

Ensayo clínico aleatorizado, comparativo de cloroquina y quinina para el tratamiento de la Malaria por *Plasmodium falciparum* en Amazonas, Venezuela

Irma Rodríguez^{1*}, Anibal Girón², Gladys Veloso¹, Anibal Carrasquel¹ & Margarita González¹

Se evaluó la eficacia de la cloroquina (CQ) y quinina (QN) en pacientes con malaria a *Plasmodium falciparum* en el Municipio Atures, Estado Amazonas, Venezuela. El estudio es un ensayo clínico aleatorizado supervisado, comparativo de CQ y QN, basado en una modificación del protocolo de 28 días de la OMS/OPS (1998). Se observó en un grupo (n=20) tratado con CQ fracaso precoz de tratamiento (FPT), fracaso tardío de tratamiento (FTT) y respuesta clínica adecuada (RCA) en 8 (40%), en 12 (60%) y en 0 (0%) pacientes respectivamente. En un segundo grupo (n=30) tratado con QN se observó FPT en 2 (6,7%) y FTT en 4 (13,3%) para un total de 6 (20%) participantes con fracaso y en 24 (80%) pacientes se observó RCA. La proporción de RCA al tratamiento con QN fue significativamente alto ($p = 0.000$) en comparación al tratamiento con CQ. Los resultados en esta investigación demuestran FTT y FPT de la CQ y disminución de la eficacia de QN. Se sugiere hacer cambios respecto al uso de la QN para preservar su potencial.

Palabras claves: Ensayo clínico aleatorizado, eficacia, fracaso terapéutico, cloroquina, quinina, *Plasmodium falciparum*, Amazonas, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La casuística reportada por los países palúdicos reviste unos 300 millones de casos clínicos por año, el máximo impacto lo ejerce *Plasmodium falciparum* sobre África tropical. Las defunciones atribuidas a paludismo oscilan entre 1,0 y 1,5 millones por año, se relacionan primordialmente con *P. falciparum* y diezman principalmente a la población menor de 5 años residente en el África sub-Sahariana (Trigg & Kondrachine, 1998). Muchos de los niños que sobreviven a un episodio palúdico severo padecen posteriormente problemas de aprendizaje o daño cerebral. Las embarazadas constituyen un grupo muy vulnerable y en el continente Africano el paludismo es causa principal de mortalidad perinatal, bajo peso al nacer y anemia materna (Nosten *et al*, 2003). Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS 2002), la situación en América no es tan

grave como en África, probablemente porque *P. vivax* causa la mayoría de los casos. No obstante, existen áreas con transmisión de *P. falciparum* fármaco-resistente.

El primer país que reportó caso de cloroquina-resistencia de *P. falciparum* fue Venezuela en Trujillo en 1960 por Maberti, y luego se reportó en otros Estados, tales como Bolívar, donde la resistencia fue también a la sulfadoxina-pirimetamina (SP) en el municipio Moitaco (Godoy *et al*, 1975, 1977) y en el Dorado (Navarrete, com. pers.). Recientemente la resistencia a CQ fue igualmente observada en Guayana (Caraballo & Rodríguez, 1999) y en zonas mineras de Bolívar (Aché *et al*, 2002). En el estado Amazonas, en el Alto Orinoco fue observada la resistencia a la CQ (Gabaldon *et al*, 1971; Magris & Riggione, 1994); en el municipio Atures fue observada la resistencia a la CQ y mefloquina (MQ) (Maynadié *et al*, 1986) y recientemente se observó la resistencia *in vitro* de 22% a la CQ y 3% a la QN en 19 pruebas evaluadas (Rodríguez I., datos no public.).

El número de países que informa la presencia de *P. falciparum* resistentes a los antimaláricos continúa incrementando. Esto implica el uso de drogas

¹ Centro Amazónico de Investigación y Control de Enfermedades Tropicales "Simón Bolívar", Puerto Ayacucho, Estado Amazonas, del Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

² Dirección de Salud y Desarrollo Social del Estado Amazonas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

*Autor de Correspondencia: rodir@hotmail.com

alternativas para disminuir la morbi-mortalidad inducida por este parásito, entre las estrategias de control de la malaria en la región de las Américas se incluye estudios de la eficacia terapéutica de los antimaláricos empleados en los Programas de Control en el ámbito local. En Amazonas el control de la malaria viene siendo supervisado por inspectores en salud pública del área, empleando cloroquina (CQ) como tratamiento presuntivo, curativo y preventivo en masa, administrado por visitantes rurales, que por razones operativas y presupuestarias no le dan el cumplimiento adecuado del tratamiento a pacientes con malaria en algunas oportunidades, y es hasta 1999 cuando se deja de utilizar la CQ como preventivo en masa. Por otro lado desde el año 2000 la QN viene a sustituir a la SP como droga de segunda línea empleada en el Programa de Control y la cual dejó de ser utilizada por decisión del Programa al observar que esta droga no era eficiente en la práctica. Esta situación es una presión de la droga sobre los parásitos, factor importante en el desarrollo de la resistencia a las drogas por *P. falciparum* (Kremsner *et al*, 1989; Watkins & Masobo, 1993).

Últimamente son frecuentes los reportes de casos de malaria *P. falciparum* originados en Atures, núcleo poblado mas importante del estado Amazonas, con una población en crecimiento acelerado, migraciones constantes y movimiento poblacional incontrolado tanto por vía fluvial como terrestre, hacia fuera del Municipio Atures desde el departamento del Vichada (Colombia), donde el esquema de tratamiento antimalárico es diferente, y desde el estado Bolívar, donde se ha confirmado la resistencia a la CQ. Esta situación es propicia para el aumento y dispersión de la malaria *P. falciparum* resistente a las drogas antimaláricas (Wernsdorfer, 1994).

Las frecuentes observaciones de los fracasos terapéuticos de los esquemas de tratamiento antimaláricos con CQ empleada en el Programa Nacional de Control de Malaria en pacientes que padecen esta enfermedad a *P. falciparum*, y los antecedentes de resistencia mencionados, hacen pertinente validar el impacto que se espera de las altas tasa de resistencia con CQ, la QN como medicamento antimalárico de segunda línea empleado en el Programa de Control. Por lo que se diseñó un ensayo clínico aleatorizado, comparativo de cloroquina y quinina para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*; con el fin de contribuir al diseño de políticas de control adecuada a las peculiaridades de la región.

MATERIALES Y MÉTODOS

Área del estudio y población

El estudio se realizó entre enero y junio del 2002, en el municipio Atures del estado Amazonas. Atures tiene una extensión territorial de 7.550 Km², limita al nordeste con el Distrito Cedeño del Estado Bolívar y el Municipio Manapiare, al sudeste con el Municipio Autana y al oeste con el departamento del Vichada (Colombia). De acuerdo a la clasificación climática de Köepeen (Sada Amazonas, Unión Europea 1998), este Municipio presenta un clima tropical con tres variedades: clima de selva tropical lluviosa, tropical monzónico y clima de sabana, mostrando los registros climáticos una estación lluviosa entre Abril y Noviembre y una estación de sequía desde Diciembre a Marzo. La temperatura media anual es de 29,7°C, con una pluviosidad anual de 2.200 mm. En el Municipio Atures la malaria es endémica, climático dependiente, con picos máximos de transmisión antes y después de la estación lluviosa, la Incidencia Parasitaria Anual se calcula en 81 por 1000 hab., con una fórmula parasitaria caracterizada por 75% de *P. vivax* y 25% *P. falciparum*

Los residentes de Atures son unas 72.000 personas que representan la mayoría de la población del estado, 83% se concentra en Puerto Ayacucho (Capital) y el resto en los ejes carreteros norte y sur, área rural dispersa donde predomina la población indígena de las etnias Jivi y Piaroa. (Oficina de estadística poblacional- Amazonas, 2000).

Diseño del estudio y consideraciones éticas

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, comparativo de dos grupos de tratamiento, basado en una modificación del protocolo recomendado por la Organización Mundial de la Salud "Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* sin complicaciones en las Américas" (OMS/OPS, 1998)

El estudio fue discutido y aprobado por el Consejo Regional de Salud Edo. Amazonas-2001, por el Comité de Bioética en el Instituto de Altos Estudios de Salud Pública "Dr. Arnoldo Gabaldon" y el Comité de Revisión Ética de la Organización Panamericana de la Salud (PAHOERC).

Selección de los participantes

Para el estudio fueron considerados todos aquellos individuos con signos y sintomatología clínica de malaria que acudieron a cualquiera de los 4 puestos de notificación de malaria: Laboratorio de la Zona XIX del Servicio de Vigilancia Epidemiológica, laboratorio de la unidad de malaria del CAICET, el Ambulatorio rural tipo II de Parhueña en el eje carretero norte y el Ambulatorio rural tipo II de Platanillal el eje carretero sur. Fueron enrolados aquellos individuos con malaria a *P. falciparum* que de acuerdo a OMS/OPS (1998) cumplieron con los criterios de selección:

Criterios de inclusión: individuos mayores de 1 año, infecciones mono-específicas de *P. falciparum*, temperatura axilar menor de 39°C y antecedentes de fiebre en las últimas 72 horas, cargas parasitarias entre 250 y 5.000 parásitos/μl de sangre debido a que la gran mayoría de los individuos presentaban bajas parasitemias, consentimiento informado del paciente o su representante legal y procedente del municipio Atures.

Criterios de exclusión: se basaron en uno o varios signos y síntomas generales de peligro (OMS/OPS, 1998), enfermedad concomitante, como influenza, hepatitis, rubéola, dengue, leptospirosis y tuberculosis, embarazo (amenorrea > 1 mes en mujeres > 12 años); cualquier enfermedad crónica intercurrente, SIDA, insuficiencia renal, hepática, cardíaca, enfermedad obstructiva crónica, antecedentes de reacciones alérgicas a las 4 aminoquinolinas y QN.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determinó usando el muestreo clásico de estudios de poblaciones para diferencias de proporciones entre dos grupos y fue estimado con EpiInfo versión 6.04 y calculada con EpiTable para muestras de 2 proporciones. La tasa de falla terapéutica para QN fue estimada en 3% (como no existen resultados *in vivo*, en el área del estudio, se utilizaron los resultados obtenidos *in vitro* (20) y una tasa de falla terapéutica para CQ de 35% (Girón, comunicación personal). Para un α de 0.05 con poder de 80% cada grupo resultó en un total de 29 individuos. Los datos fueron analizados separadamente para cada grupo.

Régimen de tratamiento supervisado

CQ: Para un primer grupo de participantes se utilizó CQ de 150 mg base, en las dosis siguientes;

primeras y segundo día 10 mg/Kg. de peso; tercer día 5 mg/Kg de peso de acuerdo a lo establecido por la OMS/OPS (1998). En caso de falla terapéutica se administró QN como medicamento antimalárico de segunda línea siguiendo el esquema de 10 mg/Kg peso dosis vía oral cada 8 horas por 7 días.

QN: Para un segundo grupo de participantes se administró QN siguiendo el esquema de 10 mg/Kg de peso dosis vía oral cada 8 horas por 7 días. En los casos de falla terapéutica se administró la combinación de QN 10 mg/Kg peso dosis vía oral cada 8 horas por 3 días más clindamicina (CL) 20mg/Kg de peso cada 12 horas por 5 días (menos en niños menores de 8 años).

Todo caso de malaria complicada fue referido al hospital José Gregorio Hernández, donde se les administró por vía intravenosa quinina en solución salina isotónica con 5% de dextrosa mediante venoclisis (gota a gota) lenta durante 8 horas y luego se reanudó el tratamiento oral y se continuó hasta completar la dosis indicada, y se documentaron y se incluyeron como fallas terapéuticas.

Enrolamiento y seguimiento

Cada paciente que cumplió con los criterios de inclusión, fue evaluado clínicamente para considerar los criterios de exclusión. Después de haber obtenido el consentimiento del paciente o su representante legal para participar en el estudio, antes de administrar el tratamiento se registraron los datos de las personas seleccionadas para el estudio, se tomó el peso corporal, temperatura axilar, muestra de orina y se documentó la parasitemia del día 0; seguidamente el tratamiento con CQ y QN, fue supervisado y aplicado según las dosis mencionadas anteriormente; además a los participantes seleccionados, se les hizo durante los días 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 seguimiento clínico y parasitológico por lo cual se midió la temperatura axilar, se realizó una evaluación clínica, y se tomó muestra de sangre capilar para el examen de la gota gruesa y extendido.

Evaluación de eficacia

FPT se determinó cuando el participante presentó: presencia de signos de peligro o paludismo grave en día 1 o 2; mayor parasitemia el día 2 que el recuento del día 0; parasitemia del día 3 mayor del 25% que el recuento del día 0.

FTT se determinó cuando el participante presentó: presencia de signos de peligro o paludismo grave en día 3, con parasitemia de la misma especie que el día 0; regreso no programado del paciente debido al deterioro clínico en presencia de parasitemia; presencia de parasitemia de la misma especie del día 0 en las visitas programadas por los días 7, 14, 21 y 28.

RCA se determinó cuando el paciente no presentó: criterios de fracaso de tratamiento precoz ni tardío y se confirmó la eliminación del parásito durante el periodo de seguimiento.

Evaluación de reacciones adversas

Se consideraron reacciones adversas a la CQ para cada participante se considero cuando se registró la presencia de prurito, cefalea transitoria, náuseas, síntomas del tubo digestivo, visión borrosa durante el cumplimiento de la CQ. Para la QN fueron consideradas como reacciones adversas al registrarse en los participantes la presencia de cinchonismo como zumbido de oídos, audición amortiguada y vértigos o mareos durante la administración de la QN.

Aleatorización y procedimientos de registro

Considerando a los individuos enrolados, la aleatorización se realizó utilizándose una tabla en bloque de codificación de 5 en 5 para cada grupo, que comprendió los 5 primeros enrolados para CQ y los 5 siguientes enrolados para la QN, de esta manera fueron enrolados hasta 40 pacientes y luego 11 pacientes fueron incluidos en el régimen con QN. Los códigos de aleatorización se mantuvieron en sobres en la oficina central del estudio de la unidad de malaria del CAICET. Se asignó tratamiento con CQ y QN a todos los pacientes elegibles según codificación, para ello el sobre era abierto y la codificación correspondiente era transmitida.

Examen de laboratorio

Se realizó asepsia local de la oreja con uso de alcohol. Mediante un pinchazo con una lanceta estéril, se extrajeron tres gotas de sangre para la Gota gruesa y una gota para el extendido, luego se procedió a fijar el extendido con metanol por 3 minutos y posterior coloración de la lámina con el colorante de Giemsa. De la lámina se examinaron 200 campos de la gota gruesa. La muestra de sangre se consideró negativa cuando el examen de los 200 campos no mostró formas de *P.*

falciparum; se hizo lectura de 100 campos en el extendido para descartar infecciones mixtas (*P. vivax* + *P. falciparum* o *P. malariae* + *P. falciparum*). Para cada caso positivo con mono-infección de *P. falciparum* se calculó la densidad parasitaria dividiendo el número de trofozoítos por el número de leucocitos contados ($n = 500$) y multiplicado por 6000 (el número estimado de leucocitos por microlitro de sangre). Se consideró la presencia o ausencia de gametocitos el día 0 y los días de seguimiento.

Se realizó el día 0 una prueba de metabolitos de CQ y QN en orina para lo cual se tomaron 3 ml de orina el día 0. La prueba se hizo por cromatografía líquida en capa fina, empleando la técnica de Betschart y Steiger (1986).

Análisis de los datos

Los formularios fueron revisados para verificar si estaban llenos adecuadamente antes de ser digitalizados en la base de datos. Se utilizó el programa EpiInfo versión 3.2.2 para el análisis de los datos, empleando estadística descriptiva. La homogeneidad en las características demográficas, densidad parasitaria y temperatura fueron comparadas entre los grupos de tratamiento (CQ y QN), usando la prueba de Kruskal Wallis. Por otro lado se determinó la proporción de fallas totales (temprana y tardías) en cada grupo de tratamiento, porcentaje de reacciones adversas en los pacientes evaluados, variables que se compararon entre los dos grupos de tratamiento por χ^2 o la prueba exacta de Fisher de una sola cola para calcular las probabilidades exactas; un valor de $p < 0,05$ fue tomado para indicar significancia estadística. Los valores estadísticos presentados son generalmente la mediana, desviación estándar (DE) y rango.

RESULTADOS

El enrolamiento de los participantes se hizo durante 5 meses, y se les siguió por un periodo de 28 días de acuerdo a una modificación del protocolo recomendado por la OMS/OPS (1998).

Flujo de los participantes

En los 4 puestos centinelas se diagnosticaron 853 casos de malaria y fueron enrolados 51 individuos, de los cuales 20 fueron tratados con CQ y 31 tratados con QN, cuyas características demográficas fueron similares en ambos grupos ($p > 0.05$), pero las

características clínico- parasitológicas fueron diferentes ($p < 0.05$) (Tabla I). Por otro lado en el grupo que recibió QN, se excluyó 1 individuo por deserción, ya que el día 8 salió del área del estudio. Todos los participantes fueron negativos para los metabolitos de CQ y QN en orina.

Tabla I. Características de pacientes evaluados con cloroquina (CQ) y quinina (QN).

	CQ	QN
Nº de evaluados	20	30
Mediana edad (años)	25	23
Rango de edad (años)	3 a 60	1 a 70
Mediana peso (g)	45	47,78
Masculino: femenino	12 : 8	16:14
Media geométrica de la parasitemia (rango)	705 (280-4404)	1574,9 (420-4.940)
Media \pm DS de temperatura ($^{\circ}$ C)	37,9 \pm 0,82	37,5 \pm 0,75

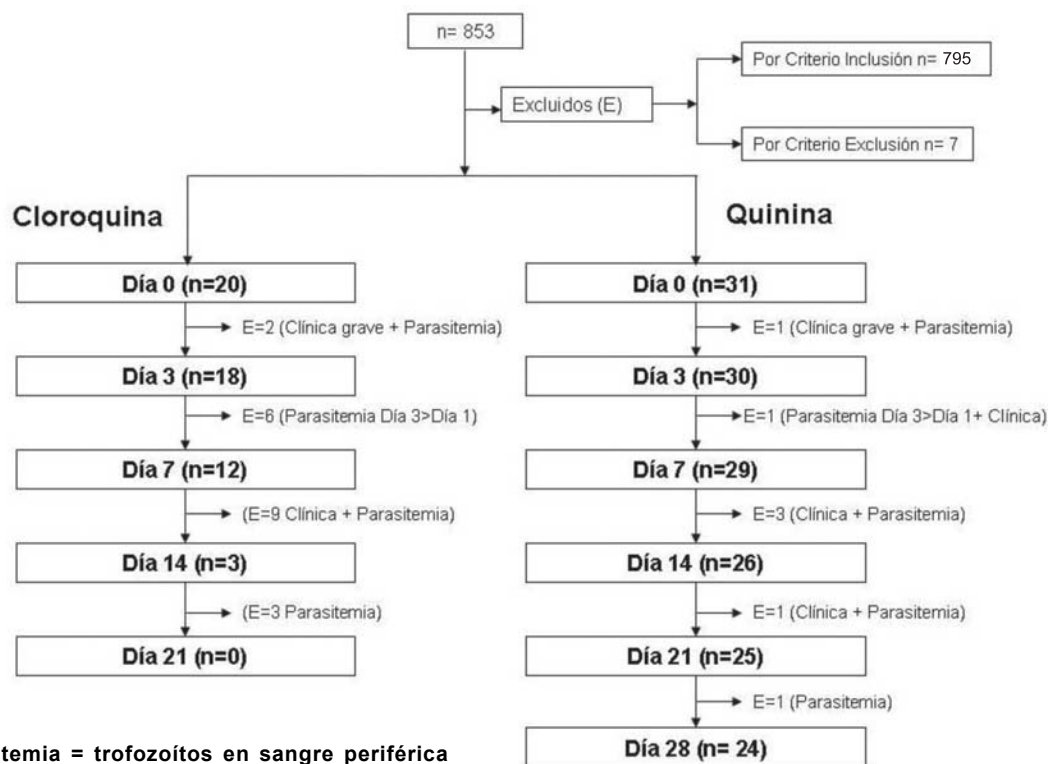
Para el análisis del estudio de eficacia se consideraron a 20 (100%) y 30 (94%) voluntarios que completaron el estudio con CQ y QN respectivamente (Fig. 1).

Los grupos tratados con CQ presentaron FPT en 8 (40%) pacientes, FTT en 12 (60%) pacientes, estos 20 pacientes con fracaso terapéutico a la CQ posteriormente fueron tratados con QN y se les hizo seguimiento por 21 días, observándose que 18 (90%) mostraron RCA a la QN y curaron, los otros 2 participantes mostraron FPT a la QN el día 14 y el día 21, por lo cual fueron tratados con la combinación QN y CL y se les hizo nuevamente seguimiento por 21 días, estos 2 pacientes mostraron RCA y consiguieron curarse.

De los 30 pacientes del segundo grupo que recibieron QN, 24 resultaron con RCA, 2 con FPT y 4 con FTT. Los 6 pacientes con fracaso al tratamiento fueron tratados nuevamente empleando la combinación QN - CL y seguidos hasta el día 21 mostraron RCA y se curaron.

Se encontró diferencia ($p = 0,000$) de eficacia entre los grupos de pacientes tratados con CQ y QN,

Fig. 1. Flujo de los participantes en el ensayo clínico aleatorizado comparativo de cloroquina y quinina para el Tratamiento del Paludismo por *Plasmodium falciparum* en Atures, estado Amazonas, Venezuela.



puesto que la CQ no fue eficaz en ninguno (0%) de los participantes evaluados, pero la QN sí resultó eficaz en 24 (80%) individuos (Tabla II). Debido a que los resultados de éste estudio permitieron emplear a la QN como droga de segunda línea, se comparó si la QN usada como droga de segunda línea (90%) era más eficaz que cuando se empleó como droga de primera línea (80%), se encontró que estas diferencias de 10% se deben solo al azar ($p = 0.296$).

Tabla II. Respuesta al tratamiento con CQ y QN de pacientes con malaria *Plasmodium falciparum* no complicada, Atures, Amazonas, Venezuela.

variable	CQ n (%)	QN n (%)
FPT	8 (40)	2 (6,6)
FTT	12 (45)	4 (6,6)
RCA	0 (0)	24 (80)

Es importante destacar las formas sexuales de *P. falciparum* observadas en 22 (44%) pacientes de los 50 pacientes analizados con CQ y QN. Para el momento del enrolamiento 8 (16%) individuos mostraron gametocitos y durante el seguimiento 14 (28%) pacientes desarrollaron la forma sexual del *P. falciparum*.

Reacciones adversas

Del grupo tratado con CQ, 9 individuos (45%) manifestaron gastritis y anorexia simultáneamente y 1 individuo (5%) presentó prurito. Para el caso del grupo tratado con QN, 2 individuos (6,6%) manifestaron reacciones adversas como cinchonismo e insomnio simultáneamente. No se presentó ninguna otra reacción adversa en el resto de los pacientes analizados. Cuando se comparó el total de las reacciones adversas registradas para cada grupo de pacientes en seguimiento, se observó diferencia significativa ($p = 0,007$) entre CQ y QN (Tabla III).

DISCUSIÓN

En el presente estudio comparativo de CQ y QN para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*, se observó RCA en 0% a la CQ como droga de primera línea y RCA en un 80% y 90% cuando se empleó la QN como droga de primera y segunda línea respectivamente. La proporción de RCA al tratamiento con QN fue significativamente alta ($p = 0,000$) en comparación a la

Tabla III. Reacciones adversas al tratamiento con CQ y QN de pacientes con malaria *Plasmodium falciparum* no complicada, Atures, Amazonas, Venezuela.

variable	CQ n (%)	QN n (%)
gastritis	9 (45)	0 (0)
+ anorexia	1(5)	0 (0)
prurito	0 (0)	2 (7)
cinchonismo	0 (0)	2 (7)
+ insomnio	10 (50)	2 (7)
Total	10 (50)	2 (7)

CQ. Al respecto Talisuna *et al* (2004) señalan la clasificación sugerida por la OMS/OPS, respecto a la prevalencia de FTT más FPT que deben considerar los Programas de Control, se considera el cambio de la droga cuando el FTT más FPT es $> 25\%$; se deben tomar acciones cuando el FTT más FPT es entre 15 a 24%, sería el caso para este estudio la CQ y QN respectivamente. Es importante destacar que la combinación QN-CL fue eficaz cuando se empleó como tratamiento de segunda y tercera línea en este estudio.

Vale la pena resaltar que en el área de estudio hace más de una década ya se había reportado resistencia del *P. falciparum* a la CQ en 11/22 (50%) pacientes (Maynadié *et al*, 1989). Si comparamos estos resultados con los de éste estudio obviamente se observa un aumento y el 100% de la resistencia del *P. falciparum* a la CQ.

Respecto a los efectos adversos señalados por los pacientes, hubo diferencia significativa ($p = 0.007$) entre la CQ y QN, inclusive la QN causó molestias solamente en 2 de los pacientes evaluados. Estos resultados podrían indicar que la QN es una droga bastante tolerada.

Un hecho curioso en los dos grupos de tratamiento CQ y QN que resultaron fármaco resistentes fue lo observado en 14 (28%) pacientes que durante el seguimiento desarrollaron las formas sexuales de *P. falciparum*, este tipo de pacientes podría facilitar la dispersión de poblaciones de parásitos fármaco resistentes, si consideramos el tiempo de generación de gametocitos durante la infección con *P. falciparum* (Sinden, 1983); por otro lado los 8 individuos enrolados y con gametocitos circulantes podrían considerarse de importancia epidemiológica. Para impedir que se generen las formas de transmisión del paludismo, la elección de un esquema de tratamiento antimalárico eficaz y de

acción rápida es importante y para el caso de individuos con presencia de gametocitos, debería considerarse un fármaco con actividad gametocida

Los resultados de este estudio, demuestran el fracaso terapéutico de la CQ y la disminución de la eficacia de QN, drogas empleadas como primera y segunda línea en pacientes con malaria por *P. falciparum* en el Municipio Atures. Estas observaciones demuestran la imperiosa necesidad de evaluar nuevos esquemas de tratamiento antimalárico, mantener los esquemas supervisados de tratamiento y establecer un sistema de vigilancia epidemiológica de las drogas antimaláricas empleadas en el estado Amazonas, bajo el marco de la política del Programa Nacional de Malaria.

A COMPARATIVE RANDOMIZED CLINICAL ASSAY OF CHLOROQUINE (CQ) AND QUININE (QN) FOR THE TREATMENT OF *Plasmodium falciparum* MALARIA IN THE AMAZONAS STATE.

SUMMARY

The efficacy of chloroquine (CQ) and quinine (QN) in patients with *Plasmodium falciparum* malaria from the Atures-Amazonas Municipality was assessed. This study was a comparative, supervised randomized clinical assay of CQ and QN, based on a modification of the WHO/PAHO 28-day protocol. In a group (n=20) treated with CQ, early treatment failure (ETF), late therapeutic failure (LTF), and adequate clinical response (ACR) were observed in 8 (40%), 12 (60%), and 24 (80%), respectively. In a second group (n=30) treated with QN, ETF was observed in 2 (6.7%) and LTF in 4 (13.3%), overall therapeutic failure being observed in 6 (20%) participants. ACR was observed in 24 (80%) of patients. ACR/QN treatment ratio was significantly high (p=0.000) as compared with CQ treatment. Results indicate CQ LTF and ETF and a decrease of the efficacy of QN. Changes in the use of QN are suggested in order to preserve its potentiality.

Key words: randomized clinical assay, efficacy, therapeutic failure, chloroquine, quinine, *Plasmodium falciparum*, Amazonas, Venezuela.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el soporte financiero de OPS/OMS HQ/00/432018; la Dra. Magda Magris, por

su apoyo, Mayling Chacare personal del CAICET, a los inspectores y al visitador Rural Edgar Dacosta y microscopistas Derbys Dacosta y Nelson Camico del Servicio de Endemias por su invaluable colaboración para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

Aché A., Escorihuela M., Vivas E., Páez E., Miranda I., Pérez W. *et al* (2002). *In vivo* drug resistance of *falciparum* malaria in mining areas of Venezuela. *Trop. Med. Int. Health.* **7**: 737-743.

Betschar B. & Steiger S. (1986). Quantitative determination of chloroquine and desethylchloroquine in biological fluids by high performance thin layer chromatography. *Acta Tropica.* **43**:125-130.

Caraballo A., & Rodríguez A. (1999). Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarial drugs in Guyana area Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **61**: 120-124.

Gabaldon A., Mendicoa T. & Castellani O. (1971). La resistencia de los parásitos maláricos a las drogas en Venezuela. *Bol. Inf. Dir. Malariol. San. Amb.* **11**: 22-46.

Godoy S., Volcan G., Medrano O., Guevara R. & Texeira A. (1986). Cepas de *Plasmodium falciparum* infectando naturalmente al hombre en un área del Estado Bolívar, Venezuela. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* **17**: 38-40.

Godoy A., Volcan G., Guevara R., Medrano C., Castro J. & Texeira A. (1970). Venezuelan strains of *Plasmodium falciparum* resistant to sulfa and pyrimetamine as demonstrated by *in vitro* tes. *Rev. Lat. Microbiol.* **19**: 229-231.

Kremsner P., Zatter G., Feldmeier H., Bienzleu U., Janse-Resseck R., Graninger W., Rocha R. & Wernsdorfer W. (1989). Differences in drug response of *Plasmodium falciparum* within an area of the Amazon region. *Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **83**: 158-161.

Maberti S. (1990). Desarrollo de resistencia a la pyrimetamina. Presentación de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela. *Arch. de Ven. Med. Trop. Parasit. Méd.* **3**: 239-259.

- Magris M. & Riggione F. (1994). Susceptibilidad del *Plasmodium falciparum in vitro* a la cloroquina, amodiaquina, quinina y pyrimetamina/sulfadoxina en el Estado Amazonas, Venezuela. *Acta Cient. Venez.* **45** (Supl.1).
- Maynadié M., Peceño C., Noriega P. & Yarzabal L. (1989). Susceptibility of *Plasmodium falciparum* strain to chloroquine and mefloquine in the Amazonas Federal Territory of Venezuela. *Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **83**: 586-588.
- Nosten F., McGready R., Looareesuwan S. & White N. (2003). Maternal paludism: time for action (Editorial). *Trop. Med. Int. Health.* **8**: 485-487.
- OMS/OPS (1998). Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones en las Américas, OPS/HCP/HCT/113/98.
- OPS (2002). 26ª Conferencia Sanitaria Panamericana, 54ª Sesión del Comité Regional. Situación de la Malaria en las Américas, CSP26-INF3.
- Rodríguez I., Magris M., Carrasquel A., González M. & Botto C. (2000). *Susceptibility in vitro to Plasmodium falciparum in antimalarial drugs in Atures, Amazonas state, Venezuela.* In: XVth International Congress for Tropical Medicine and Malaria (FrPs1: Malaria chemotherapy). Cartagena de Indias, Colombia. Abstract Book **2**: 229.
- Sada Amazonas, Unión Europea (1998). Informe Técnico Proyecto Reserva de la Biosfera Alto Orinoco, Casiquiare, Venezuela.
- Sinden R. E. (1983). Sexual development of malaria parasites. *Advances in Parasitol.* **22**: 153-216.
- Talisuna A., Bloland P. & D'Alessandro U. (2004). History, Dynamics, and Public Health Importance of Malaria Parasite Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* **17**: 235-254.
- Trigg P. & Kondrachine A. (1998). Commentary malaria control in the 1990. *Bull. WHO.* **76**: 11-16.
- Watkins W.M. & Masobo M. (1993). Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulfadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half life. *Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **87**: 75-78.
- Wernsdorfer W. (1994). Epidemiology of drug resistance in malaria. *Acta Tropica.* **56**: 143-156.
-