

Prescripción del tratamiento antimalárico en pacientes con malaria no complicada por *P. vivax* en Putumayo, Colombia

Antimalarial treatment prescriptions in patients with uncomplicated *P. vivax* malaria in Putumayo, Colombia

Ángel Rosas Aguirre¹, Ana Milena Briceño²,
Diamantina Moreno³, Daniel Vargas⁴, Ysabel Acuña⁵

¹ Coordinador Técnico Perú-Colombia. Organismo Andino de Salud, Convenio Hipólito Unanue. Proyecto PAMAFRO. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Correspondencia: Jr. Aldebarán 320, G-301. Urb. Polo and Hunt. Surco, Lima 33, Perú. E-mail: angelrosasa@gmail.com.

² Coordinador Técnico Objetivo Dos Colombia. Organismo Andino de Salud, Convenio Hipólito Unanue. Proyecto PAMAFRO. Lima, Perú. E-mail: anibri98@hotmail.com.

³ Técnica Operativa Perú. Organismo Andino de Salud, Convenio Hipólito Unanue. Proyecto PAMAFRO. Lima, Perú. E-mail: dmoreno@conhu.org.pe.

⁴ Coordinador Monitoreo y Evaluación Perú - Colombia. Organismo Andino de Salud, Convenio Hipólito Unanue. Proyecto PAMAFRO. Lima, Perú. E-mail: dvargas@conhu.org.pe.

⁵ Técnica Operativa Perú. Organismo Andino de Salud, Convenio Hipólito Unanue. Proyecto PAMAFRO. Lima, Perú. E-mail: ysabelina@hotmail.com.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2011; 17: 445-455.

Módulo 19 (Investigación), número 10. Editora Médica Colombiana S.A., 2011[®].

Recibido el 28 de abril de 2011; aceptado el 17 de mayo de 2011.

Resumen: Introducción: en el tratamiento de la malaria por *P. vivax* se recomienda la combinación de Cloroquina (CQ, 25 mg/kg en total: 10 mg/kg el primer día y 7,5 mg/kg el segundo y el tercer día) y Primaquina (PQ, 3,5 mg/kg en 14 días: 0,25 mg/kg por día).

Objetivo: evaluar la prescripción del tratamiento antimalárico en pacientes con malaria por *P. vivax* en Putumayo, Colombia. **Materiales y métodos:** Entre febrero 2009 y febrero 2010, se evaluó la prescripción del tratamiento en pacientes con malaria por *P. vivax* en 10 establecimientos de salud de los municipios de Puerto Asís y Puerto Guzmán. La prescripción apropiada de CQ debía incluir una dosis total de 23,8 a 30,0 mg base/kg y la prescripción apropiada de PQ una dosis total de 3,3 a 4,2 mg base/kg. La prescripción global apropiada debía incluir ambas dosis totales apropiadas. **Resultados:** se evaluó la prescripción en 136 pacientes, 52 mediante observaciones durante la atención y 84 mediante la revisión de registros de tratamiento; 82 (60,3%) pacientes tuvieron dosificación apropiada de CQ, 32 (23,5%) sub-dosificación y 22 (16,2%) sobre-dosificación. Respecto a la PQ prescrita, 79 (58,1%) pacientes tuvieron dosificación apropiada, 17 (12,5%) sub-dosificación y 40 (29,4%) sobre-dosificación. Más de la mitad de las prescripciones globales (CQ+PQ) fueron inapropiadas. La prescripción inapropiada (CQ y/o PQ) fue mayor en menores de 15 años, mientras que en pacientes con pesos mayores de 60 kg predominó la sub-dosificación de CQ. **Conclusión:** la prescripción inapropiada representa un serio problema en el manejo efectivo de las infecciones por *P. vivax* en Putumayo.

Palabras clave: *P. vivax*, malaria, tratamiento, antimalárico, prescripción de medicamentos, Colombia.

Abstract: Introduction: Chloroquine (CQ, 25 mg/kg in total: 10 mg/kg on the first day and 7,5 mg/kg on the second and third days) and Primaquine (PQ, 3,5 mg/kg for 14 days) are recommended for *P. vivax* malaria treatment. **Objective:** To assess antimalarial treatment prescriptions in patients with *P. vivax* malaria in Putumayo, Colombia. **Materials and methods:** Between February 2009 and February 2010, antimalarial treatment prescriptions in patients with *P. vivax*

malaria were evaluated in ten health facilities of two municipalities (Puerto Asís and Puerto Guzmán). Appropriate prescription of CQ should include a total dose of 23,8 to 30,0 mg base/kg and appropriate prescription of PQ should include a total dose of 3,3 to 4,2 mg base/kg. An appropriate global prescription should include both appropriate total doses. **Results:** Prescriptions from 136 patients were evaluated, 52 through direct observations of prescription practices during patient attention, and 84 through revision of treatment records; 82 (60,3%) patients had appropriate dosage of CQ, 32 (23,5%) had under-dosage, and 22 (16,2%) had over-dosage. With respect to prescribed PQ, 79 (58,1%) patients had appropriate dosage, 17 (12,5%) had under-dosage, and 40 (29,4%) had over-dosage. More than half of the global prescriptions (CQ+PQ) were inappropriate. Inappropriate prescriptions (CQ and/or PQ) were higher in patients younger than 15 years, while the under-dosage was higher in patients with weights over 60 kg. **Conclusion:** Poor prescriptions pose a serious problem to get effective management of *P. vivax* infections in Putumayo.

Key words: *P. vivax*, malaria, treatment, antimalarials, drug prescription, Colombia.

Introducción

La malaria es la enfermedad parasitaria de mayor prevalencia en el mundo [1]. De las 4 especies del género *Plasmodium* que causan infecciones en humanos, *Plasmodium vivax* es la de mayor distribución geográfica con aproximadamente 2,5 billones de población en riesgo y un estimado de 80 a 300 millones de casos clínicos cada año, incluyendo enfermedades severas y muerte [2, 3]. En Colombia, *P. vivax* es responsable del 75% de los casos de malaria, habiéndose reportado según el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) más de 200 mil casos en los últimos tres años [4].

El acceso oportuno a un tratamiento antimalárico efectivo es una de las estrategias clave en el control de la malaria [5]. El tratamiento de elección en un paciente con malaria por *P. vivax* sensible a cloroquina, incluye cloroquina (CQ) con una dosis de 25 mg base/kg de peso dividido en 3 días (10 mg/kg el primer día y 7,5 mg/kg el segundo y el tercer día), combinado con primaquina (PQ) con una dosis diaria de 0,25 mg base/kg de peso por 14 días. La PQ es añadida para la prevención de recaídas por la persistencia de los estadios del parásito en el hígado (hipnozoitos) [6]. En Colombia, si bien existen reportes de casos de resistencia del *P. vivax* a la CQ [7], numerosos estudios realizados en el país confirman todavía la sensibilidad del *P. vivax* a la CQ [8-10], por lo que el Ministerio de la Protección Social de Colombia ha incorporado el esquema de elección dentro de las normas de tratamiento de los pacientes con malaria [11].

Contar con esquemas de tratamiento eficaces no asegura el manejo efectivo de los pacientes con malaria, si es que los trabajadores de salud (encargados de prescribir y administrar los medicamentos) en los establecimientos de salud (EESS) no siguen o no pueden seguir las normas de tratamiento establecidas. Numerosos factores han sido reportados como relacionados con el pobre seguimiento a las normas de tratamiento [12-17]: la alta rotación de trabajadores de salud, la falta de entrenamiento periódico, el desconocimiento de las normas nacionales de tratamiento con la consecuente carencia de las mismas en los EESS, la no disponibilidad de los medicamentos antimaláricos o de las presentaciones y formulaciones necesarias, y la escasa supervisión de las actividades de prevención y control de la malaria.

En el marco del Proyecto “Control de la Malaria en las Zonas Fronterizas de la Región Andina: Un Enfoque Comunitario-PAMAFRO” que tiene financiamiento del Fondo Mundial para el VIH-SIDA, Tuberculosis y Malaria, se apoyó al programa colombiano de prevención y control de enfermedades transmitidas por vectores con intervenciones para la mejora de la efectividad del tratamiento antimalárico, siendo una de ellas el monitoreo del cumplimiento de las normas nacionales de diagnóstico y tratamiento en los departamentos amazónicos fronterizos de Colombia. En este artículo presentamos los resultados relacionados con la evaluación de las prácticas de prescripción como parte de este monitoreo, en municipios de riesgo de malaria (Puerto Asís y Puerto Guzmán) del departamento del Putumayo.

Materiales y métodos

Lugar de estudio

El estudio se realizó en el departamento del Putumayo, Colombia, que se encuentra situado en el sur del país, en la región de la Amazonía, localizado entre 01°26'18" y 00°27'37" de latitud norte, y 73°50'39" y 77°4'58" de longitud oeste (ver **figura 1**). Cuenta con una superficie de 25.648 km² lo que representa el 2,2% del territorio nacional. Limita por el Norte con los departamentos de Nariño, Cauca y el río Caquetá que lo separa del departamento del Caquetá, por el Este con el departamento del Caquetá, por el Sur con el departamento del Amazonas y los ríos Putumayo y San Miguel que lo separan de las repúblicas de Perú y Ecuador, y por el Oeste con el departamento de Nariño.

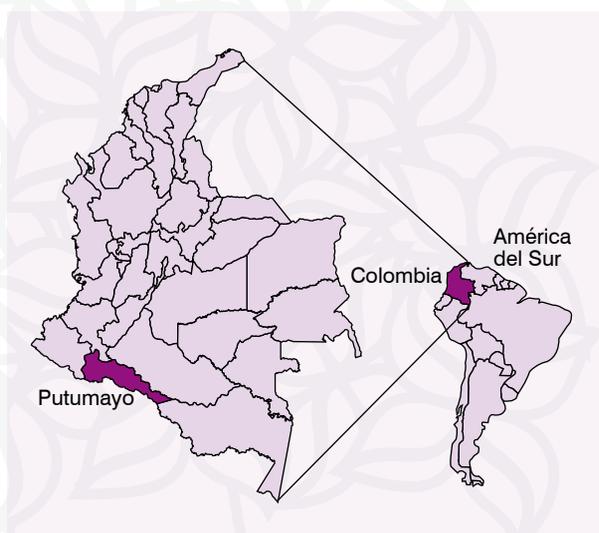


Figura 1. Departamento del Putumayo, Colombia, incluido en el estudio, 2009-2010.

La malaria es endémica en el 80% del territorio del departamento. De 1995 a 2004, el promedio de casos reportados estuvo alrededor de los 5.000, con mayor predominancia de la malaria por *P. vivax* (90%). Los municipios con mayor reporte de casos en el departamento son Puerto Asís, Puerto Leguízamo, Puerto Guzmán y Valle del Guamuez. Desde 2005 se evidencia una tendencia decreciente en el número de casos, llegándose a reportar 1.252 casos (solo 31 por *P. falciparum*) en 2008 y 716 casos (solo 6 por *P. falciparum*) en 2009 [4].

Diseño de estudio y población

Estudio observacional y descriptivo que incluyó tres visitas durante un año (una inicial, una a los 6 meses y la última al año) a 10 establecimientos de salud (EES) de dos municipios con alto riesgo de transmisión de malaria del departamento del Putumayo (Puerto Asís y Puerto Guzmán) para la evaluación de las prácticas de prescripción de medicamentos anti-maláricos. Dichos EES fueron seleccionados por haber reportado la mayor cantidad de casos en los municipios durante los años 2008 y 2009.

Recolección de datos

Las visitas a los EESS estuvieron a cargo de dos supervisores (funcionarios de salud que no formaban parte de la red de servicios de salud del departamento, eran pensionados, o no contratados), quienes fueron previamente capacitados en la metodología del estudio. Para la recolección de la información sobre la prescripción se utilizaron dos métodos: a) la revisión de registros de tratamiento, y b) la observación de las atenciones de los pacientes con malaria.

En cada visita a los EESS, los supervisores revisaron todos los registros de tratamiento de los pacientes diagnosticados con malaria en los 2 a 3 meses previos a la visita, consignándose en un formato diseñado para el estudio los siguientes datos por paciente registrado: EESS donde fue atendido, edad, género, peso en kilogramos, condición de gestante, diagnóstico microscópico y medicamentos antimaláricos administrados (especificando nombre genérico, formulación, presentación y dosificación prescrita diaria).

Además, los supervisores permanecieron en los horarios de atención de los EESS por no menos de 7 días, observando la atención de los pacientes con diagnóstico confirmado como nuevo caso de malaria por microscopía, previo consentimiento informado oral del paciente. Los datos observados sobre la prescripción dada por el trabajador de salud fueron consignados en un formato similar al usado en la revisión de los registros, con dos variables adicionales que debían consignarse: a) la entrega o no de una prescripción escrita al paciente, o b) la revisión o no de un manual de tratamiento o tabla de dosificación por el trabajador de salud al momento de prescribir.

Clasificación de la prescripción

Posterior a la recolección de datos, se calculó por paciente las dosis totales prescritas tanto de CQ como de PQ. La prescripción apropiada de CQ en un paciente fue definida como aquella prescripción que incluía una dosis total de CQ de 23,8 a 30,0 mg base por kg de peso. Una prescripción con sub-dosificación debía tener una dosis total menor de 23,8 mg base/kg y una con sobre-dosificación una dosis total mayor de 30 mg base/kg. El punto de corte mínimo de 23,8 mg base/kg (equivalente al 95% de la dosis total estándar de 25 mg base/kg) evita clasificar con sub-dosificación una prescripción de CQ que requiere solo una dosis mínima para alcanzar la dosis total estándar: dosis menor a $\frac{1}{4}$ tableta (37,5 mg base) en niños pequeños, o menor a $\frac{1}{2}$ tableta (75 mg base) en niños mayores y adultos. El punto de corte máximo de 30 mg base/kg (equivalente al 120% de la dosis total estándar de 25 mg base/kg) corresponde al mismo corte máximo que usan las tablas de dosificación por grupos de peso y/o edad publicadas en un documento sobre uso de antimaláricos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las tablas que se usan actualmente en Brasil [18-19].

La prescripción apropiada de PQ en un paciente fue definida como aquella prescripción que incluía una dosis total de PQ de 3,3 a 4,2 mg base por kg de peso. Una prescripción con sub-dosificación debía tener una dosis total menor de 3,3 mg base/kg y una con sobre-dosificación una dosis total mayor de 4,2 mg base/kg. El punto de corte mínimo de 3,3 mg base/kg (equivalente al 95% de la dosis total estándar de 3,5 mg base/kg) evita clasificar con sub-dosificación una prescripción de PQ que requiere solo una dosis mínima para alcanzar la dosis total estándar: dosis menor a $\frac{1}{4}$ tableta de PQ de 15 mg (3,75 mg base) en niños pequeños, o menor a $\frac{1}{2}$ tableta (7,5 mg base) en niños mayores y adultos. El punto de corte máximo de 4,2 mg base/kg (equivalente al 120% de la dosis total estándar de 3,5 mg base/kg) ha sido usado en estudios clínicos que evaluaron fallas de la PQ en la prevención de recaídas [20-21] y corresponde al mismo corte máximo que usan tablas de dosificación por grupos de peso y/o edad como la de Brasil [19].

Análisis de datos

Los datos registrados en los formatos fueron ingresados a una hoja de cálculo en Excel. En el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico R. Los resultados fueron expresados en frecuencias relativas y absolutas. Se usó la prueba de Chi-cuadrado para la comparación de las proporciones considerándose un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

En el periodo de estudio se realizaron observaciones durante la atención a 53 pacientes con diagnóstico microscópico confirmado de malaria por *P. vivax* y revisión de registros de otros 117 pacientes que recibieron tratamiento en los 2 a 3 meses previos a las visitas de los supervisores (tabla 1). En 32 (27,4%) de los registros no se había consignado el peso del paciente haciendo imposible clasificar las prescripciones en función de sus dosis totales prescritas por kilogramo de peso, por lo que fueron excluidos del análisis.

Como parte de los pacientes evaluados estuvieron una gestante en el segundo trimestre de embarazo y un niño de un año de edad, los cuales fueron analizados por separado por tratarse de casos especiales que requerían tratamiento solo con CQ acorde con la norma nacional. La gestante recibió una prescripción apropiada (evaluada por observación) con dosis de CQ apropiada y el niño recibió una prescripción con sub-dosificación de CQ (evaluada por revisión de registro).

Excluyendo los casos especiales y los pacientes cuyos registros no poseían pesos, quedaron para la evaluación las prescripciones de 136 pacientes, 52 de ellas mediante observaciones durante la atención, y 84 mediante la revisión de registros de tratamiento. La media de edad de los pacientes fue $25,2 \pm 14,8$ años (2 a 70 años), 86 (63,2%) fueron varones y 50 (36,8%) mujeres, 96 (70,6%) procedían del municipio de Puerto Asís y 40 (29,4%) de Puerto Guzmán.

Tabla 1. Establecimientos de salud evaluados en el departamento del Putumayo, Colombia, febrero 2009 a febrero 2010

Municipio	Establecimiento de salud	Categoría	Observaciones	Revisión de registros	
			Total	Total	Con peso consignado
			n	n	n
Puerto Asís	Buenavista	Puesto de salud	10	16	8
	La Carmelita	Puesto de salud	11	27 ^a	16 ⁺
	La Libertad	Puesto de salud	11	22	13
	Piñuña Blanco	Puesto de salud	2	11	10
	Puerto Bello	Puesto de salud	4	11	10
	Sinaí	Puesto de salud	3 ^b	2	0
Puerto Guzmán	Cedro	Puesto de salud	0	11	11
	Gallinazo	Puesto de salud	1	7	7
	Mayochoque	Puesto de salud	2	10	10
	Puerto Guzmán	Hospital	9	0	0
Total			53	117	85

^a Incluye niño de un año de edad que recibió prescripción de CQ con sub-dosificación.

^b Incluye gestante en el segundo trimestre que recibió prescripción de CQ acorde con norma nacional. Ambos casos fueron analizados por separado.

La media de la dosis total prescrita de CQ fue $26,4 \pm 4,8$ mg base/kg, la mediana 25,4 mg base/kg, fluctuando entre 14,5 y 50,0 mg base/kg. Del total, 82 (60,3%) pacientes tuvieron dosificación apropiada de CQ, 32 (23,5%) sub-dosificación y 22 (16,2%) sobre-dosificación en la prescripción (**tabla 2**). La sub-dosificación de CQ fue más frecuente en el grupo de pacientes mayor de 14 años (28,4%), mientras que la sobre-dosificación fue mayor en el grupo de pacientes con edades de 2 a 14 años (47,1%) ($p < 0,001$). La sub-dosificación de CQ fue más frecuente en el grupo de pacientes con pesos mayores de 60 kg (24,7%), mientras que la sobre-dosificación fue mayor en el grupo con pesos menores (24,7%) ($p < 0,001$).

Tabla 2. Clasificación de la prescripción de cloroquina en pacientes con malaria por *P. vivax* en Putumayo, Colombia, febrero 2009 a febrero 2010

Variable	Categorías	Clasificación de la dosis total prescrita						p
		Apropiada (23,8 a 30 mg/kg)		Sub-dosificación (< 23,8 mg/kg)		Sobre-dosificación (> 30 mg/kg)		
		n	%	n	%	n	%	
Municipio	Puerto Asís	54	56,3	26	27,1	16	16,7	0,261
	Puerto Guzmán	28	70,0	6	15,0	6	15,0	
Edad	2 a 14 años	15	44,1	3	8,8	16	47,1	< 0,001
	15 o más	67	65,7	29	28,4	6	5,9	
Peso	60 kg o menos	64	71,9	3	3,4	22	24,7	< 0,001
	Mayor de 60 kg	18	38,3	29	61,7	0	0,0	
Total por variable		82	60,3	32	23,5	22	16,2	

La media de la dosis total prescrita de PQ fue $4,5 \pm 3,0$ mg base/kg, la mediana 3,6 mg base/kg, fluctuando entre 0 y 21,0 mg base/kg. Durante la revisión de registros se evidenció que en 4 (4,7%) de ellos no estaba registrada si la PQ había sido prescrita, asumiéndose como la dosis total como 0. Además en 4 registros (4,7% del total de registros) y en 1 observación (1,9% del total de observaciones) se evidenció prescripciones con más de 3 veces la dosis total estándar, todas en niños de 2 a 5 años en los mismos establecimientos de salud. Del total, 79 (58,1%) pacientes tuvieron dosificación apropiada, 17 (12,5%) sub-dosificación y 40 (29,4%) sobre-dosificación en la prescripción (**tabla 3**). La sobre-dosificación de PQ fue más frecuente en el grupo de pacientes con edades de 2 a 14 años (79,4%) que en el grupo mayor de 14 años (12,7%) ($p < 0,001$). También, los pacientes con pesos hasta 60 kg tuvieron mayor sobre-dosificación de PQ (44,9%), mientras que en el grupo con pesos mayores de 60 kg predominó la sub-dosificación (29,8%) ($p < 0,001$).

La **tabla 4** presenta la clasificación de la prescripción global recibida por los pacientes con malaria por *P. vivax*, considerando los medicamentos en conjunto (CQ+PQ). En total, 64 (47,1%) pacientes recibieron una prescripción apropiada y 72 (52,9%) una prescripción inapropiada. El grupo de 2 a 14 años tuvo más prescripciones inapropiadas que el grupo mayor de 14 años ($p < 0,001$). No hubo diferencias en la clasificación de la prescripción global entre los municipios, ni entre los tipos de evaluación, ni entre los pacientes con pesos mayores a 60 kg y aquellos hasta 60 kg.

Durante las observaciones se verificó que solo 16 pacientes (30,8%) recibieron prescripciones escritas y que en solo 14 (26,9%) el trabajador de salud revisó un manual o tabla de tratamiento antes de prescribir los medicamentos. No hubo diferencias en la clasificación de la prescripción de CQ, PQ o en la prescripción global con respecto al uso de prescripciones escritas, ni tampoco con respecto a la revisión de manuales antes de prescribir.

Tabla 3. Clasificación de la prescripción de primaquina en pacientes con malaria por *P. vivax* en Putumayo, Colombia, febrero 2009 a febrero 2010

Variable	Categorías	Clasificación de la dosis total prescrita						p
		Apropiada (3,3 a 4,2 mg/kg)		Sub-dosificación (< 3,3 mg/kg)		Sobre-dosificación (> 4,2 mg/kg)		
		n	%	n	%	n	%	
Municipio	Puerto Asís	51	53,1	16	16,7	29	30,2	0,051
	Puerto Guzmán	28	70,0	1	2,5	11	27,5	
Edad	2 a 14 años	3	8,8	4	11,8	27	79,4	< 0,001
	15 o más	76	74,5	13	12,7	13	12,7	
Peso	60 kg o menos	46	51,7	3	3,4	40	44,9	< 0,001
	Mayor de 60 kg	33	70,2	14	29,8	0	0,0	
Total por variable		79	58,1	17	12,5	40	29,4	

Tabla 4. Clasificación de la prescripción global en pacientes con malaria por *P. vivax*, Putumayo, Colombia, febrero 2009 a febrero 2010

Variable		Clasificación de la prescripción según dosis total prescrita en ambos medicamentos				p
		Apropiada		Inapropiada		
		n	%	n	%	
Municipio	Puerto Asís	42	43,8	54	56,3	0,261
	Puerto Guzmán	22	55,0	18	45,0	
Tipo de evaluación	Observación	21	40,4	31	59,6	0,289
	Revisión de registros	43	51,2	41	48,8	
Edad por grupos	2 a 14 años	3	8,8	31	91,2	< 0,001
	15 o más	61	59,8	41	40,2	
Peso	60 kg o menos	46	51,6	43	48,2	0,152
	Mayor de 60 kg	18	38,3	29	61,7	
Total por variable		64	47,1	72	52,9	

Discusión

El presente artículo confirma que más de la mitad de los pacientes con malaria por *P. vivax* que son atendidos en establecimientos de salud (EESS) de los municipios de Puerto Guzmán y Puerto Asís del departamento del Putumayo, no reciben prescripciones acordes con la norma nacional de atención del paciente con malaria [11], siendo un problema serio en el manejo efectivo de la enfermedad.

Un estudio similar fue realizado en 2009 en los municipios de Tumaco y Pizarro (departamento de Nariño), encontrando menor proporción de prescripciones inapropiadas (menor del 10%). Sin embargo, la definición de prescripción apropiada estuvo basada en la concor-

dancia de las dosis prescritas con las dosis consignadas en las tablas de dosis por peso/edad que manejaban los mismos municipios, las cuales no están estandarizadas a nivel nacional (incluso entre Tumaco y Pizarro tenían diferencias importantes) [22].

En nuestro estudio se evidenció también la existencia de diferentes tablas de dosis por peso/edad en los EESS del Putumayo (con poca frecuencia de uso: 26,9% en observaciones), pero no fueron usadas para la clasificación de la prescripción. Si bien se prestó atención a la formulación, presentación y dosificación diaria de los medicamentos prescritos en los pacientes con malaria por *P. vivax*, la clasificación de la prescripción estuvo basada principalmente en las dosis totales de los medicamentos prescritos [23].

La norma nacional señala dosis estándares únicas, 25 mg base/kg de CQ en 3 días (10 mg/kg el primer día y 7,5 mg/kg el segundo y el tercer día) y 0,25 mg base/kg/día (3,5 mg/kg como dosis total) por 14 días de PQ sugiriendo que una prescripción apropiada debe alcanzar dichas dosis exactamente. Esto es programáticamente imposible de cumplir en la mayoría de los pacientes con las formulaciones de medicamentos disponibles (cloroquina tab de 150 mg base y primaquina tab de 15 mg base). Debido a esta limitante en nuestro estudio, usamos puntos de corte mínimos (considerando el mínimo fraccionamiento de una presentación disponible) y máximos (respaldados en evidencia) para definir las dosis totales de CQ y PQ como apropiadas, con sub-dosificación o con sobre-dosificación.

La sub-dosificación fue el mayor problema en las prescripciones de CQ que recibieron los pacientes (23,5% de las prescripciones). La guía de tratamiento de malaria de la OMS menciona que no es recomendable dar CQ con una dosis total menor de 25 mg base/kg de peso, por la posibilidad de generar resistencia [6]. Una dosis sub-óptima resultaría en bajas concentraciones del medicamento en sangre y en una inadecuada exposición de la población parasitaria infectante a concentraciones terapéuticas del medicamento [24, 25]. Esto llevaría a que el paciente no se cure, con recrudescencia de la enfermedad, contribuyendo de esta forma al desarrollo de la resistencia del parásito al medicamento. En el estudio, las prescripciones con sub-dosificación de CQ en personas con pesos mayores de 60 kg tendrían mayor probabilidad de contribuir al desarrollo de la resistencia, debido al no ajuste de la dosis de adulto por encima de este peso.

Si bien la evaluación evidenció el interés del prescriptor en alcanzar la dosis recomendada, la formulación de CQ disponible (tabletas de 150 mg base) dificulta su prescripción en niños, con la consecuente sobre-dosificación de CQ en los mismos. Este hallazgo es particularmente importante ya que la CQ tiene un margen terapéutico muy bajo [26, 27]; se ha reportado 20 mg/kg/día como dosis tóxica mínima en la ingestión aguda y 30 mg/kg/día como dosis letal mínima. Por tanto, hay que ser cuidadoso en evitar la sobre-dosificación de este medicamento por los efectos adversos severos e intoxicaciones fatales que puede desencadenar.

Desde 1946 se recomienda en el tratamiento de la malaria por *P. vivax*, la misma dosis de CQ (25 mg/kg) que se usaba en el manejo de la malaria por *P. falciparum* [28]. Dicha dosis (1,5 g en un paciente de 60 kg), según Baird, excedería largamente la mínima dosis efectiva contra la malaria por *P. vivax* [29]; ya que existen reportes de que una dosis total para adultos a partir de 0,3 g (5 mg base/kg) resultaría eficaz en la eliminación del parásito de la malaria vivax [30-31]. De confirmarse la eficacia de dosis sub-estándar de CQ en nuestra región, se podría ampliar el margen terapéutico del medicamento hacia abajo, facilitando el uso programático de las presentaciones y formulaciones disponibles (tabletas de 150 mg base) en el tratamiento de la malaria por *P. vivax*. Por ejemplo, se podría diseñar tablas de dosis por peso/edad de CQ prácticas y muy fáciles de usar por los prescriptores, ya que incluirían menos rangos por peso/edad.

Para lograr la cura radical de una infección por *P. vivax*, se deben prevenir las recaídas con PQ. El mayor problema en su prescripción en nuestro estudio fue la sobre-dosificación (29,4% de las prescripciones), la cual se dio principalmente en niños de 2 a 14 años (grupo con menos peso). Si bien las dosis 2 a 3 veces mayores a la dosis estándar (0,5 a 0,75 mg/kg base/día por 14 días) también han demostrado seguridad en individuos sin deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) [32-33], una deficiencia que pareciera poco frecuente en Putumayo [34], no puede aceptarse los errores graves en las dosis que se dan a los niños pequeños, 5 de los cuales recibieron prescripciones con más de 3 veces la dosis total necesaria por no disponibilidad de formulaciones de menor concentración. Felizmente no hubo reporte de eventos adversos graves.

La no disponibilidad de formulaciones pediátricas además obliga a los trabajadores de salud a cortar, fraccionar o disolver en un solvente las tabletas disponibles (15 mg) al tratar a los niños, con la incertidumbre en la bio-disponibilidad del ingrediente activo, la eficacia y la toxicidad del tratamiento dado que ello conlleva [35]. Las tabletas de 5 mg de PQ están incluidas en la norma nacional, por lo que su disponibilidad y uso apropiado debería ser asegurado por el sistema de salud colombiano.

Si bien la sub-dosificación de PQ se evidenció en menor proporción en los pacientes (12,5%), su frecuencia fue mayor en pacientes con pesos mayores de 60 kg (mucho mayor en el grupo de 70 kg). Esto debido al no ajuste de la dosis de adulto estándar (15 mg diarios) cuando el paciente tenía un peso mayor de 60 kg. Se ha reportado fallas de la PQ en la prevención de recaídas por *P. vivax* en pacientes con pesos mayores o iguales a 70 kg [20], como consecuencia de la administración de una dosis sub-estándar de PQ (dosis estándar para adulto de 60 kg). El peso estándar de 60 kg en algunas poblaciones no es realista, por ello países como Brasil han incorporado en sus guías de tratamiento el ajuste de la dosis de PQ [19].

Durante el periodo de estudio (febrero de 2009 a febrero de 2010) se reportaron 319 casos de malaria por *P. vivax* en Puerto Asís y 101 casos en Puerto Guzmán [4], por lo que los resultados obtenidos de la evaluación de 96 prácticas de prescripción (30,0% del total de casos) en Puerto Asís y de 40 (39,6% del total de casos) en Puerto Guzmán pueden representar bastante bien lo que sucede con esta actividad en los establecimientos de salud de dichos municipios. Si bien en los últimos años ha habido una disminución importante de casos de malaria en el departamento, la prescripción inapropiada en pacientes con malaria por *P. vivax* continúa siendo un problema importante en los EESS con serias consecuencias en la adherencia al tratamiento por los pacientes [36], la curación de los mismos y la persistencia de la transmisión de la malaria [37]. Este problema debe ser abordado con intervenciones que aseguren el cumplimiento de las normas de tratamiento en los EESS como la estandarización y actualización de guías de tratamiento a nivel nacional, que incluya tablas de dosis por peso/edad prácticas y fáciles de usar; el aseguramiento de la disponibilidad de medicamentos antimaláricos, incluyendo presentaciones y formulaciones para el tratamiento de los niños; la capacitación permanente de los trabajadores de salud; y la supervisión periódica del cumplimiento de las normas de diagnóstico y tratamiento en los EESS.

Agradecimientos

La investigación contó con el apoyo del Organismo Andino de Salud-Convenio Hipólito Unanue (ORAS-CONHU), receptor principal del Proyecto "Control de la Malaria en las Zonas Fronterizas de la Región Andina: Un Enfoque Comunitario-PAMAFRO", cuyo financiamiento procede del Fondo Mundial de Lucha contra el VIH/SIDA, Tuberculosis y Malaria (Grant MAA-305-G01-M). Reconocimiento a la Secretaría Departamental de Salud y Coordinación de Enfermedades Transmitidas por Vectores del Putumayo, así como a los técnicos Martha López y Oscar Jiménez.

Fuente de financiación

La investigación contó con el apoyo del Organismo Andino de Salud- Convenio Hipólito Unanue (ORAS-CONHU), receptor principal del Proyecto “Control de la Malaria en las Zonas Fronterizas de la Región Andina: Un Enfoque Comunitario-PAMAFRO”, cuyo financiamiento procede del Fondo Mundial de Lucha contra el VIH/SIDA, Tuberculosis y Malaria (Grant MAA-305-G01-M).

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud.** Informe sobre la salud en el mundo, 2007: un porvenir más seguro. Protección de la salud pública mundial en el siglo XXI. Ginebra: OMS; 2007.
- Mueller I, Galinski MR, Baird JK, Carlton JM, Kochar DK, Alonso PL, et al.** Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9: 555-566.
- Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R.** The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 97-106.
- Instituto Nacional de Salud de Colombia.** Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA): Consolidado Final Malaria a semana 53 (2007-2009). Bogotá: INS; 2010.
- World Health Organization.** Strategic Orientation Paper on Prevention and Control of Malaria. Geneva: WHO; 2005.
- World Health Organization.** Guidelines for the treatment of malaria, second edition. Geneva: WHO; 2010.
- Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Luzz M, Llínas N, Cedeno N, et al.** *Plasmodium vivax* clinically resistant to chloroquine in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 90-93.
- Blair S, Tobón A, Echeverri M, Alvarez G, Carmona J.** Adecuada respuesta clínica y parasitológica de *Plasmodium vivax* a la cloroquina en Colombia (Turbo, Antioquia). *Infectio* 2001; 6: 21-26.
- Castillo C, Osorio L, Palma G.** Assessment of therapeutic response of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* to chloroquine in a malaria transmission free area in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 559-562.
- Carmona-Fonseca J, Álvarez G, Blair S.** Malaria por *Plasmodium vivax*: curación del ataque agudo con tres dosis diferentes de primaquina y dosis fija de cloroquina. *Antioquia, Colombia, 2003-2004.* *Biomédica* 2006; 26: 353-365.
- Ministerio de la Protección Social de Colombia.** Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Bogotá: MPS; 2007.
- Zurovac D, Rowe AK, Ochola SA, Noor AM, Midia B, English M, et al.** Predictors of the quality of health worker treatment practices for uncomplicated malaria at government health facilities in Kenya. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 1080-1091.
- Rowe AK, Hamel MJ, Flanders WD, Doutizanga R, Ndoyo J, Deming MS, et al.** Predictors of correct treatment of children with fever seen at outpatient health facilities in the Central African Republic. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1029-1035.
- Ofori-Adjei D, Arhinful DK.** Effects of training on the clinical management of malaria by medical assistance in Ghana. *Soc Sci Med* 1996; 42:1169-1176.
- Rowe AK, Onikpo F, Lama M, Deming MS.** Risk and protective factors for two types of error in the treatment of children with fever at outpatient health facilities in Benin. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 296-303.
- Nsimba SE.** Assessing prescribing and patient care indicators for children under five years old with malaria and other disease conditions in public primary health care facilities. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37: 206-214.
- Mannan AA, Malik EM, Ali KM.** Antimalarial prescribing and dispensing practices in health centres of Khar-toum state, 2003-04. *East Mediterr Health J* 2009; 15: 122-128.
- World Health Organization.** The use of antimalarial drugs. Report of a WHO informal consultation 13–17 November 2000. World Health Organization. Geneva; WHO. 2001.
- Ministério da Saúde.** Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJ.** Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 471-476.
- Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D.** Short report: a consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 393-395.
- Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS).** Informe técnico: Análisis de las prácticas de prescripción, dispensación y adherencia al tratamiento antimalárico en los países que comparten la Cuenca del Amazonas. Arlington, VA: Management Sciences for Health; 2009.
- Goller JL, Jolley D, Ringwald P, Biggs BA.** Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 203-207.
- White NJ.** Why is it that antimalarial drug treatments do not always work? *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92: 449-458.

25. **Bloland PB, Kachur SP, Williams HA.** Trends in anti-malarial drug deployment in sub-Saharan Africa. *J Exp Biol* 2003; 206: 3761-3769.
26. **Good MI, Shader RI.** Lethality and behavioural side effects of chloroquine. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2: 40-47.
27. **Kelly JC, Wasserman GS, Bernard WD, Schulz C, Knapp JF.** Chloroquine poisoning in a child. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 47-50.
28. **Baird JK.** Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4075-4083.
29. **Baird JK.** Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 508-534.
30. **Berliner RW, Earle DP, Taggart JV, Zubrod CG, Welch WJ, Conan NJ, et al.** Studies on the chemotherapy of the human malarias. VI. The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline. *J Clin Invest* 1948; 27: 98-107.
31. **Wilson T, Edeson JF.** Studies on the chemotherapy of malaria. III. The treatment of acute malaria with chloroquine. *Med J Malaya* 1954; 9: 115-131.
32. **Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, Wiady I, Purnomo, Bangs MJ, et al.** Halofantrine and primaquine for radical cure of malaria in Irian Jaya, Indonesia. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; 91: 7-16.
33. **Wilairatana P, Silachamroon U, Krudsood S, Singhasivanon P, Treeprasertsuk S, Bussaratid V, et al.** Efficacy of primaquine regimens for primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 973-977.
34. **Moyano M, Méndez F.** Erythrocyte defects and parasitemia density in patients with *Plasmodium falciparum* malaria in Buenaventura, Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 18: 25-32.
35. **WHO.** Promoting safety of medicines for children. Geneva; WHO. 2007.
36. **Qingjun L, Jihui D, Laiyi T, Xiangjun Z, Jun L, Hay A, et al.** The effect of drug packaging on patient's compliance with treatment for *Plasmodium vivax* malaria in Cina. *Bulletin of the World Health Organization* 1998; 76: 21-27.
37. **Yeung S.** How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence. *Trop Med Int Health* 2005; 10: 121-138.



León marino, *Zalophus californianus wollebaeki*,
Galápagos, Ecuador
Germán Campuzano Maya