

# ESTUDIO IN VIVO DE LA RESISTENCIA DEL *P. FALCIPARUM* A LA CLOROQUINA EN COLOMBIA

## DESCRIPCION DE LA RESISTENCIA III

A. RESTREPO, L. ALVAREZ, M. RESTREPO

En un grupo de 41 pacientes (16 ambulatorios y 25 hospitalizados), con infección por *P. falciparum* se estudió la sensibilidad a la cloroquina a la dosis de 25 mg/kg, por la prueba estándar prolongada de la OMS y según un protocolo previamente elaborado. La absorción de la droga se midió por la prueba de Haskins en la orina. La cuantificación de los parásitos se hizo diariamente la primera semana y luego 3 veces por semana durante las 3 semanas siguientes. Los pacientes cloroquino-resistentes recibieron tratamiento triconjugado a base de quinina 20 mg/kg/día por 10 días; pirimetamina 1 mg/kg/día por 3 días y sulfadiazina 40 mg/kg/día por 5 días.

Se encontraron 35 casos cloroquino-resistentes (85%) así: 22 resistencias I, 10

resistencias II y 3 resistencias III. Los pacientes procedían de Urabá, bajo Cauca, Magdalena medio, costa Atlántica y Chocó; hubo un caso transfusional. Se presentan los datos de densidad parasitaria, antecedentes maláricos, adquisición de la enfermedad, profilaxis y tratamientos previos. Se describen los aspectos clínicos de la malaria por *P. falciparum* y los cuadros clínicos de los pacientes con resistencia III. El tratamiento triconjugado de los pacientes cloroquino-resistentes, alcanzó una efectividad del 97,1%.

## INTRODUCCION

En Colombia se demostraron en 1961 infecciones por *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina en el valle del río Magdalena (1), que fueron confirmadas por infecciones inducidas experimentalmente (2, 3). Posteriormente, han surgido informes que describen respuesta anormal de las infecciones por *P. falciparum* a la cloroquina. Algunos de estos estudios se efectuaron por pruebas *in vitro* (4, 5). El Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SEM) informa en 1980 (6), que se ha confirmado resistencia I del *P. fal-*

---

Dr. Alberto Restrepo M.: Profesor de Medicina, Jefe Sección de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín; Srta. Leonor Alvarez P.f Técnica de laboratorio, Sección de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín; Dr. Marcos Restrepo I.: Jefe del Laboratorio Departamental, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.

*ciparum* a la cloroquina, en el río San Jorge, Catatumbo, Magdalena medio y Urabá. Resistencia II, en Caucasia, bajo Cauca, Ariari y Caquetá, por estudios *in vivo* e *in vitro*. En el estudio de la resistencia a la cloroquina en Colombia no se había empleado la prueba estándar recomendada por la OMS y no se había descrito la resistencia III.

En la presente investigación se evalúa la resistencia de las infecciones del *P. falciparum* a la cloroquina por la prueba estándar prolongada de la OMS. Se demuestra una frecuencia de resistencia a la cloroquina del 85% y la existencia de resistencia III, de la cual se describen tres casos.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se efectuó entre junio de 1978 y julio de 1980, en la sección de hematología del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia en la ciudad de Medellín, que funciona en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl. En este hospital estatal se atienden pacientes de la ciudad y pacientes referidos de hospitales regionales y puestos de salud de Antioquia y departamentos vecinos. Se hospitalizan anualmente cerca de 100 pacientes con paludismo. En la ciudad no hay transmisión malarica natural.

Se estudiaron 41 pacientes: 16 ambulatorios y 25 hospitalizados. La edad promedio fue de 25,6 años (sólo un niño de 2,5 años). La edad de los adultos fluctuó entre 12 y 55 años. Veinte varones y veintidós mujeres. El patrón racial fue: veinte mestizos, dieciocho blancos, dos negros y un mulato.

En el estudio se incluyeron pacientes con síndrome febril y trofozoítos de *P. falciparum* circulantes. Cada paciente se estudió según un protocolo previamente elaborado, en el cual se incluyó: edad,

sexo, lugar de nacimiento, residencia y sitio donde se consiguió la infección; el cual fue definido de acuerdo al lugar donde residía el paciente en las últimas semanas o meses; en el caso de turistas o viajeros se tomó el lugar o los sitios visitados 15 ó 20 días antes de iniciarse los síntomas; además, día de iniciación de los síntomas, antecedentes palúdicos, profilaxis malarica, transfusiones en los treinta días previos a la infección, tratamientos antimaláricos previos, y cuadro clínico (escalofrío, fiebre, sudoración, esplenomegalia, hepatomegalia e ictericia).

Se practicó cuadro hemático completo. El recuento de trofozoítos se hizo en preparaciones de sangre coloreadas con Wright, entre laminillas. Se contaron los parásitos y los leucocitos observados en 100 campos microscópicos. El cálculo por  $\text{mm}^3$  se hizo con referencia al recuento de leucocitos por  $\text{mm}^3$  de sangre del paciente. Se observó el tiempo de permanencia de los gametocitos en la circulación sin practicar recuento. Cuando los parásitos no se observaron en 100 campos microscópicos el resultado fue negativo. No se incluyeron en el estudio los pacientes que en el examen inicial tenían insuficiencia renal, pancitopenia con hipoplasia medular o recuento de parásitos superior a 500.000 por  $\text{mm}^3$ .

**Administración de la cloroquina y clasificación de la resistencia.** La cloroquina se administró a todos los pacientes por vía oral a la dosis de 25 mg/kg de cloroquina base. Inicialmente 10 mg/kg, a las 24 horas 10 mg/kg y 5 mg/kg a las 48 horas. La droga se administró en preparados sin cubierta entérica en forma de difosfato de cloroquina. Para corroborar la absorción de la droga en veinticuatro horas en los 41 pacientes, se determinó diariamente, en los primeros 5 días, la excreción urinaria de cloroquina por la prueba de Haskins (7). En la primera semana se hizo recuento diario de parásitos y luego se continuó el estudio tres veces por semana hasta los 28 días.

Para clasificar la resistencia de los parásitos a la cloroquina en la prueba prolongada, se siguió la clasificación de la OMS (8), que es la siguiente: a) si las formas asexuadas desaparecen antes del día 6 y no reaparecen en 28 días, los parásitos son susceptibles (S) a la cloroquina; b) si las formas asexuadas desaparecen antes del día 6 y reaparecen en el curso de 28 días, tienen resistencia I (RI); c) si los parásitos asexuados persisten en la sangre en el día 6, pero menos del 75% del recuento inicial, la resistencia es II (RII); y, d) si las formas asexuadas disminuyen menos del 25% del recuento inicial en la primera semana, si aumentan o cuando el recuento del día 2 es mayor que el del día 0, la resistencia es grado III (RIII).

A los pacientes con infección resistente a la cloroquina se les administró tratamiento triconjugado en la forma siguiente: sulfato de quinina 20 mg/kg/día, durante 10 días (a un paciente se le administró quinina endovenosa a la dosis de 10 mg/kg); pirimetamina 1 mg/kg/día, durante 3 días y

sulfadiazina 40 mg/kg/día, durante 5 días. La efectividad del tratamiento se valoró por el estudio clínico y parasitológico quince y treinta días después de iniciado. Los pacientes permanecieron en la ciudad durante este tratamiento, excluyéndose así la reinfección.

## RESULTADOS

**Resistencia a la cloroquina.** Se hallaron seis pacientes (14,6%) con infección por *P. falciparum* sensibles a la cloroquina, y treinta y cinco (85,4%), con infección resistente a la cloroquina. Los grados de resistencia fueron: RI veintidós pacientes, RII diez pacientes y RIII tres pacientes.

Los **sitios** donde fueron adquiridas las infecciones se observan en la Figura 1 y la Tabla 1. El mayor número de casos (veinticinco) se halló en la región de Urabá, de los cuales tres fueron sensibles, dieciocho RI y cuatro RII. En la región del bajo Cauca, seis pacientes resistentes: cuatro

Tabla 1. Procedencia de los pacientes.

REGION - SITIO	Nº PACIENTES		SENSIBILIDAD A LA CLOROQUINA						TOTAL RESISTENTES				
			Nº sensibles		Nº resistentes								
					RI	RII	RIII						
<b>I Urabá</b>	25		3		18	4			22				
Acandí		3	—		2		1	—		3			
Arboletes		2	—		1		1	—		2			
Turbo		7	—		6		1	—		7			
Necoelí		3	—		3		—	—		3			
Apartadó		6	2		3		1	—		4			
Mutatá		2	—		2		—	—		2			
Dabeiba		2	1		1		—	—		1			
<b>II Bajo Cauca</b>	6					4		2	6				
Caucasia		3	—		—		2	1		3			
El Bagre		2	—		—		2	—		2			
Tarazá		1	—		—		—	1		1			
<b>III Chocó</b>	3		1		2				2				
Condoto		1	—		1		—	—		1			
Bahía Solano		1	—		1		—	—		1			
Chocó		1	1		—		—	—		—			
<b>IV Costa Atlántica</b>	3		1		1		1		2				
Santa Marta		1	—		1		—	—		1			
Parque Tairona		1	—		—		1	—		1			
Sabanalarga		1	1		—		—	—		—			
<b>V Magdalena medio</b>	2						1		2				
Puerto Berrío		1	—		—		1	—		1			
Barrancabermeja		1	—		—		—	1		1			
<b>VI Villavicencio</b>	1		1	1			—	—		—			
<b>VII Medellín</b>	1		1	—	1	1	—	—	1	1			
	41	/	41		22	/	22		35	/	35		
			6	/	6		10	/	10		3	/	3

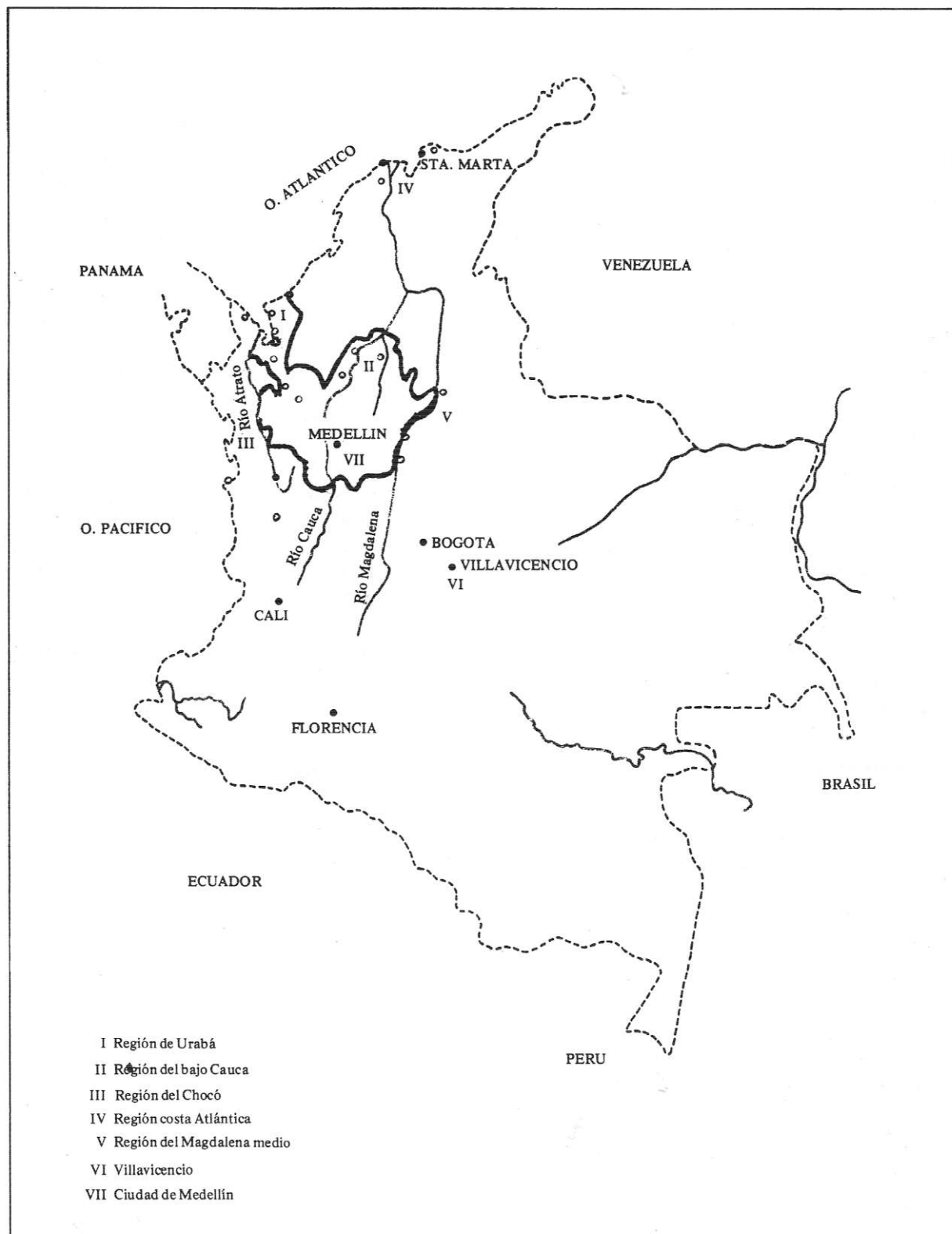


Figura 1. Estudio sobre resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina en Colombia.

RII y dos RIII. Del Chocó procedían tres pacientes: uno sensible y dos RI. De la costa Atlántica, tres pacientes: uno sensible, uno RI y otro RII. Del Magdalena medio, dos pacientes resistentes, uno RII y otro RIII. De Villavicencio, una paciente sensible. De Medellín, una paciente RI, adquirida probablemente por transfusión.

El **grado de parasitemia inicial** se tabuló de acuerdo al índice parasitario de Bruce-Chwatt (9) y se confrontó con la sensibilidad a la cloroquina (Tabla 2). En los pacientes con índice parasitario 10 las cifras de parasitemia fueron: 37.500/mm<sup>3</sup>, 38.711/mm<sup>3</sup> (RI) y 28.334, 134.107, 138.210 y 314.340 (RII) parásitos por mm<sup>3</sup>. Se observa amplia variedad de los índices parasitarios en relación con la sensibilidad y los grados de resistencia a la cloroquina.

**Aspectos clínicos,** a) El síndrome febril de periodicidad irregular presentado por todos los pacientes, se subdividió de acuerdo al tiempo de iniciación de los síntomas en agudo (menos de 15 días), subagudo (de 16 a 29 días) y crónico (más de 30 días) y se

confrontó con la sensibilidad a la cloroquina (Tabla 3). Veinticinco pacientes tuvieron la forma aguda y entre ellos se encontraron los pacientes con RIII.

b) Se observó esplenomegalia, con bazo palpable, en veintidós pacientes; hepatomegalia e ictericia en trece pacientes. Veinticinco pacientes tenían anemia y en dieciséis de ellos fue severa con cifras de hemoglobina entre 5,1 y 10,0 g%. El recuento de leucocitos fue normal en veinticuatro pacientes, los diecisiete restantes tenían leucopenia. Se observó trombocitopenia, inferior a 150.000/mm<sup>3</sup> en quince pacientes; ninguno presentó cuadro clínico purpúrico o trombocitopenia inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>. Persistencia de gametocitos en la sangre: en cuatro de los seis pacientes sensibles a la cloroquina, se hallaron gametocitos circulantes entre los días 3 y 13, con un promedio de 7 días. En los pacientes con RI, se observaron gametocitos en la sangre de once de ellos los cuales circularon entre 2 y 19 días con promedio de 9,7 días. En cinco de los diez con RII, los gametocitos se observaron entre 2 y 8 días con promedio de 4,2 días. En uno, de RIII, se hallaron gametocitos que se observaron por dos días.

c) Las historias clínicas de los pacientes con RIII son las siguientes:

#### Caso N° 1

M.F.C.R., Historia H.U. N° 931020. Hombre blanco de 45 años de edad, casado, natural de Fredonia (Antioquia), residente en Medellín, mecánico de bicicletas. Sin antecedentes maláricos.

Ingresa a urgencias, VIII-28-79, porque hace 4 días empezó a presentar episodios de escalofrío, fiebre y sudoración cada 6-8 horas, vómito, astenia y cefalea. Hace 20 días estuvo durante 4 días pescando en el bajo Cauca (Taraza). No recibió tratamiento profiláctico antimalárico. Al examen paciente consciente, icterico, temperatura 38,8°C, FC 100/m, TA 120/80, peso 66 kilogramos. Hígado 3 cm por debajo del reborde costal, bazo palpable en inspiración profunda. Orina color "Coca-cola". Sangre: hemoglobina 14,5 g%, hematocrito 42%, trofozoitos

Tabla 2. Índice parasitario y sensibilidad a la cloroquina.

INDICE PARASITARIO (IP)	N° TROFOZOITOS	N° PACIENTES	SENSIBILIDAD A LA CLOROQUINA			
			S	RI	RII	RIII
1	1-100	1	—	1	—	—
2	101-200	3	—	2	1	—
3	201-400	1	—	1	—	—
4	401-800	5	—	2	1	2
5	801-1.600	8	1	6	1	—
6	1.601-3.200	4	1	3	—	—
7	3.201-6.400	6	3	2	1	—
8	6.401-12.800	3	—	2	1	—
9	12.801-25.600	4	1	1	1	1
10	25.601-y más	6	—	2	4	—

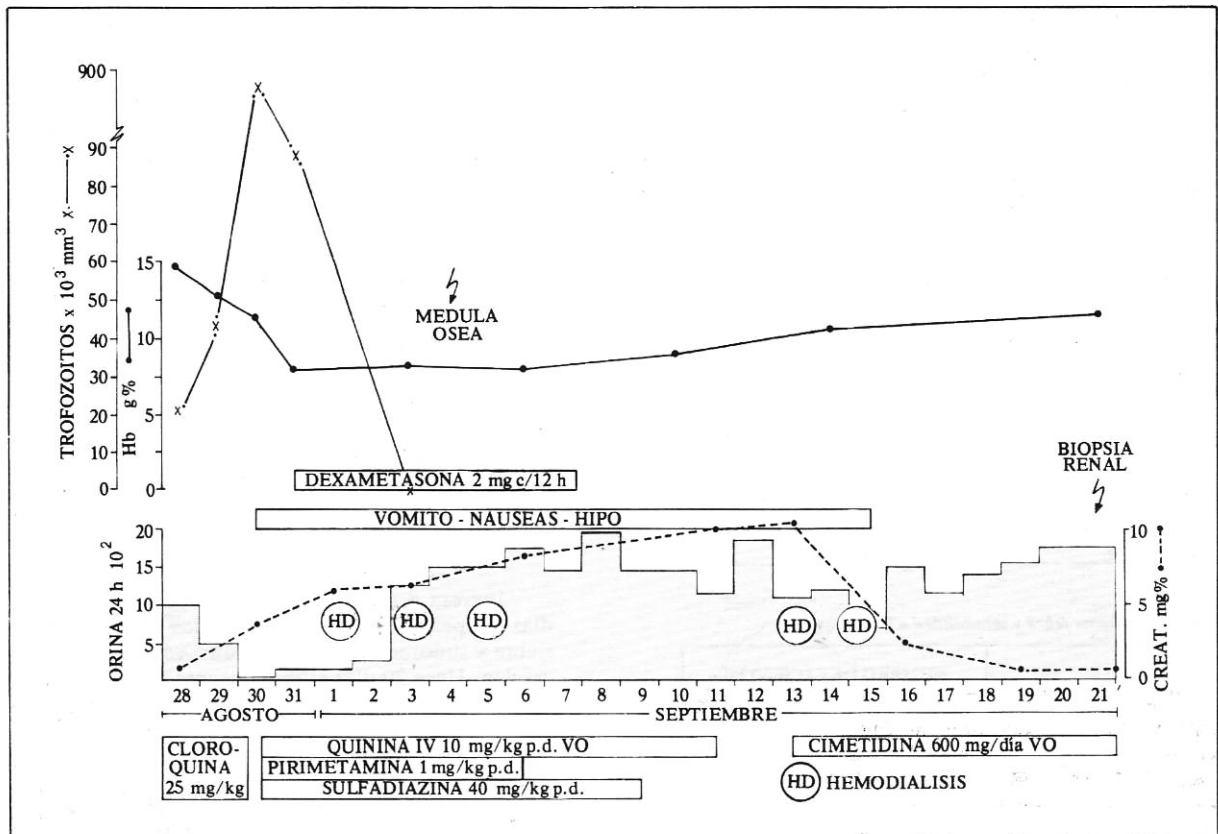
Tabla 3. Síndrome febril y sensibilidad a la cloroquina.

TIPO DE SINDROME FEBRIL	NUMERO DE PACIENTES SEGUN SENSIBILIDAD A LA CLOROQUINA				
	S	RI	RII	RIII	Total
Agudo	5	13	4	3	25
Subagudo	—	6	2	—	8
Crónico	1	3	4	—	8

de *P. falciparum* 22.000/mm<sup>3</sup>, gametocitos presentes. BUN 17 mg%, creatinina 1,0 mg%. Se administró cloroquina difosfato oral, 1,0 g (600 mg cloroquina base) más 0,75 g (450 mg cloroquina base) a las 6 horas y 1,0 g (600 mg cloroquina base) a las 24 horas. Un total de 1.650 mg de cloroquina base (25 mg/kg). No vomitó la droga. El paciente se traslada a Medicina Interna. VIII-29-79: paciente pálido, icterico, FC 110/m, temperatura 39°C. Recuento de trofozoitos de *P. falciparum* 23.158/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 12,6 g%, plaquetas 32.000/mm<sup>3</sup>. Orina escasa, prueba de Haskins para cloroquina en orina: positiva. VIII-30-79: paciente somnoliento, con diarrea y vómito a repetición. TA 80/50, bilirrubina total 5,7 mg%, bilirrubina directa 4,1 mg%, BUN48 mg%, creatinina 4,2 mg%, recuento de trofozoitos de *P. falciparum* 871.710/mm<sup>3</sup>. Orina de 24 horas 58 cc, color "Coca-cola" (Gráfica 1).

Con el diagnóstico de malaria por *P. falciparum* RIII a la cloroquina e insuficiencia renal aguda se inicia tratamiento triconjugado a base de quinina hidrocloreuro 10 mg/kg/día intravenoso, pirimetamina 1 mg/kg/día oral y sulfadiazina 40

mg/kg/día oral. Control de líquidos venosos, reemplazo de pérdidas y administración de 20 ml/kg/día. VIII-31-79: paciente con vómito bilioso permanente, hipo, TA 80/60, temperatura 36,5°C, trofozoitos de *P. falciparum* 89.095/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 8,6 g%. Se intenta diuresis con solución de dextrosa al 10% y furosemida 200 mg. La eliminación urinaria en 24 horas fue de 140 ml. Dexametasona 4 mg IV cada 12 horas. IX-1-79: persiste el vómito y el hipo. Ionograma normal. Creatinina 6,2 mg%. Se coloca fistula externa en cirugía y se efectúa hemodiálisis. IX-3-79: el paciente continúa con vómito. Hemoglobina 8,3 g%, hemoparásitos: recuento negativo. Creatinina 7,0 mg%, transaminasas O.A. y G.P. 5 UI c/u. Potasio 3,5 mEq/l. Se efectúa la segunda hemodiálisis. Orina de 24 horas: 1.280 cc de aspecto normal. IX-4-79: persiste el vómito, náuseas e hipo. Afebril. TA 110/80. Aspiración de médula ósea: hiperplasia eritroide, sin megaloblastosis, trofozoitos ocasionales y gametocitos de *P. falciparum*. Abundante pigmento malárico en células del retículo endotelio. Hemoglobina 8,3 g%. Ante la dificultad de controlar la absorción de la pirimetamina y la sulfadiazina oral no se continúa su administración. La



Gráfica 1. Datos de la evolución del paciente N° 1.

quinina se sigue administrando por vía oral. Eliminación urinaria: 1.030cc.

IX-5-79: se efectúa la tercera hemodiálisis. IX-6-79: el paciente continúa con vómitos. Presenta tos y expectoración. Baciloscopia para AAR: negativa. Rayos X de tórax, normal. Hemoparásitos: negativos. Buena eliminación urinaria. IX-11-79: paciente con mareo, estado nauseoso, vómito y cinchonismo. Recibe dieta libre pero tolera poco alimento. Estudio renal: densidad 1,013, proteínas: huellas, sedimento: cilindros hemáticos 8 AP, leucocitarios 6 AP, cilindros hialinos 3 TC, cilindros granulosos 6 TC. Creatinina 10 mg%, BUN 192 mg%, depuración de la creatinina 8 ml/m. Proteinuria de 24 horas: 0,11 g. Se suspende la quinina. Eliminación urinaria: 1.800 cc. IX-13-79: gastroscopia: esófago normal. Estómago: gastritis crónica universal. Píloro con rodete mucoso. Abundante reflujo duodenal. Duodeno normal. Se efectúa la cuarta hemodiálisis, se administran 400 cc de glóbulos rojos. Cimetidina 300 mg cada 12 horas vía oral. IX-15-79: se efectúa la quinta hemodiálisis. IX-16-79: paciente clínicamente mejor, sin náuseas ni vómito. Se alimenta normalmente. Creatinina 2,6 mg%. Se retira fistula externa de hemodiálisis. IX-21-79: se obtiene mejoría clínica. Creatinina normal. Depuración de la creatinina 42,6 ml/m. Urocultivo: negativo. Volumen urinario: 1.900 cc. Biopsia renal: infiltrado polimorfonuclear periglomerular y focal intersticial. Inflamación aguda focal. Hemoglobina 12,0 g%, hematocrito 36%, plaquetas 176.000/mm<sup>3</sup>. Se da de alta para seguir su evolución por consulta externa. Medicación: ácido fólico 15 mg al día. Perdió 3 kilos de peso.

La insuficiencia renal pudo ser ocasionada por la hipotensión renovascular, hemólisis y alta parasitemia. La persistencia de la insuficiencia renal de alto débito después de tres hemodiálisis pudo ser debida a la evolución normal esperada o agravada por la medicación de la sulfadiazina y la quinina. La insuficiencia cedió con la supresión de estas drogas y dos nuevas hemodiálisis.

#### Caso N° 2

E.B.G., Historia N° 935005 del H.U.S.V. de P. Varón de 20 años, mestizo, soltero, natural de San Roque, agricultor, reside hace 10 meses en la zona rural de Barrancabermeja. No ha sufrido malaria, ni recibe profilaxis antimalárica.

X-6-79: la madre lo trae a urgencias porque desde hace 3 días presenta escalofrío, fiebre y cefalea. En el pueblo lo examinó el médico, le hizo punción lumbar y con el diagnóstico de meningocelitis lo refirió a este hospital. En urgencias se encontró un paciente estuporoso y quejumbroso. TA 100/60, FC

90/m regular, temperatura 40,5°C, deshidratado. Cabeza: pupilas midriáticas, reactivas, pulmones bien ventilados, abdomen blando, depresible, sin visceromegalias. Neurológico: rigidez de nuca, Kerning positivo, Brudzinski positivo, reflejos patellar y aquiliano normales, Babinsky negativo.

X-7-79: paciente inestable, no responde a preguntas, no obedece órdenes, febril. Se administran en 24 horas 1.000 cc de glucosa al 5% y 1.000 cc de solución salina al 9%. Hemoparásitos: negativos, líquido cefalorraquídeo: normal. Glicemia 120 mg%, BUN 12 mg%. Creatinina 1,2 mg%.

X-8-79: se traslada a Medicina Interna. Similares condiciones clínicas. Eritrocitos 4.590.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 14,0 g%, hematocrito 42%, plaquetas 202.000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 8.300/mm<sup>3</sup>. Diferencial: neutrófilos 35%, bandas 12%, linfocitos 25%, monocitos 28%. El estudio de *Plasmodium* revela trofozoítos de *P. falciparum* 673/mm<sup>3</sup>. Radiografía de tórax: normal. Urobilinógeno 124 U. Se administra la primera dosis de cloroquina oral, 10 mg/kg. Continúa venoclisis.

X-9-79: afebril, lúcido, consciente, lenguaje normal. Persiste rigidez de nuca. Cloroquina en orina: positiva. Se administra segunda dosis oral de 10 mg de cloroquina por kg de peso. Bilirrubina total 1,8 mg%, directa 1,0 mg%. Hemocultivo negativo. Recuento de trofozoítos en sangre: 1.893/mm<sup>3</sup>. Gametocitos presentes. Se suspende venoclisis.

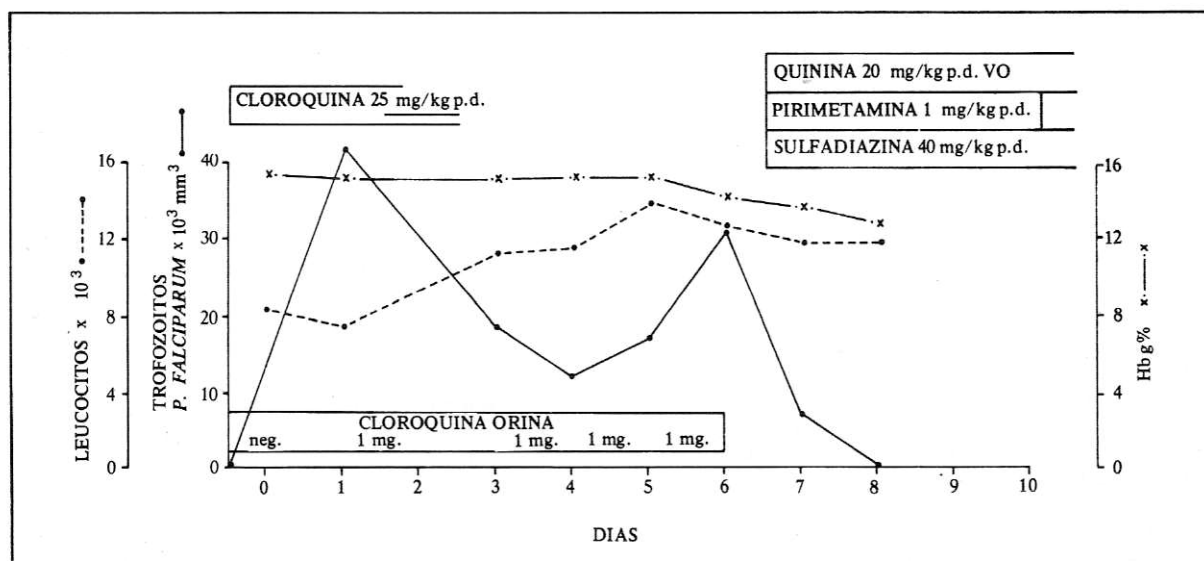
X-10-79: paciente afebril, consciente, sin rigidez de nuca, cloroquina en orina: positiva. Se administra la tercera dosis oral de 5 mg/kg/día, de cloroquina. Trofozoítos de *P. falciparum* 2.050/mm<sup>3</sup>, gametocitos positivos. Se da de alta sin medicación.

X-15-79: día 7 de iniciada la medicación con cloroquina; paciente afebril, recuento de trofozoítos de *P. falciparum* en sangre: 3.472/mm<sup>3</sup>, gametocitos presentes. Se clasifica el caso como meningismo por *Plasmodium falciparum* RIII a la cloroquina. Se inició medicación con tratamiento triconjugado oral y ambulatorio. El paciente toleró la droga sin complicaciones.

X-30-79: clínica, hematológica y parasitológicamente normal. Sin gametocitos circulantes.

#### Caso N° 3

I. d. S.S.B., Historia hematología N° 15180. Mujer de 19 años, soltera, estudiante, natural y residente de Envigado, sin antecedentes maláricos, quien desde hace 4 días presenta escalofrío, fiebre, sudoración y cefalea intensa. Veinte días antes es-



Gráfica 2. Datos de la evolución del paciente N° 3.

tuvo de vacaciones durante una semana en el bajo Cauca, Bélgica-Caucasia. Tomó como profilaxis, tableta y media de difosfato de cloroquina (225 mg de cloroquina base). VII-6-79: paciente atendida en consulta externa, consciente, ligeramente icterica, peso 50 kg, TA 100/60, FC 90/m, hepatomegalia: 3 cms. d.r.c., bazo palpable en inspiración profunda, neurológico y cardiopulmonar normales. Laboratorio: hemoglobina 15,2 g%, trofozoitos de *P. falciparum* 503/mm<sup>3</sup>, no se observan gametocitos. Se inicia medicación ambulatoria con difosfato de cloroquina oral 1,0 g inicial, 1,0 g a las 24 horas y 0,25 g a las 48 horas (25 mg de cloroquina base por kg de peso). Toleró bien la droga, sin vómito. Al día siguiente la paciente continúa asintomática, hemoglobina sin variación, trofozoitos de *P. falciparum* 41.570/mm<sup>3</sup>. Cloroquina en orina: positiva, 1 mg%. VII-9-79: la paciente ha permanecido en casa, con fiebre moderada y tolerable, se alimenta bien; hemoglobina 15,2 g%, hematocrito 43%, recuento de trofozoitos de *P. falciparum* 18.400/mm<sup>3</sup>, buena eliminación urinaria, prueba de Haskins para cloroquina en orina positiva (Gráfica 2). La parasitemia persistió en sangre hasta el día seis, en niveles superiores al inicial. Sin variación su cifra de hemoglobina. Los leucocitos aumentaron a 14.050/mm<sup>3</sup>.

Con diagnóstico de infección malárica por *P. falciparum* RIII a la cloroquina se inició medicación triconjugada con sulfato de quinina 20 mg/kg/día, oral por 10 días; pirimetamina 1 mg/kg/día, por tres días y sulfadiazina 40 mg/kg/día, por 5 días. Toleró bien las drogas, desapareció su sintomatología febril y la parasitemia en cuarenta y ocho horas. Valorada un mes después: clínicamente bien, sin parásitos o anomalía sanguínea.

**Aspectos epidemiológicos,** a) Los antecedentes maláricos de los pacientes se confrontaron con la sensibilidad a la cloroquina. Los resultados se observan en la Tabla 4.

El número de pacientes sin antecedentes maláricos fue mayor y en él se encuentran los pacientes con RIII.

b) El motivo por el cual los pacientes adquirieron la infección en el área malárica y su relación con la sensibilidad a la cloroquina se observan en la Tabla 5. Las infecciones de los turistas fueron resistentes a la cloroquina. Seis infecciones de los residentes fueron sensibles a la cloroquina.

c) Profilaxis. Solo siete pacientes del grupo recibieron tratamiento profiláctico, con la cloroquina como única droga. Dos de ellos la recibieron en la forma recomen-

Tabla 4. Antecedentes maláricos y sensibilidad a la cloroquina.

	N°	TIPO DE SENSIBILIDAD A LA CLOROQUINA			
		S	RI	RII	RIII
Sin antecedentes maláricos	28	4	16	5	3
Con antecedentes maláricos	13	2	6	5	0



dada por la CDC (10), los cinco restantes la tomaron en dosis cercana a la mitad indicada. No obstante, los siete pacientes adquirieron infección por *P. falciparum* resistente a la cloroquina así: cinco RI, uno RII y uno RIII. De los 34 pacientes que no tomaron profilaxis, seis adquirieron infección sensible a la cloroquina y 28 por cepa cloroquino-resistente, así: diecisiete RI, nueve RII y dos RIII.

d) La transfusión sanguínea como medio de transmisión de la malaria cloroquino-resistente. Cuatro pacientes recibieron transfusión sanguínea días antes de identificarse la infección malárica resistente a la cloroquina; tres RI y uno RII. Tres de ellos recibieron transfusiones por anemia en hospitales localizados en áreas maláricas. Al no estudiarse los donantes no se pudo establecer si la infección fue transfusional o natural. Una paciente residente en Medellín con carcinoma uterino grado IIIB fue transfundida para su anemia con dos unidades de sangre y poco después desarrolló infección malárica cloroquino-resistente I. Se estudiaron ambos donantes y fueron negativos para *Plasmodium*. Pero una de las donantes refirió que después de la extracción de la sangre presentó un síndrome febril; en el Servicio de Erradicación de la Malaria le hallaron *P. falciparum* y mejoró de sus síntomas con tratamiento previo a nuestro examen.

e) Tratamientos maláricos previos y su relación con el grado de resistencia a la cloroquina. Cinco pacientes habían recibido cloroquina a la dosis de 25 mg/kg durante un periodo entre 7 y 20 días antes,

con un promedio de 12 días. En uno la cloroquina sola, en otro asociada a 15 mg/día de primaquina, por 7 días y en tres, 45 mg de primaquina, el primer día, como lo indica el SEM.

Con la administración de nuestro tratamiento de 25 mg de cloroquina, cuatro de ellos se clasificaron como RI y uno como RII.

A otro paciente, varón de 23 años, al diagnosticársele malaria por *P. falciparum* en el SEM, recibió cloroquina 25 mg/kg y primaquina 45 mg; siete días después, al continuar sintomático e identificarse nuevamente *P. falciparum* (probable RII), repitió el mismo tratamiento. Luego tuvo mejoría clínica temporal y al reaparecer sus síntomas y hallársele trofozoítos 19 días después (RI), le prescribieron el doble del tratamiento durante 5 días, seguido de mejoría clínica temporal. Veintiún días después reaparecieron la sintomatología y los parásitos circulantes (RI). Recibió nuevo tratamiento como el inicial por tres días, seguido de mejoría clínica parcial. Ocho días después, con sangre positiva para *P. falciparum* (RI), recibió un quinto tratamiento con cloroquina 25 mg/kg, primaquina 45 mg y pirimetamina 75 mg. Al continuar sintomático y hallársele en nuestro laboratorio, 27 días después, trofozoítos de *P. falciparum* (RI), entra en nuestro estudio administrándosele por sexta vez 25 mg/kg de cloroquina y se clasifica como RI, al reaparecer en su circulación los trofozoítos al séptimo día.

Por último, un paciente de 30 años, estudiante, de paseo en Acandí (Urabá), a quien se le identificó *P. falciparum*, tomó 10 mg/kg de cloroquina. Tres días después al continuar sus síntomas y hallársele de nuevo trofozoítos (RII), recibió 25 mg/kg de cloroquina. Al continuar sintomático y hallársele *P. falciparum* seis días después (RII) entra en nuestro estudio y recibe de nuevo 25 mg/kg de cloroquina, con me-

Tabla 5. Motivo de adquisición de la infección malárica y su relación con la sensibilidad a la cloroquina.

MOTIVO	Nº	ANTECEDENTES MALÁRICOS	SENSIBILIDAD A LA CLOROQUINA					Total resistentes
			S	RI	RII	RIII		
Turismo Residentes	17	4	0	10	5	2	17	
	24	9	6	12	5	1	18	

joría temporal y reaparición de trofozoitos circulantes en el día décimo, por lo cual se clasificó como RI.

**Tratamiento de las infecciones por *P. falciparum* resistente a la cloroquina con triconjugado.** Los treinta y cinco resistentes a la cloroquina recibieron la medicación triconjugada de quinina, pirimetamina y sulfadiazina. Treinta y cuatro (97,1%) tuvieron mejoría clínica y parasitológica completas. A uno de los pacientes con mejoría clínica se le observaron al mes, escasos trofozoitos de *P. falciparum*, sin recaída clínica. Veinte de los pacientes tuvieron dificultades de intolerancia a la quinina (náuseas, agrieras, vómitos y manifestaciones de cinchonismo), sin que impidieran concluir el tratamiento total. No se observaron intolerancia o complicaciones con la pirimetamina o las sulfas.

### DISCUSION

En Colombia se estima que el 85% del territorio nacional tiene condiciones epidemiológicas para la transmisión de malaria en forma endémica o epidémica. Cerca del 60% de la población, más de 15 millones de habitantes, tiene riesgos de adquirir la enfermedad. La frecuencia de los casos clínicos denunciados ha aumentado en los últimos años; se informan más de 60.000 casos anuales. En el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, en los años 1977 y 1978, se presentaron 196 episodios de malaria en 190 pacientes, de los cuales 52% eran producidos por *Plasmodium falciparum*. Se presentaron 44 complicaciones, de las cuales 33 casos de malaria cerebral, 9 de insuficiencia renal aguda y 3 de pancitopenia e insuficiencia medular. Seis pacientes (3% del grupo total) murieron.

La aparición de cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina dificulta su manejo, agrava los cuadros clínicos y aumenta la mortalidad. En la presente investigación observamos que la frecuencia de las cepas cloroquino-resistentes es del

85%. Reconocemos que es una muestra seleccionada por ser tomada en un centro hospitalario donde acuden casos complicados; además, no fue posible por la gravedad clínica, estudiar todos los casos. Es probable que no refleje la realidad nacional, pero nos da una idea y nos alerta sobre un problema clínico y epidemiológico de dimensiones no calculadas. El tratamiento tradicional con cloroquina, es ineficaz, aumenta la morbilidad, la incapacidad física y el paciente se puede agravar e incluso morir si no se hacen periódicamente los recuentos de parásitos sanguíneos, se monitoriza la situación clínica y se instala de inmediato la medicación adecuada. La demostración, por primera vez en Colombia, de cepas resistentes grado III a la cloroquina, hace este llamado de alerta más imperioso.

La procedencia de los pacientes nos revela que no existe sitio, con transmisión malárica, en el cual no haya cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina. Areas como Urabá, con densidad alta de población y su alto potencial económico, atraen por sus posibilidades de trabajo a una población sin inmunidad y con pobres medidas de protección. Las regiones del bajo Cauca y del Magdalena medio, reconocidas como maláricas y con cepas cloroquino-resistentes, nos alertan por la presencia de cepas con RIII, que a no dudarlo incrementan la morbilidad y la mortalidad.

En el grupo estudiado el antecedente malárico, que probablemente confiere inmunidad, se observó en cerca de la tercera parte de los pacientes. La gran mayoría carecía de inmunidad y en ellos se presentaron las infecciones con RIII. Estos datos, si bien no son estadísticamente significativos por la procedencia heterogénea de los pacientes, indica el grupo de pacientes que sufre la afección.

El motivo por el cual los pacientes estuvieron expuestos y adquirieron la infec-

ción malárica nos revela que 17 de ellos eran turistas en esas áreas y todos adquirieron infecciones resistentes a la cloroquina. Tanto en este grupo como en los residentes, se aprecia la baja frecuencia en la práctica de la quimioprofilaxis contra la malaria. Solo 7 tomaron regularmente droga y únicamente dos de ellos (4,8%), la dosis adecuada de cloroquina, a pesar de lo cual todos ellos adquirieron infecciones cloroquino-resistentes. Esto nos demuestra la poca práctica de la profilaxis y lo inadecuado de ella. La cloroquina a la dosis de 5 mg/kg semanal ofrece protección contra la malaria producida por *P. vivax*, *P. malarie*, *P. ovale* y cepas de *P. falciparum* sensibles a la cloroquina. Probablemente, las drogas más efectivas en la quimioprofilaxis supresiva de la malaria por *P. falciparum* cloroquino-resistente es la combinación de pirimetamina y sulfadiazina, a la dosis de 50 mg y 1 g respectivamente, cada dos semanas. Esta combinación se encuentra en un preparado comercial (Methipox). Estas drogas actúan en la fase eritrocítica del parásito. Cuando se continúan durante 6 semanas después de abandonar el área malárica, producen cura supresiva en la mayoría de las infecciones cloroquino-sensibles y cloroquino-resistentes de *P. falciparum* y producen supresión efectiva para las cepas de *P. vivax*, *P. malarie* y *P. ovale* sensibles a la pirimetamina. Aún no sabemos si en Colombia existen cepas de *P. vivax* resistentes a la pirimetamina. De no existir, esta asociación terapéutica sería la recomendable como profiláctico en nuestro país (10).

Es preocupante la identificación, en nuestra casuística, de una infección malárica cloroquino-resistente inducida, probablemente, por transfusión sanguínea. El control malárico en nuestros bancos de sangre se basa, casi exclusivamente, en el interrogatorio de los donantes; de ahí que a los riesgos usuales de la transfusión sanguínea se agrega una posible infección malárica que puede ser grave para personas enfermas que son las que usualmente necesitan el beneficio de la transfusión.

La malaria cloroquino-resistente es de manejo clínico difícil. En Colombia, en el área malárica, al paciente febril sospechoso de malaria se le efectúa en el SEM el estudio sanguíneo y si es positivo, recibe tratamiento. Los esquemas están basados en que la mayoría de las infecciones por *P. falciparum* son cloroquino-sensibles y ocasionalmente hay RI y RII; se administran 25 mg/kg de cloroquina y se adicionan 45 mg de primaquina como gameticida. Este tratamiento aún a doble dosis, fue ineficaz en los pacientes cloroquino-resistentes; por insistirse en él se perpetuó la morbilidad y la incapacidad de algunos pacientes durante varios meses. Además, modificó la valoración real del grado de resistencia a la cloroquina, pues algunos de los pacientes de este estudio pudieron ser RII y con los tratamientos previos, repetidos y la administración de la cloroquina al entrar en nuestro estudio, se clasificaron como RI. La administración de primaquina a la dosis de 45 mg en forma indiscriminada es condenable porque desencadena anemia hemolítica y metahemoglobinemia en personas con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, máxime que en nuestra población negra hemos identificado una frecuencia de esta deficiencia del 15% (11). De administrarse, sólo se debería emplear en aquellas personas con enzima normal comprobada.

El aspecto clínico de la malaria por *P. falciparum* como se observa en este estudio deja vislumbrar algunas peculiaridades. La mayoría fueron cuadros febriles agudos de periodicidad irregular. La esplenomegalia solo se observó en cerca de la mitad de los casos; la hepatomegalia y la ictericia en 13 pacientes. No obstante la parasitemia, 16 pacientes no presentaron anemia e igual número tuvieron anemia severa. Quince pacientes presentaron trombocitopenia sin manifestaciones hemorrágicas. Con el tratamiento de cloroquina, los gametocitos persistieron en la sangre hasta 19 días. En los resistentes a la cloroquina RII y RIII, los gametocitos estuvieron circulantes por

un tiempo menor, quizá abreviado por la acción terapéutica de la medicación triconjugada. Todos los pacientes del estudio se recuperaron y no se presentó ninguna muerte, aunque algunos de ellos estuvieron en situación crítica.

Las historias clínicas de los pacientes con infecciones por *P. falciparum* con RIII a la cloroquina no son homogéneas. El caso N° 1 fue grave por la alta parasitemia y la insuficiencia renal y hace resaltar la importancia del recuento diario de parásitos, el cual debe correlacionarse con el cuadro clínico para orientar la terapia. El estudio de la médula ósea puede revelar lo que está ocurriendo en la microcirculación, sitio donde se efectúa la proliferación esquizogónica del *P. falciparum*, y puede ser de ayuda clínica y terapéutica. El caso N° 2, con meningismo malárico, nos demuestra la falta de correlación entre la densidad parasitaria sanguínea y la clínica, la cual no siempre es constante. La administración de cloroquina mejoró el cuadro meníngeo y aumentó la parasitemia que demostró ser insensible a la droga. Es probable que el efecto nocivo del *P. falciparum* se efectúe al marginarse en la microcirculación, ya que los parásitos circulantes en número creciente, en este paciente, permitieron el tratamiento ambulatorio. El caso N° 3 tuvo tratamiento ambulatorio, no presentó anemia ni complicaciones.

El tratamiento triconjugado de las formas cloroquino-resistentes fue muy efectivo. La intolerancia a la quinina, no impidió en ningún caso completar el tratamiento propuesto. Este tratamiento o similares debe ser de elección en este tipo de pacientes. Quizá debería considerarse un régimen terapéutico acortando el tiempo de administración de la quinina. Por último, dada la alta frecuencia de infecciones por *P. falciparum* cloroquino-resistentes en nuestro hospital, quizá no sea conveniente tratar los pacientes con cloroquina para definir la resistencia, sino tratarlos sis-

temáticamente con el triconjugado. Sería encomiable que en otras partes del país se hicieran estudios similares al nuestro para definir si se trata de un hallazgo aislado o de un problema asistencial en varias partes del país.

### SUMMARY

Chloroquine sensitivity (25 mg/kg/b.w.) was studied in a group of 41 patients, following prolonged OMS tests, according to a previously elaborated protocol. Chloroquine absorption was measured by the Haskin's test in urine. Twenty-five patients were hospitalized and 16 were out-patients. Parasite quantification was carried out daily during the first week, and then three times a week during the next three weeks. The chloroquine resistant patients underwent triconjugate therapy as follows: quinine, 20 mg/kg/b.w. daily for 10 days; pirimetamine, 1 mg/kg/b.w. daily for three days; and, sulfadiazine, 40 mg/kg/b.w. daily for 5 days.

Thirty-five cases (85%) were chloroquine resistant: 22, resistance I; 10, resistance II; and, 3, resistance III. Patients came from Urabá, Bajo Cauca, Magdalena Medio, Atlantic coast, Chocó, and one was a transfusional case.

Parasite density, malaria antecedents, infection acquisition, malaria prophylaxis and previous treatment are presented. Clinical aspects of *P. falciparum* malaria and the clinical picture of chloroquine resistance III are presented. The triconjugate therapy of chloroquine resistant patients was 97.1% effective.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración prestada por el personal de hematología, las señoritas Luz Marina Maya, Magda Murillo, Luz Elena Arango, Yolanda Restrepo y al personal médico y enfermeras del Departamento de Medicina Interna, en especial a los residentes doctores Alberto Monsalve, Alvaro Porras, Hernando Patrón, Rafael Rodríguez, Francisco Cuéllar, Ignacio Tobón, Alvaro Sus, Oscar Felipe de la Cruz, José María Rivas, Juan José Sarmiento, Guillermo Domínguez y Carlos Barrera, sin cuya ayuda hubiese sido difícil efectuar esta investigación.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.— Moore, D.V. and Lanier, S.E.: Observations of two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 10 (1): 5-9, 1961.
- 2.— Young, M. and Moore, D.V.: Chloroquine resistance in *P. falciparum*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 10 (3): 317-320, 1961.
- 3.— Young, M.: Amodiaquine and hydroxychloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 10 (5): 689-693, 1961.
- 4.— Walker, A.J. and López Antuñaño, F.J.: Response to drugs of south american strains of *P. falciparum*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 62: 654-667, 1968.
- 5.— López Antuñaño, F.J.: Medición de la susceptibilidad de *P. falciparum* a la cloroquina por un método simple *in vitro* en Brasil, Colombia, Haití y México. Documento CD26/12. Oficina Sanitaria Panamericana, 1973.
- 6.— Comunicación personal. Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SEM), 1980.
- 7.— Haskins, W.T.: *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 7: 199, 1958.
- 8.— World Health Organization. *Techn. Rep. Ser.* 375. Geneva, 1967.
- 9.— Bruce-Chwatt, L.J.: Parasite density index in malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 52: 389, 1958.
- 10.— Center for Disease Control: Chemoprophylaxis of malaria. U.S. Department of Health, Education and Welfare. 27: (10), March, 10, 1978.
- 11.— Restrepo, M.A. and Gutiérrez, M.E.: The frequency of glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency in Colombia. *Am. J. Hum. Genet.* 20:82, 1968.