

Malaria

EPIDEMIOLOGÍA

Malaria complicada por *Plasmodium vivax*, Apartadó, Colombia

Diana Fernández, Margarita Arboleda, Luz Yaned Usuga, Miler Meza, María Fernanda Pérez Grupo Malaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES, Apartadó, Colombia
Colegio Mayor de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La malaria por *Plasmodium vivax* representa un problema importante de salud pública; no se conoce la magnitud de las complicaciones por esta causa en la región de Urabá porque regularmente se ha asociado la malaria grave con *P. falciparum*.

Con el presente estudio informamos la incidencia de malaria complicada por *P. vivax* en Apartadó en pacientes hospitalizados y hacemos una aproximación al perfil de gravedad.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo, de casos de malaria por *P. vivax* hospitalizados en la ESE Hospital ARB de Apartadó durante 2004-2007, mediante la revisión de historias clínicas.

Resultados. El 23,12 % de los casos hospitalizados por malaria por *P. vivax* (83/359) tuvo, por lo menos, un criterio de gravedad; la anemia grave (Hb < 7 g/dl) fue la complicación más frecuente (51,81 %, 43/83), seguida por la trombocitopenia grave (< 20.000 plaquetas/mm³) (16,87 %, 14/83), la hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 3 mg/dl) (7,22 %, 6/83) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (1,20 %, 1/83); el 22,89 % de los casos presentó más de una complicación. Hubo mayor frecuencia de complicaciones en menores de 5 años, comparados con los otros grupos etarios (52,45 % Vs. 17,1 %), con diferencia estadísticamente significativa. Los datos de laboratorio más significativos mostraron disminución en los niveles de hemoglobina, hematocrito y plaquetas, con aumento de los niveles de transaminasas y bilirrubinas. Sólo el 4,82 % (4/83) de los pacientes con malaria complicada recibió tratamiento con quinina intravenosa. Ningún paciente falleció.

Conclusiones. Se destaca la frecuencia significativa de malaria por *P. vivax* complicada, particularmente en los menores de edad, y la

necesidad de fortalecer el conocimiento de la guía para la atención clínica integral del paciente con malaria entre el personal de salud, para hacer un diagnóstico clínico correcto y ofrecer el tratamiento apropiado.

• • •

Malaria en humanos por infecciones naturales con *Plasmodium knowlesi*

Edgar Martínez-Salazar, Alberto Tobón-Castaño, Silvia Blair Grupo Malaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La malaria causada por *Plasmodium knowlesi* ha sido reconocida recientemente como una importante causa de morbilidad y mortalidad por este agente en el sureste de Asia. Se decidió hacer una revisión de tema sobre *P. knowlesi* para analizar su situación actual en el contexto mundial.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed sin límites; de esta primera búsqueda se seleccionaron aquellos artículos relevantes y se buscaron los documentos citados en ellos. Se seleccionaron 50 documentos publicados entre 1956 y 2011.

Resultados. *Plasmodium knowlesi* infecta diversas especies de monos en Asia, donde se han informado infecciones naturales en humanos, cada vez con mayor frecuencia.

El ciclo de vida asexual tarda 24 horas. El curso de la enfermedad por *P. knowlesi* se caracteriza por fiebre alta persistente hasta por 10 días (> 39°C); las características clínicas de la enfermedad son indistinguibles de la malaria causada por otras especies. Se han informado fiebre y escalofríos, taquipnea y taquicardia, y presencias de hepatomegalia (24 %) y esplenomegalia (15 %). La trombocitopenia se encontró en 98 % de los pacientes. Se han presentado complicaciones y muertes. El tratamiento de elección es la cloroquina.

La similitud morfológica del parásito con otras especies dificulta su diagnóstico por microscopía. Actualmente hay pruebas rápidas que son útiles. El mejor método disponible es la PCR

Conclusiones. *Plasmodium knowlesi* produce malaria en humanos; se constituye un problema de

salud pública por el número creciente de casos, las dificultades para su diagnóstico y los casos graves y fatales que ha producido.

Los vectores de esta enfermedad son endémicos en Asia, sin embargo, la rapidez con la que se han difundido algunas pandemias en el planeta, hace temer que puedan introducirse nuevas especies de *Plasmodium* en latitudes donde antes eran desconocidas.

• • •

Evaluación de la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de la combinación artesunato-amodiaquina y las del tratamiento estándar con la combinación arteméter-lumefantrina para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada en el departamento del Chocó, Colombia

Fernando De la Hoz¹, Alexandra Porras¹, Alejandro Rico¹, Freddy Córdoba², Diana Rojas³

¹ Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Programa de Prevención y Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores, DASALUD, Quibdó, Colombia

³ Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La malaria es un problema de salud pública en más de 100 municipios de Colombia. La persistencia de la transmisión se debe a factores sociales, laborales, ambientales y biológicos. Uno de los factores que puede tener mayor peso en el mantenimiento de la endemia de malaria es la resistencia a los medicamentos y la necesidad de tomarlos por varios días, lo que disminuye el cumplimiento del tratamiento y aumenta hipotéticamente la posibilidad de fallas terapéuticas.

Colombia ha avanzado en la introducción del uso de artemisininas combinadas con otras moléculas como medicamentos de primera línea para la malaria. En la actualidad, el Ministerio de la Protección Social usa como esquema oficial de tratamiento para *Plasmodium falciparum* la combinación arteméter-lumefantrina (Coartem®). Dadas las características del mercado de medicamentos y la dinámica cambiante de transmisión de la malaria en Colombia, incluyendo el desarrollo de resistencia, es ideal tener distintos tipos de formulaciones que con similar eficacia puedan usarse en diferentes circunstancias, incluyendo momentos en que

haya escasez de algunos de los medicamentos recomendados por el Ministerio de la Protección Social.

Una de las combinaciones disponibles de productos derivados de la artemisina contiene artesunato-amodiaquina, que tiene como ventajas no sólo su alta eficacia sino que se administra en un esquema acortado, lo que mejora el cumplimiento del tratamiento y disminuye teóricamente la posibilidad de resistencia. La supuesta existencia de antecedentes de resistencia a la amodiaquina en algunas regiones es una de las razones por las cuales no se usa ampliamente en Colombia.

Materiales y métodos. Para evaluar la eficacia de la formulación artesunato-amodiaquina se llevó a cabo un ensayo clínico abierto, controlado, de asignación aleatoria en el departamento del Chocó, donde se compararon los resultados clínicos del tratamiento en malaria no complicada de ese medicamento contra los de arteméter-lumefantrina.

Resultados. Se asignaron al azar 210 pacientes en dos grupos, uno recibió artesunato-amodiaquina y el otro arteméter-lumefantrina. Se compararon los resultados clínicos durante los tres primeros días, y luego en los días 7, 14, 21 y 28 de inicio de la enfermedad. Los principales resultados clínicos en los 210 pacientes fueron: 100 % de los pacientes refirió haber tenido fiebre y cefalea; 98,5 %, escalofríos; 99,2 %, sudoración; 87,4 %, dolor osteomuscular; 2,2 %, dolor abdominal; 1,4 %, náuseas, y 2,2 %, vómito.

En el grupo de artesunato más amodiaquina se encontró un promedio de negativización de la gota gruesa, inclusive la gametocitopenia en un día, a diferencia de la combinación con arteméter más lumefantrina en la que el promedio fue de dos días. Ninguno de los pacientes presentó reacciones secundarias que ameritaran retiro del tratamiento. En el día 0, el 97,5 % de los pacientes (200) tuvieron fiebre; 98,5 %, cefaleas; 98,5 %, escalofríos; 98,5 % sudoración, y 3,7 %, náuseas. Ningún paciente presentó ictericia. No hubo pérdidas en el seguimiento ni violaciones al protocolo del estudio.

Se presentó una falla terapéutica tardía en el grupo de Coartem®, de un paciente que resultó positivo con 345 *P. falciparum* por µl en el día 28 de seguimiento. Este paciente en su nuevo episodio de malaria fue tratado con el tratamiento de rescate contemplado en las guías colombianas de manejo de la malaria por *P. falciparum* no complicada y no presentó falla terapéutica.

Conclusiones. Los resultados del estudio sugieren que la eficacia de la combinación artesunato-amodiaquina es, por lo menos, similar a la de arte-méter-lumefantrina, con la ventaja adicional de que el cumplimiento del tratamiento puede ser mayor debido a que este tratamiento es más corto. Los hallazgos del estudio no sustentan la hipótesis de que exista un nivel de resistencia a la amodiaquina que impida el uso de las combinaciones de los derivados de la artemisina con amodiaquina.

• • •

Epidemiología de la malaria por *Plasmodium vivax* en tres comunidades mineras de Madre de Dios, región suroriental de la cuenca amazónica del Perú

Geral C. Baldeviano¹, Juan F. Sánchez¹, Wendy K. Leung³, Esteban Rivera², Jorge L. Asensios², Kimberly A. Edgel¹, Andres G. Lescano¹

¹ Department of Parasitology, United States Naval Medical Research Unit Six (NAMRU-6)

² Dirección Regional de Salud de Madre de Dios, Ministerio de Salud del Perú

³ Stony Brook University School of Medicine, Stony Brook, NY, USA

Introducción. En los últimos años el número de casos de malaria y las actividades mineras ilegales en Madre de Dios se han incrementado alarmantemente; a pesar de esto no existen reportes sobre las características epidemiológicas de la malaria en estas zonas.

Métodos. Se analizó el número de casos de pacientes febriles y con diagnóstico de malaria durante el 2010 que fueron atendidos en los centros de salud de tres comunidades mineras de Madre de Dios: Santa Rosa, Huepetuhe y Delta Uno. Se obtuvieron las fichas epidemiológicas de los casos de Delta Uno de la Dirección Regional de Salud.

Resultados. El número de casos de malaria por *Plasmodium vivax* confirmados por microscopía fueron de 77, 1.402 y 2.908 en Santa Rosa, Huepetuhe y Delta Uno, respectivamente. Esto representó el 3 %, el 31 % y el 41 % de los casos febriles de cada región. El análisis de reporte de casos por semana sugiere una transmisión holoendémica, a diferencia de la transmisión estacional en otras zonas amazónicas. El 65 % de casos en Delta Uno, fueron masculinos y la distribución etaria fue bimodal (27 % en menores de 7 años; 50 % entre los 17 y los 36 años). El 48 % eran mineros. Todos los casos reportaron fiebre; 77 % reportó dolor de cabeza, artralgias o ambas, y 44 %, mialgia. El tiempo transcurrido entre el inicio

de la fiebre y la búsqueda de atención médica fue de $1,3 \pm 0,7$ días. La supervisión directa a la terapia antipalúdica (loroquina más primaquina) fue muy pobre debido a las características nomádicas de los pacientes.

Conclusiones. La ocurrencia de malaria por *P. vivax* en zonas mineras de Madre de Dios es extremadamente alta y presenta características estacionales y epidemiológicas distintas de las observadas en otras zonas de la cuenca amazónica del Perú. El potencial para la emergencia de resistencia a los medicamentos es alto dadas las condiciones socio-ambientales relacionadas con las actividades mineras en estas zonas.

• • •

Disminución de la sensibilidad de *Plasmodium falciparum* a la dihidroartemisinina en la Costa Pacífica colombiana

Gustavo Díaz, Claribel Murillo, Diego F. Echeverry, Lidia M. Montenegro
Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, Cali, Colombia

Introducción. El control de la malaria se ve afectado por la aparición y diseminación de parásitos resistentes a los antipalúdicos disponibles. Desde el 2006 se implementaron en Colombia las terapias combinadas con derivados de la artemisinina. Los estudios recientes del sureste asiático reportan el desarrollo de resistencia a las artemisininas, resaltando la necesidad de mantener sistemas de vigilancia que permitan la detección temprana de parásitos resistentes en áreas endémicas. Nuestro objetivo fue establecer cambios temporo-espaciales de la sensibilidad *in vitro* de *Plasmodium falciparum* a la dihidroartemisinina y a dos de los principales compuestos que acompañan las terapias combinadas, la lumefantrina y la mefloquina.

Materiales y métodos. De 2008 a 2010 se evaluó la sensibilidad *in vitro* de 121 aislamientos recientes de *P. falciparum* usando el micrométodo de maduración de esquizontes y ELISA-HRP2 en Quibdó (Chocó) y Tumaco (Nariño). Las concentraciones inhibitorias 50 (CI_{50}) se calcularon usando el *software* HN-nonlin. Las variaciones en el tiempo y entre regiones se evaluaron con las pruebas de Kruskal-Wallis y de Mann-Whitney, respectivamente.

Resultados. En el 2010 se observó un incremento significativo ($p < 0,05$) de los CI_{50} de la dihidroartemisinina en Tumaco (media geométrica: 2008, 2,02 nM; 2009, 1,2 nM; 2010, 4,0 nM). Sin

embargo, todos los aislamientos presentaban alta sensibilidad ($CI_{50} < 10$ nM) frente a la lumefantrina y la dihidroartemisinina. Por otro lado, los aislamientos de Quibdó presentaron mayor tolerancia a la mefloquina (media geométrica: 2008, 36 nM; 2009, 47,8 nM; 2010, 30,7 nM) comparados con los de Tumaco (media geométrica: 2008, 14,3 nM; 2009, 25,1 nM; 2010, 15,8 nM) ($p < 0,05$).

Conclusiones. Todos los aislamientos presentaron alta sensibilidad ($CI_{50} < 10$ nM) frente a los compuestos de la terapia combinada usada en Colombia (artemeter más lumefantrina). Sin embargo, la resistencia cruzada entre la mefloquina y la lumefantrina, los altas CI_{50} de la mefloquina en Quibdó y el incremento de la CI_{50} de la dihidroartemisinina en Tumaco, evidencian la necesidad de mantener la vigilancia en la región.



Relación de la respuesta medular y periférica a la anemia inducida por *Plasmodium falciparum* en monos *Aotus*

Juan Pablo Quintero¹, César A. Llanos^{1,2}, Óscar Ramírez³, Juan F. Echavarría^{4,5}, Douglas J. Perkins⁶, Myriam Arévalo^{4,5}, Sócrates Herrera^{1,4}

¹ Centro de Investigación Científica Cauceseco, Cali, Colombia

² Moores Cancer Center, University of California, San Diego, CA, USA

³ Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

⁴ Instituto de Inmunología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

⁵ ASOCLINIC, Laboratorio de Investigación Clínica y Molecular, Cali, Colombia

⁶ División de Enfermedades Infecciosas, School of Medicine, University of New Mexico Albuquerque, NM, USA

Introducción. La anemia producida por malaria es una enfermedad compleja y multifactorial que se caracteriza, principalmente, por la destrucción de los glóbulos rojos y la supresión de la eritropoyesis. Sin embargo, los mecanismos moleculares responsables de la anemia palúdica siguen sin estar claros.

Materiales y métodos. Para investigar la hipótesis de que la diseritropoyesis debida a la pérdida de la regulación en la producción de citocinas desempeña un papel principal en la patogénesis de la anemia palúdica, se tomaron monos *Aotus* infectados con *Plasmodium falciparum* (grupo experimental) y un grupo control. Se determinaron los niveles de células mononucleares de sangre periférica y los niveles de transcripción celular, tales como TNF- α , IL-6 e IL-10. Además, se determinaron

valores de laboratorio clínico como: concentración de hemoglobina, recuento de reticulocitos, niveles de bilirrubina indirecta, hepcidina y aspirado de medula ósea en los dos grupos.

Resultados. Los resultados obtenidos demostraron que los animales infectados desarrollaban niveles significativamente más bajos de hemoglobina, reducción del recuento de reticulocitos y aumento de la diseritropoyesis junto con una elevada proporción de eritropoyesis ineficaz, semejando las características hematológicas descritas en la anemia por malaria en la población infantil. Los valores de transcripción de TNF- α fueron mayores en el grupo de monos infectados por la malaria y se asociaron con una reducción longitudinal de los niveles de hemoglobina durante todo el curso de la infección.

Conclusiones. En conjunto, estos resultados demuestran que la anemia producida por *P. falciparum* en el modelo *Aotus* se asocia con eritropoyesis ineficaz y elevado los niveles periféricos de TNF- α . El modelo *Aotus* representa una valiosa herramienta para relacionar los cambios a nivel periférico y central del sistema hematopoyético, originado por infecciones por *P. falciparum* y en un futuro por *Plasmodium vivax*.



Proximal environmental features determine malaria incidence at health facilities in Sucre, Venezuela

Peter S. Larson, Luis F. Chaves, Laura J. Delgado, Diego J. Rodríguez, Mark L. Wilson, Santiago Ramos
University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
Hokkaido University, Sapporo, Japan
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

Introduction. Governmental health systems typically track regional malaria patterns using passive surveillance of reported number of cases treated at local health facilities. However, the relationships between environments where people live and disease incidence at these facilities are rarely assessed. If components of these environments are found to represent risk factors for malaria, this could be of use to policy makers responsible for the allocation of limited health resources.

Materials and methods. We analyzed malaria case data obtained from confirmed *Plasmodium* infections reported during 1985- 2006 at 211 public facilities in Sucre State, Venezuela. Environmental data were extracted from freely available GIS layers, including polyline shapefiles of rivers and water bodies and road networks, raster data for

elevation and population, along with land use/land cover data from the Global Land Cover 2000 database.

Results. Using the local G^* statistic, we found a statistically significant cluster of high proportion of cases to facility catchment populations in western Sucre State, an area characterized by extensive marshland and undeveloped land. The spatial patterns of the natural environment within a 5 km radius around each facility was assessed, including distance to nearest river or water body, elevation, population density and a tabular accounting of various land cover types. Using bivariate and multivariate negative binomial regression models accounting for spatial effects, tests of association were performed to determine important predictive factors in the number of malaria cases per health facility by year.

An optimal statistical model was created by comparing various combinations of predictive covariates by the Akaike information criterion. The optimal statistical model indicated that population adjusted health facility malaria incidence was best predicted by linear and quadratic distances to rivers, the presence of marshlands and water bodies, and elevation.

Conclusions. These results suggest that preventative and curative health strategies against malaria should be targeted at rural health clinics.



Anemia y malaria durante la gestación: repercusiones en el neonato en una zona endémica de Antioquia

Lina Zuluaga, Ana del Mar Cortina, Juan Gabriel Piñeros, Alberto Tobón
Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La anemia durante la gestación afecta el curso del embarazo y el desarrollo del neonato. La malaria durante la gestación favorece la anemia y puede causar complicaciones como retardo del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y prematuridad.

Este trabajo evaluó la anemia y la malaria durante la gestación en Urabá y su asociación con parámetros desfavorables en el neonato.

Materiales y métodos. Se siguió una cohorte de 2.117 mujeres durante la gestación para evaluar la presencia de malaria. Se aplicaron estas definiciones: anemia (hemoglobina materna, después de la semana 20 de gestación menor de 11 g/dl); bajo peso al nacer (<2.500 g); bajo peso

para la edad de gestación (menor del percentil 10, curvas de Williams, *et al.*, 1981); prematuridad (<37 semanas). Se comparó el bajo peso para la edad de la gestación, el bajo peso al nacer y prematuridad entre mujeres gestantes anémicas y no anémicas, ajustado por número de partos y malaria, y se compararon en estos grupos los promedios de peso al nacer y edad de la gestación. Los mismos análisis se aplicaron para comparar mujeres gestantes palúdicas y no palúdicas, ajustados por paridad y anemia.

Resultados. Se analizaron 1.479 gestantes y neonatos; 56,3 % de las mujeres gestantes fueron anémicas; la frecuencia de malaria en mujeres gestantes anémicas fue de 10,7 % y en no anémicas de 8,8 %. No se encontró asociación entre bajo peso al nacer, prematuridad y el bajo peso para la edad de la gestación con la anemia. La media de hemoglobina y peso al nacer fueron menores en las mujeres gestantes palúdicas (t de Student, $p < 0,05$); se encontró un riesgo mayor de prematuridad en este grupo, que se mantuvo en el ajuste por anemia (OR=2,113; IC_{95%} 1,169-3,819) y número de partos (OR=2,055; IC_{95%} 1,162-3,635), y un menor bajo peso para la edad de la gestación en el ajuste por paridad (OR=1,586; IC_{95%} 1,004-2,506).

Conclusiones. La anemia durante la gestación tiene una alta prevalencia en Urabá pero no se encontró asociación con alteraciones en el neonato. Al parecer, la contribución de la malaria a la anemia fue poca en el grupo estudiado y dada la alta frecuencia de anemia por otras causas, el efecto de la malaria no pudo establecerse. Se evidenció el efecto de la malaria sobre la prematuridad y el bajo peso para la edad de la gestación.



Modelo de reto con esporozoítos de *Plasmodium vivax* en voluntarios humanos sin exposición previa a malaria

Sócrates Herrera, Yezid Solarte, Alejandro Jordán-Villegas, Juan Fernando Echavarría, Leonardo Rocha, Ricardo Palacios, Óscar Ramírez, Juan D. Vélez, Judith E. Epstein, Thomas L. Richie, Vanessa Ocampo, Myriam Arévalo-Herrera
Instituto de Inmunología, Universidad del Valle, Cali, Colombia
Malaria Vaccine and Drug Development Center, Cali, Colombia
Division of Infectious Diseases, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia

U.S. Military Malaria Vaccine Program, Naval Medical Research Center, Silver Spring, MD, USA

Introducción. Se ha establecido la necesidad de un modelo seguro y reproducible para la evaluación de la eficacia protectora de las vacunas contra *Plasmodium vivax*; para esto se requiere infectar humanos con esporozoítos viables. Nuestro grupo ha documentado previamente que voluntarios sin exposición previa a malaria (*naive*) pueden ser sometidos al reto infeccioso con picaduras de 2-10 mosquitos *Anopheles albimanus* infectados con esporozoítos de *P. vivax* de forma segura y reproducible. Se planteó este nuevo estudio para demostrar la reproducibilidad de este modelo de reto infeccioso con menores "dosis" de picaduras de mosquitos.

Materiales y métodos. Diecisiete voluntarios sanos Duffy (+) y cinco Duffy (-) fueron asignados al azar a tres grupos (A, B y C); los sujetos Duffy (-) fueron incluidos como controles para cada grupo. Todos los voluntarios fueron expuestos a las picaduras de 2 a 4 mosquitos *An. albimanus* infectados con parásitos de *P. vivax* derivados de

donantes con infección palúdica. Se realizó un seguimiento clínico y de parasitemia desde el día 7 después del reto.

Resultados. Todos los voluntarios Duffy (+) desarrollaron la infección; el período prepatente determinado por gota gruesa, fue mayor para el grupo A (mediana de 14,5 días) que para los grupos B y C (mediana de 10 días cada uno); todos los voluntarios manifestaron la infección en los primeros 16 días. Los voluntarios infectados se recuperaron rápidamente después del inicio del tratamiento sin presentarse efectos adversos serios.

Conclusiones. Dosis tan bajas como dos picaduras de mosquitos infectados por *P. vivax* proporcionan infecciones seguras en voluntarios sin exposición previa, constituyéndose como un método de reto infeccioso con *P. vivax* reproducible y seguro para evaluar la eficacia de diferentes candidatos a vacunas antimaláricas.

Publicado en: Am J Trop Med Hyg. 2011; 84(Suppl.2):4-11

• • •