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)

DIANA PATRICIA ROJAS ÁLVAREZ

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
BOGOTÁ, D.C.
2010

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)

DIANA PATRICIA ROJAS ÁLVAREZ

Director
Dr. FERNANDO PÍO DE LA HOZ

Co- Directora de Tesis
Dra. Alexandra Porras Ramírez

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
BOGOTÁ, D.C.
2010

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de participar en este proyecto y culminar con éxito mi maestría.

A mi esposo por su paciencia y apoyo incondicional.

Al Dr. Fernando de la Hoz, a Alexandra Porras y Alejandro Rico por toda su paciencia, colaboración y por creer en mí.

A María Consuelo Cossio por su dedicación y perseverancia que hicieron posible el seguimiento completo a la totalidad de los pacientes y el trabajo de campo.

A Fredy Córdoba por permitirnos realizar el proyecto en su departamento y facilitarnos la red de microscopía.

A los docentes de la Maestría de Infecciones y Salud en el trópico por las bases que me dieron para la ejecución de este proyecto.

A mis compañeras de maestría cohorte 2008 por darme ánimo.

Nota de aceptación

_____

Jurado

Fabio Rivas, MD, MsSc.

Departamento de Salud Pública

_____

Jurado

Roberto Montoya A., MD, PhD.

Org. Panamericana de la Salud

_____

Director:

Fernando Pío de la Hoz, MD, PhD.

Departamento Salud Pública

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y JUSTIFICACIÓN	4
3. OBJETIVOS	
3.1 OBJETIVO GENERAL	7
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	7
4. MARCO TEORICO	
4.1.Situación actual de la malaria en Colombia	8
4.1.1. Situación de la malaria en el Chocó	10
4.2. Historia de uso de antimaláricos y Resistencia de *P. falciparum* en Colombia	11
4.3. Combinaciones de derivados de la artemisinina	13
4.3.1. Mecanismo de acción	15
4.3.2. Farmacocinética	17
4.4. Combinaciones Terapéuticas con derivados de artemisinina	18
4.4.1. Artemeter + lumefantrina	18
4.4.2. Artesunato + Amodiaquina	18
4.4.3. Eficacia de la terapia combinada con derivados Artemisinina	19
4.4.4. Eventos adversos de las CTDA	22
5. PROPUESTA METODOLOGICA	
5.1 Tipo de estudio	24
5.2. Área de studio	24
5.3. Duración del Estudio	25
5.4. Equipo clinic	25
5.5. Criterios para el ingreso de pacientes	25
5.5.1. Criterios de inclusión	25

5.5.2. Criterios de inclusión 25
5.6. Grupos de estudio 27
5.7. Tamaño de la muestra 28
5.8. Procedimientos antes del ingreso 28
5.8.1. Consentimiento Informado 28
5.8.2. Prueba de embarazo 29
5.9. Procedimientos de ingreso 29
5.10. Cronograma de procedimientos del estudio 30
5.10.1. Gotas Gruesas 30
5.10.2. Sangre para PCR 30
5.11. Terapia antimalárica 31
5.12. Tratamiento concomitante 32
5.13. Procedimientos de seguimiento 32
5.14. Evaluación del resultado 32
5.14.1. Fracaso Terapéutico Precoz (FTP) 32
5.14.2. Fracaso Terapéutico Tardío (FTP) 33
5.14.3. Respuesta Clínica y Parasitológica Adecuada (RCPA)
5.15. Seguridad de los pacientes 34
5.15.1. Instrucciones de Seguridad 34
5.15.2. Monitoreo de los Eventos Adversos 34
5.15.3. Definiciones de Evento Adverso (EA) y Evento Adverso Serio (EAS) 34
5.15.4. Obligación del Investigador Respecto a los Reportes de Seguridad 35
5.16. Pérdida del seguimiento 37
5.17. Retiro del studio 38
5.18. Violación del protocolo 38
5.19. Tratamiento de rescate 39
5.20.Responsabilidades de los investigadores 39
5.21. Consideraciones éticas 40
5.21.1. Riesgos 40
5.21.2 Beneficios 41

5.21.3. Proceso de consentimiento informado 41
5.22. Manejo de datos 41
5.23. Análisis estadístico 42
5.24. Diseminación de los resultados 42
5.25. Manejo de archives 44
5.26. Impactos esperados por el uso de los resultados 44
6. RESULTADOS
6.1. Características generales de la población 45
6.2. Resultados del tratamiento 53
6.3. Analisis de costos 55
7. DISCUSION 59
8. CONCLUSIONES 65
9. RECOMENDACIONES 66
10. BIBLIOGRAFIA 67

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Índice Parasitario anual (IPA 2007)	9
Figura 2. Perfil del estudio	44
Figura 3. Distribución de la población por edad	45
Figura 4. Distribución de la población por género y tratamiento asignado	45
Figura 5. Distribución de población por sitio probable de infección.	46
Figura 6. distribución de la población según régimen de afiliación al SGSSS	47
Figura 7. Distribución de la población por antecedente de episodio previo de malaria.	48
Figura 8. Disminución de la parasitemia en los dos grupos de tratamiento.	52

RESUMEN

Introducción: Las combinaciones terapéuticas con derivados de artemisininas (CTDA) son consideradas como medicamentos de primera línea para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum*, en Colombia son utilizadas desde el año 2006 y existen pocos estudios que evalúen su eficacia en nuestra población.
Objetivo: Evaluar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de la combinación en dosis fija de Artesunato+Amodiaquina y la de Artemeter+Lumefantrina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada en el departamento del Chocó.

Metodología: Se evaluaron pacientes mayores de 18 años con malaria no complicada por *P. falciparum*, fueron asignados aleatoriamente para tratamiento con AS+AQ(n=105) o AM+L(n=105), se ejecutó el protocolo de eficacia recomendado por la OMS con seguimiento por 28 días, determinando eficacia y eventos adversos.

Resultados: La respuesta clínica y parasitológica adecuada en la población estudiada fue del 100% para ambos tratamientos a los 14 días, de 100% (105/105) para AS+AQ y de 99% (104/105) para AM+L a los 28 días, resultados corregidos por PCR. Los eventos adversos más comunes fueron anorexia, vómito, dolor abdominal y diarrea en ambos grupos de tratamiento (p=0.298). Ningún paciente evolucionó a malaria complicada.
Conclusiones: Las combinaciones de Artesunato + Amodiaquina y Artemeter + lumefantrina fueron eficaces para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* en pacientes adultos del departamento del Chocó, Colombia. Los eventos adversos reportados fueron leves durante los 28 días de seguimiento. La eficacia de las CDTA debe continuar siendo monitoreada y evaluada en el país.

Palabras claves: Malaria no complicada, *P. falciparum*, Artemisininas, Artesunato+amodiaquina, artemeter+lumefantrina.

ABSTRACT

Introduction: The artemisinin combination therapy (ACT) regimens, Artesunate-amodiaquine (AS+AQ) and artemether-lumefantrine (AM+L) are first line treatment for no complicated *P. falciparum* malaria in Colombia are been used since 2006, but there is little information on the efficacy of these regimens on our population.

Objective: Evaluate the efficacy and tolerability of the artemisinin combination therapy (ACT) regimens, Artesunate-amodiaquine (AS+AQ) and artemether-lumefantrine (AM+L) for treatment of no complicated P. falciparum malaria in Chocó, Colombia.

Methods: Patients aged 18 years old or more with uncomplicated malaria were randomly assigned to treatment with AS+AQ (n = 105), or AM-L (n = 105). Recruited subjects were followed-up for 28 days. Investigations aimed at determining efficacy and side effects were conducted.

Results: Adequate clinical and parasitological response in subjects with evaluable end-points were, 100% (105/105) and 100%(105/105) on day 14, and 100% (105/105) and 99% (104/105) on day 28 in the AS+AQ and AM-L groups, respectively. Similar results were obtained after PCR correction.

The incidence of adverse events, such as anorexia, vomit, abdominal pain and diarrhea was similar in both arms of the study. No patients developed complicated malaria.

Conclusions: The combinations of AS+AQ and AM-L were efficacious for treatment of adults with uncomplicated malaria in Chocó, Colombia. The adverse events were mild in the 28 days of followed. The efficacy of ACT in Colombia requires, therefore, continuous monitoring and evaluation.

Key words: malaria no complicated, *P. falciparum*, Artemisinins, Artesunate+amodiaquine, arthemeter+lumefantrine.

INTRODUCCIÓN

La malaria es un problema de salud pública a nivel mundial que afecta la salud y el bienestar económico de las comunidades más pobres, es la enfermedad de transmisión vectorial que genera la mayor carga de enfermedad en el mundo, se estima que anualmente se presentan entre 350 y 500 millones de casos y aproximadamente un millón de muertes en el mundo. [1]

La malaria es una enfermedad que se transmite en países en vías de desarrollo, 108 países son considerados endémicos de transmisión de malaria, el 35% de estos ha reportado una disminución de casos de malaria superior al 50% en la última década. El mayor número de casos se presenta del continente Africano (85%), seguido del sudeste asiático (10%), el medio oriente (4%), y el 1% restante es de las otras regiones incluyendo las Américas. [2]

Los programas de prevención y control de la mortalidad por malaria, tienen como fundamento el diagnóstico oportuno y tratamiento con antimaláricos eficaces, intervenciones que tienen un gran impacto en la transmisión de la enfermedad.

Desde el año 2001, la Organización Mundial de la Salud teniendo en cuenta la extensión de la resistencia del *Plasmodium falciparum* a los antimaláricos comunes, adoptó la terapia combinada basada en derivados de la artemisinina para el tratamiento de malaria no complicada. [3]

Los derivados de la artemisinina son productos semisintéticos que se obtienen a partir de la *Artemisia annua*, una planta milenaria de la China, estos son muy potentes, actúan precozmente contra el *Plasmodium falciparum* y reducen la infectividad de los pacientes al disminuir la proporción de gametocitos. [4]

El uso continuo de la terapia combinada junto con otras intervenciones, han reducido la transmisión de malaria por *P. falciparum* en algunas zonas de Asia y Suramérica. [5]

Actualmente, todos los países de la región Amazónica donde hay transmisión de malaria han adoptado una terapia combinada con derivados de la artemisina como la primera línea de tratamiento para malaria por *P. falciparum*.

La transmisión de malaria en Colombia ha sido definida como de intensidad inestable a moderada y es producida esencialmente por *Plasmodium falciparum* y por *Plasmodium vivax,* a nivel regional ocupa el séptimo lugar en proporción de casos por *P. falciparum*. [2]

Aproximadamente el 60% de la población colombiana vive en zonas de riesgo de transmisión de malaria dado que presenta amplias extensiones con las condiciones climáticas y geográficas apropiadas para la transmisión de malaria. [6]

El departamento de Chocó es una de las áreas con mayor riesgo para malaria en Colombia. En el 2009, Chocó reportó al SIVIGILA del Instituto Nacional de Salud, 2.958 casos de malaria por *P. falciparum*, con un IPA de 18,3 lo que se considera de muy alto riesgo; la transmisión de malaria se presenta en todos los municipios del departamento y el riesgo varía de mediano (>1 caso/1.000 habitantes) a alto (>10 casos/1.000 habitantes). Así mismo, existe transmisión local de malaria en ocho cabeceras urbanas del departamento, incluyendo a la capital Quibdó.

Los principales problemas para el control de la malaria son la resistencia del parásito a los medicamentos antimaláricos y la resistencia del mosquito a los insecticidas. Los programas de prevención y control de la morbilidad por malaria, tienen como fundamento el diagnóstico oportuno y tratamiento con antimaláricos eficaces, intervenciones que tienen un gran impacto en la transmisión de la enfermedad.

En Colombia, a partir de octubre del año 2006 el Ministerio de Protección Social instauró como política para el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*, la administración de combinaciones terapéuticas con derivados de la artemisinina (CTDA), en áreas con alta transmisión de esta enfermedad, sin embargo, considera que para la introducción de nuevas combinaciones es necesario realizar estudios que permitan evaluar su eficacia y tolerabilidad en la población Colombiana.

El presente estudio es el primer estudio de eficacia y tolerabilidad de las combinaciones Artesunato + Amodiaquina y Artemeter + Lumefantrina en el país dando soporte a la política nacional de uso de CTDA, fue un estudio abierto con seguimiento por 28 días con el fin de evaluar los efectos tardíos de los tratamientos y establecer a su vez una línea de base en la vigilancia de dichas combinaciones.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La malaria sigue siendo un grave problema de salud pública a nivel mundial, por su alta morbilidad y mortalidad sobretodo en países en vías de desarrollo como el nuestro, en donde aproximadamente el 60% de la población total se encuentra en riesgo de contraer esta enfermedad, las acciones de control vectorial se realizan de manera irregular y la resistencia a medicamentos antimaláricos es cada vez mayor. [6]

Las políticas y estrategias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el control de la malaria están basadas el diagnóstico y tratamiento oportuno de todos los casos y el control efectivo del vector; con el fin de reducir el contacto del vector infectado con el humano, una de las estrategias más importantes para el control de la malaria ha sido el uso de toldillos impregnados con insecticidas de larga duración en áreas de alta transmisión de malaria, complementado con rociamiento intradomiciliario con insecticidas.

La otra estrategia consiste en el uso de las combinaciones terapéuticas con derivados de artemisininas como tratamiento de primera línea para malaria no complicada por *P. falciparum*, esto teniendo en cuenta la resistencia creciente a otros medicamentos antimaláricos como cloroquina y sulfadoxina- pirimetamina a nivel mundial. En 2009, el 95% de los países considerados endémicos para malaria por *P. falciparum* habían adoptado como política nacional las CTDA. [2]

Con el uso continuo e integrado de las estrategias propuestas por la OMS (uso de toldillos de larga duración, rociamiento intradomiciliario y tratamiento con CTDA) se ha observado una disminución de más del 50% en el número de casos y muertes por malaria en cuatro países con mayor carga de enfermedad en África. [2]

En Colombia, a partir de Octubre del año 2006 el Ministerio de Protección Social (MPS), teniendo en cuenta que mediante la combinación de antimaláricos con diferentes mecanismo de acción se puede prevenir o retardar la aparición de resistencia y con el fin de garantizar altas tasas de curación a través de la adherencia a regímenes con dosis correctas de medicamentos, propuso como política en reemplazo de la Cloroquina y la Sulfadoxina - Pirimetamina la administración de Artemeter-Lumefantrina para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en la Región Pacífica y Artesunato-Mefloquina en Antioquia y Córdoba. [7]

El uso de artemisininas en monoterapia es el principal factor para generar resistencia en el parásito, la OMS hizo un llamado a la no utilización de monoterapia pero aún sigue siendo utilizada en varios países del mundo.

Estudios han descrito la aparición de resistencia del *P. falciparum* a las artemisininas en la frontera de Tailandia y Camboya, donde históricamente ha emergido la resistencia a medicamentos antimaláricos en el mundo, esto representa una gran preocupación, dado que no hay otros medicamentos para el tratamiento de malaria por *P. falciparum* que puedan reemplazar a los derivados de las artemisininas en un futuro cercano. [8-9]

En África donde se utiliza como primera línea de tratamiento la terapia combinada con derivados de artemisinina (Amodiaquina + Artesunato) en 18 países, se encontró en un estudio multicéntrico que la eficacia de este tratamiento en los países estaba entre 78.7% y 99.2%. [10]

En Asia, específicamente en Pailin al Oeste de Camboya el *P. falciparum* se ha reducido de forma significativa la susceptibilidad in vivo al Artesunato. [9]

En América, desde el año 2003, la Red amazónica de Vigilancia de la resistencia a antimaláricos (RAVREDA), ha reportado algunas fallas terapéuticas a combinaciones terapéuticas con derivados de artemisinina (Artemeter+ Lumefantrina) en Guyana

(1.7%), Suriname (1.9% – 4.5%) y Venezuela (11.1%), pero no se ha documentado la resistencia a dichas combinaciones. El resto de países no ha reportado la presencia de fallas terapéuticas.

En 2005, Jambou, et al. reportaron una disminución significativa de la sensibilidad in vitro al artemeter del *P. falciparum* en aislamientos de la Guyana Francesa en la frontera con Brasil, pero esto no ha estado acompañado de un incremento en las fallas terapéuticas. [11]

En Colombia, en un estudio realizado por Blair y cols, 2008, donde se obtuvieron aislamientos clínicos de *P. falciparum* en varias regiones del país (Urabá, Bajo Cauca y de la Costa Pacífica) el 96% de los aislamientos fueron sensibles a Artesunato, observándose una adecuada sensibilidad a las artemisininas. [12]

Las CDTA se administran en tratamientos cortos, los cuales mejoran adherencia y la respuesta terapéutica de los pacientes. [13 -14]

Es necesario realizar la vigilancia constante de la eficacia de los medicamentos antimaláricos en los países endémicos, a la fecha se cuenta con estudios de eficacia previos en nuestro país que muestran una disminución de la eficacia de las CTDA, por lo cual es muy importante continuar haciendo un monitoreo de la eficacia de estas combinaciones con el fin de garantizar un tratamiento efectivo a los pacientes con malaria y orientar las decisiones en salud pública cuando se encuentre disminución importante de la eficacia del tratamiento.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de la combinación en dosis fija de Artesunato + Amodiaquina y la de Artemeter + Lumefantrina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada en el departamento del Chocó.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular la eficacia terapéutica del Artemeter/Lumefantrina y Artesunato/Amodiaquina para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* en la población a estudio.

- Describir las características clínicas y de laboratorio en los dos grupos de estudio.

- Determinar la tolerabilidad clínica y eventos adversos de las dos combinaciones estudiadas.

3. MARCO TEORICO

3.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA MALARIA EN COLOMBIA

El impacto de la malaria en la salud y en el desarrollo económico de las poblaciones humanas es mayor en los trópicos y sub-trópicos (WHO, 2000). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que cada año ocurren entre 300 y 500 millones de nuevos casos clínicos y hasta 2,7 millones de muertes. Aunque la mayoría de estas muertes ocurren en el África al sur del Sahara, la malaria ocasiona considerable morbilidad en las Américas, principalmente en la Cuenca Amazónica y este problema se ha incrementado debido en parte a la aparición y diseminación de parásitos resistentes a prácticamente todos los antimaláricos disponibles. [1]

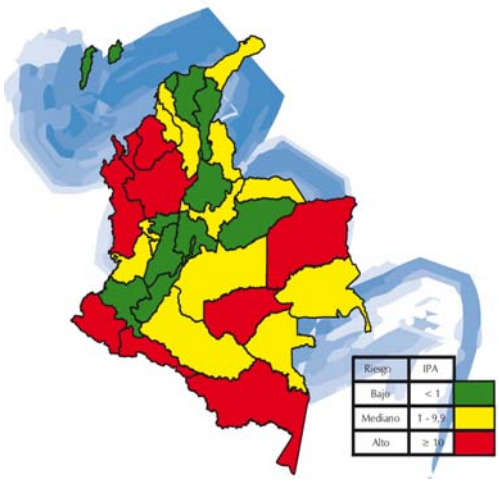
La malaria en Colombia ha sido definida como de intensidad inestable a moderada y es transmitida esencialmente por *Plasmodium falciparum* y por *Plasmodium vivax*. Aproximadamente el 60% de la población colombiana vive en zonas de riesgo de transmisión de malaria dado que presenta vastas extensiones con las condiciones climáticas y geográficas apropiadas para la transmisión de esta enfermedad. Los casos reportados al Ministerio de la Protección Social aumentaron en un 47% durante la década de 1990 a 1999 con respecto a la década de 1980 a 1989 y la tendencia entre el año 2000 y 2007 continúa en ascenso, reportándose un promedio anual de 142.460 casos confirmados microscópicamente en habitantes en zonas de riesgo.

Para el año 2008, se reportaron un total de 62.421 casos de malaria en Colombia y en el 2009 un total de 79.909 casos, de los cuales 57.560 (72,0%) correspondieron a *P. vivax*, 21.638 (27,1%) casos a *P. falciparum* parasito que ocasiona las formas mortales de la enfermedad, 667 (0,8%) casos a malaria mixta y 44 (0,06%) a *P. malariae*. La relación de casos *P. vivax y P. falciparum* fue de 2,7 a 1.

El país se encuentra dividido en seis regiones eco-epidemiológicas definidas bajo parámetros de altitud, tipo de vegetación, temperatura, humedad relativa y nivel de pluviosidad así: *Región de la Amazonia* (Putumayo, Caquetá, Amazonas), *Región de la Orinoquia* (Arauca, Casanare, Meta, Guainía, Guaviare, Vaupés y Vichada), *Región Centro – Oriente* (Boyacá, Caldas, Cundinamarca, Huila, Norte de Santander, Santander, Quindío, Risaralda y Tolima), *Región de Urabá - Bajo Cauca - Alto Sinú* (Antioquia, Córdoba), *Región del Atlántico* (Atlántico, Barranquilla, Bolívar, Cartagena, Cesar, La Guajira, Magdalena, San Andrés, Santa Marta y Sucre) y la *Región del Pacífico* (Cauca, Choco, Nariño y Valle). Teniendo en cuenta estas regiones, se puede relacionar el comportamiento de la malaria y su incidencia con patrones culturales, sociales, demográficos, económicos y ambientales que influyen en su transmisión y riesgo. [5] (Figura 1).

La mayoría de las infecciones son causadas por *P. vivax* excepción hecha en la Región Pacífica donde el agente causante de la mayoría de las infecciones es *P. falciparum.* Los Departamentos que registraron los mayores IPA (Índice Parasitario Anual) durante 2009 fueron: Guaviare (IPA: 46.1 IFA: (índice por P. *falciparum* anual) 11.8), Antioquia (IPA: 33.6 - IFA: 6.3), Amazonas (IPA: 15,1 – IFA: 1.2), Vichada (IPA: 24.7 –IFA: 4.2), Choco (IPA: 18.3 - IFA: 6.5), Córdoba (IPA 15.2 - IFA de 3.4) y Nariño (IPA: 11.3 – IFA: 9.1).

Figura 1. Índice Parasitario Anual (IPA) 2007.



Los vectores considerados más importantes en la transmisión malárica en Colombia son *A.albimanus*, *A.darlingi* y *A.nuneztovari.* Las especies *A.pseudopunctipennis*, *A.punctimacula*, *A.neivai* y *A.lepidotus* son consideradas vectores secundarios. Sin embargo es de anotar que muchas preguntas acerca de cuales son realmente los vectores de malaria en diferentes regiones del país permanecen abiertas debido a la presencia de complejos de especies y del hallazgo de infección en especimenes de especies que antes no se consideraban vectores. De manera general, en la Región Pacífica se consideran como los principales vectores a *A.albimanus*, *A.nuneztovari* y *A.neivai*, mientras que en la Orinoquía/Amazonía se consideran como los principales vectores a *A.darlingi*, *A.nuneztovari*, y probablemente *A.rangeli* y *A.oswaldoi B*. [15-18]

3.1.1. Situación de la Malaria en el Chocó. El departamento de Chocó es una de las áreas con mayor riesgo para malaria en Colombia, donde predomina la infección por el *P. falciparum* aumentando de esta forma la posibilidad de complicaciones y de mortalidad. En el 2007, Chocó reportó 9.179 casos que correspondieron al 43,7% del total de casos de la región pacífica, con un Índice Parasitario Anual de 20,4, un IVA de 8,5 y un IFA de 11,7, ubicándose como el segundo IPA más alto de la región, el sexto IPA y el tercer IFA más alto del país. [6,19]

La transmisión de malaria se presenta en todos los municipios del departamento y el riesgo varía de mediano (>1 caso/1.000 habitantes) a alto (>10 casos/1.000 habitantes). Así mismo, existe transmisión local de malaria en ocho centros urbanos del departamento, incluyendo a la capital Quibdó.

Estudios previos sugieren que *Anopheles nuñeztovari* y *Anopheles darlingi* son los vectores involucrados en la transmisión de malaria en el área urbana de Quibdó. [19]

En el Chocó, existen diversos factores que podrían contribuir con la presencia de focos de malaria en zonas periurbanas, tales como la urbanización poco planeada, la deficiencia en la infraestructura de vivienda, la carencia de servicios públicos, el bajo nivel socioeconómico de la población que habita en los límites de la ciudad y la

cercanía de las casas a campos irrigados y en general a cuerpos de agua y territorios ricos en vegetación en donde posiblemente la disponibilidad de criaderos es mayor. El comportamiento periurbano de la malaria en el área urbana de Quibdó es similar al que se presenta en otras ciudades de Colombia. [19]

El toldillo impregnado como medida de protección personal se utiliza ampliamente entre la población urbana del Chocó y parece ser una estrategia de control efectiva.

3.2 HISTORIA DE USO DE ANTIMALÁRICOS Y RESISTENCIA DE *P. FALCIPARUM* EN COLOMBIA

La principal estrategia de control de la malaria es el tratamiento de todos los casos confirmados microscópicamente. En los años cincuenta durante la campaña de erradicación global de la malaria, la cloroquina al igual que la pirimetamina (*Daraprim*) que es un inhibidor altamente selectivo de la dihidrofolato-reductasa quee impide la síntesis de tetrahidrofolato, fueron introducidas como agentes profilácticos contra la malaria en dosis semanales o mensuales en Venezuela o por medio de la incorporación de estas en la sal en Brazil pero el esquema fue rápidamente descartado, dada que las dosis masivas no curaban radicalmente las infecciones por *P. vivax* y a comienzos de los 60's se empezaron a reportar casos de resistencia de *Plasmodium falciparum* a la Cloroquina que comenzaron en áreas donde la profilaxis con este antimalárico había comenzado. [20, 21]

A finales de esta década la resistencia fue reportada incluso en áreas donde no se había utilizado este esquema, esto sumado al uso indiscriminado de antimaláricos generando una presión selectiva sobre los parásitos y aumentando así los niveles de resistencia.

En Sur América esta resistencia fue inicialmente documentada en Venezuela, luego en Colombia y Brasil. A mediados de 1980 la resistencia estaba ampliamente diseminada en el Amazonas. [20]

Posteriormente, en 1981 la combinación de antifolatos Sulfadoxina/Pirimetamina (Fansidar) fue introducida oficialmente en Colombia como medicamento para el tratamiento de la malaria. Para ese entonces, el medicamento de segunda elección era la cloroquina, para la cual se habían detectado parásitos resistentes en 1960 en Venezuela y en el Valle del Magdalena. [22]

Sin embargo, poco después de la introducción de la Sulfadoxina/Pirimetamina en Colombia, fueron detectados los primeros casos de falla terapéutica. Así, para 1985 se describieron varios casos de resistencia al medicamento procedentes de las hoyas del Orinoco y Amazonas así como de la Región Caribe y el Valle del río Cauca reportando tasas de falla terepeutica hasta del 100%. Para la década de los 90 la resistencia a la cloroquina y en menor proporción a la Sulfadoxina/Pirimetamina estaba ampliamente difundida en el país. [23 -25]

Teniendo en cuenta que se puede prevenir o retardar la aparición de resistencia, mediante la combinación de antimaláricos con diferentes mecanismo de acción con el fin de garantizar altas tasas de curación a través de la adherencia a regímenes con dosis correctas de medicamentos; a partir de Octubre del año 2006 el Ministerio de Protección Social (MPS), propuso como política en reemplazo de la Cloroquina y de las combinaciones de Cloroquina + Sulfadoxina Pirimetamina y Amodiaquina + Sulfadoxina Pirimetamina la administración de Artemeter-Lumefantrina para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en la Región Pacífica y Artesunato-Mefloquina en Antioquia y Córdoba. [7]

Sin embargo estos medicamentos no pueden ser utilizados en mujeres en primer trimestre de gestación, donde el tratamiento de elección es Quinina + Clindamicina y en los niños menores de 5Kg de peso quienes no tienen una posología definida, debido a la presentación adquirida por el MPS que no permite dosificar adecuadamente el medicamento en dicha población. Una alternativa para el tratamiento de los grupos anteriormente mencionados es la combinación de

Artesunato+ Amodiaquina (COARSUCAM®), que tiene una presentación pediátrica y puede ser utilizada en pacientes desde los 2 meses de edad. [7]

3.3 COMBINACIONES TERAPÉUTICAS CON DERIVADOS DE LA ARTEMISININA

La Estrategia Global de la malaria promovida por la OMS desde 1992 contempla el diagnostico oportuno y el tratamiento adecuado como el primero de los cuatro componentes del abordaje de control que fue propuesto en lugar de las políticas de erradicación. [1]

La morbilidad de la malaria por *P. falciparum* puede ser sustancialmente reducida en condiciones donde se usen esquemas terapéuticos altamente eficaces en condiciones de adecuada cobertura de servicios de diagnostico y tratamiento. Esto es particularmente valido en este tipo de malaria ya que a diferencia de la malaria por *P. vivax*, en infecciones por *P. falciparum* los gametocitos, las formas del parasito responsables por la transmisión, no están presentes en la sangre al inicio de los síntomas, de forma que si el acceso al diagnostico es oportuno, las personas serían tratadas antes de facilitar la transmisión de la enfermedad. [26]

El mantenimiento del problema de malaria por *P. falciparum* en Colombia hace pensar en que deficiencias en el acceso a servicios de salud y en la efectividad del tratamiento sean factores limitantes para disminuir sustancialmente la transmisión. [7]

Las combinaciones terapéuticas para el tratamiento de la malaria se definen como el uso simultáneo de dos o más medicamentos esquizonticidas con mecanismos de acción independientes en el parásito. El concepto se basa en el potencial de dos o más fármacos esquizonticidas independientes administrados simultáneamente para mejorar la eficacia terapéutica y también retrasar el desarrollo de la resistencia a los componentes individuales de la combinación. [26]

La OMS viene recomendando el uso de CTDA debido a la alta eficacia de esas combinaciones, dado que tienen mecanismos de acción diferentes, lo que disminuye la posibilidad de desarrollo de resistencia por parte de los parásitos y el importante efecto que tienen los derivados de la artemisinina en la reducción de los gametócitos que llevan a la reducción de la transmisión, y la desaparición de los parásitos que producen una mejoría sintomática más rápida con el uso de CTDA que con las Aminoquinolinas.

Los países endémicos de malaria de la región amazónica (donde se concentra más del 90% de la malaria de América) han adoptado en los últimos años el uso de combinaciones terapéuticas con derivados de Artemisinina (CTDA) como primera línea para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada. [27]
La artemisinina y sus derivados (artesunato, artemeter, artemotil, dihidroartemisinina) producen una rápida disminución de la parasitemia y una rápida resolución de síntomas. Reducen el número de parásitos en un factor de aproximadamente 10000 en cada ciclo asexual, que es más que otros antimaláricos (que reducen el número de parásitos 100 a 1000 veces por ciclo). [28]

La artemisinina y sus derivados se eliminan rápidamente, por lo tanto deben ser combinados con antimaláricos de eliminación lenta, con el fin de disminuir el tiempo de tratamiento (3 días), garantizando una buena adherencia y una mayor eficacia. [28]

Estudios previos han demostrado que los tratamientos combinados muestran mejores resultados clínicos y paraclínicos que las monoterapias. [26]

3.3.1 Mecanismo de acción. Artemisinina es un sesquiterpeno lactona endoperóxido derivada de la planta *Artemisia annua*. Los chinos le atribuyeron valor medicinal a esta planta hace más de 2000 años. Ya en el año 340 dC, se prescribía dicha planta para manejo de la fiebre, y en el siglo XVI se recomendó para aliviar los síntomas de la malaria. [4]

En 1972, científicos chinos habían extraído y cristalizado la artemisinina. Tres análogos semisintéticos derivados de la artemisinina con distintas potencias y biodisponibilidad han sustituido en gran medida el uso de la artemisinina, con diferente solubilidad y mejor eficacia de estos como antimaláricos.
La artemisinina y sus análogos (artesunato, artemeter) son absorbidos rápidamente el tracto gastrointestinal y convertidos en el metabolito activo la dihidroartemisinina(DHA).

Estos compuestos actúan rápidamente contra la fase asexual eritrocítica del *P. falciparum.* Su potencia *in vivo* es de diez a cien veces mayor que la de otros antimaláricos. No se ha observado resistencia cruzada con otros fármacos y, de hecho, la sensibilidad a las artemisininas puede ser, paradójicamente, por el aumento en los parásitos resistentes a la cloroquina. [13]

Cuando se usan solas, las artemisininas se asocian con una disminución del crecimiento parásito; el motivo de esto no está claro, pero puede estar relacionado con su rápido metabolismo o tal vez a un efecto post antibiótico sobre el parásito. Tienen actividad gametocida pero no afecta a fases primarias o hepáticas latentes del parásito. [4]

El modelo actual de la acción de la artemisinina consta de dos pasos. En primer lugar, el hierro de la hemoglobina (Hem) cataliza en el parásito la escisión del puente endoperóxido. Esto es seguido por la reorganización de carbonos que produce alquilación y daños en las macromoléculas del parásito, incluida la Ca2 +-ATPasa del retículo endoplasmático del *Plasmodium*. [29.30]

La artemisinina y sus derivados presentan actividad antiparasitaria *in vitro* contra otros protozoos, incluyendo las principales *Leishmania* y *Toxoplasma gondii,* y se han utilizado solo o en combinación en pacientes con esquistosomiasis. [29].

3.3.2 Farmacocinética. Las artemisininas semisintéticas tienen varias vías de formulación, incluyendo la vía oral (dihidroartemisinina, artesunato y artemeter),

intramuscular (Artesunato y artemeter), intravenosa (Artesunato), y rectal (Artesunato). [28]

La absorción oral normalmente es del 30% o menos. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen en cuestión de minutos con la administración de Artesunato y en 2 a 6 horas después de la administración de artemeter.
Estos medicamentos se fijan en más de un 95% a proteínas plasmáticas (Derivado artemisinina: 95,4%, Lumefantrina: 99,9%). [31, 32]

Tanto el artemeter como el Artesunato se convierten en gran medida a dihidroartemisinina, que proporciona gran parte de su actividad antimalárica y tiene una vida media plasmática de sólo 1 a 2 horas, su principal metabolito urinario es un glucurónido. [33]
Con dosis repetidas, la artemisinina y artesunato inducen su propio metabolismo mediado por el citocromo P450, lo que puede potenciar la eliminación hasta cinco veces más.

La Lumefantrina es metabolizada vía CYP3A4 *in vitro* a N-debutilumefantrina. Aunque ni la lumefantrina o sus metabolitos inhiben a CYP3A4, la lumefantrina si tiene un efecto inhibidor sobre CYP2D6. Por lo que la combinación de artemeter + lumefantrine no puede ser administrado de manera concomitante con medicamentos metabolizados por el CYP2D6. [32]

La Amodiaquina oral se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan 2 horas después de su administración en pacientes con malaria. Se metaboliza en el hígado a desetilamodiaquina (DSAQ), esta se concentra en los eritrocitos, y este es la que tiene la actividad antimalárica. [34]

3.4 COMBINACIONES TERAPÉUTICAS CON DERIVADOS DE LA ARTEMISININA MÁS UTILIZADAS

La acción de las CTDA produce un efecto de endoperoxidasa rápido y una reducción sustancial de la carga parasitaria, reduce la aparición de resistencia y puede disminuir la transmisión de la enfermedad por la reducción de los gametocitos circulantes. [3]

Las combinaciones disponibles actualmente en el país son.

3.4.1 *Artemeter Lumefantrina:* Este medicamento se encuentra disponible en tabletas coformuladas que contienen 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina. El tratamiento total recomendado es un régimen de 6 dosis de artemeter - lumefantrina 2 veces al día por 3 días.

La ventaja de esta combinación es que la lumefantrina no está disponible en monoterapia.

Evidencia reciente indica que la respuesta terapéutica y el perfil de seguridad en niños menores de 10 Kg es similar al de mayores de este peso, y ahora se recomienda también en pacientes >5 Kg. [3]

La absorción de la lumefantrina mejora con la co- administración de bebidas con alto contenido graso. Bajos niveles sanguíneos del medicamento pueden llevar a falla terapéutica, y podrían ser secundarios a la baja ingesta de grasas, por lo que es importante informar a los pacientes la necesidad de ingerir este medicamento con leche o con medicamentos con alto contenido de grasas particularmente en el segundo y tercer día de tratamiento. [33]

3.4.2 ***Artesunato amodiaquina****:* Este medicamento se encuentra disponible en presentación pediátrica (25 mg de amodiaquina y 67,5 mg de artesunato) y presentación de adultos (100 mg de amodiaquina y 270 artesunato). El tratamiento total recomendado de una dosis diaria por tres días.

Esta combinación debe ser administrada a su vez con bebidas con alto contenido graso, para no alterar la vida media del medicamento. Estudios clínicos han demostrado que la combinación de Artesunato + Amodiquina mejora las tasas de curación y reduce la gametocitemia más eficientemente que la monoterapia con Amodiaquina.

Esta combinación tiene presentaciones para la población pediátrica, lo cual sería una ventaja frente a otras combinaciones fijas. [35]

3.4.3 Eficacia de la terapia combinada con derivados Artemisinina. Teniendo en cuenta que la eficacia de un tratamiento depende de diversos factores tanto intrínsecos como extrínsecos entre ellos: la disponibilidad del tratamiento, la adherencia, la especificidad del medicamento, la carga parasitaria, la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad del medicamento y la resistencia a los antimaláricos en cada área, la terapia combinada con derivados de la artemisinina ha mostrado que es una medida costoefectiva dado que interviene muchos de los factores previamente mencionados. [36]

Los tratamientos antimaláricos en los países endémicos son suministrados por los programas nacionales de control de vectores, lo cual facilita la disponibilidad del producto en las áreas donde hay transmisión de malaria en cada país, por supuesto el país debe garantizar que los medicamentos comprados cumplan con los estándares de calidad, osea que tengan las concentraciones adecuadas de producto activo que garanticen un tratamiento eficaz; teniendo en cuenta que la mayoría de las personas infectadas por el *Plasmodium* viven en áreas rurales y que en ocasiones no tienen una supervisión médica mientras toman el tratamiento se puede presentar falta de adherencia a este, entonces es importante que los medicamentos a administrar para el tratamiento de la malaria tengan una amplia cobertura nacional y que sean fáciles de administrar con el fin de garantizar que el paciente complete el tratamiento de forma adecuada. [36].

Se han realizado múltiples estudios clínicos evaluando la eficacia de combinaciones terapéuticas con derivados de la artemisinina, observándose en algunos países una disminución en la eficacia in vivo e in vitro en algunas regiones del mundo.

En el oeste de Camboya, se ha descrito una disminución de la susceptibilidad del *P. falciparum* al Artesunato, la resistencia está caracterizada por una eliminación lenta del parásito in vivo sin disminución correspondiente de la susceptibilidad in vitro. Se confirmaron Fallas Terapéuticas Tardías en el 30% de los pacientes que recibieron monoterapia con Artesunato y en el 5% que recibieron terapia combinada de Artesunato- Mefloquina. La respuesta terapéutica fue explicada por pruebas de sensibilidad in vitro, donde se encontraron mutaciones o amplificaciones de genes que codifican para la proteína de multidrogoresistencia (*PfMDR1*) o mutaciones en el gen que codifica para la ATPasa 6 de calcio del retículo sarcoplásmico (*PfSERCA*). [9]

En dos localidades de la India, se evaluó la eficacia de la combinación Artemeter–Lumefantrina, y aún se evidencian altas tasas de curación, en Assam del 100% y en Orissa del 98.6%. [37]

En África donde se utiliza como primera línea de tratamiento la terapia combinada con derivados de artemisinina (Amodiaquina+Artesunato) en 18 paises, sonde se observó una rápida disminución de la fiebre y la parasitemia, al día 28 la eficacia ajustada por PCR fue superior al 90% en 11 de los 16 países estudiados. En los estudios comparativos la eficacia cruda fue de 75.9%(95% CI 74.6– 77.1) y la eficacia ajustada por PCR fue de 93.9% (95% CI 93.2–94.5). [10]

En estudios realizados en Tanzania y Burundi donde se evaluó la eficacia de artemeter-lumefantrine Vs Artesunato – Amodiaquina y al día 28 hubo menor número de fallas con artemeter-lumefantrine en Tanzania (AL= 29%, AQ+AS=51%; RR 0,56, 95% CI 0,48 – 0,66). En el día 14 hubo pocas fallas parasitológicas tanto en

Tanzania (AL= 1,3%, AQ+AS 13%) como en Burundi (AL=0,7%, AQ+AS= 4,6%; RR 0,15, 95% IC 0,02-1,21). [38,39]

La carga de gametocitos para el día 14 fue significativamente baja en ambos estudios. En Burundi se reportaron gametocitos al día 7; encontrándose menor cantidad en el grupo artemeter-lumefantrine (AL= 7%, AQ+AS= 11%; RR 0,68, 95% IC 0,33-1,41). [39]

En América, desde el año 2003, la Red amazónica de Vigilancia de la resistencia a antimaláricos (RAVREDA), ha reportado fallas terapéuticas a combinaciones terapéuticas con derivados de artemisinina (Artemeter+ Lumefantrina) en Guyana (1.7%), Suriname (1.9% – 4.5%) y Venezuela (11.1%). El resto de países no ha reportado la presencia de fallas terapéuticas.

En 2005, Jambou, et al. reportaron una disminución significativa de la sensibilidad in vitro al artemeter del *P. falciparum* en aislamientos de la Guyana Francesa, en la frontera con Brasil. [11]

En Colombia, la combinacion utilizada en la actualidad desde 2006 en la costa pacífica es la de Artemeter + lumefantrina (COARTEM ®), de la cual no se ha realizado evaluación de la eficacia en nuestro país, por lo cual es importante evaluar la eficacia frente otra combinación terapéutica con derivados de artemisinina como lo es la de Amodiquina + Artesunato (COARSUCAM ®) teniendo en cuenta la diferencia en los costos del tratamiento, el número de dosis que puede afectar la adherencia al tratamiento.

Teniendo en cuanta que se ha registrado resistencia a la Cloroquina en varias entidades territoriales entre ellas Valle, Antioquia, Chocó y Nariño (RAVREDA) con un porcentaje de fallas terpéuticas entre el 44 y el 97%; fallas con la sulfadoxina pirimetamina entre el 2,2% [40] al 33% en el pacífico Colombiano y hasta del 87% en

el Amazonas [25] y con la combinación de amodiaquina con sulfadoxina-pirimetamina fallas terapéuticas del 50% puntualmente en Buenaventura (Valle).

En 2007, Osorio y cols. realizaron un estudio en el departamento del Chocó, donde evaluaron la eficacia de la Amodiaquina + artesunato y la Amodiaquina + placebo. La respuesta terapéutica a ambos tratamientos fue alta: AQ+placebo (97.2%) y AQ + AS (100%) después de la genotipificación por PCR. Ambos regímenes de tratamiento fueron efectivos en esta área del país. [41]

En un estudio realizado por Blair y cols, 2008, donde se obtuvieron aislamientos clínicos de *P. falciparum* en varias regiones de Colombia (Urabá, Bajo Cauca y de la Costa Pacífica) el 96% de los aislamientos fueron sensibles a artesunato, observándose una disminución de la sensibilidad a las artemisininas. [12]

3.4.4 Eventos adversos de las CTDA. Los efectos adversos observados con más frecuencia durante el tratamiento de los pacientes con malaria con las CTDA, son alteraciones del sistema nervioso central (cefaleas, vértigo) y del tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal); otros efectos adversos frecuentes son exantemas, prurito, así como artralgias y mialgias. [5]

Además existen los efectos adversos de algunos de los componentes de la combinación se han reportado alteraciones hepáticas y hematológicas secundarias al uso de amodiquina como profilaxis durante semanas o meses con dosis totales altas, pero a dosis terapéuticas antimaláricas son de intensidad leve o moderada en especial náuseas, vómito y prurito.

Teniendo en cuenta lo mencionado previamente es necesario realizar un estudio de eficacia y tolerabilidad de los tratamientos con combinaciones terapéuticas con derivados de la artemisinina Artemeter + Lumefantrina (COARTEM®), además de evaluar otras alternativas terapéuticas que pueden ser más costoefectivas para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* como la combinación de

Artesunato + Amodiaquina (COARSUCAM®) dado que el tratamiento requiere de una menor posología con lo que se puede mejorar la adherencia de los pacientes, asegurando una mejor respuesta terapéutica.

DISEÑO METODOLOGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo, abierto, con seguimiento en los días 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21 y 28, en pacientes adultos con malaria no complicada por *P. falciparum* en el cual se evaluó la eficacia y tolerabilidad de dos diferentes combinaciones fijas de antimaláricos: Artesunato/Amodiaquina (COARSUCAM ®) y Artemeter/Lumefantrina (COARTEM®). Este estudio no es estrictamente un estudio comparativo, doble ciego, aleatorizado, sino una versión simplificada con seguimiento mensual por una Junta de Monitoreo de los Datos de Seguridad (Data Safety Monitoring Board) del estatus de las fallas terapéuticas para asegurarse que el avance del estudio resulte ético.

4.2. ÁREA DE ESTUDIO

El Departamento del Chocó, situado en el occidente del país, en la región de la llanura del Pacifico, tiene una extensión aproximada de 47.000 Km^2, equivalente al 4% del total de la extensión del país. Está conformado por 31 Municipios, para un total de 454.030 habitantes, según el censo de 2005. De ésta población, el 90% es de raza negra, el 6% es mulata o blanca y el 4% restante es indígena.
El departamento del Chocó, es uno de los departamentos con menor densidad de población de Colombia. Presenta unos 7,86 habitantes por Km^2; muy por debajo del promedio nacional que es de 31,43 habitantes por Km^2 y de la región del occidente colombiano, cuyo promedio es de 62,41 habitantes por Km^2.

La mayor parte de la población tiene su asentamiento en las zonas ribereñas fluviales y marítimas, esto constituye un aspecto importante a tener en cuenta en las comunicaciones, la cultura y el desarrollo socioeconómico de la región.

La temperatura oscila entre 26º y 30ºC. Estas condiciones de ubicación y clima, son la base del hábitat de la más variada y rica gama de recursos de flora y fauna,

construyendo una importante reserva patrimonial, que alberga dentro de los límites territoriales, el Parque Nacional Ensenada de Utría, Parque Nacional Natural de Tatamá, mientras que en la frontera con Panamá se ubica el Parque Nacional de los Katíos.

El 45% de la población del Departamento del Chocó es menor de 15 años, situación que genera restricciones en el empleo y una gran demanda en el sector educativo, lo que implica un gran esfuerzo fiscal para los incipientes ingresos del ente territorial.

5.2.1. Quibdo. Ubicado a 43 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m) y con una temperatura promedio de 28ºC, es la capital del Departamento del Chocó. El 25% de la población del Chocó está concentrada en Quibdó (112.886 habitantes).

La temperatura de sus valles y tierras bajas costaneras es superior a los 27ºC, por lo general acompañada de alta humedad relativa (90%). La vegetación, como consecuencia de su ubicación y clima, es muy variada y rica.

5.2.2. Tadó. Municipio del departamento de Chocó con una extensión es de 878 Km^2, se encuentra ubicado a 90 m.s.n.m y cuenta con una temperatura promedio de 28°C. Se sitúa a 66 kilómetros de Quibdo y su población es de 18.041 habitantes (aproximadamente el 4% del total del departamento del Chocó).

5.3. DURACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio tuvo una duración de 24 meses. Durante 20 meses se realizó el reclutamiento y seguimiento de los pacientes, mientras que los 2 meses restantes fueron de preparación del trabajo de campo y la producción del informe final.

5.4. EQUIPO CLÍNICO

Se requirió de un equipo de 5 personas para ejecutar el estudio: dos médicos que apoyaron la obtención de las historias clínicas y realizar los exámenes físicos; dos enfermeras que administraron los medicamentos del estudio y proporcionaron

instrucciones a los pacientes; y un técnico de laboratorio que tomó y leyó las gotas gruesas.

5.5. CRITERIOS PARA EL INGRESO DE PACIENTES

5.5.1. Criterios de Inclusión:

1. Edad > 18 años.
2. Fiebre documentada (temperatura axilar > 37.5º C) y/o antecedentes de fiebre durante las 48 horas anteriores en ausencia de otra causa obvia de fiebre (tal como neumonía, otitis media).
3. Una infección no mixta con P. falciparum de entre 250 y 100.000 parásitos asexuados/µl a determinarse mediante examen microscópico de una gota gruesa o de gota gruesa y extendido de sangre∗.
4. Debe obtenerse consentimiento informado del paciente.
5. Voluntad del paciente de regresar al establecimiento de salud para controles regulares durante el periodo de seguimiento de 28 días∗∗

5.5.2 Criterios de exclusión:

1. Señales de peligro: No poder beber; vómitos (más de dos veces en las 24 horas anteriores); antecedentes recientes de convulsiones (una o más en las 24 horas anteriores); alteración del nivel de conciencia; no poder sentarse o estar de pie.

2. Señales de malaria grave (criterios de la Organización Mundial de la Salud)

a. Malaria cerebral (coma irreversible)
b. Anemia severa (hematocrito < 15%, o signos clínicos)
c. Insuficiencia renal (creatinina sérica > 3 mg/dL o signos clínicos)

∗ De acuerdo a la experiencia de varios estudios realizados en las Américas, muchos pacientes se dejan de enrolar si se usa como valor mínimo una densidad parasitaria de 1000 parásitos asexuados/µl. Por este motivo, varios investigadores han usado densidades parasitarias de 500 ó 250 parásitos asexuados/µl como limites mínimos.

∗∗La experiencia ha mostrado que es mejor restringir el enrolamiento de pacientes a los que viven dentro de 30 – 45 minutos del establecimiento de salud.

d. Edema pulmonar
e. Hipoglicemia (glucosa en la sangre <40mg/dL o signos clínicos)
f. Shock (PA sistólica < 70 mm Hg en adultos)
g. Sangrado espontáneo/Coagulación intravascular diseminada (CID)
h. Convulsiones generalizadas a repetición
i. Acidemia/acidosis (signos clínicos)
j. Hemoglobinuria macroscópica
k. Ictericia

3. Otras enfermedades crónicas o severas (por ejemplo, enfermedades cardiacas, renales, hepáticas, VIH/SIDA, desnutrición severa);

4. Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos a prueba o usados como tratamiento alternativo: mefloquina, artesunato, quinina o tetraciclina/clindamicina;

5. Sospecha de embarazo o embarazo (basado en una prueba de embarazo por orina).

5.6. GRUPOS DE ESTUDIO

Se consideraron dos brazos para el estudio

Grupo A: Que recibieron artesunato+amodiaquina (COARSUCAM®)
Grupo B: Que recibieron artemeter+lumefantrina (COARTEM®)

Se usó una tabla de números aleatorizados para determinar cuál de los dos tratamientos se le iba a administrar al paciente.

La determinación de cual tratamiento fué asignado a cada paciente se llevó a cabo mediante un esquema de muestreo del tipo coordinado negativo (7) que consiste en

generar un listado de números aleatorios de una distribución normal [0,1] y ordenar los pacientes respecto a este nuevo listado. Estos pacientes ordenados se escogieron sistemáticamente (en este caso aplicando una fracción de muestreo de ½, es decir 1 de cada 2 para cada tratamiento, por tratarse de dos brazos) con un número de arranque aleatoriamente generado mediante una distribución Bernoulli. Este proceso garantizó una asignación balanceada de los brazos del estudio.

5.7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fué calculada basándose en la proporción esperada de fracasos para cada uno de los tratamientos en esta población. Bajo la presunción de que la eficacia de los dos tratamientos es muy similar y considerando una proporción de fracasos al tratamiento de 5% (rango 1-11%) en una población de tamaño infinito, un nivel de significancia del 5%, con un error máximo tolerable de +4%, se incluyeron en el estudio un total de 105 pacientes en cada grupo.

5.8. PROCEDIMIENTOS ANTES DEL INGRESO

Como parte de la práctica de rutina en los establecimientos del Ministerio de Protección Social de Colombia, a todos los pacientes febriles se les toma una gota gruesa de malaria, antes que se le administre cualquier tratamiento antimalárico. A los pacientes con gotas gruesas positivas para *P. falciparum,* el trabajador del establecimiento de salud les explicó que se estaba llevando a cabo un estudio de tratamiento para la malaria en el centro de salud y, si el paciente deseaba participar en dicho estudio, era direccionado a hablar con un miembro del equipo de investigación. De otro modo, recibiría el tratamiento regular para malaria por *P. falciparum*. Si el paciente estaba de acuerdo en hablar con el equipo de la investigación, este le explicaba el estudio en detalle. Si estaba de acuerdo en participar, se le solicitaba que firmara los formularios de consentimiento informado.

5.8.1. Consentimiento informado. Se explicó en detalle a los posibles voluntarios los objetivos y procedimientos del estudio, así como sus derechos como voluntarios.

La mayoría de edad en Colombia es lograda a los 18 años. Se les pidió a los voluntarios que tienen 18 años de edad o más y estaban de acuerdo en participar que firmaran el Formato de Consentimiento. Los Formatos de Consentimiento fueron firmados por un testigo que era una persona no asociada con el equipo del estudio. En el caso de las personas analfabetas, se les pidió su Consentimiento verbal y dos personas no asociadas con el equipo del estudio, firmaron el Formato de Consentimiento como testigos. Todos los sujetos recibieron copias de los Formatos de Consentimiento.

5.8.2. Prueba de Embarazo. Todas las mujeres de edad reproductiva que fueron consideradas para el estudio se sometieron a una prueba de embarazo en orina.

5.9. Procedimientos de ingreso

Cuando un paciente cumplía con los criterios de ingreso, se obtenía el consentimiento de éste para participar de la prueba y se siguieron los siguientes pasos:

1. Se completó una Ficha Clínica para cada paciente, que detalle la información demográfica y clínica.

2. Se midió el peso corporal y la temperatura axilar del paciente, usando un termómetro electrónico. Los resultados se registraron en ambas secciones de la Ficha Clínica del Paciente. Si se obtenía una temperatura menor a 36 º C, se repetía la medición de la temperatura.

3. Se repetía un examen de gota gruesa al sujeto para verificar la presencia del *P. falciparum* y para hacer un calculo de la densidad parasitaria.

4. *Sangre para PCR pfmsp2*: Se recolectaban 2 – 3 gotas de sangre en un papel filtro o 100-150 µl en un tubo capilar con EDTA para hacer posible la genotipificación de la cepa infectiva de malaria si hay recrudescencia de

parasitemia y para posibles estudios moleculares para identificar las mutaciones puntuales y específicas del parásito asociadas con la resistencia.

5. Hemoglobina/Hematocrito: En el mismo momento en que se tomaba la segunda gota gruesa se tomaba suficiente sangre para medir el nivel de hemoglobina o el hematocrito.

5.10. CRONOGRAMA DE PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

5.10.1. Gotas gruesas. Las gotas gruesas, teñidas con Giemsa fueron examinadas a una magnificación de 1000X para identificar las especies de parásito y determinar el nivel de parasitemia. La densidad parasitaria fue calculada contando el número de parásitos asexuados (usando un contador manual) contra 200 leucocitos en la gota gruesa, basándose en que existirían de 6,000 a 8,000 glóbulos blancos por µl de sangre. La densidad parasitaria por microlitro se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Densidad parasitaria /µl} = \frac{\text{número de parásitos contados x 8.000}}{\text{Número de leucocitos contados}}$$

Si se han contado >500 parásitos sin haber llegado a los 200 leucocitos, el conteo se detenía después de terminar la lectura del último campo y se calculaba la parasitemia según la fórmula anterior. Si el conteo de parásitos era menor a 10 parásitos por 200 leucocitos se continuaba el conteo hasta llegar a los 500 leucocitos. Se examinaron 300 campos antes de considerar que una gota gruesa es negativa.

Todas las gotas gruesas fueron examinadas por dos microscopistas independientes. La densidad parasitaria era el promedio de los dos conteos. Las gotas gruesas con resultados no concordantes (diferencia en especies o > 50% en densidad parasitaria) serán reexaminadas por un tercer microscopista independiente y la densidad parasitaria será calculada promediando los conteos de los dos microscopistas concordantes.

5.10.2. Sangre para PCR. Dos a tres gotas de sangre fueron recogidas en un papel filtro el día de recurrencia de parasitemia para poder hacer la genotipificación de la cepa del Plasmodium y determinar la presencia de mutaciones puntuales en el genoma del parásito.

Una vez tomados los papeles con la muestra fueron introducidos dentro de una bolsa de plástico con sello hermético, debidamente marcada con los datos del paciente y almacenada en un lugar seco y sin luz.
Los papeles con la muestra fueron remitidos al laboratorio de parasitología de la Universidad Nacional de Colombia cada quince días. En este laboratorio se realizó la genotipificación de los biomarcadores del parásito mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el fin de identificar si se trataba de una reinfección o una recurrencia.

5.11. TERAPIA ANTIMALÁRICA .

Todas las dosis de los medicamentos se administraron bajo la supervisión del personal de la investigación. Los días que duró el tratamiento, los pacientes fueron hospitalizados para asegurar la toma de los medicamentos en evaluación. Los pacientes fueron observados durante 30 minutos después del tratamiento para ver si se presentaban reacciones adversas o vómitos. Cualquier paciente que vomitara durante este tratamiento sería nuevamente tratado con la misma dosis del medicamento y se le observaría por unos 30 minutos adicionales. Si el paciente vomitaba nuevamente sería excluido del estudio y recibiría terapia la parenteral definida en las guías del MPS.

Los comprimidos de la combinación de AQ + AS (COARSUCAM®) fueron obtenidos de sanofi-aventis; los comprimidos que contenían artemeter + lumefantrina (COARTEM®) fueron obtenidos de la Secretaría Departamental de Salud del Chocó.

AQ+AS (COARSUCAM®) fué administrado por vía oral a la dosis de 2 tabletas (200 mg de AQ y 540 mg de AS) iniciales, seguidas de 2 dosis adicionales de 2 tabletas cada una a las 24 y 48 horas (6 tabletas en 48 horas).

Artemeter+lumefantrina (COARTEM®) fue administrado por vía oral a la dosis de 4 tabletas (80 mg de artemeter y 480 mg de lumefantrina) iniciales, seguidas de 5 dosis adicionales de 4 tabletas cada una a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas (24 tabletas en 60 horas).

Ambas combinaciones fueron administradas con leche, dado que para garantizar una adecuada absorción principalmente de la lumefantrina se requiere sea administrada con alimentos ricos en grasa.
Se usó una tabla de números aleatorios para determinar cuál de los dos tratamientos se le iba a administrar al paciente.

5.12. Tratamiento concomitante. Empleando procedimientos clínicos aceptados, el equipo de la investigación administró tratamiento de apoyo a los pacientes, según fuera necesario. Se administró acetaminofén para temperaturas > 39.0oC.

5.13. Procedimientos de seguimiento. A los pacientes que recibieron cualquiera de las dos combinaciones se les pidió que regresaran los días 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28. Se animó a los a que regresaron a ver al equipo del estudio para posterior evaluación y tratamiento en cualquier momento durante el seguimiento en que el paciente se sintiera enfermo. Se le proporcionó una compensación que cubriera sus gastos de transporte de ida y vuelta al centro de salud. Todo medicamento se administró bajo observación por un miembro del equipo de estudio.

5.14. Evaluación del resultado. La evaluación de eficacia o falta de la misma de los medicamentos que se estudiaron se basó en una medición de los siguientes resultados clínicos y parasitológicos:

5.14.1. Fracaso Terapéutico Precoz (FTP). - Desarrollo de signos de peligro o malaria grave los Días 1, 2 ó 3 en presencia de parásitos asexuados
- Densidad parasitaria del Día 2 > densidad parasitaria del Día 0 sin tener en cuenta la presencia de fiebre.

- Densidad parasitaria del Día 3 > 25% de la densidad parasitaria del Día 0.
- Presencia de parásitos asexuados el Día 3 con temperatura axilar > 37.5C°.

5.14.2. Fracaso Terapéutico Tardío (FTT)

5.14.2.1. Fracaso Clínico Tardío (FCT)

- Desarrollo de signos de peligro o malaria grave el Día 4 o posteriormente con presencia de parasitemia, sin haber reunido previamente los criterios de FTP

- Aparición de parasitemia con una temperatura axilar ≥ de 37.5^{o}C (o historia de fiebre) entre los Días 4 y 28 inclusive, sin haber reunido anteriormente los criterios de FTP.

5.14.2.2. Fracaso Parasitológico Tardío (FPT)

Presencia de parasitemia con una temperatura axilar < de 37.5C° entre los Días 7 y 28 inclusive, sin haber reunido anteriormente los criterios de FTP o FCT.

5.14.3. Respuesta Clínica y Parasitológica Adecuada (RCPA)

Ausencia de parasitemia el Día 14, 21 y 28, sin haber reunido previamente los criterios de FTP, FCT o FPT.

Ya que la cura parasitológica es el objetivo de la terapia antimalárica en Colombia, todos los pacientes que presentaron parasitemia el Día 7 o posteriormente fueron tratados con los medicamentos de rescate y excluidos de los seguimientos posteriores, previa toma de muestra para PCR para confirmar o descartar

reinfección, debido a que los pacientes se encuentran en una zona endémica para malaria.

5.15. SEGURIDAD DE LOS PACIENTES

Para evaluar la tolerabilidad del medicamento, se registraron todos los efectos secundarios que reportaron los pacientes de manera espontánea, sin preguntar por ellos específicamente para evitar así inducir algún tipo de respuesta.

5.15.1. Instrucciones de Seguridad. La seguridad clínica se valoró mediante la recolección de los eventos adversos en cada visita desde el día cero (D0) hasta que el paciente terminó el estudio.

5.15.2. Monitoreo de los Eventos Adversos. Todos los eventos se manejaron y se reportaron en cumplimiento con todos los reglamentos aplicables, y se incluyeron en el reporte final del estudio clínico.

5.15.3. Definiciones de Evento Adverso (EA) y Evento Adverso Serio (EAS)

Un Evento Adverso es cualquier acontecimiento médico adverso en un paciente o paciente de investigación clínica a quien se administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento.

A priori, los criterios de valoración de eficacia como se especifican en el protocolo no fueron considerados como EA excepto si, debido al curso o severidad o por cualquier otra característica de tales eventos, el Investigador, de acuerdo con su mejor juicio clínico, considera estos eventos como excepcionales para esta condición médica.
Un Evento Adverso Serio es cualquier acontecimiento médico adverso que a cualquier dosis:

- Resulta en muerte

- Es una amenaza para la vida (se refiere a un evento en el cual el paciente estuvo en riesgo de muerte al momento del evento; no se refiere a un evento, que hipotéticamente pudiera haber causado la muerte si hubiera sido más severo).
- Requiere la hospitalización o prolongación de la hospitalización existente
- Resulta en discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento
- Es un evento médicamente importante:

Debe ejercerse el juicio médico y científico al decidir si un reporte expedito es apropiado en otras situaciones, tales como eventos médicos importantes que pudieran no representar una amenaza inmediata para la vida o resulten en muerte u hospitalización pero que pudieran poner en peligro al paciente o pudieran requerir intervención para prevenir uno de los otros resultados listados en la definición de arriba.
Nota: Ejemplos de tales eventos son el tratamiento intensivo en la sala de urgencias o en la casa debido a broncoespasmo alérgico, discrasias sanguíneas, convulsiones o aumento de ALT asintomático > 10 LSN (límite superior de lo normal) que no resulte en hospitalización, o desarrollo de farmacodependencia o abuso de drogas.

5.15.4. Obligación del Investigador Respecto a los Reportes de Seguridad

5.15.4.1. Eventos Adversos. Todos los eventos adversos sin importar la seriedad o relación con el producto en investigación, abarcando desde la primera visita planeada en el Protocolo del Estudio Clínico/firma del formato de consentimiento informado (i.e., que ocurre aún en ausencia de cualquier administración de los productos en investigación), hasta la última visita planeada en el protocolo, fueron registrados en la(s) página(s) correspondientes del Formato de Reporte de los Casos.

Los síntomas fueron agrupados como un solo síndrome o diagnóstico. El Investigador especifica la fecha de inicio, intensidad, acción tomada con respecto al Producto en Investigación, tratamiento correctivo/terapia administrada, resultado y su

opinión respecto a si existía una posibilidad razonable que el evento adverso hubiera sido causado por el Producto en Investigación.
Las anormalidades del laboratorio, signos vitales o ECG se registraron como Eventos Adversos solamente si eran médicamente relevantes: sintomáticos, requieran tratamiento correctivo, conducían a descontinuación y/o cumplían con un criterio de gravedad y/o definido como un Evento Adverso Serio e Inesperado (EASI).

5.15.4.2 Eventos Adversos Serios. En caso de un Evento Adverso Serio el equipo de campo debía inmediatamente:
- ENVIAR (dentro de un periodo de 1 día laborable, de preferencia por fax) las páginas correspondientes firmadas y fechadas del Formato de Reporte de los Casos al representante del equipo de monitoreo cuyo nombre, domicilio y número de fax se encuentran en el Protocolo del Estudio Clínico;

-AÑADIR la fotocopia de todos los exámenes llevados al cabo y las fechas en las que estos exámenes se realizaron. Debía tenerse cuidado para garantizar que la identidad del paciente quedara protegida y los identificadores del paciente en el Estudio Clínico son mencionados de manera adecuada en cualquier copia del documento fuente proporcionado al Patrocinador. Respecto a los resultados de laboratorio, se incluyeron los valores normales del laboratorio;

- Se proporcionó seguimiento de cualquier Evento Adverso Serio que fuera fatal o una amenaza para la vida en un periodo adicional de una semana calendario.
El investigador principal del estudio reportaba (dentro de un periodo de 1 día laborable, de preferencia por fax) al equipo de farmacovigilancia de la Compañía Farmacéutica titular del Registro Sanitario, aquellos Eventos Adversos Serios relacionados con su producto, según corresponda. Adicionalmente, él fué responsable del reporte de dichos Eventos Adversos Serios al Comité de Ética de la Institución y a las autoridades sanitarias del país, de acuerdo con la regulación nacional vigente.

5.15.4.3 Seguimiento

- El Investigador realizó todas las acciones necesarias para garantizar la seguridad de los pacientes, principalmente el seguimiento al resultado de cualesquiera Eventos Adversos (signos clínicos, valores de laboratorio u otros, etc.) hasta que se vuelva a la normalidad o se logre la consolidación de la condición del paciente;

- En el caso de cualquier Evento Adverso Serio, el paciente debía recibir seguimiento hasta la recuperación clínica completa y los resultados del laboratorio hubieran regresado a la norma, o hasta que la progresión se hubiera estabilizado. Esto implicaba que el seguimiento continuaba después que el paciente hubiera dejado el Estudio Clínico y que el Equipo de Monitoreo pudiera solicitar investigaciones adicionales;

- En caso que cualquier Evento Adverso Serio atrajera la atención del Investigador en cualquier momento después de interrumpir el Producto en Investigación y que lo considerara como causado por el producto en investigación con una posibilidad razonable, esto debía reportarse al Equipo de Monitoreo.

5.16. PÉRDIDA DEL SEGUIMIENTO

Se considera como pérdida, cuando a pesar de esfuerzos razonables del equipo de investigación, un paciente no puede ser encontrado para su seguimiento. Es la imposibilidad para encontrar un paciente en la comunidad, después de que el (ella) haya faltado a uno o más de los controles acordados. También son los pacientes que se ausentan del área de estudio y pierden una o más de las visitas de seguimiento. Se debe diferenciar la perdida del paciente del retiro voluntario del estudio.

5.17. RETIRO DEL ESTUDIO

El retiro del estudio era **voluntario**, cuando el paciente decidía no participar más en el estudio. El retiro **involuntario** ocurre cuando aparece una enfermedad

concomitante que puede interferir con la interpretación de los resultados del estudio. A continuación se presentan los criterios de retiro de pacientes.

5.18. VIOLACIÓN DEL PROTOCOLO

Violación del protocolo ocurre cuando un paciente es removido del estudio por alguna causa que no permite una adecuada interpretación de la respuesta al tratamiento. Por ejemplo cuando ocurre un error en la dosificación del medicamento, cuando se detecta una infección mixta durante el seguimiento o cuando se reporta el uso de otro antimalárico durante el seguimiento.

Los sujetos que presentaran cualquiera de los siguientes criterios debían ser retirados del estudio (incluye retiro voluntario, involuntario y violación del protocolo):

1. Retiro del consentimiento
2. Falla para completar el tratamiento
3. Vómito persistente durante el tratamiento
4. Efectos adversos severos (Nota: si el paciente tiene una erupción en la piel o cualquier reacción alérgica más severa, se le eliminará del estudio; no se eliminará a los pacientes con solamente picazón en la piel);
5. Ocurrencia durante el seguimiento de una enfermedad concomitante que interferiría con una clara clasificación de la respuesta
6. Necesidad o recepción de una transfusión sanguínea
7. Reinfección con *P. falciparum* durante el seguimiento
8. Resultado de PCR inclasificable
9. Detección de otra especie de malaria durante el seguimiento
10. Antimaláricos (o antibióticos con actividad antimalárica) administrados por una tercera parte o auto-medicación.
11. Falla para atender todos los controles acordados
12. Inclusión equivocada del paciente, por fuera de los criterios de inclusión/exclusión
13. Malaria severa en el día 0

14. Mala clasificación de un paciente debido a un error de laboratorio (parasitemia) que lleve a la administración de tratamiento de rescate.

Se anotó en la ficha clínica la causa de la pérdida, del retiro o de la violación del protocolo

5.19. TRATAMIENTO DE RESCATE

Si el paciente cumplía con los criterios mencionados de fracaso de la terapia, a él/ella se le administró el esquema que se muestra en el siguiente cuadro:

Medicamento y presentación	**Dosis y vía de administración**
Sulfato de quinina Cápsulas de 300 mg	10 mg/kg cada 8 horas por 7 días.
Clindamicina Cápsulas de 300 mg **o** Doxiciclina Cápsulas de 100 mg	20 mg/kg/dia repartidos en 2 dosis durante 7 días **o** 100 mg/día por 7 días
Primaquina Tabletas de 15 mg	45 mg en dosis única.

5.20. RESPONSABILIDADES DE LOS INVESTIGADORES

5.20.1 Investigador Principal

Fernando de La Hoz Restrepo: Diseño del estudio, capacitación y supervisión del personal del estudio, análisis de datos, redacción del informe.

5.20.2 Co- Investigador(es)

Diana Rojas Álvarez: Diseño del estudio, capacitación y supervisión del personal del estudio, análisis de datos, redacción del informe.

Alexandra Porras: Diseño del estudio, capacitación y supervisión del personal del estudio, análisis de datos, redacción del informe.

***Alejandro Rico Mendoza*:** capacitación y supervisión del personal del estudio, análisis de datos, redacción del informe.

Fredy Córdoba: Trabajo de campo y red de calidad de microscopia de malaria

5.21. Consideraciones éticas. El presente estudio fue financiado por el laboratorio Sanofi Aventis en su totalidad, no hubo conflicto de intereses teniendo en cuenta que los investigadores fueron autónomos en el diseño y ejecución del protocolo de investigación.

5.21.1. Riesgos. Existía un cierto riesgo asociado con el presente estudio. El paciente podía experimentar un breve momento de incomodidad física y/o temor durante el procedimiento de punción de dedo y dicha zona podía infectarse.

Una minoría de pacientes podía experimentar efectos colaterales de los medicamentos. Los efectos colaterales más comunes de la combinación Artemeter + Lumefantrine es que en personas con antecedente de cardiopatías o muerte súbita, puede producir descompensación cardíaca. Este medicamento no puede ser asociado a antifúngicos azólicos, ni antidepresivos tricíclicos, ni neurolépticos porque puede inhibirse su acción. Este medicamento está contraindicado en el primer trimestre del embarazo y debe ser evitado en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Debe ser evitado durante la lactancia. Puede provocar trastornos del sueño, cefaleas, vértigo, trastornos digestivos, tos, palpitaciones, rash cutáneo, artralgia y mialgias.

La combinación Artesunato + Amodiaquina puede provocar trastornos digestivos y visuales así como prurito. No está contraindicado en el embarazo.

5.21.2 Beneficios . Los pacientes que ingresaron al estudio se beneficiaron de diversas maneras. Todos los pacientes recibieron todas las dosis de su tratamiento bajo supervisión. Además los pacientes fueron examinados y tratados de otras enfermedades concurrentes. En cada visita, se informó al paciente y los procedimientos y/o tratamientos que se realizaron durante esa visita. El estado de salud de cada paciente fue monitoreado estrechamente durante 28 días. Se animó a los pacientes que regresaran al centro de salud para mayor evaluación y/o tratamiento en cualquier momento del seguimiento en que el paciente parezca enfermo. Si no regresaban para su visita de control, el personal del estudio buscaba al paciente en su casa.

Asimismo, comprender la eficacia del medicamento permitió un mejor tratamiento de la malaria, y intentando reducir la mortalidad y morbilidad relacionada con la malaria en la población.

5.21.3. Proceso de consentimiento/asentimiento informado. La mayoría de edad en Colombia es de 18 años. En el caso de las personas analfabetas, se les pidió su consentimiento verbal, y dos personas no asociadas con el equipo del estudio firmaron el formato de consentimiento como testigos. Se explicaron los detalles del estudio, los beneficios y los posibles riesgos a los sujetos. Toda la información del sujeto fué confidencial, en la medida de lo legalmente posible. Los identificadores numéricos únicos se usaron para el ingreso de datos.

Los pacientes que decidieron no participar en el estudio fueron evaluados por el personal del establecimiento de salud, de manera usual. Si se encontraba que tenía malaria, se trataba y se le hacía el seguimiento de acuerdo con las normas establecidas por el Programa Nacional de Control de la Malaria.

5.22 MANEJO DE DATOS

Se empleó el programa SPSS versión 17 para el manejo y análisis de datos.

5.23. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos fueron analizados usando dos métodos:

1. El método de tabla de vida. En este análisis fueron incluidos todos los pacientes enrolados en el estudio.
2. Se calculó el número y proporción de pacientes que tienen respuestas de FTP, FTT, y RCA como se definió anteriormente.

Se evaluaron los posibles factores de riesgo (por ejemplo, edad, terapia antimalárica anterior, densidad parasitaria inicial, etc.) buscando su asociación con la probabilidad de fracasos terapéuticos y tiempo hasta el fracaso terapéutico.
Para determinar si el fracaso terapéutico se debía al medicamento y no a una reinfección, se procesó PCR para cada uno de los pacientes con fracaso parasitológico. Para describir este aspecto se calcularon frecuencias y proporciones que permitan describir las reinfecciones y los verdaderos fracasos terapéuticos.
Estos análisis se realizaron a los 2, 4 y 6 meses después de haber iniciado el reclutamiento de pacientes, con el fin de evaluar mediante cortes sucesivos la eficacia de los medicamentos en el Chocó. Si al cabo de 60 pacientes, la eficacia de alguna de las terapias se observaba por debajo del 90%, se suspendería el estudio.

5.24. DISEMINACIÓN DE LOS RESULTADOS

Todos los resultados se entregaron al MPS. El MPS hará la determinación final sobre la forma en que los resultados se presentarán a las autoridades regionales y locales. Los resultados también serán enviados a una revista científica y presentados en reuniones nacionales e internacionales.

Cuando los participantes terminaron el estudio (Día 28), o antes si los pacientes experimentaban fracaso terapéutico, el personal del estudio les informaba verbalmente sobre el resultado de su tratamiento. Al ingreso y a la conclusión del

estudio, el personal del estudio informó a los participantes, a quién contactar en el establecimiento local de salud y en el MPS para obtener los hallazgos del estudio.

5.25. MANEJO DE ARCHIVOS

Todos los archivos fueron guardados en un lugar seguro en la Universidad Nacional de Colombia en Bogotá, al cual sólo tuvieron acceso el/los Investigador(es) Principal(es) y el/los Co-Investigador(es).

5.26. IMPACTOS ESPERADOS POR EL USO DE LOS RESULTADOS

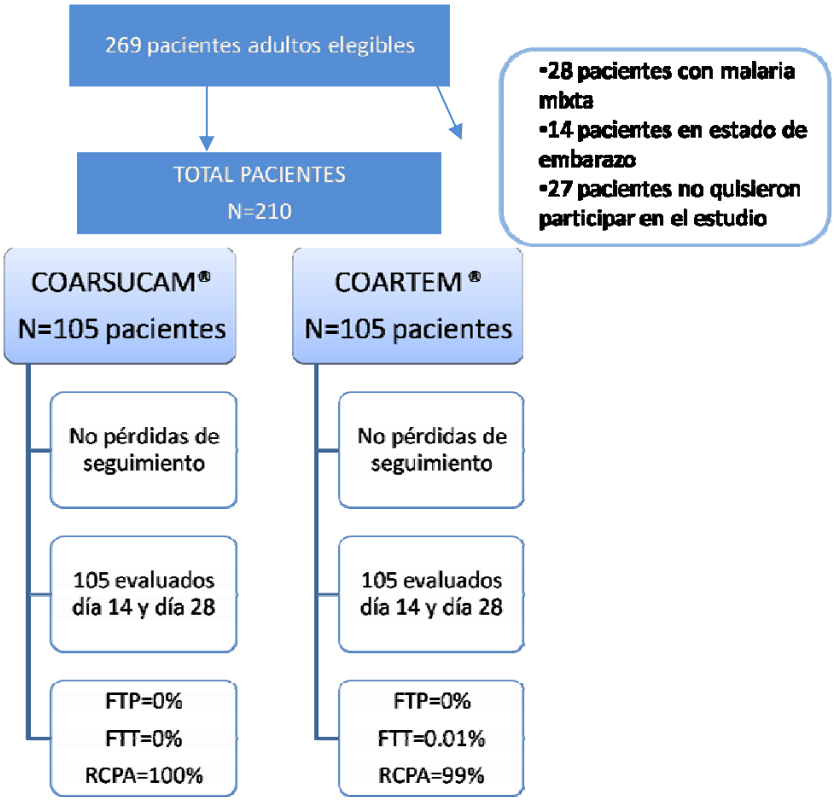
Teniendo en cuenta que el país ha incluido el uso de CTDA como componente central de una intervención para reducir la carga de malaria, el presente estudio dará herramientas que permitan tomar decisiones acertadas en cuanto a la adquisición de medicamentos en términos de eficacia y seguridad, que permitan la mejoría de los criterios parasitológicos y clínicos, lo que permitirá que las estrategias implementadas sean mas costoefectivas y que permitan mejorar las medidas de control y que garanticen un tratamiento adecuado para la Malaria en el país.

6. RESULTADOS

Para el presente estudio se realizó el tamizaje de 279 pacientes que podían ser elegibles, de los cuales 69 no cumplieron con los criterios de elegibilidad, debido a que 28 pacientes (10%) tenían malaria mixta, 14 (5%) tuvieron prueba de embarazo positiva y 27 (10%) no quisieron participar en el estudio debido a su profesión (minería) y la pérdida de dinero que iban a tener.

Un total de 210 pacientes fueron incluidos en el estudio, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, no tenían ningún criterio de exclusión y aceptaron participar en el estudio firmando el consentimiento informado, fueron aleatorizados para la asignación del tratamiento, quedando 105 pacientes (50%) en el brazo de Artesunato + Amodiaquina (COARSUCAM ®) y 105 (50%) en el brazo de Artemeter + Lumefantrina (COARTEM ®).

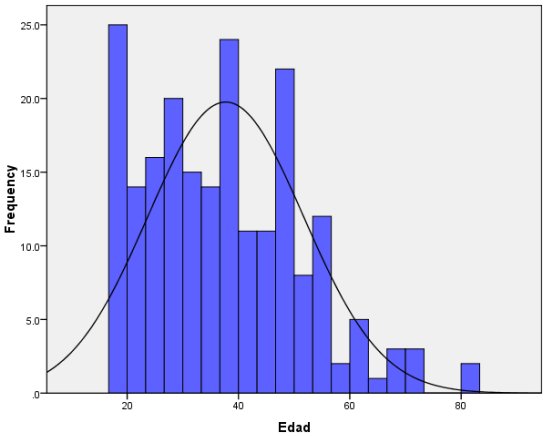
Figura 1. Perfil del estudio. COARSUCAM ® (AS+AQ) y COARTEM ® (AM+L)



6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

Edad: En el total de la población se observa una media de edad de 37.5 años, una mediana de 36 años y una moda de 18 años, con una edad mínima de 18 años y una edad máxima de 81 años, y una desviación estándar de 13.9 años.

Figura 2. Distribución de la población por edad

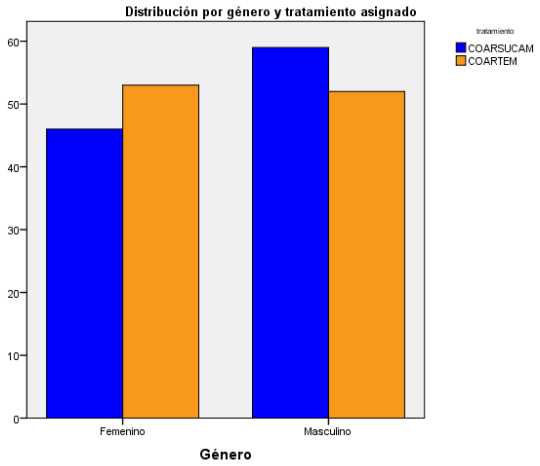


En el grupo de pacientes tratado con la combinación de AS+AQ la media de edad fue 38,36 años y en el grupo tratado con AM+L fue de 36,72 años, se realizó una prueba t de student para detectar diferencias con un resultado de p= 0,437, que mostró que no hay diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos a estudio en cuanto a la edad.

Género:

De los pacientes estudiados el 47,1% pertenecen al género femenino y el 52,9% al género masculino, similar a lo observado en la población de adultos en los municipios de estudio.

Figura 3. Distribución de la población por género y tratamiento asignado



Para confirmar que la distribución por género había sido homogénea entre los dos grupos de tratamiento se realizó una prueba de Chi cuadrado con un resultado de p=0,333; encontrándose que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento estudiados en este proyecto.

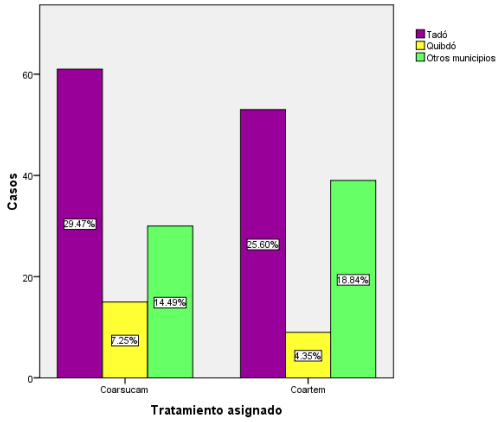
Etnia:

El 81,9% de los participantes del estudio son afrocolombianos, seguido de un 10% que eran de raza blanca, en menor proporción 6,2% pertenecían a algún grupo indígena y el 1,9% restante eran mestizos. Esto es de suponerse teniendo en cuenta que en el pacífico y en el departamento del Chocó se concentra gran parte de la población de raza negra de nuestro país. Para esta variable se calculó también un Chi cuadrado p=0,720, no mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

Municipio de Procedencia y sitio probable de infección:

Los pacientes han sido reclutados en los dos sitios de estudio, un 21.6% fueron captado en Quibdó y el 78.4% restante en Tadó. En cuanto a los sitios probables de infección el 54,8% eran de Tadó, el 12.02% de Quibdó y el 33.17% eran de otros municipios entre ellos Baudó (20%), Cantón de San Pablo (2.5%), Ánimas (2%), Certegui (2%), Managrú (2%).

Figura 4. Distribución de la población por Sitio probable de infección

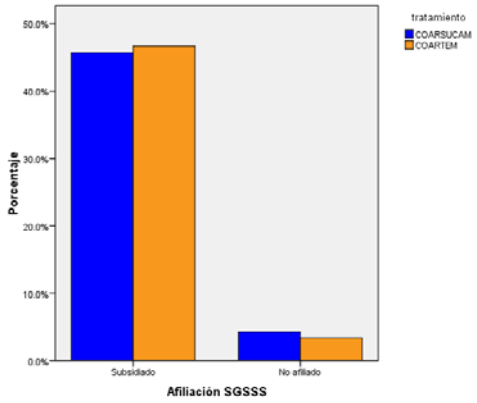


Se realizó una prueba de Chi cuadrado con el fin de evaluar si la distribución de tratamientos teniendo en cuenta el sitio probable de infección era homogénea, se obtuvo un resultado de p=0.211, con lo que se evidencia que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Afiliación al régimen de seguridad social:

Respecto a la afiliación al SGSSS el 91.9% estaban afiliados al régimen subsidiado, 7.6% eran población pobre no asegurada y el 0.48% pertenecía a un régimen especial, esto puede ser determinante en el acceso a los servicios de salud por parte de la población a estudio.

Figura 5. Distribución de la población según régimen de afiliación al SGSSS



Se realizó una prueba de Chi cuadrado con el fin de evaluar si la distribución de tratamientos era homogénea teniendo en cuenta el tipo de afiliación al Sistema

General de Seguridad Social en salud, se obtuvo un resultado de p=0.603, con lo que se evidencia que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

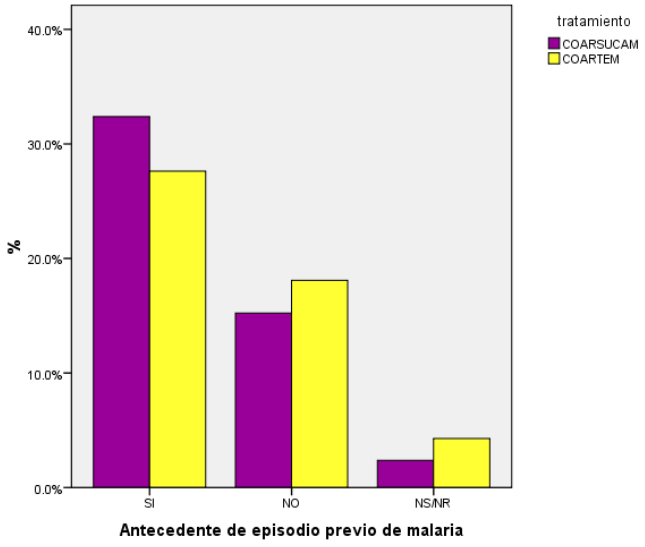
Episodios previos de malaria

Del total de la población del estudio el 60,58% tenían antecedente previo de episodio de malaria, un 33,17% no tenían el antecedente y el 6,25% restante no sabían si tenían el antecedente.

De los pacientes con antecedente previo de malaria el 11,3% había tenido malaria en al último año, de estos el 7,8% había presentado la infección en los últimos 6 meses, 3,5% entre 7 meses y 1 año y un 88,7% hace más de 1 año.

La especie infectante más relacionada con las infecciones previas en la población a estudio fue el *P. falciparum* (69,1%), seguido de el *P. vivax* (22,3%) e infecciones mixtas (8,5%).

Figura 6. Distribución de la población por antecedente de episodio previo de malaria.



Con el fin de mirar si existían diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a la presencia de antecedente previo de malaria se realizó una prueba de Chi cuadrado con un resultado de p=0.294, por lo cual no hay diferencias entre los dos grupos de estudio en cuanto a esta variable.

Terapia Antimalárica Anterior

El 55% de los pacientes con episodios previos de malaria no recordaba cual era el tratamiento utilizado, en el 32% de los pacientes el tratamiento fue tratado con COARTEM®, en el 12,7% el tratamiento se realizó con Amodiaquina, Sulfadoxina Pirimetamina y Primaquina, en combinación y en monoterapia.

Hospitalizaciones en el último año y transfusiones

El 98,6% de los pacientes del estudio no tienen antecedente de hospitalizaciones en el último año, solo 2 pacientes refieren haber sido hospitalizados por malaria en un episodio anterior y un 99,5% no tienen antecedente transfusional solo uno de los pacientes tenía antecedente de haber recibido una transfusión durante esa hospitalización.

Días de evolución al ingreso al estudio

El promedio de días de evolución al momento del reclutamiento se encontró en 10 días con una desviación estándar de 3.4 días, un mínimo de 4 días y un máximo de 17 días.

Esto es muy importante, dado que el 35% de los pacientes del brazo de Coarsucam y el 30% de los del brazo de Coartem tenían gametocitos en el día 0. No se observó diferencia significativa en los dos brazo (p=0.542).

Esto refleja que hay barreras de acceso a los servicios de salud y la importancia de reforzar las actividades del programa de control de malaria encaminadas a un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los casos que es un pilar del programa.

Sintomatología del día 0.

En el episodio actual, el 100% de los pacientes refirió haber tenido fiebre, 98.1% (206) cefalea, 96.7% (203) escalofríos y sudoración, 89% (187) dolor osteomuscular, 20.5% (43) dolor abdominal, 18.6% (39) presentaron astenia y adinamia, 17.1% (36) nauseas y vómito, 11.9% (25) diarrea, entre otros síntomas. Los cual es congruente con lo encontrado en la literatura mundial. Ninguno de los pacientes del estudio presentaba síntomas de malaria complicada.

Parasitemia inicial (día 0)

El promedio de parasitemia de los pacientes incluidos se encontró en 5.910 formas asexuadas de *P. falciparum*, una mediana de 3.200 parásitos/ul , con una desviación estándar de 8.220 parásitos/ul, un mínimo de 240 parásitos y un máximo de 50.000 parásitos/ul.

El promedio de parasitemia en el grupo tratado con COARSUCAM ® fue de 6.650 parásitos/ul, con una desviación estándar de 9.386,66 y el promedio en el grupo tratado con COARTEM ® fue de 4.933,98 parásitos/ul, con una desviación estándar de 6.656,1 parásitos/ul.

Con de el fin de evaluar diferencias significativas entre las parasitemias y el tratamiento asignado se hizo una prueba t para comparación de medias entre los dos grupos con un resultado de p=0.196

Síntomatología del día 1.

En el episodio actual, el 18.6% (39) de los pacientes refirió continuar presentando fiebre, astenia presentaron el 34.8% (73), adinamia un 31.4% (66), cefalea el 18.6% (54), escalofríos el 7.6% (16), sudoración el 3.8% (7), dolor osteomuscular el 3.8% (8), diarrea un1.9% (2), dolor abdominal el 0.5% (1) y nauseas y vómito el 0.5% (1), entre otros síntomas. Hubo una disminución significativa de la sintomatología del día 0 y el día 1, esto es explicable por la disminución tan importante en la parasitemia desde pocas horas después de la administración de los tratamientos estudiados. Ninguno de los pacientes del estudio presentó signos o síntomas de malaria complicada al día 1 de tratamiento.

Parasitemia al día 1 de tratamiento

El 41.6% (87) de los pacientes estudiados no presentaron formas asexuales al primer día de tratamiento. El promedio de formas asexuadas de *P. falciparum* en el 58.6% de pacientes restantes fue de 354.8 parásitos/ul, una mediana de 160 parásitos/ul,

moda de 80 parásitos/ul, una desviación estándar de 684 parásitos/ul, un mínimo de 80 parásitos/ul y un máximo de 3.600 parásitos/ul.

En el grupo de tratado con COARSUCAM ® al primer día de tratamiento el 54.3% (57) no presentaban parásitos asexuales en la gota gruesa, el promedio de parasitemia en el 45,7% restante de pacientes fue de 431.6 parásitos/ul (IC95% 197.8 – 665.5), mediana de 160 parásitos/ul, y una desviación estándar de 805.3.

En el grupo de tratado con COARTEM ® al primer día de tratamiento el 28.6% (30) no presentaban parásitos asexuales en la gota gruesa, el promedio de parasitemia en el 71.4% (75) de los pacientes restantes fue de 305.6 parásitos/ul (IC95% 168.8 – 442.3), mediana de 160 parásitos/ul, y una desviación estándar de 594.4 parásitos/ul.

Con el fin de evaluar diferencias significativas entre las parasitemias al primer día y el tratamiento asignado se hizo una prueba t para comparación de medias entre los dos grupos con un resultado de p=0.321, lo que evidencia que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la parasitemia y el grupo de tratamiento.

Síntomatología del día 2.

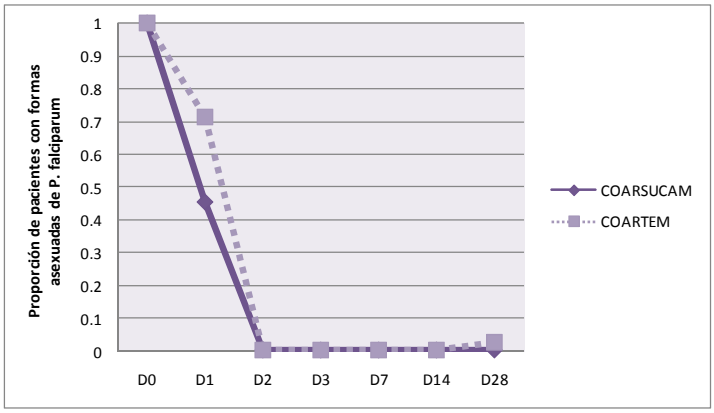
En el episodio actual, al segundo día de tratamiento ninguno de los pacientes refirió continuar presentando fiebre, escalofríos ni sudoración. Los síntomas más frecuentes fueron astenia que la presentó el 2% (4), adinamia un 2% (4), cefalea el 4% (8), dolor osteomuscular el 6% (12), diarrea un 1% (2), dolor abdominal el 0.5% (1) y nauseas y vómito el 0.5% (1), entre otros síntomas. Ninguno de los pacientes del estudio presentó signos o síntomas de malaria complicada al día 2 de tratamiento. Se observa una disminución importante en la presentación de síntomas generales entre el día 0 de tratamiento y el día 2.

Parasitemia al día 2 de tratamiento

El 100% de los pacientes estudiados no presentaron formas asexuales de *P. falciparum* al segundo día de tratamiento.

Con el fin de evaluar diferencias significativas entre las parasitemias del día 0, día 1 y día 2 según el tratamiento asignado se hizo un ANOVA para comparación de las parasitemias de los tres días entre los dos grupos de tratamiento, con un resultado de p=0.196 en la comparación de la parasitemia del día 0 con los otros dos días, y una p= 0.784 comparando la disminución de la parasitemia del día 1 con el día 2 con respecto a los dos tratamientos, lo que evidencia que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la magnitud de disminución de la parasitemia y los dos tratamientos estudiados.

Figura 7. Disminución de parasitemia en los dos grupos. COARSUCAM ® (AS+AQ) y COARTEM ® (AM- L)



6.2. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

Fracaso Terapéutico Precoz (FTP):

Ninguno de los 210 pacientes del estudio distribuidos en dos brazos presentó signos de peligro o de malaria complicada en los días 1, 2 o 3, las densidades parasitarias de los días 2 y 3 no superaron las del día cero, ni tampoco presencia de parásitos asexuados el día 3 con temperatura axilar >37.7 °C.

Fracaso Terapéutico Tardío (FTT):

Fracaso clínico y parasitológico tardío (FCT - FPT): Ninguno de los 210 pacientes desarrolló signos de peligro o malaria complicada después del día 4.

Un paciente de 105 del brazo tratado con COARTEM ® (1%) presentó parasitemia y temperatura axilar >37,5°C al día 28. Se realizó una PCR con el fin de identificar si se trataba de una recrudescencia o reinfección, con el 60% de los biomarcadores y el genotipo p17 y el resultado fue que el *Plasmodium* era similar al identificado el día 0, a su vez por los antecedentes epidemiológicos se consideró una falla terapéutica tardía. El paciente era de género masculino, de 43 años procedente de la Vereda Gingarabá de Tadó, sin antecedentes de malaria previa, con un peso de 76Kg.

En el presente estudio no se tomaron niveles séricos de lumefantrine, por lo que no es posible concluir si la falla fue por posibles problemas de absorción de lumefantrine, o por bajas dosis de dicho medicamento dado que por tratarse de un paciente de 76Kg, estaría recibiendo una dosis baja de 2.1 mg/Kg por día de artemeter y 6.3 mg/Kg de lumefantrine. A su vez por tratarse de una falla terapéutica tardía es posible que sea debida más al lumefantrine y no a falla por artemisininas ya que fue una falla con negativización de la parasitemia en menos de 48 horas.
Ningún paciente de 105 del brazo tratado con COARSUCAM ® (0%) presentó fracaso terapéutico tardío.

Respuesta clínica y Parasitológica adecuada (RCPA):
El 100% (IC95% 98–100) de los pacientes (105/105) tratados con COARSUCAM ® tuvieron una respuesta clínica y parasitológica adecuada, con ausencia de parasitemia los días 14, 21 y 28.

El 99% (IC95% 97 – 99.9) de los pacientes (104/105) tratados con COARTEM ® tuvieron una respuesta clínica y parasitológica adecuada.

Tabla 1. Respuesta al tratamiento (análisis por protocolo) días 14 y 28.

Día 14	COARSUCAM	COARTEM
FTP	0	0
FPT	0	0
FCT	0	0
RCPA	105	105
Día 28		
FTP	0	0
FPT	0	1
FCT	0	0
RCPA	105	104

Eventos adversos

El 7.6% (16) de la población a estudio presentó efectos adversos, los más observados estaban relacionados con el sistema gastrointestinal.

En el grupo tratado con COARSUCAM ® el 9.5% de los pacientes presentaron eventos adversos. En el grupo tratado con COARTEM ® el 6% de los pacientes presentaron eventos adversos; los principales eventos adversos fueron cefalea, anorexia, nauseas, vómito y dolor abdominal. Se realizó una prueba de Chi cuadrado con un resultado de p=0.298, lo cual no evidencia diferencias estadísticamente significativas en esta variable teniendo en cuenta el tratamiento asignado

Tabla 2. Resumen variables del estudio

Número de pacientes reclutados por brazo	n=105	n=105	NA
Promedio de edad	38,3 años (Desviación estándar = 14.5 años). IC 95% (35,5-41,1)	36.7 años (Desviación estándar = 13.3 años) IC 95% (34,1-39,3)	p=0.397
Género	43% Femenino 57%Masculino	50% Femenino 50%Masculino	p=0.333
Raza	81% afrocolombianos 19% otras razas	83% afrocolombianos 17% otras razas	p=0.720
Municipio de inclusión al estudio	78% de Tadó 21% Quibdó	72% Tadó 28% Quibdó	p=0.211
Afiliación al SGSSS	91% Régimen subsidiado 9% No afiliado	93% Régimen subsidiado 7% No afiliado	p= 0.603
Episodio previo de malaria	Si: 64.1% ;No: 30%; NS/NR:5.9%	Si: 55.2% ;No:36%; NS/NR:9.5%	P=0.294
Episodio de malaria en el último año	Si: 11.4% (12)	Si: 6.7 % (7)	P=0.229
Tratamiento para el episodio previo de malaria	76.0% tratamiento con amodiaquina, primaquina y sulfadoxina pirimetamina. 2.1% con Coartem	71.1% tratamiento con amodiaquina, primaquina y sulfadoxina pirimetamina. 2.2% con Coartem	NA
Hospitalización previa por malaria	2 pacientes	0 pacientes	NA
Días de evolución (promedio)	5 días en promedio (desviación estándar = 3.9 días)	6 días en promedio (desviación estándar = 7.8 días)	P=0.157
Síntomas principales	100% fiebre 100% cefalea 96.3% escalofrío	100% fiebre 100% cefalea 100% escalofrío	NA

	98.1% sudoración 85.1% mialgias 1.8% dolor abdominal 1.8% vómito	100% sudoración 85.2% mialgias 3.2% dolor abdominal 3.2% vómito	
Promedio de días en negativizar gota gruesa	1 día	1 día	NA
Porcentaje de pacientes que no negativizaron el primer día	11 pacientes (10.4%)	16 pacientes (15.2%)	p=0.303
Promedio de parasitemia al inicio del tratamiento	6650.86 /ul Desviación estándar = 9464/ul IC 95%(5.055-8.718)	4933.98/ul Desviación estándar = 6656.1/ul IC 95% (3.645.8-6.222.1)	P=0.085
Mediana de parasitemia al inicio del tratamiento	3.200/ul	3.200/ul	NA
Parasitemia mínima al inicio del tratamiento	240/ul	240/ul	NA
Parasitemia máxima al inicio del tratamiento	50.000/ul	40.000/ul	P=0.000
Promedio de parasitemia al primer día del tratamiento	431.6 /ul Desviación estándar = 805.3/ul (IC95% 197.8 – 665.5)	305.6 /ul Desviación estándar = 594.4/ul (IC95% 168.8 – 442.3)	p=0.321
Mediana de parasitemia al primer día del tratamiento	160/ul	160/ul	p=1.000
Parasitemia mínima al primer día del tratamiento	80/ul	80/ul	p=1.000
Parasitemia máxima al primer día del tratamiento	3200/ul	3600/ul	p=0.897
Negativización de la gamecitotemia	2 días	2 días	p=1.000
Fracaso terapéutico precoz	0	0	NA
Fracaso terapéutico tardío	0	1	NA

7. DISCUSION

Las combinaciones terapéuticas con derivados de artemisinina están siendo ampliamente utilizadas en el mundo para el tratamiento de la malaria no complicada por P. *falciparum,* con el fin de contrarrestar el incremento en la resistencia del parásito a otros antimaláricos; la clave del tratamiento con dichas combinaciones son las altas tasas de curación, reducción en la transmisión y la disminución del desarrollo de resistencia del parásito a los componentes individuales de la combinación, es importante el monitoreo de dicha eficacia dado que las guías reciente de tratamiento antimalárico recomiendan un cambio en la política de tratamiento cuando el porcentaje de falla terapéutica es superior al 10%. [42]

En una revisión sistemática de Cochrane, de 50 estudios evaluando la eficacia de las cinco CTDA de primera línea más utilizadas en el mundo, se observaron algunos estudios donde reportan fallas terapéuticas superiores al 10% en todas las combinaciones. Cuando evalúan la eficacia de Artesunato + Amodiaquina Vs. Artemeter + Lumefantrina se observan en ambos brazos fallas terapéuticas superiores al 5%. [43]

En Colombia desde el año 2006, se están utilizando las CDTA en áreas con alta transmisión de malaria, la combinación Artemeter + Lumefantrina, hasta la fecha con adecuada respuesta terapéutica y pocas fallas al tratamiento.

Este estudio analiza datos evaluados en 210 pacientes mayores de 18 años de la eficacia y seguridad de dos combinaciones fijas con derivados de artemisinina de tres días de Amodiaquina + Artesunato (AQ+AS) y 6 dosis de Artemeter + Lumefantrina (AM + L) en el departamento del Chocó, Colombia.

Una alta proporción de pacientes 30% del grupo tratado con Artemeter + Lumefantrina (AM + L) y el 35% del grupo de Amodiaquina + Artesunato (AQ+AS) tenían gametocitos al día 0, lo que evidencia barreras de acceso que evitan un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los pacientes con malaria.

Los resultados muestran altas tasas de curación con ambos regímenes de tratamiento después del seguimiento estándar de 28 días, con el tratamiento con Artemeter + Lumefantrina una tasa de curación ajustada por PCR del 99% (IC95% 97- 99.9) y con Artesunato + Amodiaquina del 100% (IC95% 98- 100), estos resultados son consistentes con la mayoría de estudios realizados en la región amazónica, según datos de la Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia a Antimaláricos [44].

En dichos estudios realizados en los países de la región amazónica, se ha evaluado la eficacia de la combinación Artemeter + Lumefantrina con porcentajes de fallas terapéuticas en la región inferiores al 5%: en Brasil (0%), Ecuador (0%), Venezuela (0%), Guyana (1,7%) y en Suriname se observan los porcentajes de falla terapéutica más elevados de la región entre 1,9% y 4,5%, la mayoría de fallas tardías, lo cual no se traduce necesariamente en resistencia a la combinación, dichos trabajos no descartaron problemas de absorción del lumefantrine, ni la posibilidad de reinfección. [44]

Se encontraron pocos estudios que evaluaran la eficacia de la combinación Artesunato + Amodiaquina en la región amazónica, dado que no es considerada como terapéutica en la región por el alto número de fallas terapéuticas registradas previamente con la monoterapia con Amodiaquina, a diferencia de otras regiones como África donde es una CTDA de primera línea en varios países. [45]

Un metanálisis llevado a cabo en Camerun, sugiere que la combinación artesunato + amodiaquina en más efectiva que otras combinaciones utilizadas actualmente para el tratamiento de malaria. [46]

En Colombia, Osorio et al. en 2007 evaluaron la eficacia terapéutica de la amodiaquina + placebo y de amodiaquina + artesunato como tratamiento de malaria por P. falciparum no complicada, en Chocó (Colombia) y se encontró eficacia terapéutica similar (eliminación de síntomas y parasitemia asexual) de amodiaquina-placebo (97.2%) que de amodiaquina-artesunato (100%) y mayor eficacia de amodiaquina-artesunato para controlar la gametocitemia el día 4, pero sin ser capaz de eliminarla en todos los pacientes, resultados similares al presente estudio. [41]

Los dos tratamientos evaluados en el presente estudio fueron iguales en cuanto a eficacia terapéutica teniendo en cuenta parámetros clínicos y parasitológicos establecidos por la OMS para los estudios de eficacia (eliminación de signos y síntomas y presencia de parásitos asexuales) y los dos esquemas fueron efectivos en la disminución rápida de la cantidad de gametocitos y el porcentaje de sujetos que al día 7 fueron negativos a la gametocitemia. La combinación de amodiaquina + artesunato tuvo un promedio de negativización de gametocitemia de 2 días igual a la observada con la combinación de Artemeter + Lumefantrine, al igual que la negativización de gota gruesa que para los dos tratamientos fue en promedio de 1 día. La principal ventaja en farmacodinamia de las artemisininas, es la disminución rápida de la densidad parasitaria, a este efecto se le atribuye la respuesta clínica de los pacientes.

Ensayos clínicos realizados en Burundi y Tanzania evaluaron la eficacia de las mismas combinaciones evaluadas en este estudio, en Burundi se incluyeron 295 niños menores de 5 años; de los cuales el 51% con AM+L y el 49% restante con AS+AQ proporciones similares a las encontradas en nuestro estudio. [38,39]

En Tanzania, se incluyeron 515 niños en AQ+AS y 519 en AM+L [38]. Al día 28 hubo menor número de fallas en el grupo tratado con AM+L que en el tratado con AQ+AS con un RR 0,56 (IC95%0,48 – 0,66). Al día 14 hubo pocas fallas parasitológicas tanto

en Tanzania como en Burundi con un RR 0,15 (IC95% 0,02-1,21). La carga de gametocitos para el día 14 fue significativamente baja en ambos estudios.

En Burundi se reportaron gametocitos al día 7; encontrándose menor cantidad en el grupo AM+L con un RR 0,68 (IC95% 0,33-1,41), en el presente estudio con ninguno de los dos tratamientos se observaron gametocitos después del segundo día. [39]
Según lo descrito por Sutherland et al. las combinaciones terapéuticas con derivados de artemisinina han logrado una disminución en los gametocitos de forma tan significativa, que se ha logrado una disminución en la transmisión del parásito al mosquito y podrían minimizar la transmisión de parásitos resistentes. [47]
En el presente estudio no se incluyeron menores de 18 años, hubiera sido deseable incluirlos teniendo en cuenta que representan una proporción importante entre los casos de malaria en el Chocó, pero al inicio de estudio no se tenía disponible la presentación pediátrica en nuestro país de la combinación Artemeter + lumefantrine (COARTEM ®)
En Camboya, se realizó un estudio con 190 pacientes de los cuales 55 fueron tratados con artemeter + lumefantrina, en los que se encontró una tasa de curación del 71.1%. Encontraron que las fallas terapéuticas para este tratamiento están relacionadas con las concentraciones plasmáticas de lumefantrina las cuales se garantizan siempre y cuando el medicamento se suministre con suplemento alimenticio graso. [48]

En el presente estudio se encontró un paciente que al día 28 de seguimiento se estaba positivo para *P. falciparum* y que se encontraba en el brazo de artemeter + lumefantrina, el resultado de la PCR fue consistente con una reinfección.
Estos resultados son comparables con los encontrados en Nigeria, donde se observaron tasas de curación similares para AS+AQ del 98,4% y para AL del 100% (ρ = 0.66), datos corregidos con PCR. Ambas combinaciones fueron bien toleradas y mostraron perfiles de seguridad [49].

Un estudio multicéntrico realizado en África donde se compararon las mismas combinaciones del presente estudio, evidenció que la respuesta clínica y parasitológica adecuada fue de 95,2% para AS+AQ y de 95,5% para el grupo de AL. En cuanto a efectos adversos principalmente se observaron alteraciones en el sistema gastrointestinal en el 16,5% y alteraciones de sistema nervioso central como insomnio y somnolencia en el 24,4% [35]. En nuestro estudio los efectos adversos más observados fueron los del sistema gastrointestinal (nauseas, vómito y gastritis) sobretodo en el grupo al que se le administró Artemeter Lumefantrina.

A diferencia de los estudios mencionados previamente en Sierra Leona se evidenció en el año 2006 una baja eficacia de la combinación de AS+AQ para el tratamiento de malaria por *P. falciparum* no complicada entre niños menores de 5 años en Kailahun, sobre todo en fallas terapéuticas tardías dado que la eficacia disminuyó de 98,2% al día 14 a 84,5% al día 28, y todas las fallas terapéuticas verdadera ocurrieron en los últimos 8 días de seguimiento [50].

Actualmente existe una preocupación creciente por la aparición de resistencia a los derivados de las artemisininas en la frontera de Tailandia y Camboya, donde históricamente ha aparecido la resistencia a los medicamentos antimaláricos, y donde se ha observado una disminución en la eficacia terapéutica a las CDTA y a la monoterapia con artesunato. Esta resistencia se traduce en prolongación en el tiempo de disminución de los parásitos, esto reduce la respuesta terapéutica. [9]
Para el desarrollo de resistencia a las artemisininas es importante la eficacia del otro medicamento que hace parte de la combinación y otros factores que aún no están siendo estudiados. Cuando se observa la expresión de genes que confieren al parásito la resistencia (*Pfmdr1- PfSERCA*) a medicamentos como la mefloquina, se asocia a altas fallas de la combinación Mefloquina + Artesunato. [51-54]

En la Guyana Francesa, Jambou et al. en 2005 reportaron una disminución de la actividad *in vitro* del artemeter en la frontera con Brasil, esto debido a una mutación en el sitio blanco de acción de las artemisininas, esto generó gran preocupación en la

región y la necesidad de un monitoreo continuo de la eficacia de estas combinaciones, a la fecha no se ha observado un incremento en las fallas terapéuticas. [55]

Teniendo en cuenta que la OMS recomienda tratamientos en los que se observe por lo menos una eficacia del 90%, las combinaciones evaluadas en el presente estudio tienen eficacias superiores al 99%, la combinación de Artesunato + Amodiaquina se debe tener como opción para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en nuestro país, y se debe continuar un monitoreo de la combinación Artemeter + lumefantrina, sin embargo la eficacia de ambas CDTA depende de la adherencia al tratamiento, por lo tanto se debe monitorear y evaluar constantemente esta eficacia con el fin de detectar precozmente la aparición de resistencia y realizar cambios en los esquemas terapéuticos. [10]

8. CONCLUSIONES

- Las combinaciones de Artesunato + Amodiaquina y Artemeter + Lumefantrina fueron eficaces para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* en pacientes adultos del departamento del Chocó, Colombia.
- La eficacia terapéutica de las combinaciones terapéuticas estudiadas fueron similares, la eficacia del Artesunato + Amodiaquina fue del 100% y del artemeter + Lumefantrina de 99%.
- En el presente estudio no se observaron fracasos terapéuticos precoces con las combinaciones terapéuticas estudiadas.
- Más de un 30% de los pacientes ingresaron al estudio con gametocitos desde el día 0, lo que evidencia barreras de acceso a los servicios de salud.
- Se observó una disminución importante de los síntomas en ambos grupos desde el primer día de tratamiento.
- Ninguno de los pacientes estudiados presentaron formas asexuales de *P. falciparum* al segundo día de tratamiento.

- No se observaron diferencias significativas entre las dos combinaciones estudiadas con respecto a la disminución de la parasitemia, la disminución de la gametocitemia y la mejoría de los síntomas.
- Ambas combinaciones fueron bien toleradas por la población estudiada.
- El 7.6% de la población estudiada presentó efectos adversos a la CTDA, El 9.5% de los pacientes tratados con Artesunato + Amodiaquina presentaron eventos adversos y el 6% de los pacientes tratados con Artemeter + Lumefantrina presentaron eventos adversos (p=0.298).
- Los principales eventos adversos estaban relacionados con el sistema gastrointestinal como anorexia, nauseas, vómito y dolor abdominal.

9. RECOMENDACIONES

- En futuros estudios es importante realizar la medición de niveles séricos de lumefantrina, dado que es un dato importante en el momento de establecer fallas terapéuticas.
- Determinación de posibles genes asociados a resistencia o a fallas terapéuticas de las combinaciones terapéuticas con derivados de artemisininas.
- Reportar los datos del presente estudio a la Red Amazónica de Vigilancia de Resistencia a Antimaláricos (RAVREDA).
- Socializar los resultados con el Ministerio de Protección Social con el fin de evaluar la posibilidad de inclusión de la combinación Artesunato + amodiquina como tratamiento de segunda línea para malaria no complicada por *P. falciparum* en Colombia.
- Se debe continuar haciendo monitoreo continuo de la eficacia de estos medicamentos, teniendo en cuenta la importancia en el seguimiento a las variaciones temporales y espaciales en la prevalencia de parasitemia asexuada el día 2 o el día 3.
- El programa nacional de control de vectores del Ministerio de la Protección Social debe evaluar la posibilidad de agregar primaquina a las combinaciones terapéuticas con derivados de artemisininas en áreas con alta transmisión y donde se han detectado barreras de acceso a los servicios de salud.

10. BIBLIOGRAFIA

1. WHO, Roll Back Malaria: World Malaria Report. Geneva, World Health Organization, 2005.
2. WHO, World Malaria Report 2009. Geneva, World Health Organization, 2009.
3. WHO. Antimalarial drug combination therapy: Report of WHO technical consultation, 4-5 April 2001. Geneva, World Health Organization (WHO/CDS/RBM/2001.35).
4. Woodrow, C.J., R.K. Haynes, and S. Krishna, Artemisinins. Postgrad Med J, 2005; 81: 71-78.
5. Nosten, F., et al., Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of Plasmodium falciparum malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. The Lancet, 2000; 356: 297- 302.
6. Chaparro. P., Informe final de malaria, semanas 1 a 52 Colombia, 2007. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional IQEN, 2008: 13(4).
7. Ministerio de Protección Social. Plan de implementación de combinaciones terapéuticas con derivados de Artemisinina (CTDA) en áreas de alta transmisión de malaria en Colombia. Documento de Ministerio Protección Social. 2006.
8. Boethling, J. Another step towards preventing artemisinin resistance. The Lancet, 2010; 375:956-957.
9. Dondorp, A. Nosten F. Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. New England Journal of Medicine, 2009;361:455-67.
10. Zwang, J. Olliaro, P. Efficacy of artesunate-amodiaquine for treating uncomplicated falciparum malaria in sub-Saharan Africa: a multi-centre analysis. Malaria Journal 2009; 8:203
11. Ferreira, I. Martinelli, A. Plasmodium falciparum from Para´ state (Brazil) shows satisfactory in vitro response to artemisinin derivatives and absence of the S769N mutation in the SERCA-type PfATPase6. Tropical Medicine and International Health 2008;13 : 199–207.

12. Arango, E. Carmona-Fonseca, J. Blair S. Susceptibilidad in vitro de aislamientos colombianos de Plasmodium falciparum a diferentes antipalúdicos. Biomédica 2008;28:213-23

13. Bousema J, Schneider P, Gouagna L, Drakeley C, Tostmann A, Houben R. Moderate Effect of Artemisinin-Based Combination Therapy on Transmission of Plasmodium falciparum. JID 2006:193; 1151 – 1159.

14. Woodrow C.J, Haynes R, Krishna S, Artemisinins. Postgrad Med J, 2005. 81: 71-78

15. Brochero H, Pareja P, Ortiz G, Olano VA. Sitios de cría y actividad de picadura de especies de Anopheles en el municipio de Cimitarra, Santander, Colombia. Biomédica, 2006: 26: 269–277.

16. Quiñones ML, Ruiz F, Calle D.A., Harbach R.E, Erazo H.F, Linton Y.M, Incrimination of Anopheles (Nyssorhynchus) rangeli and An. (Nys.) oswaldoi as natural vectors of Plasmodium vivax in Southern Colombia, Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 2006: 101: 617–623.

17. Quiñones M, Suárez M, Fleming G.A. Distribución y bionomía de los anofelinos de la Costa Pacífica de Colombia, Colombia Med. 1987:18:19– 23.

18. Carvajal H, Herrera M, Quintero J. Alzate A , Herrera S. Anopheles neivai: a vector of malaria in the Pacific Lowland of Colombia, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1989: 83 : 609

19. Ochoa J, Osorio L. Epidemiología de malaria urbana en Quibdó, Chocó. Biomédica 2006;26:278-85

20. Gabaldon A, Guerrero L. An attempt to eradicate malaria by the weekly administration of pyrimethamine in areas of out-of-doors transmission in Venezuela. Am J Trop Med Hyg 1959;8:433–9

21. Pinotti ,M., Nation-wide malaria eradication projects in the Americas. IV. The nation-wide malaria eradication program in Brazil. J Natl Malar Soc 1951: 10 (2) ; 162-82

22. Ferraroni, J. Speer C, Hayes J, Suzuki M. Prevalence of Chloroquine-Resistant Falciparum Malaria in the Brazilian Amazon Am J Trop Med Hyg.1981; 30: 526-530

23. Espinal, C., Cortes G. Sensitivity of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs in Colombia." American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1985: 34(4): 675-680.

24. Espinal, C., Uribe L. Resistencia del P. falciparum a la combinación sulfadoxina-pirimetamina: Descripción de los 3 primeros casos en Colombia." Biomédica 1981: 1: 213-7.

25. Osorio L, Pérez LP, González IJ. Evaluación de la eficacia de los medicamentos antimaláricos en Tarapacá, Amazonas colombiano. Biomédica 2007;27:133-40

26. WHO, Global Malaria Programme. Guidelines for the treatment of malaria. Switzerland, World Health Organization, 2006.

27. Pérez MA, Cortés LJ, Guerra AP. Eficacia de la combinación amodiaquina más sulfadoxina- pirimetamina y de la cloroquina para el tratamiento del paludismo en Córdoba, Colombia, 2006. Biomédica 2008;28:148-59

28. Shapiro TA, Goldberg DE. Chemotherapy of protozoal infections: Malaria. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed, Laurence L. Brunton, John S Lazo, Keith L. Parker (eds). New York, McGraw-Hill, 2006.

29. Meshnick, S.R., Taylor TE, Kamchonwongpaisan S. Artemisinin and the antimalarial endoperoxides: from herbal remedy to targeted chemotherapy. Microbiol Rev, 1996. 60(2): 301-15.

30. Eckstein-Ludwig, U. Artemisinins target the SERCA of Plasmodium falciparum. Nature, 2003. 424(6951): 957-61

31. Shmuklarsky, M.J. Comparison of beta-artemether and betaarteether against malaria parasites in vitro and in vivo. Am J Trop Med Hyg, 1993. 48(3): 377-84.

32. Basco, L.K., Bickii J, Ringwald P, In vitro activity of lumefantrine (benflumetol) against clinical isolates of Plasmodium falciparum in 44 Yaounde, Cameroon. Antimicrob Agents Chemother, 1998. 42(9): 2347-51.

33. White, N.J., M. van Vugt, and F. Ezzet, Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. Clin Pharmacokinet, 1999. 37(2): p. 105-25.

34. Wistanley P, Edwars G, Orme M, Breckenridge A. The disposition of amodiaquine in man after oral administration. Br J Clin Pharmacol. 1987; 23 (1): 1,7.

35. Ndiaye, JL. Randrianarivelojosia, M. Randomized, multicentre assessment of the efficacy and safety of ASAQ – a fixed-dose artesunate-amodiaquine combination therapy in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Malaria Journal 2009; 8:125.

36. Baird K. Effectiveness of Antimalarial Drugs. N Engl J Med 2005;352:1565-77.

37. Valecha, N. Srivastava, P. Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine in uncomplicated falciparum malaria in India. Malaria Journal 2009; 8:107.

38. Mutabingwa, T.K., et al., Amodiaquine alone, amodiaquine + sulfadoxine pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial. Lancet, 2005. 365(9469): p. 1474-80.

39. Ndayiragije, A., Efficacy of therapeutic combinations with artemisinin derivatives in the treatment of non complicated malaria in Burundi. Trop Med Int Health, 2004. 9(6): p. 673-9.

40. Carmona-Fonseca, J. Nuevos tratamientos para el paludismo en Colombia, 2006. Acta Med Colomb 2007; 32: 157-163.

41. Osorio, L. Gonzalez I. Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Colombia. Malaria Journal 2007, 6:25.

42. Adjei, G. Kurtzhals, J. Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. Malaria Journal 2008, 7:127

43. Sinclair D, Zani B. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria (Review). The Cochrane Library2009, 4:5- 22.

44. Panamerican Heatlh Organization. RAVREDA proyect - resistance network. www.paho.org/english/AD/DPC/CD/ravreda-ami.htm

45. Martensson, A. Stromberg, J. Efficacy of Artesunate Plus Amodiaquine versus that of Artemether-Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated Childhood

Plasmodium falciparum Malaria in Zanzibar, Tanzania. Clinical Infectious Diseases 2005; 41:1079–86.

46. Youdom Whegang,S. Tahar, R. Efficacy of non-artemisinin- and artemisinin-based combination therapies for uncomplicated falciparum malaria in Cameroon. Malaria Journal 2010, 9:56

47. Sutherland, C.J., et al., Reduction of malaria transmission to Anopheles mosquitoes with a six-dose regimen of co-artemether. PLoS Med, 2005. 2(4): p. e92.

48. Denis M, Tsuyuoka R, Lim F, Lindegardh N, Yi P et al. Efficacy of artemether–lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in northwest Cambodia. Tropical Medicine and International Health, 2006. 2 (12): p.1800-1807.

49. Falade, C. , Ogundele, A. , Yusuf B., Ademowo G. et al. High efficacy of two artemisinin-based combinations (artemether–lumefantrine and artesunate plus amodiaquine) for acute uncomplicated malaria in Ibadan, Nigeria. Tropical Medicine and International Health, 2008. 5 (13): p.635-643.

50. Grandesso, F. et al. In vivo efficacy of artesunate plus amodiaquine in Kailahun, Sierra Leone. Tropical Medicine and International Health 2006, 11 (7): p 1017–1021.

51. Alker AP, Lim P, Sem R, et al. Pfmdr1 and in vivo resistance to artesunate-mefloquine in falciparum malaria on the Cambodian-Thai border. Am J Trop Med Hyg 2007;76:641-7.

52. Denis MB, Tsuyuoka R, Poravuth Y, et al. Surveillance of the efficacy of artesunate and mefloquine combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Cambodia. Trop Med Int Health 2006;11:1360-6.

53. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM. Evidence of artemisinin- resistant malaria in western Cambodia. N Engl J Med 2008;359:2619-20.

54. Wongsrichanalai C, Meshnick SR. Declining artesunate-mefloquine efficacy against falciparum malaria on the Cambodia- Thailand border. Emerg Infect Dis 2008;14:716-9.

55. Jambou R, Legrand E, Niang M, et al. Resistance of Plasmodium falciparum field isolates to in-vitro artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6. Lancet 2005;366:1960-3.