

TRATAMIENTO DEL *P. FALCIPARUM* CON QUININA, PIRIMETAMINA Y SULFADOXINA

A. RESTREPO, J. GUZMAN, A. MEJIA, L. ALVAREZ

Se hizo un estudio de 31 pacientes colombianos con infección malárica por *P. falciparum* procedentes de áreas con resistencia conocida a la cloroquina. Los pacientes no fueron seleccionados según su estado clínico y algunos presentan formas graves: hepáticas, cerebrales, renales y parasitemias altas, 70.930/mm³ en promedio. Recibieron simultáneamente quinina, algunos 10 mg/kg/día por vía endovenosa y otros 20 mg/kg/día por vía oral durante tres días; pirimetamina 1 mg/kg/día por tres días y una dosis oral de sulfadoxina 25 mg/kg. Se obtuvo una curación del 93,5% (29 de 31) de los pacientes. Dos presentaron resistencia I.

La administración del triconjugado de quinina, pirimetamina y sulfadoxina es un tratamiento efectivo para pacientes con infección malárica por *P. falciparum* resis-

tente a la cloroquina, incluso en aquéllos con formas graves y complicadas.

INTRODUCCION

Las infecciones maláricas producidas por *P. falciparum* resistente a la cloroquina se han descrito en Colombia desde 1961 (1, 2). En 1980 estudiamos la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina *in vivo* (3), encontrando que el 85% de las infecciones son cloroquino-resistentes y se identificaron las resistencias I, II y III. Las infecciones cloroquino-resistentes se trataron con un triconjugado simultáneo a base de sulfato de quinina 20 mg/kg/día por diez días, pirimetamina 1 mg/kg/día por tres días y sulfadiazina 40 mg/kg/día por cinco días. Se obtuvo una curación del 97,1 %.

Considerando la alta frecuencia de la resistencia a la cloroquina, lo prolongado y riesgoso de su detección y la inclusión de pacientes graves en el estudio, se trató un grupo de pacientes adultos con malaria por *P. falciparum*, independiente de su estado clínico o parasitemia con la asociación de quinina, pirimetamina y sulfadoxina acor-

Dr. Alberto Restrepo M.: Profesor de Medicina; Jefe, Sección de Hematología, Universidad de Antioquia, Medellín; Dr. Jaime Guzmán G.: Jefe, zona 6, Servicio de Erradicación de la Malaria (SEM); Dr. Alfonso Mejía V.: Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín; Sta. Leonor Alvarez P.: Licenciada, Técnica de laboratorio, Sección de Hematología, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.

tando el tiempo de tratamiento a tres días. Se valoraron su eficacia y los efectos colaterales.

MATERIAL Y METODOS

La investigación se efectuó entre marzo y septiembre de 1980, en la sección de hematología del departamento de medicina interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia de Medellín en donde no se ha informado transmisión malárica natural. Los pacientes procedían de áreas vecinas con transmisión malárica (Figura 1, Tabla 1).



Figura 1. Procedencia de los pacientes. Mapas de Antioquia y Colombia.

Tabla 1. Procedencia de los pacientes.

		Número de pacientes
Urabá	Apartadó	2
	Arboletes	1
	Mutatá	1
Bajo Cauca	Caucasia	2
	Tarazá	2
	Tierra Adentro	1
	Cáceres	3
	Puerto Bégica	2
	Uré	1
Nechí	Zaragoza	12
	Bagre	4

Se incluyeron pacientes mayores de 12 años, con síndrome febril y trofozoítos de *P. falciparum* circulantes. Se les hizo historia clínica y examen físico según protocolo previamente elaborado. Para su inclusión en este estudio no se tomó en cuenta su estado clínico ni su grado de parasitemia.

El laboratorio inicial consistió en cuadro hemático completo con recuento de plaquetas, determinación del tiempo de protrombina y del fibrinógeno. El recuento de parásitos se hizo en preparaciones de sangre entre laminillas coloreadas con Wright. Se contaron simultáneamente los parásitos observados en 100 campos microscópicos y los leucocitos. El cálculo por mm^3 se hizo con referencia al recuento de leucocitos por mm^3 de sangre del paciente. Se observó el tiempo de permanencia de los gametocitos en la circulación, sin efectuar recuento. El resultado se consideró negativo cuando no se observaron trofozoítos en 100 campos microscópicos. El estudio parasitológico se hizo diariamente hasta la negativización y luego los días 7, 14, 21, 28 y 42 sin que el paciente abandonara la ciudad.

Los pacientes recibieron quinina por tres días; a los no complicados (esquema A): sulfato de quinina 20 mg/kg/día por vía oral en dos dosis y a aquéllos con complicaciones cerebrales, renales o parasitemia alta (esquema B): diclorhidrato de quinina 10 mg/kg/día por vía endovenosa. A todos se les administró simultáneamente pirimetamina 1 mg/kg/día por tres días y sulfadoxina 25 mg/kg, una dosis oral.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio treinta y un pacientes con edad promedio de 25,5 años, fluctuando entre 12 y 64 años; veintiuno eran varones y diez mujeres.

El peso promedio fue de 49,8 kg, varió entre 25 y 68. Veinte residían en áreas

maláricas y diez de ellos referían haber sufrido malaria previamente; once eran visitantes y sólo uno tenía antecedentes maláricos. Del total, sólo siete tomaban antimaláricos profilácticos: cuatro clo-roquina y tres asociada a pirimetamina o sulfá; de éstos, cuatro eran residentes de áreas maláricas y tres visitantes.

Aspectos clínicos. Inicialmente 16 pacientes fueron atendidos en el servicio de urgencias y 15 en la consulta externa. Para el tratamiento, 21 fueron hospitalizados y 10 ambulatorios. Se observó un cuadro clínico febril agudo (menor de 15 días) en 18 pacientes; en tres fue subagudo (16 a 29 días) y crónico (mayor de 30 días) en diez pacientes.

Los síntomas y signos clínicos predominantes fueron: fiebre en todos los pacientes; vómito en 25; diarrea en 14; esplenomegalia (bazo palpable) en 19; hepatomegalia e ictericia en 12; forma cerebral en 9 e insuficiencia renal en 3. Tres pacientes eran gestantes de 10, 24 y 32 semanas respectivamente (Figura 2).

Laboratorio. Quince pacientes tenían anemia, y de éstos en 14 la hemoglobina fluctuó entre 5 y 12 mg%. Seis pacientes tenían leucopenia y tres leucocitosis. El

recuento de plaquetas fue bajo en dieciocho y en dos de ellos inferior a $50.000/\text{mm}^3$ y con un cuadro purpúrico. El tiempo de protrombina se encontró aumentado en veinticinco, tres de ellos con cifras superiores a 17 segundos. El fibrinógeno estuvo disminuido en doce y cinco de ellos con valores inferiores a 100 mg%. En cinco pacientes coexistió la disminución de plaquetas, el aumento del tiempo de protrombina y la disminución del fibrinógeno. Los valores se normalizaron antes de 10 días con el tratamiento antimalárico en todos los casos. El promedio de la parasitemia inicial fue de $70.390/\text{mm}^3$ (rango, 59 y $640.000/\text{mm}^3$).

Respuesta al tratamiento. El esquema A se administró a veintidós y el B a nueve pacientes. La parasitemia disminuyó progresivamente y desapareció en siete días con un promedio de aclaramiento de 4,4 días. Se obtuvo una curación del 93,5% (29 de 31) y se encontraron dos resistencias I con reaparición de la parasitemia en los días 8 y 28 (Tabla 2).

En el 61,3% de los pacientes (19 de 31) se observaron gametocitos de *P. falciparum* que persistieron en la sangre hasta 28 días, con un promedio de aclaramiento de 8,89 días. En dos pacientes apareció in-

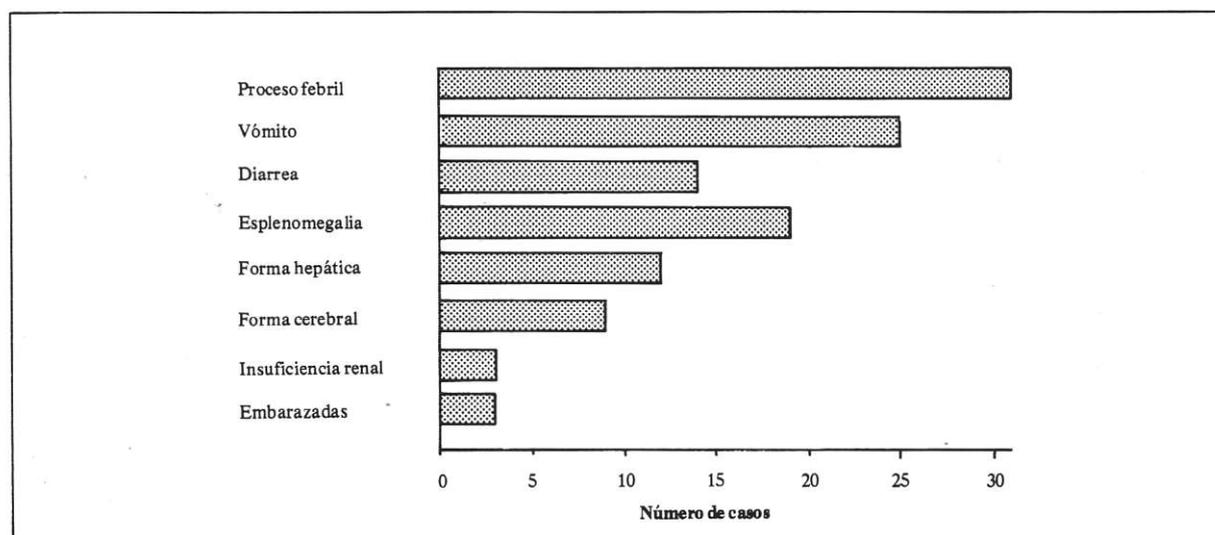


Figura 2. Manifestaciones clínicas. Síntomas y signos.

fección por *P. vivax*, no identificado en el examen inicial, en los días 28 y 42 de la evaluación posterior.

Los pacientes toleraron bien el tratamiento triconjugado y no se observaron efectos colaterales adversos a la quinina, la pirimetamina o la sulfadoxina.

DISCUSION

La combinación de una droga de acción rápida como la quinina con drogas de acción prolongada, que se sinergizan, como la pirimetamina y la sulfadoxina, ofrece buenas bases farmacológicas en el tratamiento de las infecciones maláricas por *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

La quinina es efectiva para las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina. La potencialización de la acción anti-malárica de la pirimetamina por la sulfadoxina fue demostrada por Chin en 1966 (4). La asociación de quinina, pirimetamina y sulfadoxina ha demostrado utilidad terapéutica en otras latitudes contra cepas de *P. falciparum* cloroquino-resistentes.

El ejército de los Estados Unidos observó en Viet Nam, que un curso de tratamiento de catorce días de quinina con una dosis de sulfadoxina-pirimetamina era efectivo contra el *P. falciparum* (5, 6). En Laos, siete a diez días de quinina más una dosis de pirimetamina-sulfadoxina fue efectiva contra el *P. falciparum*. En Tailandia, Hall y col. (7) obtuvieron una curación del 90% en los casos de *P. falciparum* con un régimen terapéutico de tres días de quinina seguido de una dosis de pirimetamina-sulfadoxina. Hall y col. (8)

en otro estudio, en el mismo país, obtuvieron una curación del 92% con cuatro dosis de quinina seguidas de una dosis de pirimetamina-sulfadoxina.

El grupo de pacientes colombianos de esta investigación se caracterizó por un cuadro clínico grave; algunos con compromiso hepático, forma cerebral e insuficiencia renal. Buen número de ellos presentaban anemia, trombocitopenia, disminución de los factores de coagulación; y dos de ellos con recuentos de parásitos superiores a 500.000/mm³; la parasitemia promedio era de 70.930/mm³.

Dada la alta frecuencia de resistencia de las cepas colombianas del *P. falciparum* a la cloroquina y sin previo estudio de ella, administramos el triconjugado terapéutico simultáneamente obteniendo una curación del 93,5%. Las dos formas y dosis de administración de la quinina fueron de utilidad. La vida media de la quinina de cerca de 10 horas en el individuo sano, se prolonga cuando hay compromiso hepático y renal. Las dosis terapéuticas para el *P. falciparum* son de 20 mg/kg/día, pero su dosis varía inversamente con la gravedad de la enfermedad; en presencia de daño hepático, renal, o compromiso cerebral, la dosis de 10 mg/kg/día por vía endovenosa es efectiva y bien tolerada. El tiempo de administración de tres días parece ser el adecuado.

La administración simultánea de la pirimetamina (vida media de 96 horas) y la sulfadoxina (vida media de 120 horas) complementaron la cura radical. Por su acción prolongada nos demuestra que la administración simultánea es tan efectiva como la secuencia preconizada por Hall (8).

Estos resultados nos indican que actualmente disponemos en Colombia de un efectivo régimen terapéutico de duración corta, poco tóxico y de costo razonable contra el *P. falciparum* cloroquino-resistente.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento triconjugado de la malaria por *P. falciparum*.

Número de casos	Parasitemia promedio mm ³	Promedio aclaramiento días	Respuesta terapéutica				Curación %
			RIII	RII	RI	S	
31	70.930	4,4	0	0	2	29	93,5

El hallazgo de dos casos con cepas resistentes a este triconjugado es una voz de alarma que nos obliga a buscar fármacos nuevos y más efectivos. Por otra parte, la reaparición o recrudescencia tardía de infecciones por *P. vivax* nos indican que este tratamiento ni es el indicado ni es curativo contra este parásito.

SUMMARY

A group of 31 Colombian patients with *P. falciparum* malaria coming from known chloroquine resistant areas was studied. The patients were not selected according to their clinical history; some had severe malaria: hepatic, cerebral, renal, and high parasitemia, average 70, 930/mm³. The simultaneously received therapy was quinine for three days, some 10 mg/kg/day intravenously, others 20 mg/kg/orally; pyrimethamine 1 mg/kg/ for three days, and sulfadoxine 25 mg/kg/, one dose orally. 93.5% of them (29 out of 31) got cured. There were two resistences I.

A simultaneous treatment with quinine, pyrimethamine and sulfadoxine is an effective therapy for patients with *P. falciparum*

malaria chloroquine-resistant, including those with severe or complicated disease.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— MOORE DV LANIER SE. Observations of two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. Am J Trop Med Hyg 1961; 10 (1): 5-9.
- 2.— YOUNG M MOORE DV. Chloroquine resistance in *P. falciparum*. Am J Trop Med Hyg 1961; 10(3): 317-320.
- 3.— RESTREPO MA, ALVAREZ PL. RESTREPO IM. Estudio *in vivo* de la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina en Colombia. I. Descripción de la resistencia III. Acta Med Col 1980;5:367-379.
- 4.— CHIN W, CONTACOS PG, GOATNEY GR, KING HK. The evaluation of sulphonamides, alone or in combination with pyrimethamine, in the treatment of multiresistant falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 1966; 15: 823-829.
- 5.— BARTELLONI PJ, SHEETY TW TIGERTT WD. Combined therapy for chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* infection. JAMA 1967; 199:141-145.
- 6.— BROOKS MH, MALLOY JP, BARTELLONI PJ. SHEETY TW BARRY KG. Quinine, pyrimethamine, and sulphorothodimethoxine: clinical response, plasma levels and urinary excretion during the initial attack of naturally acquired falciparum malaria. Clin Pharmacol Therap 1969; 10: 85-91.
- 7.— HALL AP, DOBERSTYN EB, METTAPRAKONG V SONKOM P. Falciparum malaria cured by quinine followed by sulfadoxin-pyrimethamine. Brit Med J 1975; 2:15-17.
- 8.— HALL AP, DOBERSTYN EB, KARNCHANACHETANEE CH, SAMRANSAMRUJKIT S, LEIXUTHAL B, PEARLMAN EJ, LAMPE RM, MILLER CH F PHINTUYOTHIN P. Sequential treatment with quinine, mefloquine quinine and pyrimethamine-sulfadoxine for falciparum malaria. Brit Med J 1977; 1: 1626-1628.