

Simposio

**NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS
PARA EL MANEJO DE LA MALARIA****Situación de la malaria a nivel mundial y la contribución de Sanofi
a través de su programa de acceso a medicamentos**

Robert Sebbag

Sanofi, Gentilly, Francia

La documentación histórica de la malaria se remonta a más de 4.000 años. Los síntomas de la malaria fueron descritos en antiguos manuscritos médicos chinos. En el año 2700 a. C., varios síntomas característicos de lo que más tarde recibiría el nombre de malaria, fueron consignados en el *Nei Ching*, el canon de la Medicina (1).

Han pasado varios siglos y la malaria sigue siendo un motivo de preocupación en nuestro planeta. La mitad de la población mundial vive hoy en áreas de riesgo de transmisión de la malaria en 109 países y territorios (2). En 2008 se informaron más de 200 millones de casos, que causaron la muerte a 800.000 personas, principalmente en áreas tropicales del África subsahariana. Se trata de la quinta causa de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo entero (2). La malaria también tiene importantes efectos económicos, ya que perpetúa el círculo vicioso de la pobreza al desacelerar el crecimiento económico y el desarrollo de los pueblos.

Una parte de la historia de la malaria corresponde a un extenso capítulo de éxitos y fracasos terapéuticos con diversos medicamentos que fueron presentados en el momento de su descubrimiento como la solución milagrosa y que pocos años más tarde se vio que no lograron cumplir las expectativas.

En la primera década del siglo XXI, la Organización Mundial de la Salud (OMS) decidió cambiar los lineamientos del tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum*, mediante la introducción de la terapia combinada basada en derivados de la artemisinina, como una estrategia para retrasar la aparición de la resistencia.

Entre tanto, se produjo una movilización política mundial para combatir la malaria que se tradujo en el compromiso de los presidentes africanos con la declaración de Abuja, el nacimiento de varias iniciativas de la comunidad internacional

y la aparición en la escena de *Roll Back Malaria* y el Fondo Global de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, que promovieron la creación de alianzas de todos los orígenes con el objeto de unificar esfuerzos y hacerle frente a la enfermedad, pero, más importante aún, trajeron a escena una parte considerable de los recursos financieros faltantes necesarios para alcanzar resultados efectivos.

En concordancia con esta movilización internacional, y teniendo en cuenta que los medicamentos por sí solos no son suficientes, Sanofi creó el programa *Impact Malaria* en su Departamento de Acceso a Medicamentos para acompañar a los productos en el campo. La malaria no va a ser eliminada solo con medicamentos. Existe la necesidad de que los pacientes y la población expuesta a la enfermedad la entiendan mejor para poder prevenirla. Para tal efecto, *Impact Malaria* ha desarrollado varias herramientas educativas dirigidas a la población, a niños y adultos, tomando en consideración su ambiente y sus particularidades. Estas herramientas se encuentran a disposición de los países y sus programas nacionales y se pueden adaptar al contexto local.

Asimismo, las buenas prácticas clínicas constituyen una prioridad en la malaria, si existe la expectativa real de erradicar la enfermedad. Se han desarrollado varios programas de entrenamiento y actividades de construcción de destrezas para ayudar a mejorar las capacidades de los profesionales de la salud, en asociación con programas nacionales y locales de control de la malaria e institutos de enseñanza, investigación o entrenamiento; hasta la fecha, cerca de 500 personas han recibido entrenamiento gracias a Sanofi a través de diferentes alianzas.

En paralelo, teniendo en cuenta sus 70 años de experiencia en el campo de la malaria, Sanofi estableció una alianza con DNDi (*Drugs for Neglected*

Diseases Initiative) para tratar con urgencia el desarrollo de una combinación en dosis fijas de artesunato-amodiaquina (ASAQ Winthrop®), una de las combinaciones recomendadas por la OMS para el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*. Se trata de una alianza entre el sector público y el sector privado en beneficio de los pacientes por cuanto la ASAQ de Winthrop® se le entrega a la población con una política estratificada de precios, definiendo por este medio un innovador modelo económico sostenible. Como resultado de las numerosas colaboraciones establecidas por los dos socios, a finales de 2010 la ASAQ de Winthrop® fue registrada en 30 países y se han distribuido 80 millones de tratamientos (3).

Otro punto de interés para Sanofi es lograr que las personas que trabajan en diversos aspectos de la malaria se reúnan y compartan experiencias. En concordancia con este objetivo, durante varios años Sanofi ha venido organizando la reunión APALP, un foro que reúne financiadores, científicos, activistas y trabajadores de campo (gestores de los programas nacionales de control de la malaria y trabajadores de organizaciones no gubernamentales), y que constituye una singular oportunidad que se ofrece

a personas de diferentes niveles de pericia en el campo de la malaria, para que discutan sus inquietudes, intercambien sus experiencias y pongan en línea sus puntos de vista.

Todos estos ejemplos de iniciativas centradas en el paciente, sostenidas durante los últimos diez años, han cambiado la percepción que otros actores interesados en la malaria tenían sobre nuestra compañía farmacéutica y esto ha conllevado a que Sanofi sea reconocida como un real aliado en los foros locales, regionales e internacionales. Sanofi tiene participación en la junta de *Roll Back Malaria* y presta su colaboración al fondo global y a la OMS. Su contribución cada vez es más apreciada y solicitada, abriendo puertas que antes se encontraban cerradas.

Referencias

1. La historia de malaria, una antigua enfermedad. Disponible en: <http://www.cdc.gov/malaria/about/history>.
2. Hechos sobre la malaria. Disponible en: <http://www.cdc.gov/malaria/about/facts.html>.
3. Bompert F, Kiechel JR, Sebbag R, Pecoul B. Innovative public-private partnerships to maximize the delivery of anti-malarial medicines: lessons learned from the ASAQ Winthrop experience. *Malar J.* 2011;10:143.



Epidemiología de la malaria en Colombia

Juan Gabriel Piñeros-Jiménez

Grupo Malaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción

La malaria continúa siendo un reto vigente para la salud pública colombiana, siendo aún más vigente en la medida que sean reconocidas su íntimas relaciones con procesos estructurales como el conflicto armado, la pobreza y las reformas sanitarias de corte neoliberal ocurridas a mediados del decenio de 1990.

En los ámbitos mundial y regional, Colombia es considerada como uno de los países de alto riesgo de malaria. Las estrategias de intervenciones para su control se han basado en el diagnóstico y tratamiento oportuno de casos con un impacto relativo sobre la endemia en los últimos años.

El conocimiento epidemiológico debe considerarse fuente necesaria para entender y diseñar las praxis en salud pública contra cualquier enfermedad de alto impacto. Con este sentido, esta conferencia hace una descripción de la epidemiología de la malaria en Colombia, y se presentan algunos aspectos relevantes para su comprensión.

Situación de la malaria en Colombia

El 85% del territorio colombiano presenta las condiciones eco-epidemiológicas necesarias para la transmisión de malaria, donde alrededor de la mitad de la población está en riesgo de sufrir la enfermedad (1). Los lugares con mayor endemia y transmisión son: los valles del río Sinú y el Bajo Cauca antioqueño, las regiones de Urabá y la Costa Pacífica.

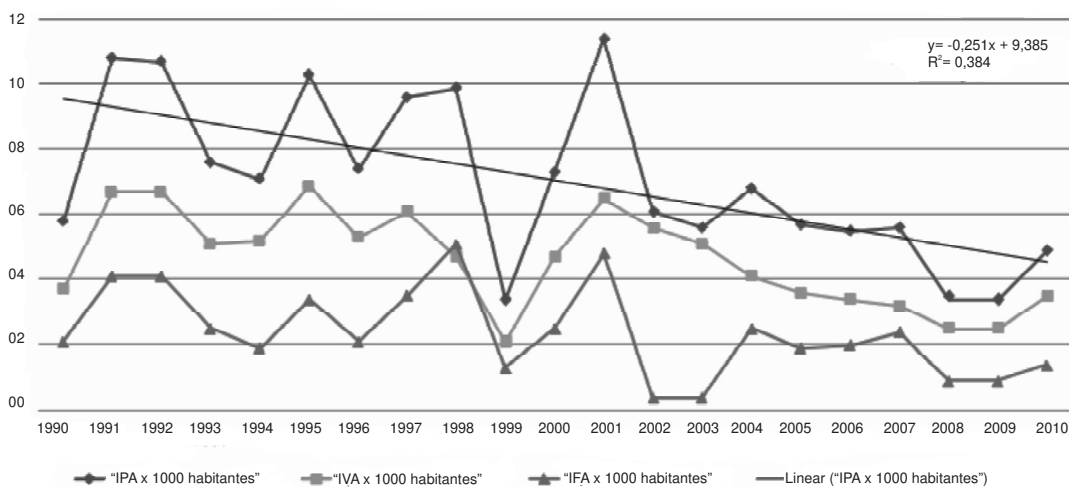
Se destaca un perfil endémico propio de los países con transmisión inestable de malaria, que es influido por cambios climáticos moderados de períodos de varios años, como el fenómeno de El Niño y cambios estacionales “intraanuales”, los cuales ocasionan variaciones en los niveles de endemia con ciclos paraquienales y fluctuaciones año por año. Además, se caracteriza por un carácter focal como lo demuestra la localización histórica de la transmisión en 168 municipios, además de una distribución heterogénea intrarregional en la que se localizan municipios con bajo riesgo y muy alto riesgo de transmisión.

Morbilidad: en 2009, en el país se reportaron 79.552 casos de malaria y 12 muertes atribuibles a ella. Desde el decenio de 1960, la morbilidad por malaria se ha cuadruplicado, pasando de un índice parasitario anual (IPA) promedio de 2,19 entre 1960 y 1974 a un IPA de 8,9 entre 1994 y 2004 (1). Con base en los datos de la Organización Mundial de la Salud, se puede observar una tendencia estable de la epidemia de malaria a partir de 1990 (figura 1), con tasas de incidencia anual entre 3,4 y 11,4 casos por 1.000 habitantes en riesgo (2); es decir que el país continúa con un riesgo de malaria entre moderado y alto.

Mortalidad: Colombia es el segundo país de las Américas con más muertes por malaria. Desde 1990 han ocurrido, en promedio, 29 muertes anuales por esta causa. En los últimos 20 años se puede

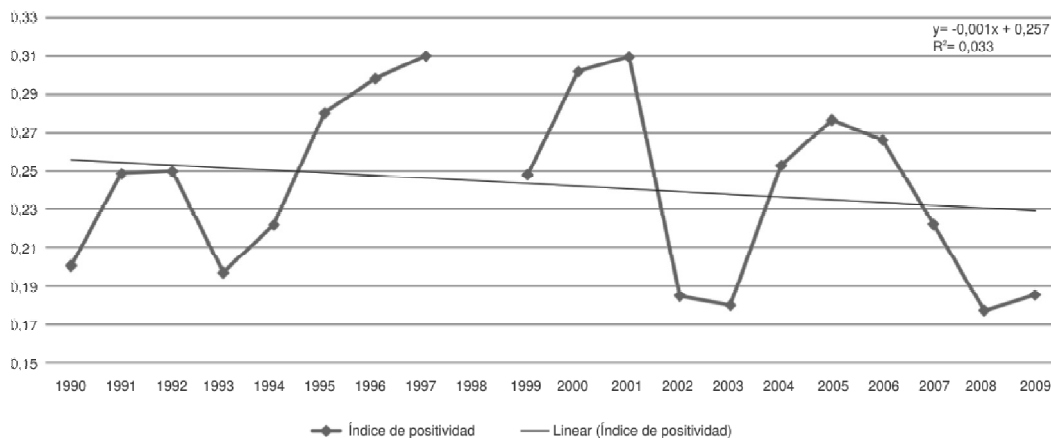
evidenciar un drástica disminución de mortalidad atribuible a la infección, pasando de 0,4 muertes por 100.000 habitantes en 1990 a 0,05 muertes en 2009 (2). Aun así, se acepta la existencia de un alto subregistro y no se tienen estadísticas de los casos complicados atendidos en hospitales.

Índice de resultados positivos (láminas examinadas/láminas positivas para malaria): la malaria ha sido la causa de la fiebre de 18 a 31 % de los pacientes que han asistido a los puestos de diagnóstico en las zonas endémicas de país desde 1990 (figura 2). Este porcentaje parece muy alejado de la meta de 5% propuesta por la OMS para iniciar las estrategias de la fase de eliminación de la malaria. Aun más preocupante es que la tendencia de este índice de positivos sea estable y más cuando en los últimos años se ha



Fuente: OMS, 2010

Figura 1. Morbilidad por malaria en Colombia, 1990-2010



Fuente: OMS, 2010

Figura 2. Índice de resultados positivos para malaria, 1990-2009

intervenido la malaria con herramientas de punta como los tratamientos combinados con derivados de la artemisinina.

Especies parasitarias: las infecciones por *Plasmodium vivax* en Colombia superan el 65 a 75 %, seguida por *Plasmodium falciparum* que se identifica en entre 25 y 35% de los casos. *Plasmodium malariae* se identifica en el 0,01 % (2) y *Plasmodium ovale* fue reportado en un caso ocurrido en el Urabá chocono (3). La malaria mixta tiene una proporción inferior al 2% pero es muy posible que exista un subregistro importante de estos casos, dadas las dificultades que implica el diagnóstico de la infección simultánea de *P. vivax* y *P. falciparum*.

Infecciones asintomáticas: existen reportes de infección asintomática en las zonas endémicas del país. En el departamento de Córdoba se reportó una prevalencia de infección asintomática de 14,6 % (IC_{95%}: 9,6-19,6), la cual fue más frecuente en hombres. Según los autores, estos hallazgos guardan relación con la mayor exposición a la enfermedad debido al trabajo (4). En Urabá se reportó que el 10,2 % (IC_{95%}: 5,8-14,8) de los casos de malaria en mujeres gestantes eran asintomáticos (5). Aunque hay sospecha sobre el posible papel de estas infecciones en la persistencia de la transmisión de la malaria, poco se ha estudiado al respecto en nuestro país.

Poblaciones vulnerables

Niños: la malaria en menores de 18 años puede considerarse como una condición frecuente en las regiones con mayor endemia como la Costa Pacífica, Urabá y el Bajo Cauca. Alrededor del 30 % se presenta en niños y adolescentes, en quienes se ha determinado un mayor riesgo de enfermar asociado a condiciones como la desnutrición proteico-calórica crónica, el bajo consumo de vitamina A y retinol en la dieta y la infección por helmintos intestinales (6).

Mujeres gestantes: la frecuencia de malaria asociada al embarazo ha sido escasamente documentada. Una investigación realizada entre 2005 y 2007 en Urabá encontró una frecuencia de malaria en el embarazo de 10,4 % (IC_{95%}: 9,1-11,7) y una frecuencia de infección placentaria por *Plasmodium* spp. de 6,4 % (IC_{95%}: 7,6-13,2) (5). En Tierralta (Córdoba) hay un reporte preliminar de una incidencia de malaria en mujeres gestantes de 3,2 % (7).

Trabajadores: desde hace algunos años se ha empezado a reconocer la malaria como un problema que afecta a la población trabajadora,

sin embargo, la ocupación como variable está ausente de los análisis epidemiológicos oficiales. Según los datos de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia, de los 31.500 casos que en promedio hubo en este departamento entre 2008 y 2010, el 26 % ocurrió en personas dedicadas a la minería; 19 % eran estudiantes; 14 %, amas de casa; 10 %, menores de edad, y 7%, agricultores y trabajadores forestales (comunicación personal, Dirección Seccional de Salud de Antioquia, 2011).

Aspectos asociados a la malaria

En Colombia los aspectos relacionados con la mayor exposición de las personas o de sus familias a la enfermedad parecen explicar el riesgo de malaria más que los aspectos relacionados con la propensión a la enfermedad.

Algunos aspectos estructurales que explican la epidemiología de la malaria en nuestro país son (8-1):

- las transformaciones violentas de los ecosistemas debido a la expansión de la frontera agrícola y la ganadería; la extracción de recursos vitales, como maderas, agua, oro e hidrocarburos; y los megaproyectos;
- las variaciones en la temperatura y los ciclos de lluvia asociados con el fenómeno Oscilación del Sur El Niño, que se han incrementado por el cambio climático;
- el incremento del conflicto armado y la expansión de los cultivos ilícitos;
- las migraciones y el desplazamiento forzoso;
- las transformaciones del sistema de salud (Ley 100 de 1993), la falta de acceso a la atención, el debilitamiento de los programas de control de vectores y de las redes de diagnóstico, y la carencia de un suministro sostenible de medicamentos.

Otros, como las viviendas construidas con materiales inadecuados (guadua, chonta y palma), con paredes y ventanas incompletas, se relacionaban significativamente con la mayor frecuencia de malaria (12). La misma relación se ha encontrado con las precarias condiciones de trabajo en zonas de minería de oro a cielo abierto y de extracción de recursos forestales, la ausencia de medidas preventivas (anejos y toldillos) y el bajo nivel educativo (13).

Referencias

- Valero-Bernal MV. Malaria in Colombia: Retrospective glance during the past 40 years. Rev Salud Pública. (Bogotá) 2006;8:141-9.
- World Health Organization. World Malaria Report 2010. Fecha de consulta: julio de 2011. Disponible en: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html.

3. Meneses BE, Blair S. Malaria por *Plasmodium ovale*. Presentación del primer caso colombiano. Acta Med Colomb. 1995;20:288-91.
4. Cucunubá ZM, Guerra AP, Rahirant SJ, Rivera JA, Cortés LJ, Nicholls RS. Asymptomatic *Plasmodium* spp. infection in Tierralta, Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2008;103:668-73.
5. Piñeros-Jiménez JG. Epidemiología de la malaria en el embarazo en Urabá, Colombia, 2005-2009. Una construcción biosocial (tesis). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2011.
6. Carmona-Fonseca J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte 1. Iatreia. 2003;16:299-318.
7. Arévalo-Herrera M, Quiñones ML, Guerra C, Céspedes N, Girón S, Ahumada M, et al. Malaria in selected non-Amazonian countries of Latin America. Acta Trop. 2011, en prensa.
8. Mantilla G, Oliveros H, Barnston AG. The role of ENSO in understanding changes in Colombia's annual malaria burden by region, 1960-2006. Malar J. 2009;8:6.
9. Valero-Bernal MV. Persistencia, resurgimiento y resistencia de la malaria en Colombia: 1960-2004, teniendo en cuenta las dimensiones socio-políticas, culturales y del comportamiento individual y colectivo y sus implicaciones en las políticas de control (tesis). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2007.
10. Cerón-Rodríguez V. Modelo de control de malaria en el departamento de Antioquia. Estudio de casos. Rev Salud Pública. (Bogotá) 2004;6(Supl.1): 64-79.
11. Sevilla-Casas E. Human mobility and malaria risk in the Naya river basin of Colombia. Soc Sci Med. 1993;37:1155-67.
12. Banguero H. Socioeconomic factors associated with malaria in Colombia. Soc Sci Med. 1984;19:1099-104.
13. Bonilla E, Rodríguez A. Determining malaria effects in rural Colombia. Soc Sci Med. 1993;37:1109-14.



Evaluación de la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de la combinación artesunato-amodiaquina y la 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 de 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 arteméter-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.



Eficacia y sensibilidad de los antipalúdicos en Colombia y Suramérica

Silvia Blair

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han calificado durante varios años la situación mundial de malaria como un grave problema de salud pública. La OMS informa que en el mundo ocurrieron 236.863,095 millones de casos de malaria en el año 2009, con predominio de *Plasmodium vivax* (74 %), seguido de *Plasmodium falciparum* (26 %) y *Plasmodium malariae* (menos de 0,1 %), y hasta 117.704 muertes que fueron atribuibles a la malaria (1).

La situación epidemiológica de la malaria ha variado en el tiempo, a partir del año 2005 las cifras mundiales de malaria empezaron a descender. En la región de las Américas, en el año 2000 se informaron 1'182.858 casos de malaria, y para el año 2009 los casos fueron 524.123, lo cual parece indicar un descenso del 56 %. Sin tener evidencias claras de su causalidad, se decidió en el seno mismo de la OMS/OPS implementar un programa global que tiene como meta la eliminación de la malaria de forma gradual o escalonada, según

los logros, con miras a la erradicación futura de la enfermedad (1,2).

Esta nueva situación amerita un análisis que permita entender la dinámica de las interacciones que se dan entre las diferentes poblaciones de parásitos, los huéspedes humanos y los vectores, para configurar un nuevo mapa de malaria, además de resolver los vacíos de conocimiento sobre *P. vivax*, como su biología, patrones de recurrencia de la parasitemia y de la enfermedad en pacientes con tratamientos completos y supervisados, la carencia de patrones de respuesta terapéutica y el desconocimiento de los fenotipos sensibles y resistentes a los medicamentos antipalúdicos. A esto se suma toda la problemática de resistencia y falla terapéutica de *P. falciparum*.

Por otro lado, se conocen algunos métodos para evaluar la resistencia a los antipalúdicos, métodos *in vivo* que exploran la respuesta terapéutica conocidos como estudios de eficacia, y métodos *in vitro* —o pruebas de sensibilidad— que permiten fenotipificar los plasmodios en términos de

sensibilidad y resistencia. También se cuenta con estudios moleculares que ayudan en el diagnóstico de especie e identifican el genotipo parasitario, que son fundamentales en los estudios de eficacia terapéutica, y, más recientemente, la utilización de marcadores de resistencia. Los protocolos de estos estudios para *P. falciparum* y *P. vivax* en las Américas siguen los lineamientos de la OPS del año 1998 (3), OPS 2002 y fueron revisados en el año 2010 (4).

La resistencia se define como la capacidad de una cepa de *Plasmodium* de sobrevivir y multiplicarse en presencia de dosis iguales o mayores a las recomendadas dentro de los límites de tolerancia del paciente (5). Se ha considerado que la resistencia de *P. falciparum* se debe a polimorfismos de varios genes como *pfcr1*, o de la proteína transportadora de cloroquina de la vacuola digestiva, o *Pfmdr1*, que se asocia a sus respectivas mutaciones *Thr76* y *Tyr86*. También, la resistencia ha sido explicada por mecanismos alternativos (6). En *P. vivax* se han informado como transportadores de la resistencia a cloroquina el *pvcr1-0* y el transportador de multiresistencia a medicamentos de *P. vivax* (*pvmdr-1*). Existen múltiples factores implicados en el desarrollo de resistencia a los antipalúdicos, como las características de las drogas, el uso por la población, el estado inmunitario del huésped, las características genéticas de los parásitos y los aspectos del medio, como la endemia.

En Suramérica se han reportado algunos casos de *P. vivax* resistentes a la cloroquina: Phillips *et al.*, en Guyana en 1996 (7); Alecrim, *et al.*, en Brasil en 1999 (8), y en Colombia, Soto, *et al.*, en 2001 (9) reportaron tres casos de *P. vivax* resistente a la cloroquina, constituyéndose en el único informe en ese sentido porque el Grupo Malaria de la Universidad de Antioquia ha informado respuesta adecuada de *P. vivax* a la cloroquina en cuatro estudios de eficacia realizados en las regiones del Bajo Cauca y del Urabá antioqueño.

En estos estudios se evaluaron 99 pacientes para el esquema cloroquina- primaquina en 1998, 33 pacientes en el 2001, 210 pacientes entre 2003 y 2004 (10) y en el último estudio, terminado en junio de 2011, en el municipio de Turbo de la región de Urabá donde se evaluó la eficacia terapéutica en 100 pacientes, se encontró que todos presentaron una respuesta terapéutica (clínica y parasitológica) adecuada, es decir, no se presentaron fallas de *P. vivax* a la cloroquina (datos aún sin publicarse).

Otros investigadores en Colombia, como Castillo, *et al.*, que evaluaron 44 pacientes (11) y Pérez,

et al., en el 2008 informaron 100% de eficacia terapéutica (12).

Con respecto a *P. falciparum*, en Colombia se ha reportado resistencia y falla terapéutica a los medicamentos usados para su tratamiento; desde el primer reporte de falla a cloroquina en 1961, las tasas de curación con este medicamento han disminuido drásticamente con reportes de falla hasta de 97 % en el departamento de Antioquia y hasta 70 % en la Costa Pacífica. En el 2006, Blair, *et al.*, reportaron cifras de falla a todos los medicamentos usados como monoterapia en la región del Urabá antioqueño así: cloroquina, 82 %; sulfadoxina-pirimetamina, 24,1 %; amodiaquina, 30,3 %, y mefloquina, 4,4 % (13).

Además, observaron que los esquemas de tratamiento basados en la combinación de varios antipalúdicos aún era efectiva contra la malaria no complicada por *P. falciparum*; combinaciones como la amodiaquina más sulfadoxina-pirimetamina, presentaron eficacia del 98 % y artesunato más sulfadoxina-pirimetamina del 97 % (14); más recientemente, encontraron una eficacia del 100 % para el esquema artesunato más mefloquina.

Similar al comportamiento observado en Antioquia para las combinaciones terapéuticas, Pérez, *et al.*, hallaron una eficacia del 94 % para el esquema amodiaquina más sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* en Córdoba; sólo un paciente presentó fracaso temprano al tratamiento y dos, fracaso tardío (12). Sin embargo, pareciera que éste no es el comportamiento de la respuesta terapéutica en todo el país y específicamente en la Costa Pacífica colombiana donde hay informes de alta falla terapéutica para esquemas de amodiaquina y sulfadoxina-pirimetamina (15).

Referencias

1. World Health Organization: World Malaria Report 2010. Fecha de consulta: julio de 2011. Disponible en: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html World Health Organization.
2. WHO Global malaria control and elimination: report of a technical review. Global Malaria Control and Elimination Meeting 2010. Fecha de consulta: 22 de abril de 2011. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596756_eng.pdf.
3. Pan American Health Organization/World Health Organization (PAHO/WHO). Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones en las Américas. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 1998.
4. OPS. Guía práctica para estudios *in vivo* de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas.

- Revisada y modificada en 2010. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/guia-practica.htm>.
5. WHO. Antimalarial drug combination therapy. Geneva: World Health Organization; 2001.
 6. Nomura T, Carlton JM, Baird JK, del Portillo HA, Fryauff DJ, Rathore D, *et al.* Evidence for different mechanisms of chloroquine resistance in 2 *Plasmodium* species that cause human malaria. *J Infect Dis*, 2001;183:1653-61.
 7. 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.
 8. Alecrim MC, Alecrim W, Macedo V. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon Region. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999;932:67-8.
 9. Soto J, Toledo P, 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.
 10. Álvarez G, Piñeros JG, *et al.* Efficacy of three chloroquine-primaquine regimens for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:605-9.
 11. Castillo CM, Osorio LE, *et al.* 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.
 12. Pérez MA, Cortés LJ, *et al.* Efficacy of the amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine combination and of chloroquine for the treatment of malaria in Cordoba, Colombia, 2006. *Biomédica*. 2008;28:148-59.
 13. Blair S, Carmona-Fonseca J, Piñeros JG, Ríos A, Álvarez T, Álvarez G, Tobón A. Therapeutic efficacy test in malaria *falciparum* in Antioquia, Colombia. *Malar J*. 2006;5:14.
 14. Vásquez AM, Álvarez G, Tobón A, Ríos A, Blair S. Estudio piloto de la eficacia y efectos sobre gametocitos del esquema artesunato + mefloquina + primaquina para la malaria por *P. falciparum*. *Biomédica*. 2009;29:307-19.
 15. Osorio LE, Giraldo LE, Grajales LF, Arriaga AL, Andrade AL, Ruebush TK, 2nd, Barat LM. 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.

