

ARTÍCULO ORIGINAL

Eficacia terapéutica de tres esquemas de tratamiento de malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*, Antioquia, Colombia, 2002

Silvia Blair , Mary Luz López, Juan Gabriel Piñeros, Tania Álvarez,
Alberto Tobón, Jaime Carmona

Grupo de Malaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

La resistencia a medicamentos antimaláricos aumenta la carga de malaria en un país. En Colombia, la situación de los antimaláricos es apremiante dada la alta resistencia de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina y la escasez mundial de amodiaquina. Ante este panorama, se evaluó la respuesta terapéutica a sulfadoxina/pirimetamina (SDXP) y cloroquina (CQ) como monoterapias y en combinación para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum*, aplicando el protocolo de OMS/OPS 1998, en Turbo y Zaragoza, dos municipios de Antioquia, Colombia. Se diseñó una muestra para grupos balanceados y los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento. Se evaluaron 160 pacientes con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones. La distribución de pacientes de ambos municipios en cada grupo de tratamiento fue estadísticamente similar en la mayoría de variables. En Turbo hubo un porcentaje de falla terapéutica de 87,5% a CQ, 22,2% a SDXP y de 22,6% a la combinación, mientras en Zaragoza la falla terapéutica fue de 77% a CQ, 26,5% a SDXP y 12,1% a SDXP/CQ. Durante el seguimiento, 50% y 33,3% de los pacientes con falla terapéutica tardía en Turbo y Zaragoza, respectivamente, fueron asintomáticos. Este estudio encontró un alto nivel de falla terapéutica con CQ en ambos municipios, mientras la SDXP y la combinación mostraron niveles de falla cercanos al 25%. Es de anotar el hallazgo de pacientes con falla tardía parasitológica y el riesgo que significa esta situación en la permanencia de la transmisión.

Palabras clave: cloroquina, sulfadoxina/pirimetamina, malaria, *Plasmodium falciparum*, falla terapéutica.

Therapeutic efficacy of three treatment schemes in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Antioquia, Colombia, 2002

High resistance of *Plasmodium falciparum* malaria to chloroquine poses malaria as a major public health problem in Colombia. In this context, the therapeutic response of uncomplicated *P. falciparum* malaria patients to chloroquine (CQ), sulfadoxine/pyrimethamine (SDXP) and combined therapy (SDXP/CQ) was evaluated according to the WHO/PAHO protocols of 1998. The comparisons were based on a sample of 160 patients with uncomplicated *P. falciparum* malaria in Turbo and Zaragoza (Antioquia, Colombia). Patients were randomly assigned each of the treatment categories. The results were statistically similar in each municipality. In Turbo percentage of treatment failure was 87.5%, 22.2% and 22.6% for CQ, SDXP and SDXP/CQ, respectively, whereas in Zaragoza, the corresponding treatment failure was 77.7%, 26.5% and 12.1%. During follow up, 50% of subjects with late treatment failure were asymptomatic in Turbo, while 33.3% were asymptomatic in Zaragoza. A high level of treatment failure occurred with CQ monotherapy, while SDXP and SDXP/CQ had acceptable levels of failure, i.e., below 25%. The high percentage of late treatment failure in asymptomatic patients may contribute to increased risk of persistent transmission.

Key words: chloroquine, sulfadoxine/pyrimethamine, malaria, *Plasmodium falciparum*, treatment failure.

Entre los aspectos que contribuyen al aumento de la carga de malaria en un país se encuentran el fenómeno de resistencia de *Plasmodium* a los medicamentos, el desplazamiento poblacional como consecuencia del conflicto armado y la pobreza y el deterioro de los sistemas de salud en las zonas endémicas para malaria. Todos estos aspectos se viven en Colombia y ejercen un aumento en el uso indiscriminado de antimaláricos y en la aparición y expansión de la resistencia hasta el punto de considerarse hoy un importante problema de salud pública.

La resistencia a los antimaláricos ha sido pobremente descrita en Colombia y se centra en Antioquia y la Costa Pacífica. En 1961 apareció el primer informe de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina (CQ) en la cuenca del río Magdalena (1); en 1980, Restrepo *et al.* (2) informaron 85,4% de resistencia al mismo medicamento. Con la publicación de los protocolos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para determinar objetivamente la falla terapéutica a los antimaláricos (3), se realizaron en Colombia algunos estudios entre 1997 y 1999 encaminados a evaluar la eficacia de los medicamentos para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum*, entre los que se encuentran los realizados en los municipios de Turbo y Zaragoza en 1998, lo que permite comparar los resultados con los datos actuales. Estos estudios mostraron una elevada falla terapéutica al tratamiento con CQ con porcentajes entre 67% y 97% (4-6) y niveles aceptables de falla para la sulfadoxina/pirimetamina (SDXP) con porcentajes entre 9% y 15% (4-6); en la Costa Pacífica se encontraron fallas a CQ entre 44% y 78% (en 7/9 pacientes) (7-9) y falla a SDXP con niveles de 3,3% a 6% (7,8,10).

Como consecuencia de los altos niveles de falla observados con el uso de CQ, en 1998, el Ministerio de Salud estableció en sus normas

técnicas el uso combinado de SDXP más amodiaquina (AQ) como esquema de primera línea para el tratamiento de malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (11). Desde finales de 2001 en Colombia hay escasez de AQ, situación que ha obligado a regresar al esquema SDXP/CQ para el tratamiento de pacientes con malaria por *P. falciparum* no complicada.

Con estos antecedentes, la Dirección Seccional de Salud de Antioquia quiso, en el 2002, evaluar la respuesta terapéutica de *P. falciparum* a los medicamentos de primera línea, SDXP y CQ como monoterapias y en combinación, aplicando el protocolo de OMS/OPS de 1998 (3) en Turbo y Zaragoza, dos municipios de Antioquia ubicados en zonas de alto riesgo para malaria, con la consideración de que al haberse reducido la utilización oficial de CQ durante los 4 años anteriores, había disminuido la presión por este medicamento y los parásitos presentarían una mejor respuesta.

Materiales y métodos

Características generales de los municipios

El municipio de Turbo está ubicado en el Urabá antioqueño, a una altura de 2 msnm; para el 2001 contaba con 113.966 habitantes (12) y una economía basada en la agroindustria del banano, ganadería extensiva, pequeña agricultura y explotación de bosques. Presenta condiciones ecológicas favorables para la persistencia de vectores de malaria, dengue, leishmaniosis y fiebre amarilla. En el período 1996-2000 presentó un índice parasitario anual (IPA) de 40 por 1.000 habitantes; en 2001, presentó 2.203 casos por *Plasmodium vivax* y 1.094 casos por *P. falciparum* (12).

Zaragoza está ubicada en el bajo Cauca antioqueño a una altura de 50 msnm y con una población de 31.051 habitantes en el 2001 (12). Es una región donde predomina una explotación inadecuada del oro de aluvión, así como la agricultura y la pesca, lo que favorece las condiciones para la presencia de criaderos de vectores. Para el período 1996-2000 se encontró un IPA de 156 por 1.000 habitantes, con 306 casos de *P. vivax* y 160 casos de *P. falciparum* en el 2001 (12).

Correspondencia:

Silvia Blair, Grupo de Malaria, Universidad de Antioquia. Carrera 51D No. 62-29, Medellín, Colombia, apartado aéreo1226.
sblair@carios.udea.edu.co

Recibido: 15/04/03; aceptado: 04/07/03

Tipo de estudio

Se usó un diseño experimental de grupos balanceados (3), en el que cada paciente con malaria fue sometido a tratamiento con uno de los tres esquemas terapéuticos (CQ, SDXP, SDXP/CQ), asignados en forma aleatoria.

Selección de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se hizo aplicando la fórmula (13):

$n = N * Z^2 * p(1-p) / [(N * e^2) + (Z^2 * p(1-p))]$, donde

n: tamaño muestral calculado,

N: población de pacientes maláricos con *P. falciparum*, que consultó al puesto de malaria en 1999 (personas de cualquier sexo, edad y demás características demográficas y epidemiológicas),

Z: nivel de confianza, que se fija en 95%, lo que implica un error alfa (nivel de significación) de 5%,

p: proporción esperada de ocurrencia del evento falla terapéutica,

1-p: complemento de p, y

e: error de muestreo, definido aquí en 12%.

Procedimos a calcular los tamaños de muestra para cada droga en cada municipio usando la información sobre frecuencia de malaria por *P. falciparum* en Turbo y Zaragoza en 1999 (14), los datos conocidos de frecuencia de falla terapéutica en los dos lugares (4,5), los valores de Z y de e ya indicados y usando una frecuencia de falla con la combinación SDXP/CQ obtenida como probabilidad combinada (producto) de falla para CQ y para SDXP; así llegamos a lo siguiente:

N	Z	p	1-p	e	n	Droga y lugar
595	1,96	0,97	0,03	12%	8	CQ-Turbo
466	1,96	0,67	0,33	12%	52	CQ-Zar*
595	1,96	0,13	0,87	12%	29	SDXP-Turbo
466	1,96	0,09	0,91	12%	21	SDXP-Zar*
595	1,96	0,13	0,87	12%	28	SDXP/CQTurbo
466	1,96	0,06	0,94	12%	15	SDXP/CQ-Zar*

*Zar = Zaragoza

Según lo anterior, el tamaño de la muestra osciló entre 8 y 52, dependiendo del tratamiento y el lugar. Se decidió sumar esos tamaños de muestra, dividir por 6 y obtener un tamaño de la muestra promedio, de 25, cifra que adicionada a 30% de

posibles pérdidas llevó a 33 sujetos, que fue la muestra finalmente evaluada en cada lugar y tratamiento. En Turbo se incluyeron 45 pacientes en el grupo de SDXP.

Población de referencia

Los pacientes fueron captados en el puesto de diagnóstico de malaria en el hospital local de cada municipio entre febrero y abril de 2002. Se les informó del estudio, sus objetivos, riesgos y beneficios y se les invitó a participar en él.

Criterios de inclusión, exclusión y retiro

Los criterios de inclusión fueron: paciente con un 1 o más años de edad, que presentara malaria no complicada por *P. falciparum* según criterios de la OMS (15), con una parasitemia entre 500 y 50.000 trofozoítos/ μ l de sangre, residente en el área de estudio y con facilidad para regresar a los seguimientos.

Los criterios de exclusión fueron: presencia de signos de peligro o malaria grave (15), embarazo, enfermedad crónica que aumentara el riesgo de complicación, tratamiento antimalárico completo en las últimas 72 horas o antecedentes de hipersensibilidad a los antimaláricos que se evaluarían.

Los criterios de retiro durante el seguimiento fueron: presencia de enfermedad concomitante que interfiriera con la evaluación o que requiriera tratamiento con antimaláricos, infección con otra especie de *Plasmodium*, imposibilidad para realizar los controles clínicos y parasitológicos durante uno de los días de tratamiento o retiro voluntario del consentimiento informado.

El seguimiento se realizó hasta que los pacientes presentaran falla terapéutica o una respuesta adecuada durante 21 días.

Evaluación in vivo

Se aplicó el protocolo estándar de OMS/OPS 1998 para evaluar la eficacia terapéutica de los antimaláricos en pacientes con malaria no complicada por *P. falciparum* en las Américas (3) mediante seguimiento clínico y parasitológico durante 21 días, con búsqueda activa (búsqueda de cada paciente en su sitio de residencia) los días 1, 2, 3, 7, 14 y 21 después de iniciado el

tratamiento. Si lo consideraban necesario, los pacientes podían consultar cualquier día fuera de los mencionados.

Teniendo en cuenta las condiciones de conflicto armado de los municipios de estudio y que lo recomendado por la OMS/OPS en 1998 es un seguimiento mínimo de 14 días y máximo de 28 días, se decidió realizar un seguimiento de 21 días para mejorar la adherencia de los pacientes al estudio.

El día de ingreso (día 0), el médico de campo realizó una encuesta, indagando por datos demográficos (edad, sexo, lugar de residencia, procedencia y lugar donde se encontraba el paciente los 15 días anteriores al inicio de la fiebre), antecedentes del paciente (episodios de malaria en el último año, número de episodios, tiempo del último episodio de malaria, uso de otros medicamentos, uso de plantas antimaláricas, hospitalizaciones o transfusiones en los últimos 6 meses) y datos clínicos (síntomas y signos). Ese día se tomaron 5 ml de sangre por venopunción para realizar gota gruesa, extendido, pruebas de sensibilidad *in vitro* y genotipificación y se suministró el tratamiento correspondiente. A las dos horas postratamiento para SDXP y a las 48 horas para CQ, se realizó digitopunción en dedo de la mano para determinar concentración de medicamentos en sangre.

Los días de seguimiento 1, 2, 3, 7, 14 y 21, un médico evaluó clínicamente el paciente para conocer la presencia de signos o síntomas de enfermedad malárica activa o de complicación malárica con base en los criterios de OMS (15). Además, cada uno de estos días se realizó seguimiento parasitológico con gota gruesa y extendido y coloreados con Field y Giemsa, respectivamente (16). La gota gruesa se observó con aumento de 1.000X y el diagnóstico se realizó en 200 campos microscópicos, la parasitemia se calculó con base en 200 leucocitos y un estándar de 8.000 leucocitos/ μ l y se expresó en trofozoítos/ μ l de sangre (11). Una gota gruesa se diagnosticó como negativa cuando no se observó ninguna forma asexual en 200 campos microscópicos. El extendido se utilizó como ayuda para el diagnóstico de especie.

Técnicas de laboratorio

De los 5 ml de sangre tomados el día 0, se adicionaron 4 ml de sangre a 0,56 ml de anticoagulante CPD y se sirvió 1 ml de esta mezcla en frascos para crioconservación con 1 ml de solución criopreservadora. La determinación de sensibilidad *in vitro* de los parásitos a CQ y a SDXP se realizó utilizando el método radioisotópico descrito por Desjardins *et al.* (17) con algunas modificaciones para la determinación de sensibilidad a SDXP (18), método en el que se determina la incorporación de (H^3) hipoxantina por el parásito y se mide la radioactividad en un contador de centelleo.

Para la genotipificación, se depositaron 2 gotas de sangre por círculo de papel filtro Whatman #3 (8 en total), tanto el día 0 como el día de falla. La sangre se dejó secar completamente a temperatura ambiente y se almacenó a 4 °C en bolsa plástica.

La extracción del ADN se realizó por la técnica de Chelex (19) y el ADN se almacenó a -20 °C hasta su amplificación. Mediante PCR anidada se amplificó la región 2 del gen *MSP-1* y la región central de *MSP-2*. Con una PCR semianidada se amplificó la región RII de *GLURP* (20). Se realizaron seis reacciones separadas, cada una con cebadores específicos para determinar variantes alélicas (variaciones en tamaño de bandas) de las familias *MAD20*, *K1* y *RO33* para la región 2 de *MSP-1* y *FC27* e *IC-1* para la región central de *MSP-2*. La región RII de *GLURP* no tiene familias alélicas. En cada una de las reacciones se usaron controles positivos (cepas de laboratorio *HB3*, *K1* y *RO33*) y negativos (ADN humano y controles sin ADN), para verificar el correcto funcionamiento de la técnica. Los productos de amplificación fueron analizados por electroforesis en gel de agarosa (MetaPhor®), coloreados con bromuro de etidio y las bandas se visualizaron con luz ultravioleta. La comparación de los genotipos obtenidos de las muestras del día 0 y el día de falla permite diferenciar una recurrencia de la parasitemia de una reinfección.

Para la determinación de concentración sanguínea de SDX y pirimetamina se extrajeron 300 μ l de sangre por digitopunción en el dedo de la mano 2

horas después de terminar el tratamiento y el día de falla. Se depositaron 100 µl en 3 círculos de papel filtro Whatman # 3, se dejaron secar protegidos de la luz y se almacenaron a 4 °C en bolsa plástica. La medición de los niveles de medicamentos se realizó mediante el método descrito por Green M *et al.*, el cual utiliza la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con columna en fase reversa y detector UV(21).

Tratamiento

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de los grupos de tratamiento CQ, SDXP y SDXP/CQ. Los medicamentos se administraron con agua, en las dosis establecidas por el Ministerio de Salud de Colombia (11) bajo supervisión, durante la primera media hora, del médico o la bacterióloga de campo; en caso de vómito, se repitió la dosis completa. Si el paciente vomitaba nuevamente se retiraba del estudio y se remitía al hospital municipal para manejo hospitalario.

La dosificación se hizo así: grupo de CQ, tabletas de 150 mg base (lote C141100) con una dosis total de 25 mg/kg para tres días (10 mg/kg el día 0, y 7,5 mg/kg los días 1 y 2). El grupo de SDXP recibió 25 mg SDX/1,25 mg P por kg como dosis única el día 0 (tabletas de 500 mg de SDX/25 mg de pirimetamina; lote Sul50600606). Al grupo de terapia combinada SDXP/CQ se le suministró SDXP el día 0 como dosis única y CQ los tres días siguientes, ambos medicamentos se administraron a las dosis antes citadas.

El último día de seguimiento (día 21) se administró a todos los pacientes mayores de 2 años, primaquina 0,75 mg/kg (lote C091200) en dosis única como gametocitocida (11). El tratamiento de rescate para los pacientes que presentaron falla terapéutica fue sulfato de quinina (lote 98C12), tabletas de 300 mg (10 mg/kg cada 8 horas, por 3 días) más clindamicina (lote 000101), cápsulas de 300 mg (5 mg/kg cada 6 horas, por 5 días).

Clasificación de la respuesta terapéutica

Se clasificó de acuerdo con el protocolo de OMS/98 que evalúa la respuesta clínica y parasitológica así (3):

Falla precoz al tratamiento (FPT):

- signos de peligro o malaria grave los días 1, 2 o 3;
- parasitemia del día 2, mayor a la del día 0, o
- parasitemia del día 3, mayor o igual a 25% del recuento del día 0.

Falla terapéutica tardía (FTT):

- signos de peligro o malaria grave después del día 3 con parasitemia;
- regreso no programado del paciente entre los días 4 a 21 debido a deterioro clínico con parasitemia, o
- presencia de parasitemia (de la misma especie que el día 0) en los días 7, 14 o 21.

Respuesta clínica adecuada (RCA):

- si el paciente no presentaba ningún criterio de falla terapéutica temprana o tardía y la gota gruesa permanecía negativa a partir del día 4 hasta el último control el día 21.

Consideraciones éticas

Luego de cumplir con los criterios de inclusión y aceptar su participación o la de su hijo, los pacientes firmaron el consentimiento informado, avalado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Esta investigación se clasifica como de riesgo mínimo (22,23).

Análisis estadístico

La información fue procesada con el programa EpiInfo 6,04. Se determinó la frecuencia de cada una de las variables estudiadas. Para comprobar la distribución aleatoria en los grupos de tratamiento se realizó una prueba de ji al cuadrado. Por medio de ANOVA de una vía, se compararon la frecuencia y el promedio de las variables métricas en cada uno de los grupos. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características de la muestra

Se evaluaron 160 pacientes con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones, 84 en Turbo y 76 en Zaragoza. La distribución de los pacientes que

terminaron la evaluación por grupo de tratamiento en Turbo y Zaragoza fue la siguiente: grupo de CQ 8 y 9, grupo SDXP, 45 y 34, y grupo SDXP/CQ, 31 y 33, respectivamente. El ingreso de pacientes al grupo de CQ se suspendió en ambos municipios por consideraciones éticas, ya que se presentó un elevado porcentaje de fallas terapéuticas parasitológicas y clínicas que hizo necesario hospitalizar algunos pacientes.

La distribución de los pacientes, de ambos municipios, en cada grupo de tratamiento fue estadísticamente similar ($p > 0,05$) en la mayoría de variables con algunas excepciones (cuadro 1). En ambos municipios, la distribución por sexo entre los grupos de tratamiento presentó diferencias significativas (Turbo $p=0,003$ y Zaragoza $p=0,049$) con una relación hombre/mujer de 50/34 en Turbo, y 26/50 en Zaragoza. Entre

los grupos de tratamiento de Turbo, se presentaron diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes de malaria en el último año ($p=0,035$), así como diferencias significativas en los síntomas de astenia ($p=0,025$ y $p=0,042$) y anorexia ($p=0,000$ y $p=0,009$) durante la enfermedad y en el momento de ingreso al estudio, respectivamente.

Municipio de Turbo

Los pacientes presentaron una edad media de 24,3 años ($DE \pm 16,6$), un promedio de parasitemia de 4.984 trofozoítos/ μ l de sangre ($DE \pm 7490$) para el día 0. De ellos, 96,4% presentó valores por debajo de 21.000 trofozoítos/ μ l de sangre. El 41,7% (35/84) presentó entre 1 y 5 episodios de malaria en el último año, 82,9% presentaron 2 o menos episodios. Los pacientes refirieron entre 1 y 30

Cuadro 1. Características de los pacientes con malaria no complicada por *P. falciparum* estudiados en cada municipio por grupo de tratamiento.

	Turbo				Zaragoza			
	CQ n=8	SDXP n=45	SDXP/CQ n=31	p^a	CQ n=9	SDXP n=34	SDXP/CQ n=33	p^a
Edad (años)^b	24,1	21,8	28,0	0,594	17,6	25,1	26,1	0,486
Sexo								
Hombres	6	33	11	0,003	1	9	16	0,049
Mujeres	2	12	20		8	25	17	
Etnia								
Mestizo	6 (75%)	34 (75,6%)	24 (77,4%)	0,724	9 (12,3%)	31 (42,5%)	33 (45,2%)	0,426
Negro	2 (25%)	6 (13,3%)	4 (12,9%)		0	20	0	
Zona de residencia								
Cabecera	2 (25%)	5 (11,1%)	2 (6,5%)	0,316	3 (11,5%)	13 (50%)	10 (38,5%)	0,790
Periferia	6 (75%)	40 (88,9%)	29 (93,5%)		6 (12%)	21 (42%)	23 (46%)	
Antecedentes de malaria en el último año	0	22 (48,9%)	13 (41,9%)	0,035	4 (15,4%)	15 (57,7%)	7 (26,9%)	0,112
Número de episodios^b	0	1,5	1,8	0,617	2,3	3,2	3,3	0,659
Último episodio								
< 1 mes	0	1 (4,5%)	2 (15,4%)		1 (25%)	4 (26,7%)	1 (16,7%)	
1- 6 meses		13 (59,1%)	7 (53,8%)	0,540	2 (50%)	7 (46,7%)	4 (66,7%)	0,952
7-12 meses		8 (36,4%)	4 (30,8%)		1 (25%)	4 (26,7%)	1 (16,7%)	
Días de evolución de la enfermedad^b	4,8	4,1	6,6	0,146	3,9	4,6	3,7	0,239
Parasitemia (trofozoítos/μl)^b	4.305	6.565	3.336	0,310	12.053	4.468	6.957	0,066

a: valor $p < 0,05$ significancia estadística. Ji al cuadrado para las variables cualitativas, Kruskal-Wallis para las variables métricas.

b: media

días de evolución de la enfermedad y 75% presentó un cuadro malárico inferior a 5 días. Del total de pacientes, 9,5% refirió haber consumido algún tipo de planta de uso medicinal, 4,8% tenía antecedentes de hospitalización y ninguno había sido transfundido.

En el momento del ingreso, se encontró que los signos y síntomas más frecuentes fueron: fiebre (99%), cefalea (93%), astenia (81%), escalofríos (80%), dolor osteomuscular (73%), anorexia (57%), sudoración (56%), palidez conjuntival (51%), náuseas (43%) y vómito (32%).

Respuesta terapéutica

Los porcentajes de falla a CQ fueron 87,5% (7/8), 50% (n=4) de FPT y 37,5% (n=3) de FTT. Sólo un paciente (12,5%) respondió adecuadamente al tratamiento.

El 22,2% (10/45) de los pacientes tratados con SDXP fallaron al tratamiento, con igual proporción de FPT y FTT, 11,1% (n=5).

Entre los pacientes que recibieron la combinación SDXP/CQ se presentó un porcentaje de falla terapéutica de 22,6% (7/31), similar al encontrado en los pacientes tratados con SDXP como monoterapia, sólo un paciente presentó FPT (3,2%) y 6 FTT (19,4%).

Síntomas de malaria activa y respuesta terapéutica

De los pacientes que fallaron al tratamiento en forma tardía, sólo 50% (7/14) consultó por síntomas el día de falla: cefalea (42,9%), fiebre (28,6%), escalofríos (14,3%) y anorexia (7,1%). Es de anotar que el 50% estuvo asintomático a pesar de presentar parasitemia. La distribución de pacientes sintomáticos no presentó diferencias significativas entre los grupos de tratamiento ($p>0,05$). La frecuencia de síntomas entre los pacientes con falla precoz fue: fiebre y cefalea 90% cada una; escalofríos, 80%; anorexia, 60% y mialgia, 40%.

Municipio de Zaragoza

En este municipio los pacientes tuvieron una edad media de 24,7 años ($DE\pm 16,3$), una parasitemia promedio de 6.060 trofozoítos/ μ l de sangre ($DE \pm 6.358$), 97,4% con valores inferiores a 21.000

trofozoítos/ μ l de sangre. El 34,2% (26/74) refirió antecedentes de malaria en el último año, con un rango entre 2 y 10 episodios y 58,2% con 2 eventos en el año. Los pacientes relataron un cuadro malárico de 1 a 15 días de evolución y en 85,5% fue inferior a 6 días. De los pacientes, 5,3% utilizó para el tratamiento alguna planta medicinal; sólo 2,6% presentaba antecedentes de hospitalización previa al episodio malárico actual y ninguno relató transfusiones sanguíneas.

El día de ingreso, los signos y síntomas más frecuentes fueron: fiebre (100%), cefalea (96%), astenia (91%), palidez conjuntival (90%), dolor osteomuscular (87%), anorexia (80%), escalofríos y sudoración (74%) cada una, náuseas (72%) y vómito (50%).

Respuesta terapéutica

De los 9 pacientes tratados con CQ, 77,7% (n=7) falló al tratamiento, 44,4% (n=4) de forma temprana y 33,3% (n=3) tardíamente. Sólo 2 pacientes (22,2%) presentaron una respuesta adecuada al tratamiento con este medicamento.

Del total de pacientes a los cuales se les administró SDXP como monoterapia, 26,5% (9/34) falló, 20,6% (n=7) en forma precoz y 5,9% (n=2) en forma tardía.

Con la terapia combinada, los niveles de falla fueron 12,1% (4/33), todos fueron FTT.

Síntomas de malaria activa y respuesta terapéutica

En Zaragoza, 66,7% (6/9) de los que fallaron tardíamente al tratamiento estaban sintomáticos el día de falla, con igual distribución por tratamiento (2/6). Los síntomas fueron: fiebre (66,7%), cefalea (55,6%), escalofríos (44,4%), dolor osteomuscular (33,3%) y anorexia (22,2%). Con relación a la falla precoz, 90,9% de los pacientes relataron algún síntoma el día de falla: fiebre (81,9%), cefalea y anorexia (63,6%), astenia (54,5%), dolor osteomuscular (36,4%) y escalofríos (18,2%).

Análisis complementarios

Con respecto a la concentración de medicamentos en sangre, en conjunto en los dos municipios, se

encontró que SDX, presentó valores promedio de 40 mg/l y la pirimetamina tuvo un promedio aritmético de 0,157 mg/l. Los pacientes con RCA presentaron una mediana de 42,4 mg/L de SDX, comparados con 32,6 mg/L en los pacientes con FPT y 23,5 mg/l de la FTT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres valores ($p > 0,05$). aunque la diferencia entre las medianas de los pacientes con respuesta adecuada y aquéllos con falla tardía es alta.

En Turbo, al hacer la comparación entre las familias alélicas en muestras del día 0 y el día de la falla, se observan los mismos alelos de los genes *MSP-1* y *MSP-2*. Para el gen *GLURP*, sólo un paciente difiere en los alelos de este gen y los alelos restantes son iguales. En Zaragoza, se encontró que las familias alélicas *MAD-20* (gen *MSP-1*) e *IC-1* (gen *MSP-2*) presentaron los mismos alelos al comparar las muestras del día 0 y las del día de falla por paciente. Independientemente de los fármacos utilizados, las familias alélicas en las muestras del día 0 y del día de falla por paciente son semejantes en cada uno de los municipios y entre sí, lo que sugiere que se trata de parásitos que han resistido el tratamiento. A pesar de que el grado de polimorfismo genético no es lo suficientemente alto en las regiones estudiadas, la presencia de parásitos idénticos en las muestras de ambos días (0 y falla) parece corresponder con la existencia de falla terapéutica y no con una reinfección.

Los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* son objeto de análisis en el momento.

Discusión

A pesar del escaso número de pacientes con *P. falciparum* en ambos municipios en los cuales se pudo evaluar la respuesta a CQ, los niveles de falla fueron muy altos, por encima de lo permitido para el uso de este medicamento en Colombia. Estos niveles concuerdan con lo informado en otros estudios realizados en el país donde la falla a este medicamento está entre 44% y 97% (4-9).

Los niveles de falla terapéutica a SDXP fueron 2 a 3 veces mayores a lo encontrado en 1998, pasando de 13% a 22,2% en Turbo y de 9% a 26,5% en Zaragoza para el 2002 (4,5,7), con

porcentajes de falla en el municipio de Zaragoza, por encima del límite de 25% establecido por la OMS para modificar los esquemas de tratamiento antimalárico (24). Esto constituye un motivo de preocupación porque representa un aumento del nivel de falla con respecto a la respuesta encontrada en Colombia en 1998 y se requiere reemplazar la SDXP del esquema actual por un tratamiento de segunda línea, los únicos medicamentos aprobados en Colombia para el manejo de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones serían SDXP en combinación con AQ, de la cual a mayo de 2003 no había existencias en el país, y la mefloquina sobre la cual no existen datos de sensibilidad y sólo se inició la evaluación de la eficacia terapéutica a finales del 2002.

Estos valores se contraponen a lo encontrado en otros sitios de Colombia y el mundo donde informan fallas *in vivo* a SDXP de 3,3% a 15% (4,5,7-10,25,26), y a nivel mundial coincide con los datos encontrados en Kenia y Tanzania donde los porcentajes de falla a este medicamento alcanzan niveles de 30% y 35%, respectivamente (27).

En Zaragoza, el nivel de falla a la combinación SDXP/CQ fue menor (12,1% vs 26,5%) comparado con la SDXP como monoterapia. Lo que permite su utilización por un tiempo adicional. Se sugiere evaluar la respuesta terapéutica en otras regiones y adaptar los esquemas de tratamiento a los resultados encontrados.

Cuando se evaluó la combinación SDXP/CQ, se encontró que el mayor porcentaje de fallas en ambos municipios fue de tipo tardío, esto coincide con lo reportado en la literatura, donde se ha encontrado que la combinación SDXP/CQ es más efectiva comparada con CQ sola y el control de los síntomas (desaparición de la fiebre y mejoría referida por el paciente) es mayor si se utiliza la combinación comparado con SDXP como monoterapia (28). Esto puede deberse a la suma de la rápida acción esquizotónica de ambos medicamentos y al efecto antipirético y antiinflamatorio de la CQ (29). Por tanto, es necesario tener en cuenta estos datos para el seguimiento parasitológico entre los días 4 y 21, porque pueden pasar inadvertidas las fallas y ser

consideradas como una reinfección, como sucede comúnmente en los puestos de diagnóstico de los municipios. Mediante genotipificación se pudo encontrar semejanzas entre el tamaño, el número y la frecuencia de alelos en la cepa de *P. falciparum* del día 0 y el día de falla, lo que sugiere la falla *in vivo* y permite en parte descartar una reinfección.

Los altos niveles de falla a CQ como monoterapia encontrados en los 2 municipios (mediante 82,4%) y aún combinada con SDXP (media de 17,2%) se deben posiblemente a la presión de selección ejercida por la automedicación, no sólo por el paciente sino por el personal de las farmacias, por el bajo costo y fácil acceso y por su utilización para el tratamiento de malaria por *P. vivax*, que tiene alta incidencia en el país con 112.464 casos en el 2001 (30).

Es de anotar que entre 33% y 50% de los pacientes fueron asintomáticos durante el seguimiento el día de falla, es decir, su falla fue sólo parasitológica. Si trasladamos estos resultados a la población en general se puede ver el riesgo que significa esta situación en la permanencia de la transmisión.

Es necesario que en el país se vigile cuidadosamente la situación de Zaragoza porque presenta 77,7% de falla a CQ y 26,5% a la SDXP, además que se inicie la evaluación de otros antimaláricos como halofantrina para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* y que se consiga AQ para solucionar la demanda, con el fin de establecer esquemas terapéuticos más congruentes con la realidad, que no constituyan un aumento en el costo y que beneficien a la población.

Agradecimientos

A la Universidad de Antioquia y a la Dirección Seccional de Salud de Antioquia por el apoyo financiero. A Armando Galeano, al personal de los hospitales de ambos municipios y, especialmente, a los pacientes de Turbo y Zaragoza por su participación en este estudio.

Referencias

1. **Young MD, Moore DV.** Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 1961;10: 317-20.
2. **Restrepo A, Álvarez L, Restrepo M.** Estudio *in vivo* de la resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina en Colombia. *Acta Med Colomb* 1980;5:367-79.
3. **OPS, OMS.** Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones en las Américas. Washington, D.C: OPS; 1998.
4. **Blair S, Lacharme LL, Carmona J, Tobón A.** Resistencia de *Plasmodium falciparum* a tres fármacos antimaláricos en Turbo (Antioquia, Colombia), 1998. *Rev Panam Salud Pública* 2001;9:23-9.
5. **Blair S, Lacharme L, Carmona J.** Resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in Zaragoza (Antioquia, Colombia), 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:401-6.
6. **López YL, Arroyave A, Salazar A.** Evaluación de la resistencia *in vivo* a los medicamentos antimaláricos. El Bagre, Antioquia, 1998. *Rev Epidem Antioquia* 1999;24: 181-94.
7. **Osorio LE, Giraldo LE, Grajales LF, Arriaga AL, Andrade AL, Ruebush TK, et al.** Assessment of therapeutic response of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in an area of low malaria transmission in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:968-72.
8. **Osorio LE, Giraldo LE, Grajales LF, Barat LM, Cordoba F, Arriaga AL, et al.** Evaluación *in vivo* de la resistencia de *Plasmodium falciparum* a cloroquina y sulfa/pirimetamina en Quibdó, Chocó. *Biomédica* 1997; 17:201-2.
9. **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.
10. **Méndez F, Muñoz A, Carrasquilla G, Jurado D, Arévalo-Herrera M, Cortese JF, et al.** Determinants of treatment response to sulfadoxine-pyrimethamine and subsequent transmission potential in falciparum malaria. *Am J Epidemiol* 2002;156:230-38.
11. **Ministerio de Salud de Colombia.** Guía de atención clínica para el diagnóstico y tratamiento de la malaria. Santa Fé de Bogotá: Ministerio de Salud; 1999.
12. **Ministerio de Salud de Colombia, Dirección General de Salud Pública, Grupo de Vigilancia en Salud Pública.** Casos y tasa de incidencia de malaria por municipio según especie, Colombia, 2001. Santa Fé de Bogotá: Ministerio de Salud; 2001.
13. **Martínez-Bencardino C.** Estadística. Bogotá: Ediciones Ecoe; 1993.
14. **Sierra ML, Vélez LM, Castañeda AM, Galeano LA, Molina AL, Tabares Z et al.** Diagnóstico de la situación de Salud en Antioquia. *Rev Epidem Antioquia* 2000;25: 129-32.

15. **World Health Organization, The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.** Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:s1/2 p.
16. **López-Antuñano FJ, Schmunis G,** editores. Diagnóstico de malaria. Pub Cient 512. Washington, D.C.: OPS; 1988.
17. **Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD.** Quantitative assessment of antimalarial activity *in vitro* by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;16:710-8.
18. **Wang P, Sims PFG, Heded JE.** A modified *in vitro* sulfadoxine susceptibility assay for *Plasmodium falciparum* suitable for investigating Fansidar resistance. *Parasitol* 1997;115:223-30.
19. **Kain KC, Lanar DE.** Determination of genetic variation within plasmodium falciparum by using enzymatically amplified DNA from filter paper disks impregnated with blood. *J Clin Microbiol* 1991;29:1171-4.
20. **Snounou G, Viriyakosol S, Jarra W, Thaithong S, Brown KN.** Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of a high prevalence of mixed infections. *Mol Biochem Parasitol* 1993;58:283-92.
21. **Green MD, Mount DL, Nettey H.** High-performance liquid chromatographic assay for the simultaneous determination of sulfadoxine and pyrimethamine from whole blood dried onto filter paper *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;767:159-62.
22. **Ministerio de Salud de Colombia.** Normas Técnicas, científicas y administrativas para la investigación en Salud. Resolución N°008430 de 1993. Santa Fé de Bogotá: Ministerio de Salud; 1993.
23. **Asociación Médica Mundial.** Declaración de Helsinki 2000. Principios éticos para la investigación médica en sujetos humanos. *Bioética y debate* 2001;6:1-8.
24. **WHO, Division of Control of Tropical Diseases.** Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated *P. falciparum* malaria in areas with intense transmission. Geneva: WHO; 1996.
25. **Müller O, Boele M, Jaffar S, Drakeley C, Okorie C, Joof D, et al.** A randomized trial of chloroquine, amodiaquine and pyrimethamine-sulphadoxine in Gambian children with uncomplicated malaria. *Trop Med Int Health* 1996;1:124-32.
26. **Olliaro P, Nevill C, LeBras J, Ringwald P, Mussano P, Garner P, et al.** Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet* 1996;348:1196-201.
27. **Gorissen E, Ashruf G, Lamboo M, Bennebroek J, Gikunda S, Mbaruku G, et al.** *In vivo* efficacy study of amodiaquine and sulfadoxine/pyrimethamine in Kibwezi, Kenya and Kigoma, Tanzania. *Trop Med Int Health* 2000; 5:459-63.
28. **McIntosh HM.** Chloroquine or amodiaquine combined with sulfadoxine-pyrimethamine for treating uncomplicated malaria (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003.
29. **WHO.** The use of antimalarial drugs. Report of WHO informal consultation; 2001. WHO/CDS/RBM/2001.33.
30. **Ministerio de Salud de Colombia, Instituto Nacional de Salud.** Situación de salud en Colombia, Indicadores Básicos. Santa Fe de Bogotá: Ministerio de Salud; 2002.