

ARTÍCULO ORIGINAL

Diez años de eficacia terapéutica de la cloroquina en malaria no complicada por *Plasmodium vivax*, Turbo, Antioquia, años 2002 y 2011

Alexandra Ríos, Gonzalo Álvarez, Silvia Blair

Grupo Malaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La eficacia terapéutica de los antipalúdicos debe ser vigilada permanentemente debido al problema de resistencia. En Colombia existen pocos estudios que evalúen la eficacia de la cloroquina en la malaria no complicada por *Plasmodium vivax*.

Objetivo. Evaluar la respuesta terapéutica de la cloroquina en el tratamiento del paludismo no complicado por *P. vivax* en el año 2011 en Turbo, Antioquia, y comparar estos resultados con los del estudio realizado en el año 2002 en el mismo municipio.

Materiales y métodos. Se llevaron a cabo dos estudios en los que se incluyeron 152 participantes (50 en el año 2002 y 102 en el año 2011), todos mayores de cinco años, con malaria no complicada e infección simple por *P. vivax*, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se evaluó la eficacia terapéutica de la cloroquina, según los protocolos vigentes de la Organización Panamericana de la Salud (1998) y la OMS (2009); se dio tratamiento estándar supervisado con 1.500 mg de cloroquina en tres días y se hizo seguimiento clínico y parasitológico los días 0, 1, 2, 3, 7, 14 y 21 en el año 2002 y, además, el día 28 en el año 2011. Al finalizar el seguimiento se suministró primaquina a una dosis diaria de 0,25 mg/kg durante 14 días en todos los participantes.

Resultados. Los resultados clínico y parasitológicos fueron adecuados en el 100 % de los participantes de ambos estudios.

Conclusiones. La cloroquina continúa siendo eficaz para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. vivax* en Turbo, Antioquia.

Palabras clave: cloroquina/uso terapéutico, eficacia, malaria, *Plasmodium vivax*, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.1631>

Ten years of chloroquine efficacy for uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria treatment, Turbo, Antioquia, 2002 and 2011

Introduction: The therapeutic efficacy of antimalarial drugs should be monitored continuously because of the emergence of drug resistance. In Colombia, there are few studies evaluating the efficacy of chloroquine in uncomplicated malaria by *Plasmodium vivax*. This study evaluated the therapeutic efficacy of chloroquine at two different times, with an interval of ten years, in the same municipality.

Objective: To evaluate the therapeutic response to chloroquine for the treatment of uncomplicated *P. vivax* malaria in Turbo, Antioquia, in 2002, and to compare these results with those observed in 2011 in the same municipality.

Materials and methods: Two studies included 152 volunteers (50 in 2002 and 102 in 2011), older than 5 years old, with uncomplicated malaria according to the World Health Organization (WHO) criteria and simple infection with *P. vivax*. The efficacy of chloroquine, according to the current standard treatment of the Pan American Health Organization (PAHO) (1998) and WHO (2009), was monitored with 1,500 mg of chloroquine in 3 days and was followed clinically and parasitologically on days 0, 1, 2, 3, 7, 14 and 21 in 2002, and also on day 28 in 2011. At the end of the follow-up a dose of 0.25 mg/kg/day of primaquine was administered to each patient for 14 days.

Results: A hundred percent of the volunteers had adequate clinical and parasitological response in both studies.

Conclusions: Chloroquine continues to be highly effective for the treatment of uncomplicated *P. vivax* malaria in Turbo, Antioquia, Colombia.

Contribución de los autores:

Alexandra Ríos: hizo el trabajo de campo, analizó los resultados y elaboró el manuscrito.

Gonzalo Álvarez: hizo los análisis estadísticos y elaboración del manuscrito.

Silvia Blair: formulación, dirección del proyecto de investigación y revisión del manuscrito.

Key words: Chloroquine/therapeutic use, efficacy, malaria, *Plasmodium vivax*, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.1631>

La malaria, o paludismo, por *Plasmodium vivax* constituye un problema grave de salud pública a nivel mundial, debido a la elevada morbilidad asociada. Se presenta como una enfermedad con sintomatología aguda, con complicaciones graves y muy incapacitantes, que puede llevar a la muerte; además, aporta una importante cifra en pérdidas económicas y sociales en las regiones donde es endémica (1). En algunos estudios se demuestra que enfermar de malaria se relaciona con el ausentismo escolar y laboral, que representado en cifras, puede alcanzar hasta 1,3 % del producto interno bruto de un país (2-4).

Aproximadamente, 2.490 millones de personas en el mundo viven en riesgo de infectarse con *P. vivax*, y 70 millones se enferman anualmente. Más de 80 % de los casos de malaria por esta especie parasitaria se presentan en el sureste asiático (5). América Latina presenta, aproximadamente, el 0,5 % de los casos de malaria y 20 % de la población está en riesgo de contraer la enfermedad. Brasil y Colombia aportan 70 % de los casos de Latinoamérica y 70 % de ellos se deben a *P. vivax*. Esto muestra la importancia que tiene esta especie parasitaria en el panorama de morbilidad por malaria en este continente (1).

Colombia presentó una disminución de 14,7 % de los casos de malaria en los años 2002 y 2010, al pasar de 137.924 a 117.589, respectivamente (6), y en el departamento de Antioquia se observó un patrón similar durante el mismo período, al disminuir los casos en 12 % (7).

Antioquia, en el año 2010, fue el departamento que más aportó a la cifra total de casos de paludismo en Colombia, 31,7 % (8), y la proporción de malaria por *P. vivax* entre los años 2007 y 2011 representó, en promedio, 84,5 %. En el municipio de Turbo, el 91,6 % de la malaria fue atribuible a esta misma especie en el mismo periodo (7). Estas cifras hacen de Antioquia un escenario muy representativo para el estudio de la malaria por esta especie de *Plasmodium*.

Correspondencia:

Silvia Blair, Grupo Malaria, Universidad de Antioquia, Sede de Investigación Universitaria, Calle 62 N° 52-59, torre 1, piso 6, laboratorio 610, Medellín, Colombia
Telefax: (574) 219 6487 y 219 6486
sblair@quimbaya.udea.edu.co, sblair@gmail.com, malaria@quimbaya.udea.edu.co

Recibido: 31/07/12; aceptado:05/05/13

La región de Urabá, junto con la del Bajo Cauca, aporta más del 80 % de los casos del departamento de Antioquia (7). En estas dos regiones, entre los años 2008 y 2010, la Dirección Seccional de Salud de Antioquia implementó un programa de intervención quimioprolifáctica o de tratamiento preventivo intermitente, llamado Papaluis.

La falla terapéutica, definida por la OMS como la aparición de la parasitemia y de los síntomas, clasificada según el día de su presentación (9), puede atribuirse a varias causas, entre ellas, a la falta de absorción del medicamento por condiciones especiales del metabolismo del individuo o por un medicamento de baja calidad; también puede estar relacionada con una resistencia del parásito al medicamento, si se comprueba que sus concentraciones en sangre son adecuadas, en el caso de *P. vivax*, cloroquina o desetil-cloroquina igual a 100 ng/ml o mayor (9). Además, se puede decir que el día de presentación de la falla terapéutica se relaciona inversamente con el grado de tolerancia del parásito al medicamento, es decir, entre más temprana es la falla, mayor es la tolerancia del parásito (10).

Un dato importante para entender el panorama de la resistencia a la cloroquina, son los resultados de algunas investigaciones realizadas en Centroamérica y el sureste asiático en 1946, en las cuales se determinó que la cantidad de cloroquina necesaria para eliminar las formas asexuadas de *P. vivax*, estaba entre 0,3 y 0,6 g, dosis total, distribuida en tres días (10-12). Hoy en el mundo se da a los enfermos con malaria por *P. vivax*, una dosis total de 1,5 g repartida en tres días, la cual es tres veces mayor a la sugerida, lo que podría indicar que actualmente el parásito puede tener un cierto nivel de tolerancia a este medicamento.

Durante más de 60 años en el mundo se han utilizado la cloroquina y la primaquina para el tratamiento de la malaria por *P. vivax*. El surgimiento de la falla terapéutica a la cloroquina para tratar la malaria por *P. vivax*, data de 1989 en Papúa, Nueva Guinea, momento en el cual se empezó a evaluar su eficacia a nivel mundial (13). Países del sur y sureste de Asia y África, como Malasia (14), Myanmar (15), Tailandia (16), India (17,18), Irán (19), Indonesia (20-23) y Etiopía (24), han informado diferentes porcentajes de falla terapéutica de la cloroquina para el tratamiento de la malaria por *P. vivax*. En

Suramérica, en cinco países se ha reportado esta falla: Guyana reportó tres casos aislados de falla terapéutica en pacientes provenientes de Canadá y también tiene reporte de falla de 11,7 % (25,26); Brasil informó 17,4 % (27); Perú, 1,65 % (28); Bolivia, entre 6,2 % y 10 % (29), y Colombia en tres estudios ha registrado 2,5 %, 5 % y 12 % (30-32). Sin embargo, en Colombia, Blair, *et al.*, en 2001 (33), Pérez, *et al.*, en 2006 (34) y Castillo, *et al.*, en 2002 (35), encontraron eficacia de 100 % de la cloroquina (cuadro 1).

Con base en los anteriores resultados y dado el bajo número de pacientes evaluados en Colombia, el Grupo Malaria estudió en pacientes con malaria aguda no complicada por *P. vivax*, la respuesta terapéutica de la cloroquina en el municipio de Turbo, entre los años 2010-2011, luego de la introducción en la zona de un programa profiláctico de administración de cloroquina más primaquina entre 2008 y 2010, el cual podría tener un impacto directo sobre el resultado clínico y parasitológico, y quiso comparar los hallazgos con un trabajo

realizado por el mismo grupo y en el mismo municipio 10 años antes, en el año 2002.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se hicieron dos estudios sobre la eficacia terapéutica de la cloroquina, en malaria no complicada por *P. vivax* en el municipio de Turbo, Antioquia, en los años 2002 y 2011.

Área de estudio

Turbo está localizado en el noroeste del departamento de Antioquia, en la zona de Urabá, clasificada como una área de transmisión inestable para malaria (36); es un municipio costero bañado por el Océano Atlántico a 2 msnm, tiene 139.628 habitantes (según el DANE, 2005) y la composición etnográfica es de 81,4 % de afrocolombianos, 17,3 % de mestizos y 1,3 % de población indígena. La principal actividad económica es la exportación de banano y plátano (37). Este municipio presenta un clima cálido y húmedo con temperaturas que

Cuadro 1. Resumen de estudios de eficacia terapéutica de la cloroquina, dosis total de 1.500 mg, para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*

País	Área	Año	Tamaño de muestra	Porcentaje de falla	Referencia
Suramérica					
Colombia	Urabá (Turbo)	2001	33	0	33
	Urabá y Llanos Orientales	2001	25	12	32
	Cali	2002	44	0	35
	Tierralta	2006	50	0	34
	Tarapacá	2007	20	5	31
	Turbo y El Bagre	2008	82	2,4	30
Bolivia	Riberalta	2007	84	6,2	29
	Guayamerín	2007	80	10	29
Guyana	Georgetown	1996	17	11,7	26
Brasil	Manaus	2007	109	17,4	27
Perú	Piura y Loreto	2003	242	1,65	28
Sur de Asia					
India	25 distritos	2009-2010	185	0	17
	Bombay	1995	139	0,7	18
Irán	Bandar Abbas	2002	39	0	19
Sureste de Asia					
Indonesia	Irían Jaya	1995	50	22	20
	Nías, Sumatra	1996	21	14	21
	Arso, Papúa	1997	29	84	23
	Nías, Sumatra	2002	28	21	22
Malasia	Kuala Lumpur	1998	60	10	14
Myanmar	Mingaladon	1995	50	14	15
Tailandia	Mae Hong Son	2009	49	0	16
	Kanchanaburi	2009	48	6,2	16
	Yala	2009	53	0	16
	Chanthaburi	2009	51	3,9	16
África					
Etiopía	Serbo Town	2009	78	3,8	20

oscilan 23,3 y 30,8 °C, con un promedio de 27,2 °C, y con precipitaciones presentes durante todo el año, entre 2.000 y 2.500 milímetros (38). Según la Dirección Seccional de Salud de Antioquia, entre los años 2002 y 2010, este municipio tuvo un promedio anual de 3.546 casos de malaria por cada 100.000 habitantes, de los cuales, aproximadamente, el 80 % fueron por *P. vivax* (7).

Tamaño muestral

Para el primer estudio, el tamaño de la muestra se calculó basándose en el protocolo de la OPS de 1998 (39), con un nivel de confianza de 95 %, error alfa de 0,05 y poder de la prueba estadística de 80 % con un tamaño de 42 participantes; se contempló un margen de seguridad del 20 % para un total de 50 participantes con malaria por *P. vivax*, los cuales fueron recolectados entre octubre de 2002 y enero de 2003.

Para el segundo estudio, el tamaño de la muestra se calculó para estimar la proporción de fallas a la cloroquina. La población de referencia se determinó a partir del promedio de casos de malaria por *P. vivax* reportados en los últimos 10 años en este municipio (N=6.363) con una proporción a lo sumo de fallas esperadas de 3 % y una precisión absoluta de 3,5 %, para un tamaño muestral parcial de 89 participantes y con un margen de seguridad del 15 % por posibles pérdidas durante el seguimiento, para un tamaño muestral definitivo de 102 participantes con malaria aguda no complicada por *P. vivax*, los cuales fueron recolectados entre marzo de 2010 y julio de 2011.

Criterios de inclusión

Ingresaron a los estudios de 2002 y 2011, personas con las siguientes características: mayores de cinco años de edad, mujeres no embarazadas, infección única por *P. vivax* y recuento mayor de 250 parásitos/ μ l (según la gota gruesa); en 2011, además de la gota gruesa, se practicó una prueba rápida de diagnóstico (Bio Line SD malaria Ag P.f/ Pan™, Standard Diagnostics Inc., Ref. 05FK60), a personas con malaria no complicada según los criterios de la OMS (9,39), y sin enfermedades crónicas graves o que tomaran antipalúdicos para su tratamiento, sin historia de hipersensibilidad a la cloroquina ni de haber tomado antipalúdicos un mes antes al día de inclusión en el estudio, con disponibilidad para acudir al centro de salud o de recibir a los investigadores en su casa los tres primeros días de tratamiento y luego cada ocho días durante cuatro semanas, hasta completar

28 días de seguimiento, además de firmar el consentimiento informado. En el caso de un menor de edad, el consentimiento fue firmado por el padre, la madre o el acompañante adulto.

Criterios de exclusión y retiro

Se excluyeron o retiraron del estudio las personas que presentaron complicación palúdica según los criterios de la OPS y la OMS (9,39), las que tenían otra enfermedad infecciosa que requería tratamiento o infección mixta por *Plasmodium*, si el participante presentaba más de cinco episodios de diarrea o vómito en las primeras 24 horas de recibido el tratamiento o si tomaban antipalúdicos fuera de los administrados por el estudio.

Pérdida

Se consideró como pérdida, el participante que abandonó el área de estudio y en quien no se pudo determinar el resultado clínico y el parasitológico, o si, por motivos personales, este manifestaba no querer continuar en el estudio.

Tratamiento

Los participantes fueron tratados con el esquema vigente, aprobado por el Ministerio de la Protección Social de Colombia, así: difosfato de cloroquina, en tabletas de 250 mg (contenido de base: 150 mg), en dosis diarias de 10 mg/kg la inicial y 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas, para una dosis total de 25 mg/kg. El tratamiento se administró de forma supervisada y con vigilancia durante los 30 minutos siguientes a su administración. Cuando el voluntario presentaba vómito, el medicamento se administraba por segunda vez; si el vómito continuaba, el participante se excluía del estudio y se remitía al hospital. Las pastillas de cloroquina se administraron junto con una porción de torta y un vaso de jugo, para disminuir los efectos secundarios de tipo gastrointestinal (40). A todos los participantes se les suministró la primaquina a una dosis diaria de 0,25 mg/kg durante 14 días, luego de terminado el seguimiento el día 28.

Toma de muestras y seguimiento

Al momento de ingresar al estudio, a cada voluntario se le extrajo una muestra de 5 ml de sangre total en un tubo con EDTA, para practicar la prueba de diagnóstico rápido de malaria, dos gotas gruesas, un extendido de sangre periférica, uso de papel de filtro para medir la concentración de cloroquina (Whatman 541) y para genotipificación de los parásitos (Whatman 3), en caso de presentarse fallas.

La evaluación clínica y la parasitológica se hicieron los días 0, 1, 2, 3, 7, 14 y 21, en el estudio de 2002, y, además, el día 28, en el estudio de 2011. La coloración y la lectura de las gotas gruesas se hizo según el protocolo de López Antuñano (36).

El día del ingreso se recogió una muestra de orina para determinar presencia de cloroquina, mediante la prueba de Saker-Solomons (41,42), y con esta misma muestra, a las mujeres se les practicó una prueba de embarazo, antes de ingresar al estudio. En el estudio del 2011, se evaluaron los efectos secundarios de la cloroquina durante todo el seguimiento de los participantes.

Diagnóstico parasitológico

El diagnóstico se hizo mediante gota gruesa y extendido de sangre periférica coloreados con Field y Giemsa, respectivamente. El conteo de los parásitos se hizo en 200 campos microscópicos (43). La gota gruesa se consideraba negativa, cuando no se encontraron parásitos en 200 campos microscópicos (43). Este procedimiento fue realizado por un bacteriólogo del Grupo Malaria, experto en el tema.

Clasificación de la respuesta terapéutica

El resultado clínico y parasitológico de los participantes incluidos en el estudio se clasificaron según la OPS y la OMS, así: falla terapéutica temprana, falla terapéutica tardía, falla clínica tardía, falla parasitológica tardía y respuesta clínica y parasitológica adecuada (9,39).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con el programa *Statistical Package for Social Sciences*, SPSS™, versión 10 (SPSS Inc., Chicago IL). Las variables cualitativas se resumieron y presentaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y las variables cuantitativas mediante promedios y desviaciones estándar. Se utilizó la prueba de ji al cuadrado para comparar los porcentajes de sexo, etnia, antecedentes, fiebre y los antecedentes sintomáticos, entre ambos estudios. La prueba t de Student para muestras independientes se usó para comparar las variables cuantitativas (parasitemia, talla, peso) entre ambos estudios. El nivel de significancia que se estableció fue menor de 5 %.

Aspectos éticos

Se procedió según los principios éticos de la Declaración de Helsinki para las investigaciones biomédicas en humanos. A cada voluntario se le

explicaron en detalle los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios de participar en el estudio, todo esto en presencia de un testigo.

Los investigadores de campo obtuvieron la firma del participante en un consentimiento informado y le entregaron una copia del documento a cada uno. En este documento aparecían la dirección y el teléfono para ubicar a los investigadores responsables del estudio. En el caso de menores de edad, sus padres o tutores autorizaron su participación en el estudio.

Esta investigación fue avalada por el Comité de Ética del centro de investigaciones médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Resultados

Se evaluó la eficacia de la cloroquina para el tratamiento del paludismo no complicado por *P. vivax*, en dos estudios en el municipio de Turbo Antioquia; en el primero (2002), se pudieron evaluar 44 de 50 participantes, mientras que en el segundo estudio de eficacia (2011) se pudieron evaluar 101 de 102 participantes. Ninguno de los participantes cumplió con los criterios de exclusión durante el seguimiento y las pérdidas solo se debieron a retiros voluntarios por cambio de residencia a otra localidad o por motivos personales.

Características socio-epidemiológicas de los participantes

La mayor proporción de los participantes en ambos estudios fueron hombres, 54,5 % y 63,4 %, respectivamente. La raza mestiza prevaleció en ambos estudios (92 % y 94 %). La edad de los participantes fue menor en el primer estudio, la cual osciló entre 5 y 68 años con un promedio de $21,5 \pm 15,2$, mientras que en el segundo estudio la edad osciló entre 7 y 57 años con un promedio de $46,1 \pm 17,8$ años con diferencias estadísticamente significativas de más de 24 años. De igual forma, el peso fue estadísticamente mayor en el segundo estudio, el cual osciló entre 21 y 101 kg, mientras que en el primer estudio el peso osciló entre 11 y 88 kg. Por el contrario, los antecedentes de malaria y la presencia de fiebre al momento del diagnóstico fueron estadísticamente más prevalentes en el primer estudio, como también fue mayor el promedio de parásitos por μl (cuadro 2).

Las actividades de los participantes del estudio de 2011, fueron: agricultura (48 %), estudios (20 %) y labores domésticas (20 %); los demás eran

ganaderos, aserradores de madera u oficiales de construcción. Solo 6 % de los voluntarios provenía de zona urbana. En el estudio de 2002 no fue posible obtener estos datos.

Sintomatología

La sintomatología desde el inicio del cuadro hasta el momento de la consulta en el puesto de diagnóstico, consistió principalmente en fiebre, cefalea, escalofríos, sudoración y dolor osteomuscular, con una frecuencia superior a 93 % para cefalea y escalofríos, que fueron muy similares en ambos estudios ($p > 0,05$). La fiebre fue un síntoma informado como antecedente por 20,5 % de los voluntarios en 2002 y por 98 % en 2011, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0000$).

En el momento del diagnóstico, en 2002, 95,6 % de los sujetos presentaron fiebre, y en 2011, solo 33,7 % ($p = 0,000$); es decir, aunque los participantes refirieron presentar fiebre durante la enfermedad, al

Cuadro 2. Características demográficas y clínicas de los participantes en dos estudios de eficacia terapéutica, 2002 y 2011, Turbo, Antioquia

Variable	Turbo, 2002 (44) X ± DE	Turbo, 2011 (101) X ± DE	Prueba t de Student valor de p
Edad (años)	21,5±15,2	28,3±13,2	0,007
Peso (kg)	46,1±17,8	59,1±13,9	0,000
Parasitemia (µl)	9.154±7266 %	7.476±8432 %	0,253 χ^2 al cuadrado Valor de p
Sexo masculino	54,5 %	63,4 %	0,317
Raza mestiza	93,2 %	92,1%	0,389
Antecedentes de malaria	52,3 %	28,7 %	0,009
Fiebre al momento del diagnóstico	95,6 %	33,7 %	0,000

Cuadro 3. Antecedentes de sintomatología de los participantes en dos estudios de eficacia terapéutica, 2002 y 2011, Turbo, Antioquia

Síntoma	Turbo, 2002 (n=44) %	Turbo, 2011 (n=101) %	Valor de p χ^2 de Pearson
Fiebre	20,5	98,0	0,0000
Cefalea	97,7	98,0	0,909
Escalofrío	93,2	93,1	0,980
Sudoración	86,4	91,3	0,390
Dolor osteomuscular	97,7	93,1	0,259
Dolor abdominal	47,7	53,5	0,525
Náuseas	54,5	52,5	0,8183
Vómito	45,5	29,7	0,0665
Diarrea	25,0	13,9	0,1025
Dificultad respiratoria	0	5,9	0,0986

medir la temperatura en el momento del ingreso al estudio, algunos no estaban febriles. El vómito se presentó con mayor frecuencia en los participantes del primer estudio, pero sin diferencias significativas respecto al segundo estudio (cuadro 3).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios solo se evaluaron en el segundo estudio (2010-2011), entre los que se destacaron la epigastralgia (8,7 %) y el prurito (3 %); la duración promedio para ambos fue de dos días.

Resolución de la parasitemia y respuesta terapéutica

El promedio de parásitos al momento del ingreso fue 9,154±7,266 y 7,476±8,432 parásitos por µl, para los estudios de 2002 y 2011, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. El descenso de la parasitemia fue muy similar en ambos estudios (figura 1): entre los días 1 y 2 de seguimiento tuvo una disminución drástica, en el día 3 la parasitemia osciló entre 0 y 80 parásitos por µl, mientras que entre los días 7 y 28 no se detectaron parásitos en la gota gruesa. La respuesta terapéutica de la cloroquina contra *P. vivax* fue adecuada en ambos estudios (44 y 101 participantes), es decir, una eficacia de 100 %.

Prueba de Saker-Solomons

En ningún voluntario se detectó cloroquina en orina al momento del ingreso al estudio.

Determinación de los niveles de cloroquina-desetil-cloroquina en sangre y genotipificación de los parásitos

De acuerdo con los resultados anteriores, no se midieron los niveles de cloroquina y desetil-cloroquina en sangre, ni tampoco se hizo genotipificación del parásito, debido a que ningún participante del estudio presentó falla terapéutica.

Prueba de diagnóstico rápido

En todos los participantes esta prueba fue positiva solo para *P. vivax* y la concordancia con la gota gruesa fue de 100 %.

Discusión

El problema de la resistencia de *P. vivax* a la cloroquina es un aspecto importante en el control de la malaria que merece atención, pues, además de su efecto en la salud y bienestar de las personas, ocasiona ausentismo laboral y escolar, lo cual contribuye al ciclo de la pobreza, con efectos económicos, como el aumento del costo del control

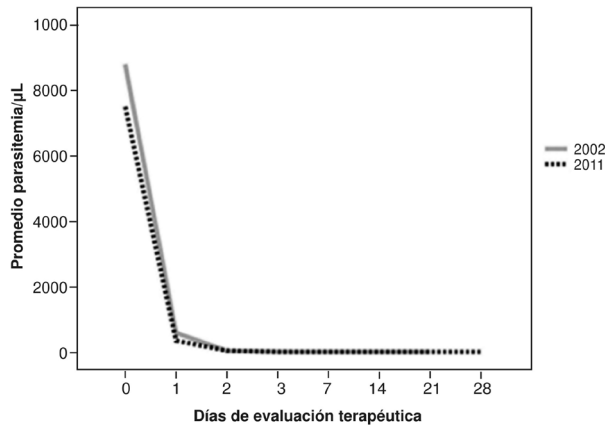


Figura 1. Dinámica de la parasitemia en la evaluación de la eficacia terapéutica de la cloroquina, Turbo, Antioquia, 2002 y 2011

de la enfermedad. La resistencia parasitaria también podría ser determinante en el aumento de casos de malaria, en la redistribución global de las especies, y en el acceso y la disponibilidad de medicamentos antipalúdicos efectivos, lo cual conlleva la necesidad del desarrollo de medicamentos y técnicas más eficaces de diagnóstico (44).

La vigilancia de la eficacia del tratamiento antipalúdico mediante estudios de farmaco-vigilancia, siguiendo los protocolos establecidos por la OMS, permite detectar de forma temprana la resistencia del parásito a los antipalúdicos, además de aportar datos clínicos y epidemiológicos importantes para la toma de decisiones por parte del personal de salud encargado, lo que conlleva un control integral de esta enfermedad.

En este estudio, de los 50 y 102 participantes que ingresaron en 2002 y 2011, la eficacia terapéutica se pudo evaluar en 44 y 101 participantes, respectivamente, con 4,6 % de pérdida durante el seguimiento; este porcentaje fue muy inferior a lo previsto con el margen de seguridad contemplado en el cálculo del tamaño muestral para ambos estudios. Se puede decir que las pérdidas obtenidas en ambos estudios no afectaron la estimación final del resultado terapéutico (39).

Todos los participantes en ambos estudios, presentaron un resultado clínico y parasitológico adecuado con la cloroquina, es decir que esta fue eficaz en el 100 %; esto concuerda con tres estudios llevados a cabo en Colombia, siguiendo los protocolos de OPS-OMS, en los cuales se encontró 100 % de eficacia: Blair, *et al.*, en 2001 (33), Pérez, *et al.*, en 2006 (34) y Castillo, *et al.*, en 2002 (35). En contraste con estos resultados,

hay tres estudios que reportaron falla con este antipalúdico; sin embargo, en ninguno se logró esclarecer si se trataba de resistencia del parásito (30-32).

Soto, *et al.*, en 2001 (32), hicieron el primer reporte de falla terapéutica a la cloroquina en Colombia, en dos de nueve soldados infectados en la zona de Urabá y en uno de 16 infectados en los Llanos Orientales. En estas evaluaciones no se midieron las concentraciones de cloroquina-desetil-cloroquina en sangre, ni se genotipificó el parásito, lo cual limitó la determinación de resistencia (9). Otra característica importante de este reporte fue que se hizo en personal militar, que se consideran individuos con poca inmunidad adquirida a la enfermedad, debido al constante cambio de residencia y al poco tiempo de permanencia en la zona palúdica, hecho que podría favorecer la presentación de falla. Esta afirmación la sustentaron Sumawinata, *et al.*, quienes concluyeron en su estudio que es mucho menor el riesgo de falla terapéutica en un paciente con inmunidad natural adquirida (17 %) que en uno que no la tenga (84 %) (45).

El segundo estudio se hizo en Urabá, también en el municipio de Turbo (Antioquia) entre los años 2004 y 2005; se evaluaron 82 niños, con edades entre 4 y 10 años, con malaria por *P. vivax* no complicada. Dos de ellos presentaron parásitos el día 30 de seguimiento, lo que hace difícil determinar si fue o no una falla terapéutica, pues la evaluación se hizo dos días después del día sugerido para su determinación; además, no se supervisó el tratamiento, no se midieron los niveles de cloroquina-desetil-cloroquina en sangre, ni se genotipificó el parásito (30). Todos estos elementos afectan la comparabilidad con nuestros resultados, pero se cita por representar un antecedente local.

Por último, en el tercer estudio de Osorio, *et al.*, en 2007, en Amazonas, de 20 participantes, se reportó un porcentaje de falla de 5 %. Uno de los pacientes presentó una falla clínica temprana (deterioro de su estado clínico el día 1 de seguimiento) y el otro presentó una falla parasitológica tardía (presencia de parásitos en la gota gruesa el día 28 de seguimiento) (31).

La OMS sugiere reemplazar un medicamento antipalúdico cuando el porcentaje de falla es mayor o igual a 10 % (44). Como en el presente estudio la eficacia de la cloroquina fue de 100 % y con base en la evidencia mostrada de otros estudios en Colombia (30-35), este antipalúdico puede seguir usándose como tratamiento de primera línea en el país.

En la zona de Urabá hubo un descenso importante en los casos notificados en 2002, con respecto al 2010, (7). Según datos de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia, el municipio de Turbo pasó de notificar 8.643 casos de malaria en 2002, a 2.571 en 2010 (7), lo que representa una reducción de 70 % en los casos notificados. Esta disminución pudo haber estado influenciada por la administración de medicamentos implementada por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia en la zona de Urabá entre 2008 y 2010. Esta intervención consistió en suministrar en forma masiva a toda la población, según la edad, una dosis semanal de cloroquina y primaquina por tres meses y luego cada tres meses, durante dos años. Aunque solo en los municipios de Turbo y Necoclí se llevó a cabo esta intervención, la reducción en el número de casos notificados se presentó en todos los municipios de la región de Urabá (figura 2). Esto puede sugerir que la reducción puede atribuirse a otros factores no controlados en el presente estudio. Esta hipótesis requiere de futuros estudios para su interpretación.

La cloroquina fue 100 % eficaz para el tratamiento de malaria por *P. vivax* en ambos estudios.

Según la OMS, los estudios de eficacia terapéutica de los medicamentos antipalúdicos se deben hacer de forma periódica cada dos años (44) y, con mayor rigurosidad, en los municipios con evidencia de resistencia a dichos medicamentos. Si bien los estudios de farmacovigilancia son importantes, para retardar o evitar la aparición de la resistencia, no deben dejarse de lado aspectos tan importantes como el diagnóstico certero y oportuno, y la adecuada prescripción del tratamiento.

La reducción del número de casos de paludismo, obviamente positiva para efectos de la salud pública y la demostración del control de la enfermedad, representa un problema, desde el punto de vista metodológico, para hacer estudios de eficacia terapéutica, como los descritos aquí. Para superar estas limitaciones es recomendable, en los periodos bienales entre estudios, optimizar la gestión del diagnóstico y el tratamiento, con el mayor apego a las pautas operativas. Esto proporcionará una información valiosa para efectos de la vigilancia de la resistencia, al tiempo que retrasará su aparición. En casos de descensos en la transmisión local, la alternativa a los estudios de eficacia terapéutica se encuentra en las técnicas moleculares (44).

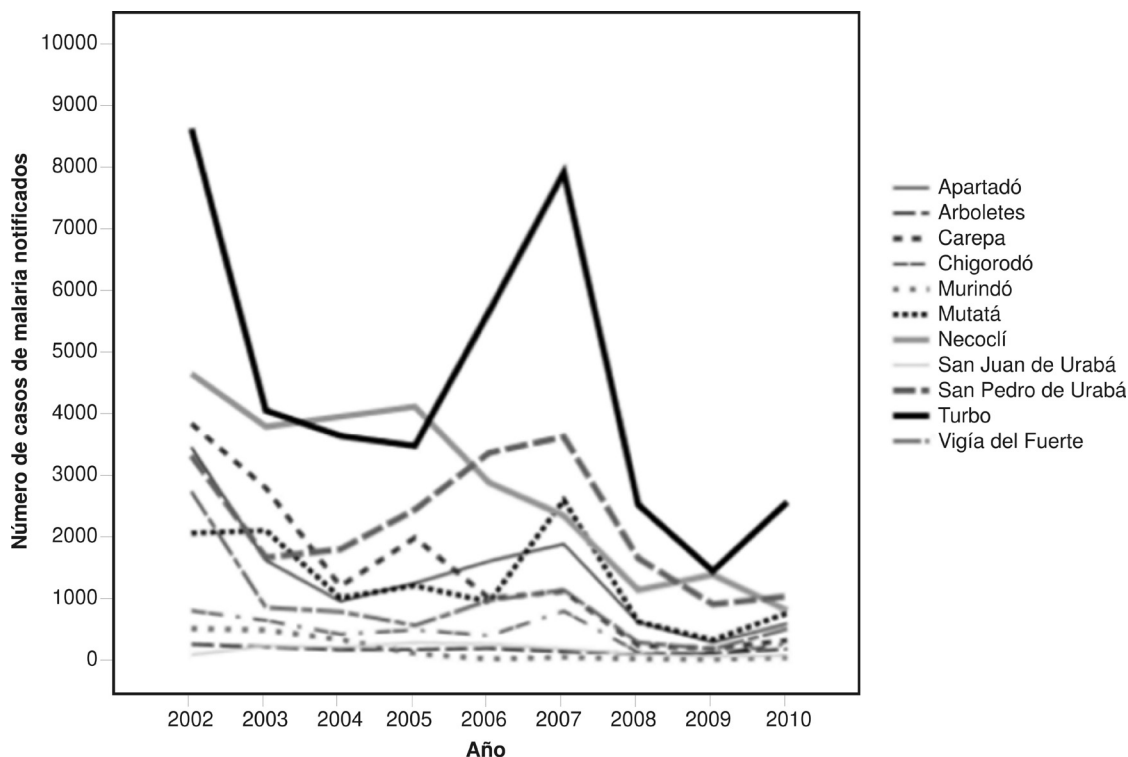


Figura 2. Distribución de los casos de malaria notificados en los municipios de la región de Urabá Antioquia entre los años 2002-2010, según la Dirección Seccional de Salud de Antioquia (7)

Agradecimientos

Agradecemos la valiosa colaboración de los participantes que muy amablemente hicieron parte del estudio, a los microscopistas de los puestos de salud, y al personal administrativo del Hospital Francisco Valderrama del municipio de Turbo. Gracias a su ayuda fue posible realizar este estudio.

A Mary Luz López, Juan Gabriel Piñeros y Gabriel Jaime Vélez, quienes participaron en el trabajo de campo en 2002 y 2011.

Conflicto de intereses

Los autores manifestamos que no hubo conflicto de interés de ninguna índole.

Financiación

Este estudio fue financiado por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia, el Grupo Malaria de la Universidad de Antioquia, mediante la estrategia de sostenibilidad 2013-2014 y el proyecto código 111549326137, contrato RC No: 488 de Colciencias.

Referencias

1. **World Health Organization.** World Malaria Report 2011. Geneva: WHO; 2011.
2. **Vitor-Silva S, Reyes-Lecca RC, Pinheiro TR, Lacerda MV.** Malaria is associated with poor school performance in an endemic area of the Brazilian Amazon. *Malar J.* 2009;8:230. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2875-8-230>
3. **Orem JN, Kirigia JM, Azairwe R, Kasirye I, Walker O.** Impact of malaria morbidity on gross domestic product in Uganda. *Int Arch Med.* 2012;5:12. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-7682-5-12>
4. **Fernando D, Wickremasinghe R, Mendis KN, Wickremasinghe AR.** Cognitive performance at school entry of children living in malaria-endemic areas of Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97:161-5.
5. **Guerra CA, Snow RW, Hay SI.** Mapping the global extent of malaria in 2005. *Trends Parasitol.* 2006;22:353-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2006.06.006>
6. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín número 52-2010 y 52-2002. Fecha de consulta: 12 de junio de 2012. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-pidemiologico/Paginas/default.aspx>.
7. **Dirección Seccional de Salud de Antioquia.** Enfermedades transmitidas por vectores 2000-2010. Fecha de consulta: 12 de junio de 2012. Disponible en: <http://www.dssa.gov.co/index.php/estadisticas/eventos-de-salud-publica>
8. **Instituto Nacional de Salud.** Informe Epidemiológico Malaria. Periodo Epidemiológico XIII. Comportamiento de la malaria en Colombia según los casos notificados al SIVIGILA durante 2010. Fecha de consulta: 12 de junio de 2012. Disponible en: http://190.26.202.205/index.php?id_categoria=95440#.
9. **World Health Organization.** Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva: World Health Organization; 2009.
10. **Most H, London IM, Kane CA, Lavietes PH, Schroeder EF, Hayman JM Jr.** Landmark article July 20, 1946: Chloroquine for treatment of acute attacks of *vivax* malaria. *JAMA.* 1984;11;251:2415-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1984.03340420081033>.
11. **Butts DC.** Results on 449 cases of naturally acquired malaria treated with chloroquine. *J Natl Malar Soc.* 1950;9:44-9.
12. **Wilson T, Edeson JF.** Studies on the chemotherapy of malaria. III. The treatment of acute malaria with chloroquine. *Med J Malaya.* 1954;9:115-31.
13. **Rieckmann KH, Davis DR, Hutton DC.** *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? *Lancet.* 1989;2:1183-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91792-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91792-3)
14. **Jamaiah I, Anuar AK, Najib NA, Zurainee MN.** Imported malaria: A retrospective study in University Hospital, Kuala Lumpur, a ten-year experience. *Med J Malaysia.* 1998;53:6-9.
15. **Than M, Phone M, Yu A, Khaing K, Gyi K, Sabai M, et al.** Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995;89:307-8.
16. **Congpuong K, Satimai W, Sujariyakul A, Intanakom S, Harnpitakpong W, Pranuth Y, et al.** *In vivo* sensitivity monitoring of chloroquine for the treatment of uncomplicated *vivax* malaria in four bordered provinces of Thailand during 2009-2010. *J Vector Borne Dis.* 2011;48:190-6.
17. **Mishra N, Singh JP, Srivastava B, Arora U, Shah NK, Ghosh SK, et al.** Monitoring antimalarial drug resistance in India via sentinel sites: Outcomes and risk factors for treatment failure, 2009-2010. *Bull World Health Organ.* 2012;90:895-904. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.12.109124>
18. **Potkar CN, Kshirsagar NA, Kathuria R.** Resurgence of malaria and drug resistance in *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* species in Bombay. *J Assoc Physicians India.* 1995;43:336-8.
19. **Hamed Y, Nateghpour M, Tan-Ariya P, Tiensuwan M, Silachamroon U, Looareesuwan S.** *Plasmodium vivax* malaria in southeast Iran in 1999-2001: Establishing the response to chloroquine *in vitro* and *in vivo*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:512-8.
20. **Baird JK, Basri H, Subianto B, Fryauff DJ, McElroy PD, Leksana B, et al.** Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofantrine. *J Infect Dis.* 1995;171:1678-82. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/171.6.1678>
21. **Baird JK, Sustriayu MF, Basri H, Masbar S, Leksana B, Tjitra E, et al.** Survey of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996;90:409-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203\(96\)90526-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203(96)90526-X),
22. **Fryauff DJ, Leksana B, Masbar S, Wiady I, Sismadi P, Susanti AI, et al.** The drug sensitivity and transmission dynamics of human malaria on Nias Island, North Sumatra, Indonesia. *Ann Trop Med Parasitol.* 2002;96:447-62.
23. **Sumawinata IW, Bernadeta, Leksana B, Sutamiardja A, Purnomo, Subianto B, et al.** Very high risk of therapeutic

- failure with chloroquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria in Indonesian Papua. Am J Trop Med Hyg. 2001;68:416-20.
24. **Ketema T, Ketema B, Birhanu T, Petros B.** Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Serbo town, Jimma zone, south-west Ethiopia. Malaria J. 2009;8:177. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2875-8-177>.
 25. **Phillips EJ, Keystone JS, Kain KC.** Failure of combined chloroquine and high dose primaquine therapy for *Plasmodium vivax* malaria acquired in Guyana, South America. Clin Infect Dis. 1996;23:1171-3. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/23.5.1171>
 26. **Baird JK, Tiwari T, Martin GJ, Tamminga CL, Prout TM, Tjaden J, et al.** Chloroquine for the treatment of uncomplicated malaria in Guyana. Ann Trop Med Parasitol. 2002;96:339-48. <http://dx.doi.org/10.1179/000349802125001023>
 27. **Franklin F, de Santana F, Lima A, Melo Y, Regina M, Martínez-Espinosa F, et al.** Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*, Brazilian Amazon. Emerg Infect Dis. 2007;13:1125-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1307.061386>.
 28. **Ruebush TK, Zegarra J, Cairo J, Andersen EM, Green M, Pillai DR, et al.** Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Peru. Am J Trop Med Hyg. 2003; 69:548-52.
 29. **Añez A, Navarro-Costa D, Yucra O, Garnica C, Melgar V, Moscoso M, et al.** Respuesta terapéutica de *Plasmodium vivax* a la cloroquina, en Riberalta, Guayaramerín y Yacuiba, Bolivia. Biomédica. 2012;32:527-35. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v32i4.750>
 30. **Carmona-Fonseca J, Uscátegui R, Correa A.** Malaria *vivax* en niños: aspectos clínicos y respuesta a la cloroquina. Colomb Med. 2008;39:364-77.
 31. **Osorio L, Pérez L, González I.** Evaluación de la eficacia de los medicamentos antimaláricos en Tarapacá, Amazonas Colombia. Biomédica. 2007;27:133-40.
 32. **Soto J, Toledo J, Gutiérrez P, Luzz M, Llinás N, Cedeño N, et al.** *Plasmodium vivax* clinically resistant to chloroquine in Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2001;65:90-3.
 33. **Blair S, Tobón A, Echeverri M, Álvarez G, Carmona-Fonseca J.** Adecuada respuesta clínica y parasitológica de *Plasmodium vivax* a la Cloroquina en Colombia (Turbo-Antioquia). 2001. Infectio. 2002;6:21-6.
 34. **Pérez M, Cortez L, Guerra A, Knudson A, Usta C, Nicholls RS.** Efficacy of the amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine combination and of chloroquine for the treatment of malaria in Córdoba, Colombia, 2006. Biomédica. 2008;28:148-59.
 35. **Castillo CM, Osorio LE, Palma GI.** Assessment of therapeutic response of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* to chloroquine in a malaria transmission free area in Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:559-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762002000400020>
 36. **MacDonald G.** The epidemiology and control of malaria. London: Oxford University Press; 1957. p. 201.
 37. **DANE.** Censo 2005. Fecha de consulta: 12 de junio de 2012. Disponible en: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=307&Itemid=124.
 38. **Centro de Investigaciones Oceanográficas e Hidrográficas.** Climatología de los principales puertos colombianos. Fecha de consulta: 12 de junio de 2012. Disponible en: <http://www.cioh.org.co/meteorologia/Climatologia/Climatologia%20Turbo.pdf>
 39. **Pan American Health Organization.** Assessment of therapeutic efficacy of chloroquine for uncomplicated *vivax* malaria. Manaus, Brazil: OPS; 1998.
 40. **Weiss WR, Oloo AJ, Johnson A, Koech D, Hoffman SL.** Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: Comparison with mefloquine, doxycycline and chloroquine plus proguanil. J Infect Dis. 1995;171:1569-75. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/171.6.1569>
 41. **Basco LK.** Field application of *in vitro* assays for the sensitivity of human malaria parasites to antimalarial drugs. Geneva: World Health Organization; 2007.
 42. **Mount DL, Nahlen BL, Patchen LC, Churchill FC.** Adaptations of the Saker-Solomons test: Simple, reliable colorimetric field assays for chloroquine and its metabolites in urine. Bull World Health Organization. 1989;67:295-300.
 43. **López FJ, Schmunis G.** Diagnóstico de malaria. Publicación científica. 512. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1988.
 44. **World Health Organization.** Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010. Geneva: WHO; 2011.
 45. **Sumawinata IW, Leksana B, Sutamihardja A, Subianto B, Fryauff DJ, Baird K.** Very high risk of therapeutic failure with chloroquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria in Indonesian Papua. Am J Trop Med Hyg. 2001;68:416-20.