



Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
ISSN: 0034-7434
ISSN: 2463-0225
Federación Colombiana de Obstetricia y
Ginecología; Revista Colombiana de Obstetricia y
Ginecología

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA MONOTERAPIA CON CLOROQUINA PARA TRATAR MALARIA GESTACIONAL AGUDA NO COMPLICADA DEBIDA *P. VIVAX*, CÓRDOBA, COLOMBIA, 2015-2017

Castro-Cavadía, Carlos J.; Carmona-Fonseca, Jaime

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA MONOTERAPIA CON CLOROQUINA PARA TRATAR
MALARIA GESTACIONAL AGUDA NO COMPLICADA DEBIDA *P. VIVAX*, CÓRDOBA, COLOMBIA, 2015-2017

Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 71, núm. 1, 2020

Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología; Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195263304003>

DOI: 10.18597/rcog.3370

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA MONOTERAPIA CON CLOROQUINA PARA TRATAR MALARIA GESTACIONAL AGUDA NO COMPLICADA DEBIDA *P. VIVAX*, CÓRDOBA, COLOMBIA, 2015-2017

Assessment of the efficacy and safety of chloroquine monotherapy for the treatment of acute uncomplicated gestational malaria caused by *P. vivax*, Córdoba, Colombia, 2015-2017

Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 71, núm. 1, 2020

Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología; Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología

Recepción: 28 Mayo 2019
Aprobación: 02 Marzo 2020

DOI: 10.18597/rcog.3370

Financiamiento

Fuente: Colciencias

Nº de contrato: proyecto

111-5777-57051, contrato 755-2017

Financiamiento

Fuente: Universidad de Antioquia

Nº de contrato: Codi-Universidad de Antioquia Estrategia de Sostenibilidad ES 84160127

CC BY-NC-ND

Carlos J. Castro-Cavadía¹

Universidad de Antioquia, Colombia

Jaime Carmona-Fonseca²

Universidad de Antioquia, Colombia

RESUMEN

Objetivo: determinar la eficacia y seguridad de la monoterapia con cloroquina en gestantes colombianas con ataque agudo no complicado de malaria vivax (MGV).

Materiales y métodos: estudio de cohorte prospectiva en pacientes gestantes que consultaron de manera espontánea entre 1 febrero de 2015 y 31 diciembre de 2017 a los puestos de malaria o de control prenatal en dos poblaciones de Colombia, en quienes se confirmó el diagnóstico de *Plasmodium vivax* mediante gota gruesa y qPCR (quantitative polymerase chain reaction). Se midieron variables sociodemográficas, falla terapéutica (FT) y eventos adversos serios a los 28 días y la frecuencia de recurrencia-recaída (RR) con seguimiento de 120 días. Se aplicó el protocolo de la OMS para evaluar la eficacia de monoterapia con cloroquina (m-CQ).

Resultados: se capturaron 47 gestantes; en el seguimiento de 28 días no hubo pérdidas y hubo 4,2 % (2/47) de FT. En el seguimiento de 45 mujeres entre los días 29 y 120 hubo 11 pérdidas (24,4 % = 11/45) y 13 RR con frecuencia que varió entre 29 y 53 % según el tipo de análisis.

Conclusiones: la cloroquina conserva muy alta eficacia para curar el ataque agudo de malaria vivax en malaria gestacional (MG) en Colombia, y continúa siendo una buena opción para el tratamiento de la fase aguda. La frecuencia de RR es alta. Se requieren estudios que evalúen alternativas terapéuticas en la MG. Hay urgente necesidad de disponer de medicamentos o procedimientos que reduzcan ese altísimo riesgo.

Palabras clave: malaria++ embarazo++ Plasmodium vivax++ cloroquina++ eficacia++ recurrencia++ recaída++ Colombia.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy of chloroquine monotherapy in Colombian pregnant women with acute uncomplicated malaria vivax

Materials and methods: Prospective cohort study in pregnant women who presented of their own accord between February 1, 2015 and December 31, 2017 to malaria or prenatal care centers in two Colombian towns and in whom the diagnosis of *Plasmodium vivax* was confirmed by means of blood spot test and quantitative polymerase chain reaction (qPCR). Measured variables included sociodemographics, therapeutic failure (TF) and serious adverse events at 28 days and frequency of recurrence-relapse (RR) over a follow-up period of 120 days. The WHO protocol was applied for the assessment of monotherapy with chloroquine (m-CQ) efficacy.

Results: Overall, 47 pregnant women were identified. During the 28-day follow-up period there were no losses, and there were two cases of TP (4.2%=2/47). Of the 45 women followed between 29 and 120 days, 11 were lost (24.4%=11/45) and there were 13 cases of RR, with an RR frequency ranging between 29 and 53 % depending on the type of analysis.

Conclusions: Chloroquine is still highly effective as a cure of acute malaria vivax attack in GM in Colombia, and continues to be a good option for the treatment of acute phase GM. The RR frequency is high. Studies are required that evaluate therapeutic alternatives in MG. There is a pressing need for medications and/or procedures that can help reduce this very high risk.

Keywords: pregnancy, *Plasmodium vivax*, chloroquine, efficacy, recurrence, relapse, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La malaria gestacional (MG) es la enfermedad palúdica que sufre una mujer durante la gestación, demostrada por la presencia de síntomas y signos palúdicos y, simultáneamente, gota gruesa (GG) u otra prueba positiva para *Plasmodium*¹. La MG por *Plasmodium vivax* ha sido poco estudiada en el mundo aunque se ha descrito en Colombia, en la región del Urabá Antioqueño, noroccidente del país, donde se informó para los años 2005-2008 una proporción de incidencia de 9,28 %, una tasa de incidencia de 9,01 por cada 100 mujeres-semana de seguimiento, y una prevalencia de periodo de 10,39 %, con base en el resultado de la GG².

El tratamiento estándar de la malaria vivax tiene como objetivo eliminar las formas asexuales sanguíneas y también los gametocitos, para lo cual usa cloroquina (CQ); sin embargo, este tratamiento no es capaz de eliminar los hipnozoítos, que requieren ser tratados con primaquina (PQ)³. La Organización Mundial de la Salud (OMS), desde hace varios decenios, recomienda para la malaria vivax en adultos el tratamiento convencional de 1,5 g de CQ para eliminar las formas eritrocitarias (curar el ataque agudo) y 15 mg de PQ/ día por 14 días para controlar los hipnozoítos (evitar las recaídas); esa recomendación continúa vigente en 2020⁴. En Colombia se sigue este esquema terapéutico. En algunas zonas endémicas, la malaria coexiste con una alta prevalencia de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (d-G6PD)^{5,6}, lo que condiciona el empleo generalizado de la primaquina sin previa evaluación de la existencia de d-G6PD⁷. El no uso de la primaquina o su empleo en dosis subterapéuticas facilitan la recaída de *P. vivax* a partir de los hipnozoítos⁸⁻¹⁰.

El tratamiento de la MG por *P. vivax* (MGV) tiene por objetivo inmediato erradicar la parasitemia, sin actuar sobre los hipnozoítos, al

no dar primaquina, por el riesgo de causar hemólisis materno-fetal, si la gestante tiene d-G6PD⁴. La ausencia de PQ en el tratamiento de la MGv incrementa el riesgo de recaídas en la gestación o posterior a ella, lo cual es un asunto grave y de mayor significado. Es poca la evidencia sobre las opciones de tratamiento de la MG¹¹, y en Colombia solo hay un estudio sobre tratamiento de MG vivax en gestantes¹.

La eficacia terapéutica de la cloroquina en el tratamiento de malaria vivax se evalúa con un protocolo de la OMS que define la falla terapéutica como la aparición de parasitemia y síntomas luego de suministrar un tratamiento antimalárico en forma adecuada³. Hay tres criterios claros y precisos para definir infección por *P. vivax* resistente a CQ: 1) haber recibido completamente, en la forma preestablecida y con la supervisión adecuada, el tratamiento estándar con CQ (25 mg/kg en tres días); 2) la recurrencia de la parasitemia debe ocurrir dentro de los 28 días de seguimiento contados a partir del inicio del tratamiento con evaluaciones clínicas y parasitarias; 3) en el momento del recrudecimiento, los niveles de CQ y de desetilcloroquina en sangre deben ser mayores de 90 ng/mL¹². Existen varios informes sobre “malaria vivax cloroquino-resistente”^{13,19}. En Suramérica, solamente dos informes sobre falla satisfacen tales criterios antes dichos^{13,14}. Sin embargo, a pesar de estos informes, *P. vivax* ha permanecido sensible a la CQ en casi todas las zonas del mundo malárico y sus formas sanguíneas se eliminan con concentraciones de CQ en suero o plasma de 30 y 15 ng/mL respectivamente¹⁷. En Colombia, en 2013, se halló eficacia de 100 % de la CQ para curar el ataque agudo de malaria vivax²⁰.

Como se describió, la recurrencia o reaparición de la parasitemia, con o sin síntomas asociados, es un aspecto crítico para tener en cuenta en la MGv. Esta recurrencia puede presentarse como el recrudecimiento (recurrencia entre los días 4 y 28 a partir del inicio del tratamiento) o la recaída (recurrencia a partir del día 29 en adelante), ambas consecuencias de la infección plasmodial actual (los mismos clones plasmodiales) y que debe distinguirse de la reinfección (producida por una nueva infección, por nuevos clones)^{21,23}. No se conoce la frecuencia de recaídas en gestantes colombianas tratadas con cloroquina. En resumen, encontramos vacíos del conocimiento respecto a la historia natural MGv; hay insuficiente investigación sobre otras opciones de tratamiento además de la cloroquina, y no se conoce la frecuencia de recaídas en gestantes colombianas tratadas con monoterapia de cloroquina. Ante esta situación, se planteó un estudio descriptivo cuyo objetivo primario fue determinar la eficacia de la monoterapia con cloroquina en gestantes colombianas con ataque agudo de malaria vivax no complicada, mediante la medición de la frecuencia de falla terapéutica y de recurrencia-recaída (RR), como también la presencia de eventos adversos serios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

Cohorte prospectiva. Criterios de inclusión ²⁴: gestantes con malaria vivax no complicada, de cualquier edad gestacional, que consultaron de manera espontánea entre el 1 de febrero de 2015 y el 31 de diciembre de 2017 a los puestos de malaria o de control prenatal en las poblaciones de Puerto Libertador o Tierralta, en el sur del departamento de Córdoba, noroccidente de Colombia, y en quienes se confirmó el diagnóstico de *P. vivax* como única especie infectante mediante la GG, corroborado por qPCR (quantitative polymerase chain reaction). Criterios de exclusión: pacientes con comorbilidades diagnosticables con las pruebas para síndrome TORCHS (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple, VIH y sífilis), con enfermedad hemática diferente a anemia según los resultados del hemograma completo, enfermedad hepática o renal a partir de las mediciones de creatinina sérica y de las enzimas hepáticas ALT/GPT (alanina aminotransferasa) y AST/GOT (aspartato aminotransferasa). No se hicieron más pruebas diagnósticas para descartar la presencia de otra causa del cuadro febril agudo. Se hizo muestreo consecutivo determinado por la llegada de las pacientes a la consulta.

Los municipios de Puerto Libertador o Tierralta hacen parte de la región ecoepidemiológica que genera el 60 % del paludismo en Colombia. La población de estos municipios está compuesta, en general, de mujeres y familias con precarias condiciones de vida, residentes en zonas urbana o rural, clasificadas mayoritariamente (más de 80 %) en los estratos 1, 2 y 3 del sistema de clasificación estatal de beneficiarios de ayudas (Sisben). Los puestos de malaria pertenecen a la red pública sanitaria y se encargan de hacer, sin costo directo para el paciente, el diagnóstico y el tratamiento de la malaria, según protocolos oficiales existentes. Los puestos son atendidos por personal no médico entrenado para labores de diagnóstico y entrega de medicamentos. Para evaluar la eficacia terapéutica de la m-CQ para curar el ataque palúdico agudo causado *P. vivax* y no complicado, se estimó un tamaño de muestra de 40 pacientes con base en los siguientes parámetros: $n = N Z^2 p(1 - p) / [(N e^2) + (Z^2 p(1 - p))]$ ²⁵; prevalencia (p) de la falla terapéutica (FT): 1 % ¹, que corresponde al promedio bruto de falla de la m-CQ en ocho estudios colombianos en no gestantes, que es 0,9 % ^{1,3,19,20,26,29}; tamaño (N) promedio anual de la población de gestantes: 719 / año, que corresponden a (n = 144) en Puerto Libertador y (n = 575) en Tierralta, en 2015 (cálculos nuestros con base en datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas [DANE] sobre nacimientos y defunciones en cada departamento y municipio de Colombia, en 2015); error alfa de 0,05 (corresponde a un nivel de confianza de 95 %, con valor Z = 1,96) y un error de muestreo (e) de 0,03.

Procedimiento

Las pacientes fueron captadas en la consulta prenatal o en los puestos de malaria de las unidades locales de salud en las poblaciones referidas. Una vez verificados los criterios de inclusión y exclusión, a las pacientes se les informó sobre el objetivo del estudio; a las que aceptaron participar se les solicitó la firma del consentimiento informado.

Diagnóstico de malaria vivax

la prueba de GG se hizo con el procedimiento indicado por la OMS⁴. La GG se diagnosticó como negativa cuando no se observó ninguna forma parasitaria en 200 campos microscópicos⁴. El diagnóstico con GG fue confirmado con qPCR³⁰.

Tratamiento con monoterapia cloroquina

se siguió el esquema aprobado por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia: difosfato de cloroquina, en tabletas de 250 mg (contenido de base: 150 mg), en dosis diarias de 10 mg/kg la inicial y 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas, para una dosis total de 25 mg/kg. El tratamiento fue entregado a cada paciente por el funcionario encargado del programa de malaria, sin intervención de los investigadores. Las pastillas de cloroquina se administraron junto con una porción de torta y un vaso de jugo, para disminuir los efectos secundarios de tipo gastrointestinal. Los investigadores hicieron seguimiento a la paciente para asegurarse de que tomaba el medicamento en la forma indicada y la vigilaron durante los 30 minutos siguientes a su administración para descartar la presencia de eventos adversos. En caso de vómito, se informó al funcionario del programa antimalárico y el medicamento se administró por segunda vez; si el vómito continuaba, la participante fue remitida al hospital. El tratamiento de rescate previsto fue quinina sulfato más clindamicina. Seguimiento de 28 días para evaluar la respuesta terapéutica a la m-CQ: se buscó detectar el resultado de eficacia y los efectos adversos graves del medicamento los días 1, 2, 3, 4, 14, 21 y 28 después de iniciar el tratamiento, días en los que se hicieron evaluaciones, en el puesto de malaria, mediante interrogatorio clínico y con GG y qPCR. Si la paciente no acudía, se buscaba y se procuraba su asistencia. La evaluación se hizo por alguno de los investigadores. Seguimiento entre los días 29 y 120 para evaluar RR: las pacientes que no presentaron síntomas ni parasitemia del día 4 al 28 de tratamiento, consideradas como curadas de su ataque agudo, ingresaron al estudio de RR. Estas pacientes fueron citadas al puesto de malaria los días 60, 90 y 120, cuando se hizo examen de GG y qPCR. A cada paciente se le midió la cantidad de días de seguimiento que aportó al estudio.

Se usaron las siguientes definiciones de las variables resultado: 1) como falla precoz del tratamiento m-CQ la aparición de: a) signos de peligro

o malaria grave los días 1, 2 o 3; o b) parasitemia del día 2 mayor a la del día 1 (ingreso); o c) parasitemia del día 3 con alza mayor o igual a 25 % del recuento del día 1 (ingreso). 2) Falla tardía del tratamiento m-CQ si aparecen: a) signos de peligro o malaria grave después del día 3 con presencia de parasitemia; o b) regreso no programado de la paciente entre los días 4 a 21 debido a deterioro clínico con parasitemia; o c) parásitos de la misma especie que el día 1 (ingreso) en los días 7, 14, 21 o 28.

Se consideraron los siguientes criterios de eliminación: 1) aparición de alguna complicación de la malaria vivax, pues la evaluación de la eficacia de la cloroquina solo se puede hacer en malaria no complicada; si aparece alguna complicación debe usarse otro tratamiento antimalárico, pues no se puede continuar con la cloroquina; 2) aparición de cualquier comorbilidad durante el tratamiento; 3) aparición de efectos adversos graves debidos a la droga antimalárica, a otros medicamentos o a otras causas; 4) no cumplir con alguno de los tres primeros controles estipulados en el protocolo (días 1, 2, 3), porque eso impide medir el resultado del tratamiento.

Variables del estudio

edad materna, edad gestacional (semanas), número de embarazos, abortos, partos y mortinatos previos, régimen de aseguramiento en salud, zona de residencia (urbana, rural), antecedente de malaria en el último año, meses de gestación al aparecer la malaria, tratamiento incompleto en episodios de malaria previa, síntomas y signos, uso de toldillo al dormir, parasitemia al ingreso. Variables resultado: falla de la respuesta terapéutica antimalárica en el seguimiento del día 1 al 28 (temprana o tardía); aparición de RR en el seguimiento del día 29 al 120. La frecuencia de fallas terapéuticas o de RR se midió de tres maneras: intención de tratar (falla o RR/población inicial), por protocolo (falla o RR/población final), y peor escenario ([falla o RR] + pérdidas/población inicial). Se calcularon proporciones y tasas de RR. Se definió como pérdida del seguimiento: participante en quien no se pudo determinar el resultado clínico y parasitológico por cualquier razón.

Los eventos adversos se evaluaron mediante aplicación de una encuesta elaborada por los investigadores ¹. La encuesta evalúa la clase, frecuencia y gravedad de cada evento adverso y el papel etiológico del tratamiento. La búsqueda clínica de los eventos se hizo mediante la aplicación a cada paciente de la encuesta, en cada uno de los controles.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con los programas Epi-Info 6.0 y SPSS 10.0. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas para resumir la información de variables medidas en forma cualitativa. Para variables medidas en forma cuantitativa se usaron medidas de tendencia central (promedio, mediana)

y dispersión (desviación estándar, percentiles, mínimo valor, máximo valor).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia (acta 005 de 31 marzo 2016). Cada paciente firmó el consentimiento informado, aprobado por dicho Comité. Todos los registros de la investigación se manejaron con códigos numéricos no relacionados con el nombre, ni número de historia ni ningún dato identificativo de la paciente.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio un total de 47 gestantes con malaria gestacional, las cuales se siguieron durante 28 días para evaluar la respuesta terapéutica antimalárica (RTA) del ataque agudo de MGV a m-CQ (sus características se resumen en la tabla 1). La población estuvo conformada por mujeres jóvenes, 71 % residentes en zona rural, 95 % de ellas pertenecientes al régimen subsidiado por el Estado en el Sistema General de Seguridad Social en Colombia, el 81 % utilizaba toldillo para dormir. La mitad (50 %) dijo haber tenido malaria en el último año y el 18 % de ellas narró otro episodio de malaria

Tabla 1

Características generales de las 47 gestantes con MG evaluadas, Córdoba, Colombia, 2015-2017

Variable	Edad (años)	Edad gestacional (semanas)	Gestas	Partos	Abortos	Mortinatos	Régimen de salud	Zona de residencia	Malaria último año	Ataques malaria actual embarazo	Cuándo apareció la malaria en actual embarazo	Tratamiento completo malaria último ataque	Usa toldillo al dormir
Media	22,0	22,1	2,29	1,25	0	0	Subsidiado 95 %	Urbana: 29 %	Sí 50 %	1: 82 %	< 1 mes: 100 %	Sí: 53 %	Sí: 81 %
Mediana	20,5	23,4	2,00	1,00	0	0	No tiene 5 %	Rural: 71 %	No 50 %	2: 18 %		No: 47 %	No: 19 %
Desviación estándar	6,77	10,2	1,6	1,6	0,4	0,2	No aplica						
Mínimo	14	4,0	1	0	0	0							
Máximo	42	40,0	7	6	1	1							
Percentil 25	16,7	12,6	1,00	,00	,00	,00							
Percentil 50	20,5	23,4	2,00	1,00	,00	,00							
Percentil 75	26,2	30,3	2,50	2,00	,00	,00							

además del actual, que sucedió en el transcurso del mes previo a su ingreso al estudio en todas las participantes. La parasitemia en el momento de ingreso al estudio y antes de recibir m-CQ (día 1) tuvo una media 6.446 parásitos/uL (DE \pm 7.339) El 53 % dijo haber completado el tratamiento para su ataque malárico anterior.

Eficacia de la cloroquina

la medición de la respuesta terapéutica antimalárica (RTA) se hizo en las 47 pacientes (tabla 2, parte A). No hubo pérdidas en el seguimiento y ninguna paciente fue excluida del análisis. Se presentaron en total dos fallas terapéuticas, ambas tardías ($2/47 = 4,2 \%$), una el día 14 y otra el día 28, para una eficacia terapéutica de 95,8 %. Las dos fallas sucedieron en pacientes asintomáticas y el resultado de la GG (parasitemias de 984 y 1020 parásitos/uL) concordó con el de la qPCR.

Tabla 2

Frecuencia de falla terapéutica y recaída en gestantes con malaria vivax, Córdoba, Colombia, 2015-2017

A. Evaluación de eficacia de la m-CQ para curar ataque agudo de MG por P vivax en 47 mujeres					
Día de falla	Con síntomas	Con parasitemia	En seguimiento	Fallas por control	Fallas totales
4	0	0	47	0 (0%)	
14	0	1	46	1 (1/47 = 2,1%)	
21	0	0	46	0 (0%)	
28	0	1	45*	1 (1/46 = 2,2%)	2 (2/47 = 4,2%)
B. Frecuencia de recaídas en 45 gestantes cuyo ataque agudo de MG por P vivax se trató y curó con monoterapia de CQ†					
RR	Día de RR	Días seguimiento aportados	21 pacientes que completaron el seguimiento de 120 días y sin RR aportan 2.520 días-persona que, sumados con los 951 días-persona aportados por las 13 mujeres que presentaron RR, arroja en total 3.471 días-persona de seguimiento.		
1	36	28 + 35 = 63			
2	41	28 + 40 = 68			
3	44	28 + 43 = 71			
4	47	28 + 46 = 74			
5	47	28 + 46 = 74			
6	48	28 + 48 = 76			
7	50	28 + 49 = 77			
8	54	28 + 53 = 81			
9	60	28 + 59 = 87			
10	60	28 + 59 = 87			
11	60	28 + 59 = 87			
12	79	28 + 78 = 106			
13	106	28 + 105 = 133			
Total días-personas aportados por las 13 con RR:		951‡			

* Al estudio de medición de recaídas ingresan 45 gestantes, que se siguieron hasta cuando apareció la primera recaída o máximo hasta el día 120.

† Controles los días 60, 90 y 120 para buscar síntomas y parasitemia.

‡ La proporción o porcentaje de RR depende del procedimiento usado para medirlas, considerando las RR y las pérdidas de seguimiento, como se indica en el texto.

Eventos adversos graves asociados al uso de cloroquina

No se identificaron eventos adversos serios en los tres controles de los días 2, 3 y 4. La inmensa mayoría de eventos adversos no graves se confunde en frecuencia e intensidad con los síntomas y signos maláricos y cada uno varía mucho con respecto a otros. Tampoco se identificaron casos de malaria complicada o aparición de comorbilidad durante el tratamiento.

Recaídas de malaria gestacional por P. vivax bajo monoterapia con cloroquina

En total, 45 pacientes ingresaron el día 29 a la evaluación de recaídas. Hubo 11 pérdidas en el seguimiento y en 34 de las 45 mujeres (75,5 %) se pudo evaluar el efecto o desenlace buscado (RR) (tabla 2, parte B). Hubo 13 RR que sucedieron entre los días 36 y 106; esas 13 mujeres aportaron 951 días-persona de seguimiento que, sumados a los 2.520 días-persona que aportaron las 21 mujeres con seguimiento de 120 días y sin RR ($21 \times 120 = 2.520$), lleva a un total de 3.471 días-persona de seguimiento ($951 + 2.520 = 3.471$).

Las 13 RR y 11 pérdidas repercuten en la medición de la proporción de RR según el procedimiento de medición, que en este caso se hace de tres maneras, considerándose en una de ellas el manejo de los datos perdidos, asumiendo las pérdidas como RR y la llamaremos Peor escenario ^{31,32}:

Proporción de RR por 100 expuestas

1. Intención de tratar: RR/población inicial: $13/45 = 28,9 \%$

2. Por protocolo: RR/población final: $13/34 = 38,2 \%$

3. Peor escenario:

RR reales (observadas) + pérdidas asumidas como recaídas (peor escenario)/población inicial en la evaluación de las RR: $(13+11)/45 = 24/45 = 53 \%$

Tasa de RR por 1.000 días-persona

$(13/3.471) \times 1000 = 3,7$ (intención de tratar)

$(13/2.520) \times 1000 = 5,2$ (por protocolo)

DISCUSIÓN

La respuesta terapéutica adecuada de la monoterapia con CQ sucedió en 95,8 % de las embarazadas para curar su ataque agudo de malaria vivax no complicada, esto concuerda con un trabajo previo en la misma zona en mujeres gestantes ¹ y con otros resultados en población no gestante de este país ^{20,33,34}. En Colombia, tres estudios publicados en 2001-2008, en población no gestante, registraron falla terapéutica de la monoterapia con CQ de 4,2 % (promedio de tres procedimientos de medición) ¹⁹, 5 % ³⁵ y 12 % ³⁶, para un promedio bruto de 7,1 %. Contrario a esto, otros cinco trabajos (de 2001-2013), hallaron eficacia de 100 % de la CQ ^{1,20,34}.

En otros tres trabajos colombianos, en población no gestante, se suministraron simultáneamente CQ y PQ desde el día 1 de tratamiento y en ambos hubo curación del ataque agudo en 100 %. En el primer informe ⁷ se dieron dosis variables de PQ a partir del día 1 y eso no influyó en la eficacia para curar el ataque agudo; en el segundo trabajo ²⁶ se dieron dosis estándar de CQ y de PQ para malaria vivax, pero la PQ se dio en diferente cantidad de días (3 vs. 7 días) y tampoco hubo diferencias en la curación del ataque agudo, pero sí en las RR medidas en 120 días (68 % en grupo de 3 días y 34 % en grupo de 7 días). Un informe de 2019 indica una

falla terapéutica de 2,9 % detectada el día 28, en dos pacientes de la costa Pacífica tratados con CQ-PQ ²⁷.

Con base en lo expuesto, puede asegurarse que la CQ sigue siendo muy eficaz contra la malaria vivax en Colombia en niños, adultos y gestantes, y que la permanencia endémica de ella no puede explicarse como consecuencia de resistencia del parásito al medicamento, a pesar de unos pocos informes que narran eficacia un poco menor de 100 %. Solo conocemos un estudio sobre eficacia de CQ o de amodiaquina en gestantes colombianas, adelantado en Puerto Libertador, con eficacia de 100 % ¹; este medicamento podría ser el reemplazo de la CQ.

En este estudio con gestantes, la proporción mínima de RR en 120 días de seguimiento fue de 28,9 % y la tasa menor de RR fue de 3,7 por 1000 días-persona. Este trabajo permite obtener, por primera vez, en forma verificable y bajo un protocolo de la OMS, el conocimiento sobre la frecuencia de recurrencias/recaídas en mujeres gestantes afectadas por malaria vivax y comprueba que, como era de esperarse, su frecuencia es superior a la observada en población no gestante en Colombia. Para la evaluación de la frecuencia de recurrencias/recaídas de malaria parecerían ser suficientes 120 días de seguimiento contados a partir de la captación de las pacientes, pues alrededor de dos de cada tres recurrencias/recaídas suceden antes de 90 días de seguimiento contados a partir del ataque agudo, sea que se suministre o no primaquina.

En Colombia, otros estudios en población adulta no gestante han encontrado proporciones de RR que varían entre 18 y 24 % con 180 días de seguimiento (contados desde el ingreso al estudio) ^{33,37} y de 15 % con 120 días de seguimiento ^{26,28}; en esos tres estudios se usó PQ para prevenir las RR, lo cual no sucedió en el presente trabajo, donde las RR alcanzaron frecuencia mínima de 29 %, pero llega a 53 % en el peor escenario, pues las pérdidas fueron muchas (24 % = 11/45). Las pérdidas en el seguimiento las atribuimos al desinterés de las mujeres por ir a controles al sentirse en buen estado, a la distancia de sus residencias del área urbana, a los costos de transporte, a los problemas de orden público vigentes y a la escasez presupuestal de la investigación para hacer búsqueda activa de las personas.

En Colombia, en niños (< 18 años) se informó una frecuencia de RR de 34 % con CQ-PQ en dosis total estándar (0,5 mg/kg/día por 7 días) ²⁶. La edad puede afectar la adquisición de algún grado de inmunidad después de residencia prolongada en área malárica endémica. Las gestantes de nuestro trabajo, además de no recibir PQ, tienen otra condición clave que puede ayudar a la aparición de las RR, como es su inmunidad funcional, diferente de quienes no están en embarazo ^{38,40}.

Según una revisión sistemática, el aumento de 5 mg/kg en la dosis de CQ redujo las RR en la población general y en niños mayores de 5 años. La adición de PQ al tratamiento redujo el riesgo de RR a 4,9 % el día 42, frecuencia menor que con CQ sola. Los autores concluyeron que “el aumento de la dosis recomendada a 30 mg/kg en niños menores de 5 años podría reducir sustancialmente el riesgo de recurrencia temprana cuando

no se administra PQ. La cura radical con PQ fue altamente efectiva para prevenir la recurrencia temprana y también puede mejorar la eficacia esquizontocida de la sangre contra *P. vivax* resistente a CQ”⁴¹.

La CQ y la amodiaquina son relativamente seguras en gestantes^{42,43} y ante la recomendación de no suministrarles primaquina parece lógico aumentar la dosis total de cualquiera de estos dos medicamentos a 30 mg/kg repartidos en tres fracciones iguales en los días 1, 2 y 3 de tratamiento, con el fin de reducir las RR, como ha sido propuesto⁴¹. No hay que olvidar que los riesgos por medicamentos siempre están presentes, como ha sido señalado hace poco para el caso de los antimaláricos usados en el embarazo: “Los antimaláricos recomendados por la OMS para el embarazo tienen riesgos similares con respecto a aborto, mortinato y muerte neonatal”⁴⁴.

Como fortalezas del estudio resaltamos que esta investigación se hizo en la zona colombiana que más casos de malaria genera cada año, desde hace más de 20 años, en donde coexisten *P. vivax* y *P. falciparum*, y donde la malaria gestacional, incluida la debida a *P. vivax*, tiene alta frecuencia en esa población. El protocolo usado para evaluación de falla terapéutica es promovido por la OMS y los resultados permiten comparaciones internacionales. Otra fortaleza es el seguimiento completo de todas las pacientes a los 28 días. Como debilidades tenemos la cantidad de mujeres evaluadas, que fue relativamente baja. Los riesgos de sesgos de selección y datos perdidos (25 %).

CONCLUSIONES

La cloroquina conserva muy alta eficacia para curar el ataque agudo de malaria vivax en MG en Colombia y continúa siendo una buena opción para el tratamiento de la fase aguda de la MG. La frecuencia de RR es alta. Se requieren estudios que evalúen alternativas terapéuticas en la MG. Hay urgente necesidad de disponer de medicamentos o procedimientos que reduzcan ese altísimo riesgo.

REFERENCIAS

1. Carmona-Fonseca J, Agudelo-García OM, Arango- Flórez E. Eficacia terapéutica y eventos adversos de tratamientos para malaria vivax y malaria falciparum en gestantes en las regiones de Urabá y Alto San Jorge, Colombia, 2008-2011. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2013;64(1):27-37. Doi: 10.18597/rcog.127
2. Carmona-Fonseca J, Maestre A. Incidencia de las malaras gestacional, congénita y placentaria en Urabá (Antioquia, Colombia). Rev Colomb Obstet Ginecol. 2009 60(1):19-33. Doi:10.18597/rcog.351
3. World Health Organization (WHO). Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva: WHO; 2009.
4. World Health Organization. Compendium of who malaria guidance, Prevention, diagnosis, treatment, surveillance and elimination. Geneva: WHO; 2019.

5. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Diagnosis, clinical and genetic implications. *Am J Clin Pathol.* 1967;47(3):303-11. Doi: 10.1093/ajcp/47.3.303
6. Carmona-Fonseca J, Álvarez G, Ríos A, Vásquez MF. Deficiencia de glucosa 6-fostato deshidrogenasa en hombres sanos y en pacientes maláricos, Turbo (Antioquia, Colombia). *Rev Bras Epidemiol.* 2008;11(2):252-65. Doi: 10.1590/S1415-790X2008000200007
7. Carmona-Fonseca J, Alvarez G, Maestre A. Methemoglobinemia and adverse events in *Plasmodium vivax* malaria patients associated with high doses of primaquine treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(2):188-93. Doi: 10.4269/ajtmh.2009.80.188
8. Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJ. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(5):471-6. Doi: 10.4269/ajtmh.2001.65.471
9. Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1565-77. Doi: 10.1056/NEJMr043207
10. Santos JB, Luz F, Deckers FA, Tauil PL. Subdoses of primaquine in overweight patients and malaria vivax relapses: Report of two cases in the Federal District, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(6):749-50. Doi: 10.1590/S0037-86822010000600033
11. Orton L, Garner P. Drugs for treating uncomplicated malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004912.
12. World Health Organization (WHO). A general guide for the assessment of therapeutic efficacy of chloroquine for vivax malaria (working draft). Version 3. Geneva: WHO; 2001.
13. Ruebush TK, Zegarra J, Cairo J, Andersen EM, Green M, Pillai DR, et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69(5):548-52. Doi:10.4269/ajtmh.2003.69.548
14. 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(5):1171-3. Doi: 10.1093/clinids/23.5.1171
15. Bergqvist Y, Domeij-Nyberg B. Distribution of chloroquine and its metabolite desethyl-chloroquine in human blood cells and its implication for the quantitative determination of these compounds in serum and plasma. *J Chromatogr.* 1983;272(1):137-48. Doi:10.1016/S0378-4347(00)86110-1
16. Whitby M. Drug resistant *Plasmodium vivax* malaria. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40(6):749-52. Doi:10.1093/jac/40.6.749
17. Garavelli PL, Corti E. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*: The first case in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1992;86(2):128. Doi:10.1016/0035-9203(92)90535-K
18. Alecrim M das G, Alecrim W, Macêdo V. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32(1):67-8. Doi: 10.1590/S0037-86821999000100013
19. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Luzz M, Llinas N, Cedeño N, et al. *Plasmodium vivax* clinically resistant to chloroquine in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(2):90-3. Doi:10.4269/ajtmh.2001.65.90

20. Ríos A, Álvarez G, Blair S. Diez años de eficacia terapéutica de la cloroquina en malaria no complicada por *Plasmodium vivax*, Turbo, Antioquia, años 2002 y 2011. *Biomedica*. 2013;33(3):429-38. Doi:10.7705/biomedica.v33i3.1631
21. Popovici J, Pierce-Friedrich L, Kim S, Bin S, Run V, Lek D, et al. Recrudescence, reinfection, or relapse? A more rigorous framework to assess chloroquine efficacy for *Plasmodium vivax* malaria. *J Infect Dis*. 2019;219(2):315-22. Doi :10.1093/infdis/jiy484
22. Carmona-Fonseca J. Recurrencias de malaria por *Plasmodium vivax* según el uso de primaquina: análisis de estudios descriptivos longitudinales. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):488-503. Doi:10.1590/S1415-790X2012000300005
23. Carmona-Fonseca J. Primaquine and relapses of *Plasmodium vivax*. Meta analysis of controlled clinical trials. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(1):174-93. Doi:10.1590/1980-5497201500010014
24. Arias-Gómez J, Villasís-Keever MÁ, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación III: la población de estudio. *Rev Alerg México*. 2016;63(2):201-6. Doi:10.29262/ram.v63i2.181
25. Martínez-Bencardino C. Estadística y Muestreo (13 ed.). Bogotá: ECOE; 2012. p. 303-320.
26. Carmona-Fonseca J. Malaria vivax en niños: recurrencias con dosis total estándar de primaquina dada en 3 vs. 7 días. *Iatreia*. 2009;22(1):10-20.
27. Mesa-Echeverry E, Niebles-Bolivar M, Tobon-Castano A. Chloroquine-Primaquine therapeutic efficacy, safety, and plasma levels in patients with uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria in a colombian pacific region. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(1):72-7. Doi: 10.4269/ajtmh.18-0655
28. Carmona-Fonseca J, Maestre A. Prevention of *Plasmodium vivax* malaria recurrence: Efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days. *Acta Trop*. 2009;112(2):188-92. Doi: 10.1016/j.actatropica.2009.07.024
29. Carmona-Fonseca J, Alvarez G, Blair S. Malaria por *Plasmodium vivax*: curación del ataque agudo con tres dosis diferentes de primaquina y dosis fija de cloroquina; Antioquia, Colombia, 2003-2004. *Biomedica*. 2006;26(3):353-65. Doi:10.7705/biomedica.v26i3.354
30. Shokoples SE, Ndao M, Kowalewska-Grochowska K, Yanow SK. Multiplexed real-time PCR assay for discrimination of *Plasmodium* species with improved sensitivity for mixed infections. *J Clin Microbiol*. 2009;47(4):975-80. Doi:10.1128/JCM.01858-08
31. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martinez E, Gutiérrez-Castrelló P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*. 2004;46(6):559-84. Doi:10.1590/S0036-36342004000600012
32. Armijo-Olivo S, Warren S, Magee D. Intention to treat analysis, compliance, drop-outs and how to deal with missing data in clinical research: A review. *Phys Ther Rev*. 2009;14(1):36-49. Doi: 10.1179/174328809X405928
33. Zuluaga-Idárraga L, Blair S, Akinyi Okoth S, Udhayakumar V, Marcet PL, Escalante AA, et al. Prospective study of *Plasmodium vivax* malaria recurrence after radical treatment with a chloroquine-primaquine

- standard regimen in Turbo, Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4610-9. Doi: 10.1128/AAC.00186-16
34. Blair S, Tobón-Castaño A, Echeverri M, Alvarez Sánchez Bact G, Carmona-Fonseca J. Adecuada respuesta clínica y parasitológica de *Plasmodium vivax* a la cloroquina en Colombia (Turbo, Antioquia), 2001. 2002;6(1):21-6.
35. Castillo CM, Osorio LE, Palma GI. Assessment of therapeutic response of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* to chloroquine in a Malaria transmission free area in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(4):559-62. Doi: 10.1590/S0074 02762002000400020
36. Pérez MA, Cortés LJ, Guerra AP, Knudson A, Usta C, Nicholls RS. Eficacia de la combinación amodiaquina más sulfadoxinapirimetamina y de la cloroquina para el tratamiento del paludismo en Córdoba, Colombia, 2006. *Biomédica.* 2008;28(1):148-59. Disponible en: Doi: 10.7705/biomedica.v28i1.699
37. Alvarez G, Piñeros JG, Tobón A, Ríos A, Maestre A, Blair S, et al. Efficacy of three chloroquine- primaquine regimens for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(4):605-9.
38. Baraño RI. Inmunología del embarazo. *Invest Clin.* 2011;52(2):175-94.
39. Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(2):107-16. Doi:10.1111/aji.12289
40. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: A unique complexity. *Am J Reprod Immu- nol.* 2010;63(6):425-33. Doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
41. Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, Humphreys GS, Abreha T, Alemu SG, et al. The effect of chloroquine dose and primaquine on *Plasmodium vivax* recurrence: A World Wide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient pooled meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(9):1025-34.
42. Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, Bonell A, Verhoeff F, Menendez C. Antimalarial drugs in pregnancy: A review. *Curr Drug Saf.* 2006;1. Doi:10.2174/157488606775252584
43. Cooper RG. Chloroquine and pregnancy. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2007;51(4):418-20.
44. WHO. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2 ed. Geneva: WHO; 2010.

Notas

FINANCIACIÓN Colciencias proyecto 111-5777-57051, contrato 755-2017; Codi-Universidad de Antioquia Estrategia de Sostenibilidad ES 84160127; Universidad de Antioquia

Notas de autor

CONTRIBUCIÓN Tobón-Castaño A: participó en la concepción, el diseño y la planeación del estudio, el análisis e interpretación de los datos, la revisión de contenido intelectual y la aprobación final de la

LOS versión para ser publicada. Jaime Carmona-Fonseca: participó
AUTORES en la concepción, el diseño y la conducción del estudio, el análisis
e interpretación de los datos, la revisión de contenido intelectual
y la aprobación final de la versión para ser publicada.

*

Correspondencia:

Jaime Carmona-Fonseca, Carrera 51 D # 62- 29, piso 3,
oficina 336, Medellín, Colombia. Teléfono: 219 60 25.
jaimecarmonaf@hotmail.com

Declaración de intereses

Conflicto de intereses: ninguno declarado