aplicando para la curación de la enfermedad (TDU-TRATAMIENTO RADICAL DE 7 DÍAS). La malaria o paludismo es una enfermedad infecciosa y transmisible, causada por la picadura del mosquito Anopheles, (el cual se cría en aguas estancadas y vegetaciones cercanas a las viviendas) y producidas por parásitos que destruyen los glóbulos rojos de la sangre, disminuyendo la resistencia del cuerpo, causando anemia y a veces hasta la muerte.

Los síntomas de la malaria se manifiestan en 3 etapas:

- 1) Frio intenso por 1 o 2 horas.
- 2) Fiebre alta que puede durar hasta 6 horas.
- 3) Sudoración fuerte por 2 a 4 horas.

QUIEN LA TRASMITE.

Es transmitida por el mosquito Anopheles el cual se cría en aguas estancadas y vegetaciones cercanas a la vivienda.

Esta enfermedad disminuye la resistencia del cuerpo produciendo anemia y a veces hasta la muerte.

FACTORES DE RIESGO.

Mala higiene en la vivienda.

Presencia de criaderos en la comunidad.

Presencia del vector.

COMO SE CONTROLA LA MALARIA.

Utilizando varias formas de control entre las que están la limpieza de criaderos, el diagnóstico y medicación oportuna de los personas enfermas con malaria, el rociado de las viviendas y refugios del vector en la comunidad, la limpieza de la viviendas e la higiene familiar; así como también la importante participación activa y organizada de la comunidad.

EN QUE CONSISTE EL SEGUIMIENTO.

En nuestro comunidad para curar la malaria hemos utilizados los medicamento de Cloroquina y Primaquina, la cual se toma de acuerdo la edad y el peso a todo paciente que sale positivo al tomarle la gota gruesa.

En este estudio pretendemos utilizar los mismos medicamentos modificando la forma en que se está tomando la Cloroquina y Primaquina con el propósito de observar de qué manera es más efectivo el tratamiento para curar la enfermedad.

El estudio tiene una duración de 36 meses con la participación de pacientes de la comunidad con muestra de malaria positiva a *Plasmodium vivax* y que acepten Durante este periodo los pacientes que acepten su participación se le realizara valoraciones medicas, toma de gota gruesa, PCR en papel filtro, y una prueba de embarazo en orina para descartar embarazo en las mujeres mayores de 14 años, valoradas durante las fechas establecidas en el estudios.

BENEFICIOS.

Curación efectiva de la enfermedad en la persona evitando su recaída y una buena eficacia del tratamiento.

Valoración medica y vigilancia estrecha de su estado de salud durante el tiempo que dure el estudio.

OBLIGACIONES.

Una vez aceptado voluntariamente su participación usted se compromete a:

- 1) tomar el medicamento en las fechas establecidas y supervisadas por el personal de salud o el Col- Vol.
- 2) Tomarse una muestra de sangre (Gota Gruesa) en las fecha del cronograma establecido.
- 3) Regresar a la unidad de salud o al Col -Vol para su valoración medica mensualmente hasta completar 12 visitas.

DERECHOS.

- 1) Su participación es voluntaria, no tiene ninguna obligación de aceptar.
- 2) Usted está en libertad de preguntar todo lo relacionado con el estudio.
- 3) Toda la información que usted nos brinde se usara confidencialmente.

Yo _____ he leído el presente consentimiento informado y en caso de duda, he tenido la oportunidad de hacer las preguntas necesarias, las cuales han sido respondidas a mi entera satisfacción, entendiendo la naturaleza del estudio por la cual doy fe haber sido informado y acepto la participación voluntaria durante un año en el estudio de eficacia del tratamiento para curar la malaria.

ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO EN LAS CONDICIONES ANTES MENCIONADAS.

| |
|----------------------|
| Entrevistador |
| Nombres _____ |
| No. Cedula _____ |
| Fecha : _____ |
| Firma: _____ |

| |
|------------------|
| Testigo |
| Nombres: _____ |
| No Cédula: _____ |
| Fecha: _____ |
| Firma: _____ |

| |
|---------------------------|
| Autorizó |
| Nombre: _____ |
| No. Cédula: _____ |
| Fecha de Inclusión: _____ |
| Parentesco: _____ |
| _____ |
| Firma: _____ |

ANEXO 3. Esquemas de tratamiento.

Tratamiento en dosis única.

(TDU MENSUAL POR TRES MESES CADA TRES MESES, DOS CICLOS)

| GRUPO DE EDAD | No. COMP. CLOROQUINA 150 mg | No. COMP. PRIMAQUINA 5 mg | No. COMP. PRIMAQUINA 15 mg |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| < 6 meses | ¼ | | |
| 6 meses a 11 meses | ½ | | |
| 1 a 2 años | 1 | 1 ½ | |
| 3 a 6 años | 1 | | 1 |
| 7 a 11 años | 2 | | 2 |
| 12- 14 años | 3 | | 3 |
| 15 años y más, con más de 60 Kg. de peso | 4 | | 3 |

Tratamiento de cura radical a siete días.

MINISTERIO DE SALUD

SILAI S CHINANDEGA

TABLA DE TRATAMIENTO RADICAL A 7 DÍAS.

| Grupos de Edad | Cloroquina | | | Primaquina 15 mg | | | | | | | Primaquina de 5 mg | | | | | | |
|--------------------|------------|-------|-------|------------------|---|---|---|---|---|---|--------------------|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Menores de 6 meses | 1/4 | ¼ | 1/4 | | | | | | | | | | | | | | |
| De 6 a 11 Meses | 1/2 | ½ | 1/2 | | | | | | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| De 1 a 2 años | 1 | ½ | 1/2 | | | | | | | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| De 3 a 6 años | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| De 7 a 11 años | 2 | 1.1/2 | 1.1/2 | | | | | | | | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| De 12 a 14 años | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | | | | |
| De 15 a 59 años | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | | | | |
| De 60 y más años | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | | | | |
| EMBRAZADAS | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | | | | |

Después del Parto

Nota: Embarazadas 2 tab de cloroquina Semanal hasta salir del Parto

ANEXO 4. HISTORIA CLÍNICA

Historia Clínica

| | |
|---|--|
| Número de expediente <input style="width: 100%;" type="text"/> Unidad Médica <input style="width: 100%;" type="text"/> | Nombre <input style="width: 100%;" type="text"/> Edad <input style="width: 100%;" type="text"/> Sexo <input style="width: 100%;" type="text"/> Estado Civil <input style="width: 100%;" type="text"/> Escolaridad <input style="width: 100%;" type="text"/> Ocupación <input style="width: 100%;" type="text"/> Lugar de nacimiento <input style="width: 100%;" type="text"/> Lugar de residencia <input style="width: 100%;" type="text"/> Tiempo de vivir en la localidad <input style="width: 100%;" type="text"/> Accesibilidad a la Unidad médica <input style="width: 100%;" type="text"/> Costo (si existiera) para llegar a la unidad médica <input style="width: 100%;" type="text"/> |
|---|--|

| | |
|--|--|
| Peso (kg) <input style="width: 100%;" type="text"/> Talla (cm) <input style="width: 100%;" type="text"/> Temperatura <input style="width: 100%;" type="text"/> T/A <input style="width: 100%;" type="text"/> FR <input style="width: 100%;" type="text"/> Pulso <input style="width: 100%;" type="text"/> | |
|--|--|

AHF: (marque con 1 si es si, 2 si es no y 0 si no sabe)

Enfermedades neurológicas renales hepáticas cardíacas inmunológicas
 denutrición severa

APNP: (marque X la respuesta correcta)

Vivienda propia rentada prestada otra
 Paredes madera tabique sin paredes carton otra Integros
 Techo: cemento palma madera cartón otro Integros
 piso cemento tierra otro Integros

Disposición de excreta: baño letrina aire libre otro
 Disposición de agua potable pozo de río entubada otra
 Disposición de basura en casa fuera de casa distancia (cm)

Número de cuartos de la vivienda
 Adultos que habitan la vivienda Niños que habitan la vivienda

Higiene personal

Baño diario cada 3 días cada semana mas de cada semana
 Cambio ropa interior diario cada 3 días cada semana mas de cada semana
 Cambio ropa exterior diario cada 3 días cada semana mas de cada semana
 Aseo dental diario cada 3 días cada semana mas de cada semana

APP: (marque con 1 si es si, 2 si es no y 0 si no sabe)

Enfermedades neurológicas renales hepáticas cardíacas inmunológicas
 Alergias a medicamentos, especifique denutrición severa

AGO

Menarca Ritmo IVSA Gesta Para Aborto Cesarea
 FUP FUR PPF

P.A. (marque X la respuesta correcta)

Fecha de inicio

Antecedente de fiebre en las 48 horas previas Si No Grados

Medicamentos usados

| ¿Qué medicamentos? | ¿Cuándo? | ¿Dosis? |
|--------------------|----------|---------|
| | | |
| | | |
| | | |

Sintomas y signos

| Síntoma o signo | Tiempo de evolución | Características |
|-----------------|---------------------|-----------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Diagnóstico

Presuntivo Confirmatorio

Tratamiento médico

Esquema 1 Esquema 2

Hora de la primera dosis

¿Vómito el paciente? si no

Hora de la segunda dosis

¿Vómito el paciente? si no

Nombre y firma del responsable en elaborar la H.Clinica

ANEXO 5.

Tratamiento de 7 días

Ficha clínica del paciente (T7d) - I

Localidad: _____ Código del Paciente: _____ Peso: _____
 _____ Kg. Esquema de Tratamiento: T7d _____

| Día del seguimiento | Día 0 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Fecha (día/mes) | | | | | | | | |
| CQ (dosis mg) | | | | | | | | |
| Primaquina (dosis mg) | | | | | | | | |
| ¿Después de su última visita, ha tenido fiebre? (S/N) | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido vómitos? (S/N) | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido diarrea? (S/N) | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido picazón de la piel? (S/N) | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido erupción en la piel? (S/N) | | | | | | | | |
| ¿Se le ha administrado otros medicamentos? (S/N) (Si la respuesta es sí) Especifique nombre y cantidad | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido algún otro tratamiento? (ej., transfusión de sangre) (S/N) | | | | | | | | |
| Considera el paciente que esta Mejor, Igual, o Peor después de su última visita? (M/I/P) | | | | | | | | |
| Especie del parásito (V, F, PNI) | | | | | | | | |
| Densidad de parásitos asexuados | | | | | | | | |
| Densidad de gametocitos | | | | | | | | |
| Condición del paciente (Seguir, Retirar, Abandono) (S/R/A) | | | | | | | | |

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

Tratamiento de TDU 3x3x3.

Ficha clínica del paciente (TDU) - I

Localidad: _____ Código del Paciente: _____ Peso: _____
 _____ Kg. Esquema de Tratamiento: TDU _____

| Día del seguimiento | Mes 0 | mes 1 | mes 2 | mes 3 | mes 4 | mes 5 | mes 6 | mes 7 | mes 8 | mes 9 | mes 10 | mes 11 | mes 12 | Mes 13 | mes 14 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Fecha (día/mes) | | | | | | | | | | | | | | | |
| CQ (dosis mg) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Primaquina (dosis mg) | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Después de su última visita, ha tenido fiebre? (S/N) | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido vómitos? (S/N) | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido diarrea? (S/N) | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido picazón de la piel? (S/N) | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido erupción en la piel? (S/N) | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se le ha administrado otros medicamentos? (S/N) (Si la respuesta es sí) Especifique nombre y cantidad | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha tenido algún otro tratamiento? (ej., transfusión de sangre) (S/N) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Considera el paciente que esta Mejor, Igual, o Peor después de su última visita? (M/I/P) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Especie del parásito (V, F, PNI*) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Densidad de parásitos asexuados | | | | | | | | | | | | | | | |
| Densidad de gametocitos | | | | | | | | | | | | | | | |
| Condición del paciente (Seguir, Retirar, Abandono) (S/R/A) | | | | | | | | | | | | | | | |

ANEXO 6. CRONOGRAMA.

| CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO DE MUESTRAS CON ESQUEMA TDU 3X3X3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Día seguimiento | 0 | 1 | 2 | 3 | 7 | 14 | 21 | 28 | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | 270 | 300 | 330 | 360 |
| Gota Gruesa | X | | X | x | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Historia clínica | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TDU | X | | | | | | | | X | X | | | | X | X | X | | | | |
| P. Filtro | X | | | | X | X | X | | X | x | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Prueba de embarazo (Mujer > 14 años) | X | | | | | | | | X | X | | | | X | X | X | | | | |
| Registro evolución | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N-1 y | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Consentimiento y código individual | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Historia clínica (anexo) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ficha clínica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO DE MUESTRAS CON ESQUEMA DE 7 DÍAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Día seguimiento | 0 | 1 | 2 | 3 | 7 | 8-13 | 14 | 21 | 28 | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | 270 | 300 | 330 | 360 |
| Gota Gruesa | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Historia clínica | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TCR 7 DIAS | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P. Filtro | X | | | | X | X | X | X | | x | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Prueba de embarazo (Mujer > 14 años) | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Registro evolución | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Indicadores malaricos métricos de los municipios. | | | | | | | | |
|--|-----------|------|--------|------|--------|------|--------|-------|
| | Positivas | | I.L.P. | | I.P.A. | | I.E.S. | |
| | 2006 | 2007 | 2006 | 2007 | 2006 | 2007 | 2006 | 2007 |
| El Viejo | 94 | 67 | 1.16 | 0.69 | 1.69 | 1.20 | 14.60 | 17.38 |
| Chinandega | 47 | 28 | 0.26 | 0.10 | 0.31 | 0.18 | 11.87 | 18.69 |
| El Realejo | 34 | 8 | 1.60 | 0.39 | 2.87 | 0.67 | 17.86 | 17.12 |
| Chichigalpa | 61 | 35 | 0.63 | 0.32 | 1.24 | 0.69 | 19.52 | 21.31 |
| Posoltega | 10 | 6 | 0.48 | 0.19 | 0.55 | 0.33 | 11.48 | 16.92 |

Fuente: Estadísticas del SILAIS-Chinandega.