HISTORIA DE LA MEDICINA

Desarrollo histórico de la terapia antimalárica

Historical development of antimalarial therapy

Julio Cesar Padilla Rodríguez¹, Mario Javier Olivera^{1,2}

1. MD, MSc, Red de Gestión de Conocimiento, Investigación e Innovación en malaria.
2. MD, MSc, Grupo de Parasitología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

A pesar de los considerables esfuerzos para controlar la malaria durante las últimas décadas, que han logrado reducir su incidencia y mortalidad, la malaria sigue siendo una de las mayores amenazas para la salud pública en todo el mundo. En particular, el manejo farmacológico, como uno de los principales componentes de las estrategias de control y eliminación de la enfermedad sigue siendo un desafío debido a la rápida propagación de la resistencia a los medicamentos antipalúdicos. En este artículo revisamos la historia sobre la evolución de la terapia antimalárica mundial, haciendo énfasis en la adaptación y aplicación de los esquemas recomendados en diferentes etapas del siglo pasado y en la actualidad en Colombia. Se describen los medicamentos que han sido utilizados contra la malaria, iniciando desde el descubrimiento de la corteza de la quina en el siglo XVII, el aislamiento de la quinina a principios del siglo XIX, la invención de los antimaláricos sintéticos hasta la actual terapia combinada a base de artemisininas para *Plasmodium falciparum* y la tafenoquina para la cura radical en *P. vivax*. Se resalta algunos hitos históricos ocurridos durante la búsqueda de antimaláricos sintéticos para proteger la población militar en la Segunda Guerra Mundial, la emergencia de resistencia del *P. falciparum* a la Cloroquina en el país y la adaptación de guías de práctica clínica a partir de las pautas de manejo vigentes en casos de malaria de la Organización Mundial de la Salud.

Palabras clave: Malaria; Terapéutica; Antimaláricos; Revisión; Colombia.

Recibido:
Enero 31, 2022

Aceptado:
Enero 12, 2023

Correspondencia:
molivera@ins.gov.co

DOI: 10.56050/01205498.2283

Abstract

Despite considerable efforts to control malaria in recent decades, which have succeeded in reducing its incidence and mortality, malaria remains one of the greatest threats to public health worldwide. In particular, pharmacological management, as one of the main components of disease control and elimination strategies, remains a challenge due to the rapid spread of resistance to antimalarial drugs. In this article, we review the history of the evolution of global antimalarial therapy, emphasizing the adaptation and application of recommended regimens at different stages of the last century and today in Colombia. Medications that have been used against malaria are described, beginning with the discovery of cinchona bark in the 17th century, the isolation of quinine in the early 19th century, the invention of synthetic antimalarials, and the current combination therapy artemisinin base for *Plasmodium falciparum* and tafenoquine for radical cure in *P. vivax*. Some historical milestones that occurred during the search for synthetic antimalarials to protect the military population in the Second World War, the emergence of *P. falciparum* resistance to Chloroquine in the country and the adaptation of clinical practice guidelines from the guidelines of current management in malaria cases of the World Health Organization.

Key Words: Malaria; Therapeutics; Antimalarials; Review; Colombia.

Introducción

Históricamente la búsqueda de soluciones para enfrentar la malaria ha trascendido desde lo mágico religioso, la protección contra los miasmas, el uso de infusiones febrífugas empíricas hasta la actual terapia antimalárica. Una serie de hitos históricos incidieron en el desarrollo y consolidación de la terapia antimalárica. La finalidad siempre ha sido lograr la curación de la enfermedad, prevenir las complicaciones y la mortalidad en la población afectada. En épocas primitivas, el concepto mágico-religioso explicaba la aparición súbita de paroxismos fébriles como caprichos de dioses o castigos de agravios o espíritus malévolos que tenían que ser calmados por medio de artificios, encantamientos y sacrificios (1).

Los antiguos romanos creían que esta enfermedad era producida por los malos olores que emanaban de los pantanos o 'mal aire', y del cual se derivó el nombre de malaria. En la China, el remedio herbal *Qing-hao* fue el primero en ser recomendado

por *Ge Hong* en forma de infusiones para el tratamiento de los episodios de fiebre intermitente en el siglo IV, y alrededor de 1600, Li Shizhen lo recomendaba para aliviar los síntomas de fiebres tercianas y cuartanas (2). Sin embargo, el principal aporte mundial a la terapéutica antimalárica surgió en el Perú, entre 1630–1643, a partir del conocimiento ancestral que tenían los indígenas *Malacatus* del efecto curativo de la corteza de la quina. El corregidor de Loja en la Audiencia de Quito, don Juan López de Cañizares, quien padecía de fiebres palúdicas incapacitantes, bebió un remedio por sugerencia de un cacique indígena para dominar las fiebres intermitentes. Este tomó una infusión amarga de la corteza de un árbol que llamaban de las calenturas y experimentó la curación de todos sus males. Posteriormente, en 1638, doña Francisca Henríquez de Ribera, esposa del virrey del Perú don Luis Jerónimo Fernández de Cabrera y Bobadilla, cuarto conde de Chinchón, presentó un

episodio febril intermitente e ingirió el remedio indígena, por recomendación del corregidor, recuperándose rápidamente de sus dolencias. Al parecer, la condesa de Chinchón la introdujo en España y los jesuitas la llevaron a Roma, donde se extendió su uso por toda Europa convirtiéndose en el supremo remedio para las fiebres paroxismales e iniciándose el predominio de la quina en el tratamiento del paludismo durante trescientos años. El médico Sebastián Bado, publica en 1663, el primer tratado sobre la quina en Europa (3).

En 1823, Joseph Canvetou y Pierre Joseph Pelletier, en Francia, aislaron el principio activo de la corteza de la quina, la quinina y otros alcaloides antimaláricos, convirtiéndose a partir de ese momento en el remedio predilecto para el tratamiento y prevención de las fiebres palúdicas (4). Durante las dos últimas décadas del siglo XIX y primeros años del siglo XX, se descubrió el agente etiológico del paludismo, identificándose a *Plasmodium falciparum* y *P. vivax*, el ciclo de vida del parásito y se produjeron avances en los métodos de tinción, brindando herramientas para el diagnóstico y el tratamiento etiológico con quinina (5). Durante las guerras mundiales ocurridas en el siglo XX, los problemas surgidos por la poca disponibilidad de quinina para garantizar el tratamiento de la población militar afectada por los brotes de paludismo impulsaron el desarrollo de medicamentos antimaláricos sintéticos efectivos y seguros. Las artemisininas sintéticas, derivadas de la planta *artemisia annua*, son en la actualidad el tratamiento estándar a nivel mundial para la malaria por *P. falciparum* (6). El objetivo de estudio fue identificar y resaltar los hitos históricos más relevantes en el conocimiento científico que contribuyeron al desarrollo y consolidación de la terapia antimalárica.

Hitos en la evolución del tratamiento antipalúdico durante el siglo XX

Desde comienzos del siglo XX ya se empleaba la quinina en forma profiláctica y para el tratamien-

to de las diversas formas de paludismo. En 1907, la Oficina Sanitaria Panamericana recomendaba brindar información sobre paludismo y suministrar quinina en forma gratuita a las personas carentes de recursos (7). Fue una estrategia efectiva y complementaria aplicada durante la construcción del canal de Panamá y otros proyectos coloniales.

En la I Guerra Mundial se registraron grandes epidemias de malaria entre las tropas militares en las zonas tropicales y subtropicales en conflicto, lo que generó una enorme demanda de quinina. Esta se agravó por la inaccesibilidad a las plantaciones de cinchona existentes en colonias enemigas, lo cual ocasionó una aguda escasez del medicamento que produjo grandes repercusiones en las operaciones de campo debido a la elevada morbilidad, incapacidad y mortalidad que afectó a los actores del conflicto (8). La experiencia vivida por Alemania durante el conflicto bélico por estar por fuera del mercado mundial de la quina, impulsó a su industria farmacéutica en la búsqueda y desarrollo de antimaláricos sintéticos. Precisamente, en 1924, Schulemann y otros científicos teutones, desarrollan el primer medicamento antimalárico sintético, la Plasmoquina, que tenía una enérgica acción gametocitocida y muchos efectos tóxicos (9).

Los químicos alemanes Mauss, Miestzsch y Kikuth, en 1930 sintetizan la Atebrina, un producto derivado de las acridinas, con propiedades similares y más enérgicas que la quinina. A comienzos de los treinta, la Mepacrina empezó a sustituir a la quinina como fármaco esquizotocida hemático en el tratamiento de ataques agudos y en la quimioprofilaxis (10). En 1934, Hans Andersag y colaboradores, sintetiza la Cloroquina (Resochin) en Alemania. Dos años más tarde, sintetizaron una variante eficaz y menos tóxica, a partir del Resochin, la Amodiaquina (Santochin), se realizan algunas pruebas clínicas a finales de la década pero sin haber sido utilizada (10). Durante la II Guerra Mundial, Estados Unidos inicia el "Proyecto Manhattan Biológico" con el fin de realizar investigaciones sobre malaria, priorizando la producción de antimaláricos sintéticos para tratar los casos en la población militar. Además,

porque las plantaciones de quina en la Indonesia holandesa, principal proveedor mundial, cayeron en manos japonesas. En 1944, los científicos ingleses Curd, Dave y Rose sintetizaron inhibidores de la hidrofolatoreductasa como el proguanil e Hitching logra sintetizar la pirimetamina. Durante la invasión militar de los aliados en el norte de África, los franceses logran incautar a tropas alemanas algunos lotes de cloroquina, con los cuales realizan ensayos clínicos rápidos con excelentes resultados. Estos envían muestras del medicamento a Estados Unidos y comprueban que se trata del compuesto SN-183 (cloroquina) que se rebautiza como SN-6911. Este fue declarado el medicamento antimalárico oficial del ejército. Elderfield en Estados Unidos, desarrolla la primaquina en 1945 y Braude y Starrovskaya producen la quinidina en la Unión Soviética. Luego, en 1946 se sintetiza la amodiaquina. Estos nuevos medicamentos fueron introducidos a finales de los años cuarenta y los cincuenta. Para la época, el arsenal terapéutico antimalárico disponible eran las 4-aminoquinoleínas, la primaquina, atebriña, plasmoquina, proguanil, pirimetamina, algunas sulfas, quinina y quinidina. Se utilizaban terapias combinadas como cloroquina+pirimetamina; amodiaquina+primaquina y cloroquina+paludrina **(11, 12)**.

Con la participación directa de Estados Unidos en las guerras de Corea (1950-1953) y de Vietnam (1955-1975), renace el interés por la investigación en malaria y la producción de nuevos antimaláricos. En Corea, se prueba y utiliza exitosamente la primaquina combinada con las 4-aminoquinoleínas. Durante la guerra de Vietnam, desarrollan e introducen la mefloquina y la halofantina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* multi-resistente **(13)**.

Durante la implementación de la campaña mundial de erradicación de la malaria a mediados de los cincuenta, se creyó que en la fase preparatoria y de ataque importaba poco el tratamiento de los casos. Sin embargo, se reconsideró que podría contribuir en la aceleración de la eliminación del reservorio de parásitos, la interrupción de la transmisión en los focos residuales, los casos febriles importados o

introducidos durante las fases de consolidación y mantenimiento, y en la curación radical de todas las infecciones localizadas. Además, surgió como una alternativa cuando los rociamientos con insecticidas eran ineficaces **(14,15)**.

Al final de los 50s y comienzos de los 60s, se reportan por primera vez la aparición de cepas de *P. falciparum* resistente a la Cloroquina en Venezuela, Colombia y Brasil **(16, 17)**. Por ello, se iniciaron investigaciones y vigilancia del mismo. Se definieron criterios de resistencia medicamentosa, se investigaron factores contribuyentes y preventivos, métodos para evaluar la respuesta al tratamiento y las medidas para contrarrestar la aparición del fenómeno. Igualmente, recomendaciones para la gestión en la disponibilidad y distribución de antimaláricos en la población, la normalización de esquemas, la importancia del tratamiento oportuno y la curación radical. Además, se establecieron indicaciones para el tratamiento curativo en masa, la administración regular de antimaláricos a grupos vulnerables para prevenir o suprimir síntomas clínicos, los efectos nocivos en la población, la necesidad de investigar las fallas terapéuticas de la actividad supresora del medicamento; la elección del tratamiento etiológico por especie, dosificación, frecuencia de administración y la supervisión, entre otros **(18)**.

Desde comienzos de los 70s, Tu-Youyou y cols., en la China, aíslan a partir de la *Artemisa annua* los derivados de la artemisinina. En la siguiente década se realizan estudios clínicos y son comercializados a partir de 1992 **(19)**.

En 1971 la OMS revisa el uso de antimaláricos para malaria complicada, no complicada sensible y resistente a la cloroquina en la práctica clínica y en el programa de erradicación de la malaria **(20)**. Se actualizan los esquemas antimaláricos en 1984, 1990, 2000 y 2015. Se propuso evaluar la respuesta de los parásitos a los antimaláricos, su distribución geográfica, estudio de nuevos antimaláricos y proseguir estudios sobre quimioterapia del paludismo **(21)**. Se documentó la distribución de la farmacoresistencia a cloroquina y otros antimaláricos en diferentes países endémicos **(22)**.

A comienzos de la primera década del 2000 se establece la Red de Vigilancia de la Resistencia a las Drogas Antimaláricas en las Región de las Américas (RA-VREDA). Esta Red generó evidencia de la eficacia de los principales antimaláricos en uso para actualizar las políticas de tratamiento en la malaria (23). Desde finales de los 90s, la artemisinina es la terapia de primera línea para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en el mundo. Recientemente se realizan ensayos clínicos con Tafenoquina, una 8-aminoquinolina que administrada a una dosis parece ser eficaz para tratar y evitar las recaídas por *P. vivax* (24).

Evolución de la terapéutica antimalárica en Colombia

Durante los primeros años del siglo XX, en Colombia, la *United Fruit Company* implementaba medidas de quimioprofilaxis rutinaria en trabajadores de las plantaciones bananeras en el Magdalena, adoptando la estrategia utilizada en sus enclaves del producto en Centroamérica (25, 26). La primera experiencia nacional con el uso profiláctico de quinina, la realizó el Dr. Emiliano Henao, en la segunda década, en obreros que trabajaban en áreas palúdicas en la construcción del ferrocarril de Antioquia con buenos resultados (27). A partir de esta se recomendó su uso en las regiones endémicas insalubres y más tarde se emplearía durante la construcción del ferrocarril de La Dorada (28, 29).

En los años veinte, se realizan estudios clínicos con plasmocina para evaluar el valor específico en la curación y prevención del paludismo, mostrándose más efectivo y seguro que la quinina. (30). Las primeras experiencias con el tratamiento etiológico se registraron durante una epidemia de paludismo en los Valles de Cúcuta en 1926, utilizándose quinina y la plasmocina (31).

A mediados de los años 30s, se inician las campañas antimaláricas en el país, realizadas por la comisión de malaria del Departamento Nacional de Higiene. Una de las estrategias claves fue el uso de quinina, plasmocina y atebriina para el tratamiento de los casos y la profilaxis individual en los valles del Mag-

dalena y región del Pacífico. La quinina profiláctica se indicaba para la prevención de la enfermedad en viajeros, población militar, jornaleros, campesinos, colonizadores y otros expuestos en regiones palúdicas del territorio nacional (32, 33). En 1936, el Instituto Nacional de Higiene produce y pone en el mercado nacional el primer lote de totaquina, compuesta de alcaloides totales de la quina de mediana calidad. Sin embargo, las cantidades disponibles no suplían la demanda de quinina y por ello, entre 1937-1944 se importaron al país 115.947 kg de quinina, con los que se lograron realizar 279.976 tratamientos contra la malaria (33, 34).

En los 40s, la División de Malariología en Colombia, adoptó el uso de la quinina y la plasmocina para el tratamiento etiológico de los casos detectados durante brotes epidémicos de malaria en indígenas Wuayus en La Guajira, en población afectada en las Minas de Oro en Antioquia, Valle y Chocó y durante las campañas de control antimalárico (35). Entre 1951-1955, el Ministerio de Salud adoptó esquemas combinados para el tratamiento de *P. falciparum* y *P. vivax*, y distribuyó un total de 1.049.587 tratamientos en las zonas en control (36).

A finales de los sesenta y mediados de los ochenta, se estudió la distribución e intensidad de la resistencia del *P. falciparum* a cloroquina y otros antimaláricos en el país (37, 38). Durante la campaña de erradicación se utilizó la pirimetamina en ciclos trimestrales, bimestrales y mensuales como estrategia complementaria a los rociamientos intradomiciliares con insecticidas y se implementaron planes de medicación masiva con amodiaquina+primaquina+sulfadoxina-pirimetamina en áreas selváticas y en colonización con transmisión persistente, y refractarias al ataque con Dichlorodiphenyltrichloroethane (39). Se adoptaron las recomendaciones del comité de quimioterapia antimalárica de OMS/OPS para el tratamiento de *P. falciparum* y *P. vivax* no complicado sensibles y resistente a 4-aminoquinoleínas; recrudescencias, recaídas e infecciones agudas complicadas, teniendo en cuenta los hallazgos de los estudios de farmacoresistencia *in vivo* e *in vitro* realizados en el país (40).

En 1996, el Ministerio de Salud revisa y publica los esquemas de tratamiento antimaláricos (41). Se implementó el esquema amodiaquina+sulfadoxina-pirimetamina+primaquina para el tratamiento del *P. falciparum* resistente a cloroquina en 1998 (42). A finales de los noventa e inicio de la década 2000, se reinició la vigilancia de la resistencia de los plasmidios a los antimaláricos en Colombia, en el marco de RAVREDA para la actualización, monitoreo y seguimiento de la política nacional antimalárica (43-45).

Los primeros resultados de los estudios de eficacia permitieron actualizar en el año 2000 la guía de atención integral de la malaria, cuya primera línea de tratamiento era Amodiaquina + Sulfadoxina-pirimetamina + primaquina para *P. falciparum* no complicado y para las formas complicadas diclorhidrato de quinina mas clindamicina (46). Posteriormente, en 2011, acorde a los resultados de estudios de eficacia realizados en el marco de RAVREDA, se incluyen las artemisininas como primera línea para el tratamiento de malaria por *P. falciparum* (46).

En 2021, el Ministerio de Salud y Protección Social adoptó la guía de tratamiento de la malaria de la

OMS 2015, y acorde a resultados de eficacia de artemisinina en 2018 mantiene los esquemas vigentes y agrega primaquina al esquema de primera línea en *P. falciparum* no complicado (Tabla 1) (47,48).

Teniendo en cuenta que en la Región de las Américas predominan las infecciones por *P. vivax*, este escenario epidemiológico presenta un reto adicional para el logro de la meta de eliminación dado que la infección involucra formas parasitarias sanguíneas y tisulares latentes que pueden causar una recaída semanas o meses después de una infección aguda. Se ha observado, en general, una proporción de recurrencias entre el 19% y 30% (49).

Para lograr una eliminación efectiva de las formas hipnozoíticas es mandatorio el uso de 8-aminoquinoleinas como primaquina o tafenoquina. Un estudio reciente en Brasil encontró que la administración de dosis más altas de primaquina resultan más eficaces para prevenir la recaída de la malaria por *P. vivax* en comparación con dosis menores (50). Actualmente, se realiza en Colombia un ensayo clínico similar al conducido en Brasil.

Fármacos antimaláricos	Dosis y vías de administración
Arthemeter + lumenfantrina	Oral: (tab-20 mg + 120 mg) dosis inicial de acuerdo al peso, seguido del mismo número de tabletas repartidas a las 8, 24, 36, 48 y 60 h posteriores a la dosis inicial.
Primaquina	Oral: (tab- 5 mg y 15 mg) dosis: 0,25 mg/kg una vez al día por 14 días.
Cloroquina Fosfato	Oral: (tab de 250 mg, base 150 mg). Dosis total: 25 mg/Kg que se reparten en 3 días.
Quinina	Oral: (tab-300 mg) dosis: 10 mg/Kg c/8 h por 7 días. Intravenosa: (amp-600 mg) dosis inicial: 20 mg/Kg en infusión a durar 4 h, seguido de 10 mg/Kg a durar 4 h c/8 h, cuando el paciente mejore se pasa a la vía oral hasta completar 7 días de tratamiento.
Doxiciclina	Oral: (comprimidos 100 mg). Dosis 3,5 mg/Kg una vez al día por 7 días.
Artesunato	Intramuscular o Intravenosa: (amp-60 mg) dosis inicial: (2,4 mg/Kg), seguido de dosis de (1,2 mg/Kg) a las 12 y a las 24 h, cuando el paciente mejore se pasa a la vía oral con AL.
Clindamicina	Oral: (comprimidos 300 mg) dosis: 10 mg/Kg 2 veces al día por 7 días.

Tabla 1. Fármacos antimaláricos disponibles y utilizados en Colombia.

Conclusiones

El desarrollo histórico de la terapia antimalárica ha evolucionado desde el descubrimiento de la quina en el siglo XVII hasta las actuales terapias a base de derivados de artemisinina y la Tafenoquina. Los principales hechos que impulsaron el desarrollo de terapias sintéticas fueron las guerras mundiales y la aparición de farmacorresistencia. En Colombia se han adoptado las recomendaciones internacionales, y a partir del presente siglo la vigilancia de la resistencia a los antimaláricos ha permitido definir una política pública más acorde al contexto nacional.

Conflicto de interés

Los autores declara no tener conflicto alguno de interés.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la red de gestión de conocimiento, investigación e innovación en malaria, y a Imelda Flórez, funcionaria de la biblioteca del Instituto Nacional de Salud.

Referencias

1. Bruce-Chwatt LJ. *History of malaria from prehistory to eradication*. En: Wernsdorfer WH, McGregor I, edit. *Malaria. Principles and Practice of Malariology*. Churchill Livington, London; 1988;1-20.
2. Miller LH, Su X. *Artemisinin: Discovery from the Chinese herbal garden*. *Cell*. 2011;146(6): 855-8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.024>
3. Jaramillo-Arango J. *The Conquest of Malaria*. Londres: Wm Heinemann Medical Books; 1950.
4. Bruce-Chwatt LJ. *Cinchona and its alkaloids: 350 years later*. *NY State J Med* 1988;88(6):318-22.
5. Kumate J, Martínez-Palomo A. *A cien años del descubrimiento de Ross. El Paludismo en México*. México: El Colegio Nacional. 1998; 250.
6. Butler AR, Khan S, Ferguson E. *Brief history of malaria chemotherapy*. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40(2):172-7.
7. Nájera JA. *Control de la malaria: logros, problemas y estrategias*. *Parassitologia*. 2001;43(1-2):1-89.
8. Nájera JA. *El paludismo y las actividades de la Organización Mundial de la Salud*. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1991;111(2):131-51.
9. Greenwood D. *Conflicts of interest: the genesis of synthetic antimalarial agents in peace and war*. *J Antimicrob Chemother*. 1995;36(5):857-72. <https://doi.org/10.1093/jac/36.5.857>.
10. Reed AC. *La farmacopea y el medico: el tratamiento del paludismo*. *Bol. Of. Sanit. Panam*. 1940; 20(11): 602. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/13176>
11. Earle DP. *Presidential address: a history of malaria and its ironies*. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1979;90(1):1-25.
12. Krafts K, Hempelmann E, Skórska-Stania A. *From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy*. *J Parasitol Res*. 2012;111(1):1-6.
13. Meshnick SR, Dobson MJ. *The history of antimalarial drugs*. In: PJR, editor. *Antimalarial chemotherapy Mechanism of action, resistance and new directions in drug discovery*. Totowa, New Jersey: Humana; 2001;15-25.
14. *World Health Organization Expert Committee on Malaria [Internet]*. 1957 [Consultado 8 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37306?locale-attribute=es&mode=full>
15. Shanks GD. *The rise and fall of mefloquine as an antimalarial drug in South East Asia*. *Mil Med*. 1994;4:275-81.
16. Young MD, Moore DV. *Chloroquine resistance in Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg*. 1961;10(3):317-20.
17. Comer RD, Young MD, Porter JA, Gauld JR, Merritt W et al. *Chloroquine resistance in Plasmodium falciparum malaria on the Pacific Coast of Colombia*. *World Health Organization*. Washington; 1969. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65495>
18. *Organización Mundial de la Salud. Noveno informe del Comité de Expertos en Paludismo*. Ginebra: WHO; 1962. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37803>
19. Su XZ, Miller LH. *The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine*. *Sci China Life Sci*. 2015;58(11):1175-9. <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4948-7>

20. Organización Mundial de la Salud. *Quimioterapia del paludismo y resistencia a los medicamentos antipalúdicos: informe de un Grupo Científico de la OMS*. Ginebra: WHO; 1972. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38773?locale=es>
21. WHO Scientific Group on the Chemotherapy of Malaria & World Health Organization. (1990). *Quimioterapia práctica del paludismo: informe de un Grupo Científico de la OMS [se reunió en Ginebra del 5 al 12 de junio de 1989]*. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40290>
22. Peters W. Plasmodium: resistance to antimalarial drugs. *Ann Parasitol Hum Comp*. 1990;65(Suppl 1):103-6. <https://doi.org/10.1051/parasite/1990651103>
23. Carter K. Red de vigilancia y resistencia antimaláricas: Vigilancia de la resistencia de los parásitos a los antimaláricos en la Amazonía. En *Antecedentes constitutivos y actas de las reuniones. Tratado de cooperación amazónica*. Washington, DC: OPS; 2002;104-106.
24. Cubillos AL, Porras A, Rico A. (2022). Eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y tratamiento de malaria por *Plasmodium vivax*, revisión sistemática y metaanálisis. *Biomédica*. 2022;42(2):364-77. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5988>
25. United Fruit Company. Medical Department. *Annual Report*. Boston: Boston Press of Geo H. Ellis Co; 1914.
26. Franco S. *El paludismo en América Latina*. Editorial Universidad de Guadalajara, 1990; 288.
27. Henao M. Quinine-Prophylaxis on the Antioquia Railway (Colombia). *Revista Clínica*. 1918;2(8):342-53
28. García-Medina P. *Lucha contra el paludismo. Informe de la comisión encargada del saneamiento del puerto de La Dorada, en el río Magdalena, Dirección Nacional de Higiene*. *Revista Médica de Bogotá*; 1919; 251-70.
29. Prieto SC. *algunas anotaciones sobre el paludismo en Colombia considerado como problema social*. [tesis doctoral; impreso]. [Bogotá]: Universidad Nacional de Colombia; 1929. Tesis doctoral para la Universidad Nacional de Colombia (Bogotá).
30. Cortes CE. *La plasmocina (alquil-amino-6-metoxiquinolona) su valor específico en la curación y prevención del paludismo o malaria* [tesis doctoral; impreso]. [Bogotá]: Universidad Nacional de Colombia; 1927. Tesis doctora para la Universidad Nacional de Colombia (Bogotá).
31. Departamento Nacional de Higiene. *Informe del Director, Jefe del Departamento Nacional de Higiene y Asistencia Pública*. Bogotá: Imprenta Nacional; 1931.
32. Departamento Nacional de Higiene. *Estudios sobre paludismo en el valle del Magdalena, 1934. Comisión de Estudios del Paludismo de la sección de Sanidad Rural*. Edit Cromos, Bogotá; 1934.
33. Muñoz L. *Apogeo de las enfermedades evitables en América*. Bogotá: Edit Universidad Nacional de Colombia; 1947.
34. Figueroa I. *Breve estudio sobre las quininas colombianas*. *Boletín Instituto Nacional de Higiene Samper Martínez*. 1942;5:12-9
35. Ministerio del Trabajo, Higiene y Previsión Social. *Informe del Ministro de Trabajo, Higiene y Previsión Social al Congreso*. Bogotá; 1943
36. Concha-Venegas, J.A. *El Control del paludismo en Colombia*. División de Malariología, Ministerio de Salud; Bogotá, 1957.
37. Florez D. *Informe de estudio de susceptibilidad del *P.falciparum* a drogas en Colombia: Tumaco, Cauca, Guajira, San Jose del Guaviare, Barrancabermeja y Buenaventura, 1981-1982*. Bogotá; 1983.
38. Espinal CA, Cortes GT, Guerra P, Arias AE. Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34(4):675-80.
39. Organización Sanitaria Panamericana. *Informe de misión de evaluación del programa de malaria de Colombia, 1975*. Bogotá: OSP; 1976.
40. Espinal CA. *Drogas antimaláricas. Serie de notas técnicas N° 7*, Instituto Nacional de Salud. 1982.
41. Ministerio de Salud. *Guía Integral de Manejo de las Enfermedades Transmitidas por Vectores: Malaria, Dengue y Leishmaniasis. Módulo 4*. Edit. Bogota, 1996.
42. Ministerio de Salud de Colombia. *Resolución 412 de 2000. Guía de atención clínica de malaria* [Internet]. [Consultado 8 de mayo de 2022]. Disponible en: http://www.saludpereira.gov.co/medios/Resoluci%C3%B3n_412_de_2000.pdf
43. Osorio LE, Giraldo LE, Grajales LF, Arriaga AL, Andrade AL et al. Assessment of therapeutic response of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in an area of low malaria transmission in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(6):968-72.
44. Blair-Trujillo S, Lacharme-Lora L, Carmona-Fonseca J. Resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in Zaragoza (Antioquia, Colombia), 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(3):401-6.
45. González I, Padilla JC, Giraldo LE, Saravia NG. Eficacia de amodiaquina y sulfadoxina-pirimetamina en el tratamiento de malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* en Nariño, Colombia 1999-2002. *Biomédica*. 2003;23:38-46.

46. Ministerio de Salud. Resolución 412 de 2000: por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana y la atención de enfermedades de interés en salud pública. 2000.
47. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Ginebra: World Health Organization; 2015.
48. Olivera MJ, Guerra AP, Cortes LJ, Horth RZ, Padi-lla J, Novoa J et al. Artemether-Lumefrantine Efficacy for the treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Chocó, Colombia after 8 years as First-line Treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102:1056-63.
49. Carmona-Fonseca J. Primaquina y recurrencias de malaria por Plasmodium vivax. Metanálisis de estudios clínicos controlados. *Rev. bras. epidemiol.* 2015; 18 (1): 174-93. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500010014>
50. Chamma-Siqueira NN, Negreiros SC, Ballard SB, Farias S, Silva SP, Chenet SM, et al. Higher-Dose Primaquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria. *N Engl J Med.* 2022;386(13):1244-1253. doi: 10.1056/NEJMoa2104226.