

La Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health se complace en publicar cartas de los lectores dirigidas a estimular el diálogo sobre los diversos aspectos de la salud pública en las Américas, así como a esclarecer, discutir o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la revista. Las cartas deben estar firmadas por el autor y especificar su afiliación profesional y dirección postal. Cuando se trate de comentarios sobre un artículo que requieran contestación del autor, se procurará conseguir esa respuesta con el fin de publicar ambas cartas. La Redacción se reserva el derecho de editar las cartas recibidas y resumirlas para mayor claridad.

The Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health publishes letters from readers for the purpose of stimulating dialogue on various aspects of public health in the Americas and of constructively clarifying, discussing, and critiquing the ideas expressed throughout its pages. Letters should be signed by the author and include his or her professional affiliation and mailing address. If a commentary on a given article requires a reply from the author, an effort will be made to obtain the reply and to publish both letters. The editorial team reserves the right to edit all letters received and to condense them so as to improve their clarity.

¿Propicia la resistencia medicamentosa y las recaídas el tratamiento breve con antimaláricos?

Editor:

El artículo por G. Bergonzoli y J. C. Riveras Cuadra titulado "Eficacia terapéutica de diferentes regímenes antimaláricos en la región fronteriza de Costa Rica y Nicaragua" (1) aborda un tema de salud pública que es importante en zonas donde la malaria por *Plasmodium vivax* es una enfermedad endémica. Los autores demuestran que un esquema terapéutico de 4 comprimidos de 150 mg de cloroquina (600 mg) más 3 comprimidos de 15 mg de primaquina (75 mg) ingeridos en un solo día tiene la misma eficacia que el tratamiento clásico: 10 comprimidos de 150 mg de cloroquina (1 500 mg) en 3 días más 14 comprimidos de 15 mg de primaquina (210 mg) en 14 días. Sin embargo, quedan varias dudas relacionadas con el desarrollo de resistencia y la prevención de recaídas.

El tratamiento con 3 ó 4 dosis de 150 mg de cloroquina, practicado por décadas en el sector informal en muchos países latinoamericanos, puede haber contribuido al desarrollo de resistencia contra este medicamento. Tasas de resistencia elevadas

de *P. falciparum* contra la cloroquina han sido observadas en Colombia (2, 3), Brasil (4) y en otros países latinoamericanos (5). La resistencia de *P. vivax* contra la cloroquina ha sido detectada en Brasil (6), Colombia (7), Guyana (8), India (9), Indonesia (10) y otras partes del mundo (11). El tratamiento con dosis bajas del medicamento podría acelerar este proceso.

Con respecto al tratamiento con primaquina, el indicador de resistencia más usado es el porcentaje de recaídas parasitarias durante los 3, 6, ó 12 meses posteriores al tratamiento, y no solo la "presencia de esquizontes de *P. vivax* menos de 30 días después de concluido el tratamiento".

En estudios en la India, Adak et al. (12) encontraron una tasa de recaídas parasitarias de 11% en pacientes con *P. vivax* que no recibieron primaquina durante el primer año después del tratamiento con cloroquina. Las tasas de recaídas parasitarias registradas por Gogtay et al. (13) en los 6 meses posteriores al tratamiento fueron las siguientes: 0% al cabo de 14 días con 15 mg diarios de primaquina; 26,7% al cabo de 5 días con 15 mg diarios de primaquina, y 11,7% en pacientes que no fueron tratados con primaquina. Tasas de recaídas similares en pacientes con *P. vivax* después de 5 días de tratamiento diario

con 15 mg de primaquina y sin ningún tratamiento con primaquina fueron notificadas por Baird (14). Los autores concluyeron que el tratamiento de 5 días con 15 mg diarios primaquina no reduce la tasa de recaídas por *P. vivax*. Villalobos-Salcedo et al. (15) encontraron en Brasil un 6,5% de recaídas parasitarias durante los 60 días posteriores al tratamiento clásico con cloroquina y primaquina, y un 26,7% después de un tratamiento corto con la dosis completa de cloroquina (150 mg) administrada durante 5 días y durante el mismo lapso con una dosis reducida de primaquina (150 mg en total para una persona de 60 kg de peso, en comparación con los 210 mg del tratamiento clásico).

En otro estudio, Gogtay et al. (16) demostraron adicionalmente la baja toxicidad de la primaquina contra los gametocitos de *P. falciparum*, es decir, la poca capacidad del medicamento para bloquear la transmisión del parásito por el mosquito.

Además del problema de las recaídas, se presenta el de la resistencia de *P. vivax* contra la primaquina (esquema clásico), que ha sido descrita en viajeros procedentes de Guatemala (17) y en pacientes de Colombia (5) y del sur del Asia (18).

En el estudio de Bergonzoli y Rivers Cuadra, habría sido importante incluir un grupo sin tratamiento con primaquina, extender el tiempo de observación a 3 ó 6 meses y considerar la posibilidad de recaídas y no solo de reinfecciones. Esta distinción la hicieron Villalobos-Salcedo et al. (15) identificando el ADN parasitario mediante reacción en cadena de la polimerasa para determinar si la infección primaria y la recaída se debían a los mismos parásitos.

Referencias

1. Bergonzoli G, Riveras Cuadra JC. Eficacia terapéutica de diferentes regímenes antimaláricos en la región fronteriza de Costa Rica y Nicaragua. *Rev Panam Salud Publica* 2000;8(1):366-370.
2. Espinal CA, Cortes GT, Guerra P, Arias AE. Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to anti-malarial drugs in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:675-680.
3. Padilla JC, Guhl F, Soto J, Álvarez G. *Diagnóstico y terapéutica de las enfermedades transmitidas por vectores en Colombia*. Santa Fe de Bogotá: Sociedad Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical; 1999.
4. DeSouza JM. Epidemiological distribution of *Plasmodium falciparum* resistance in Brazil and its relevance to the treatment and control of malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87 Suppl III: 343-348.
5. Pan American Health Organization. Health in the Americas, Vol. I. Washington, D.C.: PAHO; 1998. (Scientific Publication 569).
6. Garravelli OL, Corti E. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*: the first case in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86: 128.
7. Arias AE, Corredor A. Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. *Trop Med Parasitol* 1989;40:21-23.

8. Phillips EJ, Keystone JS, Kain KC. Failure of combined chloroquine and high-dose primaquine therapy for *Plasmodium vivax* malaria acquired in Guyana, South America. *Clin Infect Dis* 1996;23(5): 1171-1173.
9. Kshirsagar NA, Gogtay NJ, Rajgor D, Dalvi SS, Wakde M. An unusual case of multi-drug resistant *Plasmodium vivax* malaria in Mumbai (Bombay), India. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;94: 189-190.
10. Fryauff DJ, Soekartono, Tuti S, Leksana B, Suradi, Tandayu S, Baird JK. Survey of resistance *in vivo* to chloroquine of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in North Sulawesi, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92(1):82-83.
11. Malar-Than, Myat-Phone-Kyaw, Aye-yu-soe, Khaing-Khaing-gyi, Ma-Sabai, Myint-Do. Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:307-308.
12. Adak T, Sharma VP, Orbo VS. Studies on *Plasmodium vivax* relapse pattern in Delhi, India. *Am J Trop Med Hyg* 1998;27:95.
13. Gogtay NJ, Desai S, Kantekar KD, Kadam VS, Dalvi SS, Kshirsagar NA. Efficacies of 5- and 14- day primaquine regimens in the prevention of relapses in *Plasmodium vivax* infections. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93:809-812.
14. Baird JK. Primaquine as anti-relapse therapy for *Plasmodium vivax*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:687-688.
15. Villalobos-Salcedo JM, Kimura E, Pereira -da-Silva LH. In-vivo sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from Rondonia (Western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;94: 749-758.
16. Gogtay NJ, Chogle AR, Sorabjee JS, Marathe SN, Kshirsagar NA. Poor gametocidal activity of 45 mg primaquine in chloroquine treated patients with acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mumbai (Bombay): an issue of public health importance. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93:813-816.
17. Gascon J, Gomez Acre JE, Menendez C, Valls ME, Corachan M. Poor response to primaquine in two cases of *Plasmodium vivax* malaria from Guatemala. *Trop Geograph Med* 1994; 46:32-37.
18. Rombo L, Edwards G, Ward SA, Eriksson G, Lindquist L, Lindberg A, et al. Seven patients with relapses of *Plasmodium vivax* or *Plasmodium ovale* despite primaquine treatment. *Trop Med Parasitol* 1987;38:49-50.

Axel Kroeger

Profesor de Salud Internacional
Escuela de Medicina Tropical
Liverpool, Reino Unido

RESPUESTA

Editor:

Queremos empezar manifestando nuestro agradecimiento por el interés del Dr. Axel Kroeger en nuestro trabajo sobre "Eficacia terapéutica de diferentes regímenes antimaláricos en la región fronteriza de Costa Rica y Nicaragua". Los comentarios del Dr. Kroeger se refieren al desarrollo de resistencia a los medicamentos antimaláricos empleados en el estudio y a la eliminación de recaídas. El primer fenómeno —la aparición de resistencia— no fue investigado por nosotros, si bien reconocemos que es un problema de gran importancia y actualidad, no solamente en el caso de la malaria. La capacidad para desarrollar resistencia a los antimicrobianos

existe, en teoría y práctica, e incluso hay trabajos que describen nuevos mecanismos de resistencia (1, 2). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) (3) ha expresado su preocupación por la circulación de cepas patógenas resistentes en el caso de diversas enfermedades, entre ellas, la malaria. En cuanto a esta afección, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4) sostiene que hay peligro de una doble resistencia: la de los parásitos del género *Plasmodium* a los medicamentos antimaláricos —aunque agrega que en Centroamérica y el Caribe no se han encontrado cifras de resistencia de importancia epidemiológica— y la de los mosquitos anófeles a los insecticidas.

El Dr. Kroeger recomienda, por otra parte, que usemos como indicador de interés el porcentaje de recaídas observadas durante el año posterior al tratamiento, y no el de 30 días utilizado en el estudio. Sin embargo, olvida que para efectos prácticos es muy difícil diferenciar entre una recaída y una reinfección en trabajadores del campo —el estudio intentó investigar la sostenibilidad de los esquemas en las condiciones reales en que se aplican los programas de control—, sobre todo en áreas endémicas, si el período de observación se extiende a un año. Por la misma razón, con un período tan largo se corre el riesgo de sobreestimar la tasa de “recaídas”.

Entre los mismos trabajos citados por el Dr. Kroeger se encuentran resultados paradójicos, incluso contradictorios, pues las tasas de recaídas, a los 6 meses, fueron de 11,7% en pacientes sin tratamiento con primaquina y de 26,7% en pacientes tratados con 5 dosis de 15 mg de primaquina, lo cual implica que la administración de primaquina aumenta la tasa de recaídas. No olvidemos que el objetivo central del estudio fue evaluar, en un período de 6 meses, la presencia de *Plasmodium vivax* en la sangre después de la administración de cuatro regímenes distintos, sin que se hayan detectado resultados diferentes. La tasa de recaídas fue muy baja si se considera que solamente se produjo un caso en un total de 122 sujetos en los 6 meses que duró el estudio. Esto equivale a una tasa de recaídas de 0,008 (8‰).

El Dr. Kroeger afirma que “hubiera sido importante incluir un grupo sin tratamiento con cloroquina, extender a un año el seguimiento y evaluar recaídas y no solo reinfecciones”. Por supuesto, su

recomendación nos parece interesante y atrayente, pero equivale a realizar un estudio diferente del nuestro. No podemos resistir la tentación de invitarlo a realizar un estudio de este tipo con nosotros. Finalmente, agrega que “Aún queda por determinar si el tratamiento con primaquina en combinación con cloroquina es factible en áreas donde la infección por *P. vivax* es endémica, y si es efectivo en función del costo”. Obviamente, un solo estudio no es concluyente; la experiencia epidemiológica así nos lo enseña. Nuestro estudio es solo una pieza entre muchas, y otras investigaciones sobre el mismo tema tendrán que realizarse.

Un aspecto importante que hemos dejado de lado en nuestra conversación epistolar es que el estudio fue realizado en una zona endémica donde no se ha documentado resistencia en *P. vivax*, pese a haberse buscado sistemáticamente. Cabe tener esto en cuenta al evaluar los resultados del trabajo. Obsérvese que en las mismas referencias 6 y 17 citadas por el Dr. Kroeger se mencionan el primer caso de resistencia a la cloroquina en el Brasil y dos casos de resistencia a la primaquina en Guatemala. Ya que obviamente se trata de casos insólitos, cabe inferir que la resistencia de *P. vivax*, que innegablemente puede producirse, sigue siendo muy poco frecuente, lo que permite utilizar los esquemas probados siempre y cuando se garantice la adherencia a ellos.

Referencias

1. Jacovy GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324: 602–610.
2. Overcoming antimicrobial resistance. Drug resistance threatens to reverse medical progress: curable diseases are in danger of becoming incurable. Comunicado de prensa WHO/41, junio de 2000. <http://www.who.int/inf-pr-2000/en/pr2000-41.html>
3. Organización Panamericana de la Salud. Circulan cepas farmacorresistentes que causan cólera, malaria, neumonía y tuberculosis. <http://www.paho.org/Spanish/DPI/PRESS>
4. Organización Mundial de la Salud. Nuevas enfermedades y amenazas renovadas. Ginebra: OMS; 1996. www.revistadelsur.org.uy/revista.062/tapa2.html (17/08/2000).

Gustavo Bergonzoli
Oficina Sanitaria Panamericana
Guatemala, Guatemala