



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

## 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

Therapeutic efficacy and adverse events of treatments for vivax and falciparum malaria in pregnant women in the regions of Uraba and Alto San Jorge, Colombia, 2008-2011

Jaime Carmona-Fonseca, MD<sup>1</sup>; Olga María Agudelo-García, MSc<sup>1</sup>; Eliana Arango-Flórez, PhD<sup>1</sup>

Recibido: mayo 22/12 – Aceptado: marzo 14/13

### RESUMEN

**Objetivo:** evaluar, con el protocolo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1998, la respuesta terapéutica antimalárica (RTA) y los eventos adversos (EA) en cuatro esquemas de tratamiento antiplasmodial en gestantes colombianas, con diagnóstico de malaria no complicada por *P. vivax* o por *P. falciparum*, según gota gruesa.

**Materiales y métodos:** experimento controlado aleatorizado en paralelo. Se calculó un tamaño muestral de 60 pacientes con *P. vivax* y 30 con *P. falciparum*. Se evaluaron cuatro tratamientos: malaria *vivax* en cualquier trimestre de gestación tratada con cloroquina o con amodiaquina; malaria *falciparum* en trimestres 2 y 3, terapia tratada con artesunato-mefloquina o arteméter-lumefantrina. Se hizo seguimiento por 28 días. Se midió la proporción de falla terapéutica y de eventos adversos. Los grupos se comparan mediante análisis univariado. El protocolo

del estudio fue registrado en el sitio: ClinicalTrials.gov bajo el registro: MGP-02.

**Resultados:** se trataron 90 pacientes. La RTA fue adecuada en 97-100% de los casos de malaria *vivax* (variación del método de análisis) y en 100% de los casos con malaria *falciparum*. Los EA más comunes fueron dolor epigástrico, mareo, tinitus y visión borrosa. No hubo eventos adversos graves.

**Conclusiones:** la cloroquina y la amodiaquina tienen igual respuesta terapéutica adecuada. Las combinaciones artesunato-mefloquina y arteméter-lumefantrina no mostraron fallas terapéuticas. Se requieren estudios en otros lugares del país con los esquemas evaluados y con otros.

**Palabras clave:** malaria, *Plasmodium*, embarazo, cloroquina, amodiaquina, mefloquina, Colombia.

### ABSTRACT

**Objective:** To assess, using the 1998 WHO protocol, adequate clinical and parasitological response (ACPR) and adverse events (AEs) to 4 antiplasmodial treatment regimens in pregnant Colombian women

1 Grupo Salud y Comunidad - César Uribe Piedrahíta, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. jaimecarmonaf@hotmail.com

diagnosed with uncomplicated *P. vivax* or *P. falciparum* malaria on the basis of thick blood smear.

**Materials and methods:** Parallel randomized controlled trial. The estimated sample size was 60 patients with *P. vivax* and 30 with *P. falciparum*. Four treatments were assessed: vivax malaria in any trimester treated with chloroquine or amodiaquine; falciparum malaria in second and third trimesters treated with artesunate-mefloquine or artemether-lumefantrine. Patients were followed for 28 days. Measurements included the proportion of therapeutic failures and of adverse events. Groups were compared using univariate analysis. The study protocol was registered in ClinicalTrials.gov under the Protocol Record MGP-02.

**Results:** Overall, 90 patients were treated. ACPR was adequate in 97-100% of vivax cases (analytical method variation) and in 100% of falciparum cases. The most common AEs were epigastric pain, dizziness, tinnitus and blurred vision. There were no serious adverse events.

**Conclusions:** Both chloroquine as well as amodiaquine have similar adequate responses. No therapeutic failures were found for the combinations of artesunate-mefloquine and artemether-lumefantrine. Studies need to be done in other places of the country using the regimens assessed as well as others.

**Key words:** Malaria, *Plasmodium*, pregnancy, chloroquine, amodiaquine, mefloquine, 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 de índole palúdica y, simultáneamente, gota gruesa u otra prueba positiva para *Plasmodium*. La malaria placentaria (MP) es la presencia demostrada del parásito en tejido placentario mediante histopatología. La MP depende de la infección sistémica de la gestante, pero no siempre se expresa simultáneamente. La malaria congénita (MC) es la enfermedad que afecta al producto de la gestación, demostrada por

la presencia de *Plasmodium* en el cordón umbilical en el momento del parto, o en sangre periférica en los 30 días siguientes al parto, junto con la presencia de síntomas o signos (1, 2). MG y MP son causadas principalmente *P. falciparum* y *P. vivax* (3). La infección plasmoidal provoca lesiones histopatológicas en placenta que llevan a claros y significativos procesos de apoptosis y alteraciones en varias citoquinas (4).

En la región del Urabá se ha descrito una alta frecuencia de MG y MP. Allí, en el periodo 2005-2008, se halló una proporción de incidencia de 9,28%, una tasa de incidencia de 9,01 por cada 100 mujeres/semana de seguimiento, y una proporción de prevalencia de 10,39% con base en el resultado de la gota gruesa. La frecuencia de infección plasmoidal varía con el método de detección del parásito en sangre materna periférica en el momento del parto, de 13% con gota gruesa a 32% con reacción en cadena de la polimerasa anidada (5). La infección plasmoidal, aunque sea submicroscópica—no detectada con microscopía de luz o gota gruesa pero sí por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)— es común en la MG; alcanza frecuencia de 36% según el promedio ponderado de 16 estudios en África, en el 42% de los casos se acompaña de anemia materna y en 16% de bajo peso al nacer. Sin embargo, ha sido poco estudiada y su impacto debe ser evaluado en cada región específica, ya que depende de la intensidad y la estabilidad de la transmisión del paludismo, la edad y la paridad maternas, entre otras variables que son influenciadas por las condiciones ambientales y socioeconómicas de cada región (6).

Por otra parte, no se conoce el papel de diferentes clones de *Plasmodium* en la patogénesis de la MP. La variación genética plasmoidal es alta y el análisis genético realizado a aislamientos de *P. vivax* y *P. falciparum* a partir de sangre periférica y placentaria de gestantes de Urabá y alto San Jorge mostró que *P. vivax* tiene alta diversidad genética, equivalente en las poblaciones de embarazadas y no embarazadas, así como en las infecciones sintomáticas y asintomáticas. *P. falciparum*, en general, tiene diversidad genética más baja, con genotipos

específicos asociados a infecciones asintomáticas en el parto (7).

Las gestantes son particularmente susceptibles a las complicaciones de la malaria y, por tanto, deben ser tratadas con prontitud y eficacia (7). El tratamiento de la malaria no complicada debida a *P. vivax*, *P. falciparum* o a ambas especies, tiene por objetivo inmediato erradicar la parasitemia, incluyendo la erradicación del parásito en la placenta (7, 8).

Los medicamentos antimaláricos seguros y efectivos en el embarazo son muy pocos. En 2005, Orton y Garner publicaron una revisión Cochrane sobre el tratamiento de la MG no complicada; concluyen que hay insuficiente investigación confiable sobre las opciones de tratamiento de la MG (9). En 2011 apareció una revisión sistemática sobre eficacia de los tratamientos antimaláricos y los tratamientos intermitentes preventivos de MG. Los autores concluyen que muchos de los regímenes actualmente usados se asocian con tasas de curación menores de 95%, porcentaje que debiera ser lo mínimo (10). Davis, en una revisión narrativa, manifiesta que existen deficiencias en los datos sobre farmacocinética, tolerancia, seguridad y eficacia incluso de medicamentos y combinaciones bien conocidos (11).

En Colombia, la MG no complicada se trata así, según el parásito y el trimestre de embarazo: a) malaria por *P. falciparum* en trimestre 1: quinina-clindamicina; en trimestres 2 y 3: arteméter-lumefantrina o artesunato-mefloquina; b) malaria por *P. vivax* en cualquier trimestre: cloroquina, sin dar primaquina (8, 12).

La falla terapéutica antimalárica en población colombiana no gestante residente en Urabá antioqueño y altos Sinú y San Jorge, en Córdoba, así como en otros sitios colombianos, ha sido evaluada en diferentes momentos y para distintos tratamientos, tanto en los casos por *P. falciparum* (13-17) como por *P. vivax* (18-20). Para malaria *falciparum*, los tratamientos nuevos, basados en artemisininas, muestran una respuesta terapéutica altísima y superior a 95% (14, 16, 17); por otra parte, la eficacia de amodiaquina-sulfadoxina-pirimetamina es adecuada y muy alta (13-15). La respuesta terapéutica

antimalárica (RTA) de la malaria *vivax* a cloroquina es excelente, con 100% de curación (18-20).

Las zonas de Urabá y alto San Jorge tienen elevado riesgo malárico y alta mortalidad materna. El índice parasitario anual de malaria (IPA) de Turbo en 2003 y 2004 fue 64,3 y 26,8 por 1000 expuestos, respectivamente, según datos de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia (DSSA). En el alto San Jorge y el alto Sinú en Córdoba, el IPA de 2003-2004 fue 26,2 y 22,1 por 1000 expuestos, respectivamente (cálculos nuestros con base en datos obtenidos en la Secretaría de Desarrollo de la Salud del departamento de Córdoba). Por otra parte, en la región de Urabá, en el periodo comprendido entre 2004 y 2005, se identificaron como las principales causas de muertes maternas la hemorragia posparto, el síndrome hipertensivo asociado al embarazo (SHAE), los fenómenos tromboembólicos y las infecciones; para 2005 la razón de mortalidad materna fue de 99,1 por 100.000 nacidos vivos (21). Las condiciones de vida de las gestantes con malaria gestacional residentes en Urabá y alto San Jorge son absolutamente deficientes (22), lo que, en esencia, refleja las condiciones de inequidad y desigualdad sociales allí imperantes (23). La RTA y los EA asociados no se han evaluado para ninguno de estos tratamientos ni para otras opciones, como la amodiaquina, en vez de cloroquina, en caso de malaria *vivax* gestacional en poblaciones de estas características

El presente escrito informa sobre un estudio cuyo objetivo fue evaluar, según el protocolo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1998 (24), la respuesta terapéutica antimalárica (RTA) y la seguridad del tratamiento específico antiplasmodial en mujeres gestantes colombianas con malaria no complicada y residentes en las regiones de Urabá y alto San Jorge.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un experimento controlado aleatorizado abierto. Ingresaron pacientes que consultaron a los puestos de malaria situados en la cabecera

urbana de Necoclí y Turbo en la región del Urabá en la costa Caribe de Colombia cercana a Panamá en el departamento de Antioquia y Puerto Libertador en el departamento de Córdoba al norte del Urabá, entre julio de 2008 y noviembre de 2011. La población de gestantes de esos municipios pertenece predominantemente al estrato socioeconómico bajo (estratos 1, 2 y 3), pertenecientes al plan de aseguramiento subsidiado por el Estado (POS). Se trata, en general, de mujeres y familias con precarias condiciones de vida, residentes en zonas urbana o rural. Los puestos de malaria pertenecen a la red pública sanitaria y se encargan de hacer, sin costo para el paciente, tanto el diagnóstico como el tratamiento de la malaria, según protocolos oficiales existentes (12). Los puestos son atendidos por personal entrenado para las labores propias del diagnóstico. Los tratamientos evaluados fueron aquellos que rutinariamente se suministran a las gestantes.

Se incluyeron mujeres gestantes con diagnóstico de malaria por gota gruesa, residentes de manera permanente en alguno de los tres municipios, que asistieron a la consulta prenatal, se hicieron los exámenes hemáticos, hepáticos y renales requeridos, y firmaron el consentimiento informado mediante el cual aceptaron participar en el estudio.

*Procedimiento.* Se tomaron gestantes con malaria, diagnosticadas por medio del examen de gota gruesa, según el procedimiento indicado por la OMS, usado de rutina en nuestro laboratorio (8, 12). La gota gruesa y el extendido se colorearon con Field y Giemsa, respectivamente. La gota gruesa se observó con aumento de 100X y la búsqueda de parásitos se hizo en 200 campos microscópicos consecutivos. La parasitemia se calculó con base en 200 leucocitos y un estándar de 8000 leucocitos/uL, y se expresó en anillos/uL. Una gota gruesa se diagnosticó como negativa cuando no se observó ninguna forma asexual en 200 campos microscópicos.

Las pacientes fueron repartidas en dos grupos según la clase de malaria (*vivax* y *falciparum*) y se asignaron de manera aleatoria, mediante un sistema de balotas, a cada tratamiento por el encargado

de suministrar los medicamentos. Los grupos en evaluación fueron: malaria por *P. vivax* en cualquier trimestre de la gestación. Grupo 1: cloroquina; Grupo 2: Amodiaquina. A cada brazo de tratamiento fueron asignados 30 pacientes.

Malaria por *P. falciparum* en gestación de más de 3 meses. Grupo 1: artesunato-mefloquina AS-MQ, Grupo 2: arteméter-lumefantrina AM-LF. En cada grupo se asignaron 15 mujeres gestantes.

La dosificación de los tratamientos se hizo según la OMS y el Ministerio de Salud Pública de Colombia (8, 12) (tabla 1).

Seguimiento: se hizo gota gruesa para el diagnóstico de malaria los días 1, 2, 3, 4, 28 de seguimiento. Además, el día 4 se realizaron pruebas de función hepática (transaminasas/aminotransferasas: GOT/AST, GPT/ALT; bilirrubinas directa, indirecta y total), renal (creatinina, citoquímico de orina) y hemática (plaquetas). De acuerdo con el protocolo OMS 1998 (24), el día 1 equivale a completar 24 horas de tratamiento, el día 2 corresponde a completar 48 horas de tratamiento, y así sucesivamente.

*Diseño y tamaño de la muestra.* Para el cálculo de la muestra ( $n = N Z^2 p(1 - p) / [(N e^2) + (Z^2 p(1 - p))]$ ) (25, 26) se usaron los siguientes parámetros: prevalencia de la falla 1%; tamaño promedio anual de la población de gestantes con malaria  $N = 4000$  personas (750 casos/año en Necoclí, 1875 casos/año en Turbo y 1375 casos/año en Puerto Libertador, en 2001-2003) (datos de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia - DSSA y Secretaría de Desarrollo de la Salud del departamento de Córdoba); error alfa de 0,05 ( $Z = 1,96$ ); error de muestreo de 0,05. Estas condiciones epidemiológicas y estadísticas llevaron a un tamaño de muestra de 30 gestantes por tratamiento en malaria por *P. vivax* y 15 por grupo de tratamiento en aquellas con *P. falciparum*. El proyecto previó que de cada trimestre de gestación involucrado (3 en malaria *vivax*; 2 en malaria *falciparum*) se incluiría un número igual de mujeres. Se realizó muestreo consecutivo.

Se evaluaron la edad, el sitio de residencia, el número de gestaciones de la paciente, los ante-

**Tabla 1.**  
**Dosificación de medicamentos antimaláricos en gestantes con paludismo no complicado, según la pauta de OMS y Ministerio de Salud Pública, Colombia (8, 12).**

A. Artesunato-mefloquina (AS-MQ) para malaria falciparum no complicada							
Edad	AS <sup>a</sup>		MQ <sup>a</sup>				
	Días 1,2,3		Día 1	Día 2	Día 3		
	mg	Tab <sup>c</sup>	No dar	mg	tab	mg	tab
5-11 meses <sup>b</sup>	25	½		125	½	0	0
≥ 1-6 años	50	1		250	1	0	0
≥ 7-13 años	100	2		500	2	250	1
> 13 años	200	4		1000	4	500	2

<sup>a</sup> Tabletas: AS de 50 mg; MQ de 250 mg.

<sup>b</sup> A niños: suministrar únicamente si tienen 5 kg o más de peso corporal.

<sup>c</sup> Tab: número de tabletas dadas en cada administración.

AS-MQ (tabletas separadas de 50 mg AS y 250 mg base de MQ), se dará así: AS 4 mg/kg peso corporal/día, dado una vez al día por 3 días;

MQ 25 mg base/kg peso corporal fraccionado en 2 o 3 días, o sea 8,3 mg/kg/día por 3 días, que en términos prácticos se maneja como 9 mg/kg el día 1, y 8 mg/kg los días 2 y 3, o también 15 mg/kg el día 1, y 10 mg/kg el día 2.

Arteméter-lumefantrina AM-LF 6 dosis, 1 cada 6 horas, para malaria falciparum no complicada		
Peso (kg)	Edad (años)	Tabletas <sup>a</sup>
5-14 <sup>b</sup>	< 3	1
15-24	≥ 2 3-8	2
25-34	≥ 9-14	3
> 34	14	4

<sup>a</sup> Coformulación: combinación de dosis fija en relación 1:6 de AM:LF. En total, se dan 6 dosis en 3 días, con un intervalo de 8 horas entre la primera y la segunda; luego, la tercera 18 horas más tarde y se sigue cada 24 horas a partir de esta: una dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas. También puede darse así: día 1, dosis inicial; segunda dosis a las 8 a 12 horas de la primera; días 2 y 3, una dosis cada 12 horas.

<sup>b</sup> Solo en niños mayores de 5 kg de peso.

AM-LF (combinación de dosis fija [coformulación conocida] 1:6 de 20 mg de AM y 120 mg de LF): régimen de 6 dosis dadas en 3 días, o sea, 2 dosis diarias.

B. Cloroquina y amodiaquina para malaria <i>vivax</i> no complicada		
Medicamento	Dosis total	Tratamiento rescate
Cloroquina	25 mg/kg: 10 mg/kg día 1; 7,5 mg/kg días 1 y 2	Quinina sulfato + clindamicina
Amodiaquina	25 mg/kg: 10 mg/kg día 1; 7,5 mg/kg días 1 y 2	Mefloquina + sulfadoxina-pirimetamina

cedentes de malaria gestacional, la especie plasmodial, la respuesta terapéutica antimalárica (falla precoz, falla tardía, respuesta clínico-parasitaria adecuada); eventos adversos clínicos y de laboratorio. La RTA se clasificó según el protocolo OMS 1998 (24): una RTA adecuada significa, entonces,

que los síntomas y signos, específicamente la fiebre, desaparecen por completo en los pacientes en el control del día 4 (a las 24 horas de terminado el tratamiento esquizonticida antiplasmodial) y no reaparecen en ningún momento durante los 28 días de seguimiento, todo esto acompañado de la

total eliminación de los parásitos sanguíneos, por el examen de gota gruesa. De esta manera, se califica como falla precoz del tratamiento 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 0; o c) parasitemia del día 3 con alza mayor o igual a 25% del recuento del día 0 y falla tardía del tratamiento si aparecen: a) signos de peligro o malaria grave después del día 3 con presencia de parasitemia; o b) regreso no programado del paciente entre los días 4 a 21 debido a deterioro clínico con parasitemia; o c) parásitos de la misma especie que el día 0 en los días 7, 14, 21 o 28 (días 7 a 28). En la respuesta clínico-parasitaria adecuada la paciente no presenta falla precoz ni tardía.

*Evaluación de eventos adversos.* Los eventos adversos se evaluaron en forma clínica y por laboratorio. La forma clínica se hizo mediante la aplicación de una clasificación elaborada por nosotros y repetidamente sometida a prueba en diferentes estudios sobre tratamiento con antimalárico en diferentes grupos de edad y de estado gestacional, con distintos esquemas de tratamiento, tanto para malaria *falciparum* como *vivax*, de tipo no complicado (13, 14, 19, 20, 27). La escala evalúa la clase, frecuencia y gravedad de cada evento adverso y el papel etiológico del tratamiento. Adicional a la evaluación clínica, el día 4 (tras 24 horas de terminado el tratamiento) se hicieron pruebas de función hepática (transaminasas/aminotransferasas: GOT/AST, GPT/ALT; bilirrubinas directa, indirecta y total), renal (creatinina, citoquímico de orina) y hemática (plaquetas).

*Análisis estadístico.* El análisis estadístico se hizo con el programa Epi-Info 6.0 y consistió en calcular frecuencias absolutas y relativas de cada variable evaluada. Para comparar la proporción de EA entre tratamientos se usó la prueba ji cuadrado.

*Aspectos éticos.* El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia), con acta 07-32-126, y por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia, con acta 012 de 18 junio

2009. El protocolo se registró en ClinicalTrials.gov Protocol, donde tiene el código Protocol Record MGP-02 (Gestational and Placental Malaria in Colombia).

## RESULTADOS

Las 90 mujeres evaluadas residían en Urabá (59%) o en Córdoba (41%). Su edad osciló entre 13 y 44 años (30% con 13-18 años, 57% con 18-30 y 13% con 31-44 años), para un promedio de 21,95 ( $\pm$  6,69) años. Eran primigestantes (42%), secundigestantes (18%) y en la tercera o más gestaciones (40%). Refirieron antecedente de malaria en el embarazo actual 24% de las mujeres. El promedio de hemoglobina en algún momento del embarazo fue 10,6  $\pm$  1,2 g/dL.

De las 60 pacientes con *P. vivax*, 20 ingresaron en cada trimestre de gestación (10 al grupo cloroquina y 10 al grupo amodiaquina). De las 30 pacientes con *P. falciparum*, 15 ingresaron en el trimestre 2 y 15 en el trimestre 3 (7-8 al grupo AS-MQ y 7-8 al grupo AM-LF).

El seguimiento de 28 días se logró para 88 pacientes (97%). Hubo dos pérdidas en aquellas con *P. vivax*: una del grupo cloroquina y una del grupo amodiaquina. La eficacia de cloroquina y de amodiaquina medida según la intención de tratar y según el protocolo fue 100% (30/30 y 29/29, respectivamente), y medida según el peor escenario fue 97% (29/30). La eficacia de AS-MQ y de AM-LF medida por los tres procedimientos fue siempre de 100% (tabla 2).

Los eventos adversos (EA) fueron frecuentes, leves y se confundieron con síntomas periódicos en la malaria no complicada en los cuatro grupos de tratamiento. No se requirió suspender el tratamiento por su causa; siempre desaparecieron durante el seguimiento; nunca dejaron secuelas ni produjeron muerte; nunca se pudo asociar –ni menos imputar– la aparición del evento adverso al uso del medicamento.

Los eventos adversos más frecuentes en el conjunto de 90 mujeres por tiempo de parición fueron: día 2, epigastralgia (15%) y mareo (10%). El día 3, epistralgia (12%), mareo (7%), visión borrosa y

Tabla 2.  
Tratamientos evaluados en gestantes con malaria por *P. vivax* o *P. falciparum*,  
Urabá y Córdoba (Colombia), 2008-2011

Especie	Esquema	Captadas	Perdidas	Respuesta terapéutica	
				Evaluada	Adecuada
<i>P. vivax</i>	Cloroquina	30	1	29	97-100 <sup>a</sup>
	Amodiaquina	30	1	29	
		<b>60</b>	<b>2</b>	<b>58</b>	
<i>P. falciparum</i>	Artesunato-Mefloquina	15	0	15	100% <sup>a</sup>
	Arteméter-Lumefantrina	15	0	15	
		<b>30</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	

<sup>a</sup> Evaluación por tres procedimientos: cloroquina y amodiaquina

1. Según la intención de tratar: adecuada en 100% = 30/30.

2. Según el protocolo: adecuada en 100% = 30/30.

3. Según el peor escenario: adecuada en 97% = 29/30.

AS-MQ y AM-LF

Eficacia de 100% con los tres procedimientos.

tinitus (2%) cada uno. El día 4, epigastralgia (9%), mareo (5%), tinitus (3%), rinorrea y temblor (2%) cada uno. Los resultados de las pruebas siempre estuvieron dentro de los límites considerados fisiológicos para mujeres en embarazo.

## DISCUSIÓN

Esta investigación se hizo siguiendo el protocolo acogido por la OMS en 1998 para evaluar la RTA en pacientes con paludismo no complicado, como fueron las gestantes aquí examinadas. Dicho protocolo está pensado para población no gestante y básicamente adulta, pero no hay objeción en aplicarlo a embarazadas (24). Se realizó en el área colombiana que más casos de malaria aporta en los últimos diez años, y se hizo con la población y los pacientes que constituyen parte el blanco fundamental del paludismo en esa región.

Los resultados del presente estudio muestran RTA excelente en cada uno de los grupos evaluados y ausencia de EA serios asociados. Estos resultados concuerdan con informes conocidos en población colombiana no gestante afectada por *P. falciparum* (13-17) o por *P. vivax* (18-20); de igual manera, concuerdan con la tolerancia terapéutica referida para esos tratamientos con cloroquina y amodiaquina, así como con las combinaciones basadas en

artemisininas (13-20, 28-30). En Tailandia, en 8 de 20 madres con malaria gestacional por *P. vivax* seguidas durante el embarazo y tres meses posparto, la frecuencia de recurrencias fue de 40% (31). Sin embargo, en el caso de la malaria gestacional por *P. vivax*, la literatura mundial tiene sorprendente escasez de datos sobre la eficacia de cloroquina o amodiaquina, escasez que se torna extrema cuando se trata del primer trimestre de la gestación, tanto por esta especie como por *P. falciparum* (9-11).

Un hallazgo importante de este trabajo es la utilidad, tolerancia e inocuidad demostrada por la amodiaquina para tratar la malaria vivax no complicada en gestantes. La elevada eficacia de la amodiaquina combinada con sulfadoxina-pirimetamina es bien conocida en Colombia para la malaria por *P. falciparum* en no gestantes (13).

En el presente estudio, también fue total la eficacia de AS-MQ y AM-LF en malaria *falciparum* gestacional, similar a como se ha encontrado en no gestantes (15, 16, 28-30). El tratamiento estándar de seis dosis de AM-LF es eficaz y bien tolerado en otros lugares, donde su eficacia, sin embargo, fue inferior a la mostrada por la monoterapia con artesunato oral por 7 días (32). AM-LF tiene el inconveniente de la dosificación (4 tabletas cada 12 horas por seis veces) (33).

Las condiciones fisiológicas cambian profundamente durante la gestación y eso podría repercutir en la farmacodinamia y la farmacocinética de los medicamentos antimaláricos. Las propiedades farmacocinéticas de la amodiaquina AQ y desetilamodiaquina DEAQ fueron evaluadas en 24 embarazadas en trimestres 2 y 3, con malaria por *P. vivax*, que fueron tratadas con AQ 10 mg/kg/día durante 3 días, y fueron estudiadas de nuevo tres meses después del parto. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de AQ y DEAQ en embarazo ( $n = 24$ ) ni después del parto ( $n = 18$ ). Los resultados sugieren que la dosificación actual de AQ es adecuada durante el embarazo para el tratamiento de infecciones por *P. vivax* (34). La AQ fue segura y bien tolerada en gestantes y mujeres posparto, y ellas presentaron efectos colaterales similares a los informados para cloroquina (35). Según la OMS, no hay evidencia para contraindicar el uso de AQ en la gestación, pero los datos son pocos (36-38).

La experiencia con artemisininas en gestantes con malaria por *P. falciparum* es muy escasa. La última revisión Cochrane de 2008 sobre antimaláricos en embarazadas señaló que apenas se encontró un estudio clínico controlado sobre AS-MQ, que fue más eficaz que quinina (39). Las recomendaciones de la OMS (8) y las autoridades sanitarias colombianas (12) no permiten el uso de artemisininas en el primer trimestre gestacional, y solo lo autorizan en los trimestres 2 y 3.

Un estudio de farmacocinética del artesunato (200 mg) en gestantes (trimestres 2 y 3) y no gestantes mostró que las embarazadas tuvieron eliminación acelerada del metabolito dihidroartemisinina, comparadas con no gestantes. Estos y otros datos sugieren que en gestantes se requieren dosis más altas del medicamento (40).

La mefloquina tiene cambios farmacocinéticos según etnia, edad, embarazo y malaria, pero esos cambios no modifican en esencia los regímenes nosológicos (41).

La clase y frecuencia de eventos adversos asociados al tratamiento antimalárico evaluado se comportó de

manera similar a lo hallado en población colombiana no gestante (19, 20, 42). Algo similar se ha observado para AS-MQ cuando se ha usado en gestantes, pero los estudios son muy pocos (39, 43). Los eventos son menos frecuentes e intensos con AS-MQ que con quinina, y no hay diferencia entre los dos esquemas en cuanto a efectos sobre el neonato (39).

Para malaria gestacional no complicada, debida a *P. falciparum* y sucedida en el primer trimestre, el tratamiento debe ser quinina más clindamicina por 7 días y artesunato más clindamicina por 7 días si el anterior falla o si una artemisinina es el único tratamiento disponible (8). La quinina continúa como un importante antimalárico luego de 400 años de su primer empleo documentado para ese fin (44). Para los trimestre 2 y 3 puede usarse artesunato más clindamicina por 7 días o quinina más clindamicina por 7 días (8). El manual de la OMS (8) no menciona el tratamiento de la malaria gestacional por *P. vivax*. El esquema quinina más clindamicina tampoco ha sido evaluado en Colombia en gestantes; actualmente se adelanta una medición de su eficacia teniendo en cuenta que es difícil evaluar el riesgo que las diferentes alternativas terapéuticas pueden suponer para el desarrollo embrionario y fetal. Un mismo medicamento puede ser adecuado para algunas mujeres embarazadas y no serlo para otras. La identificación del efecto de los diferentes medicamentos sobre el desarrollo embrionario y fetal humano es muy difícil y, además, está generalmente basada en estudios epidemiológicos descriptivos (45).

Desde el punto de vista de la evaluación clínica que efectuamos y de las pruebas de función hepática y renal, los eventos adversos detectados fueron leves y similares a los síntomas frecuentes en la malaria no complicada.

No se usó primaquina para controlar las recurrencias, que se espera superen 15-18% (27, 46, 47). La eficacia antirrecurrencias de la primaquina está fuera de discusión (48).

Aunque el tamaño de los grupos ( $n = 15$ ) es pequeño, responde a los parámetros estadísticos y,

sobre todo, epidemiológicos vigentes en esas regiones colombianas. Una limitación del trabajo es la ausencia de gestantes residentes en otras regiones geográficas, como la costa del pacífico, la Amazonia y la Orinoquia, pero otras investigaciones podrían y deberían hacerse en dichas regiones para corroborar o contradecir los hallazgos presentes.

## CONCLUSIÓN

La cloroquina debe mantenerse como primera línea de tratamiento para el ataque agudo de malaria *vivax* en embarazadas; la amodiaquina puede considerarse como segunda línea. AS-MQ y AM-LF parecen adecuadas para tratar el paludismo gestacional no complicado debido a *P. falciparum*. Se requieren estudios en otros lugares con los esquemas evaluados y con otros.

## REFERENCIAS

- Matteelli A, Caligaris S, Castelli F, Carosi G. The placenta and malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1997;91:803-10.
- Mcgregor I, Wilson M, Billewicz W. Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birth weight and placental weight. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1983;77:232-44.
- Carmona-Fonseca J, Maestre A. Incidencia de la malaria gestacional, congénita y placentaria en Urabá (Antioquia, Colombia), 2005-2007. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2009;60:12-26.
- Agudelo-García O. Citoquinas y apoptosis en placentas a término con y sin infección por *Plasmodium*; Colombia, 2008-2011. Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas, área Microbiología y Parasitología. Corporación Académica de Ciencias Básicas Biomédicas y Grupo Salud y Comunidad. Medellín: Universidad de Antioquia; 2011.
- Campos I, Uribe M, Cuesta C, Franco A, Carmona-Fonseca J, Maestre A. Diagnosis of gestational, congenital, and placental malaria in Colombia: comparison of the efficacy of microscopy, nested polymerase chain reaction, and histopathology. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:929-35.
- Arango E, Maestre A, Carmona-Fonseca J. Efecto de la infección submicroscópica o policlonal de *Plasmodium falciparum* sobre la madre y el producto gestacional. Revisión sistemática. *Rev Bras Epidemiol* 2010;13:373-86.
- Duffy P, Fried M. *Malaria in pregnancy: Deadly Parasite, Susceptible Host*. New York: Taylor & Francis; 2001.
- WHO. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2 ed. Geneva: WHO; 2010.
- Orton L, Garner P. Drugs for treating uncomplicated malaria in pregnant women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(3):CD004912.
- McGready R, White N, Nosten F. Parasitological efficacy of antimalarials in the treatment and prevention of falciparum malaria in pregnancy 1998 to 2009: a systematic review. *BJOG* 2011;118:123-35.
- Davis T, Mueller I, Rogerson S. Prevention and treatment of malaria in pregnancy. *Future Microbiol* 2010;5:1599-613.
- Ministerio de la Protección Social. Guía de Atención de la Malaria. Bogotá: MinProtección; 2007. Visitado 2007 Ago 29. Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/library/documents/DocNewsNo16159DocumentNo4194.PDF2007>.
- Carmona-Fonseca J, Tobón A, Álvarez G, Blair S. El tratamiento amodiaquina-sulfadoxina-pirimetamina tiene eficacia del 98% para la malaria falciparum no complicada (Antioquia, Colombia, 2003). *Iatreia* 2005;18:5-26.
- Blair S, Carmona-Fonseca J, Piñeros J, Ríos A, Álvarez T, Álvarez G, et al. Therapeutic efficacy test in malaria falciparum in Antioquia, Colombia. *Malaria J* 2006;5:14.
- Pérez MA, Cortés LJ, Guerra AP, Knudson A, Usta C, Nicholls RS. Eficacia de la combinación amodiaquina + sulfadoxine-pirimetamina y la cloroquina para el tratamiento de la malaria en Córdoba, Colombia, 2006. *Biomédica* 2008;28:148-59.
- Carrasquilla G, Barón C, Monsell E, Cousin M, Walter V, Lefèvre G, et al. Randomized, prospective, three-arm study to confirm the auditory safety and efficacy of artemether-lumefantrine in colombian patients with

- uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2012;86:75-83.
17. Arango E, Upegui Y, Carmona-Fonseca J. Efficacy of different primaquine based antimalarial schemes against *Plasmodium falciparum* gametocytemia. *Acta Trop*. *Acta Tropica* 2012;122:177-82.
  18. Echeverri M, Tobón A, Álvarez G, Carmona J, Blair S. Clinical and laboratory findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, 2001. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2003;45:29-34.
  19. Carmona-Fonseca J, Álvarez 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;26:353-65.
  20. Carmona-Fonseca J, Uscátegui R, Correa A. Malaria vivax en niños: aspectos clínicos y respuesta a la cloroquina. *Colomb Med* 2008;39:364-77.
  21. Departamento de Antioquia, Dirección Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. *Cultura y salud en Urabá: retos para la reducción de la mortalidad materna*. Medellín: DSSA; 2008.
  22. Carmona-Fonseca J, Arias M, Correa A, Lemos L. Gestational malaria and living conditions in Turbo, Colombia. *Social Medicine* 2011;6:71-82.
  23. Correa AM, Arias MM, Carmona-Fonseca J. Equidad e igualdad sociales y sanitarias. Necesidad de un marco conceptual científico. *Medicina Social* 2012;7(1).
  24. OMS/OPS. Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones en las Américas. OPS/HCP/HCT/113/98. Washington: OMS/OPS; 1998.
  25. Martínez-Bencardino C. *Estadística*, 4 ed. Bogotá: Ecoe; 1987. p. 599-601.
  26. Martínez-Bencardino C. *Muestreo*. Bogotá: Ecoe; 1984. p. 45-47.
  27. Carmona-Fonseca J. Malaria vivax en niños: recurrencias con dosis total estándar de primaquina dada en 3 vs. 7 días. *Iatreia* 2009;22:10-20.
  28. Carmona-Fonseca J, Arango E, Blair S. Gametocitemia en malaria por *Plasmodium falciparum* tratada con amodiaquina o artesunato. *Biomédica* 2008;28:195-212.
  29. Hatz C, Soto J, Nothdurft H, Zoller T, Weitzel T, Loutan L, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:241-7.
  30. Rojas DP. Evaluación de la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de las combinaciones fijas de artesunato/amodiaquina y artemeter/lumefantrina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada en el departamento del Chocó (Colombia). Tesis de maestría, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; 2010.
  31. Imwong M, Boel ME, Pagornrat W, Pimanpanarak N, McGready R, Day NPJ, et al. The first *Plasmodium vivax* relapses of life are usually genetically homologous. *JID* 2012;205:680-3.
  32. McGready R, Tan S, Ashley E, Pimanpanarak M, Viladpai-Nguen J, Jesadapanpong W, et al. A randomised controlled trial of artemether-lumefantrine versus artesunate for uncomplicated *Plasmodium falciparum* treatment in pregnancy. *PLoS Med* 2008;5:e253.
  33. Lemma H, Lofgren C, San Sebastian M. Adherence to a six-dose regimen of artemether-lumefantrine among uncomplicated *Plasmodium falciparum* patients in the Tigray Region, Ethiopia. *Malar J* 2011;10:349.
  34. Ward S, Sevene E, Hastings I, Nosten F, McGready R. Antimalarial drugs and pregnancy: safety, pharmacokinetics, and pharmacovigilance. *Lancet Infect Dis* 2007;7:136-44.
  35. Rijken M, McGready R, Jullien V, Tarning J, Lindegardh N, Phyto A, et al. Pharmacokinetics of amodiaquine and desethylamodiaquine in pregnant and post-partum women with *Plasmodium vivax* malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4338-42.
  36. Bhattarai A, Maini-Thapar M, Ali A, Bjorkman A. Amodiaquine during pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2004;4:721-2.
  37. Tagbor H, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of amodiaquine use in pregnant women. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:631-5.

38. Thomas F, Erhart A, D'Alessandro A. Can amodiaquine be used safely during pregnancy? *Lancet Infect Dis* 2004;4:235-9.
39. Orton L, Omari A. Drugs for treating uncomplicated malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD004912.
40. Morris C, Onyamboko M, Capparelli E, Koch M, Atibu J, Lokomba V, et al. Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin in pregnant and non-pregnant women with malaria. *Malar J* 2011;10:114.
41. Rosenthal P. Antiprotozoarios. In: Katzung B, editor. *Farmacología básica y clínica*. 9 ed. México DF: El Manual Moderno; 2004. p. 853-972.
42. Vásquez A, Sanín F, Álvarez L, Tobón A, Ríos A, Blair S. Estudio piloto de la eficacia y de los efectos sobre los gametocitos del esquema artesunato-mefloquina-primaquina para la malaria por *Plasmodium falciparum*. *Biomédica* 2009;29:307-19.
43. McGready R, Brockman A, Cho T, Cho D, van Vugt M, Luxemburger C, et al. Randomized comparison of mefloquine-attenuate versus quinine in the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Trop Med Hyg* 2000;94:689-93.
44. Achan J, Talisuna A, Erhart A, Yeka A, Tibenderana J, Baliraine F, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J* 2011;10:144.
45. Rodríguez E, Martínez M. Tratamiento farmacológico de la mujer embarazada: fármacos contraindicados durante la gestación. *Semergen* 2010;36:579-85.
46. Alvarez G, Piñeros J, 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;75:605-9.
47. Carmona-Fonseca J. Prevention of *Plasmodium vivax* malaria recurrence: Efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days. *Acta Tropica* 2009;112:188-92.
48. Galappaththy G, Omari A, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004389.

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado.

**Financiación:** Universidad de Antioquia; Colciencias (proyectos 1115-04-17041; 111540820495; 111549326134); Codi-Regionalización IIM 8764-2530; Estrategia de Sostenibilidad-Universidad de Antioquia 2013-2014.