

Respuesta de *P. vivax* al esquema terapéutico cloroquina-primaquina en Zaragoza y Turbo, Colombia, 1998

Leidy Lacharme Lora, Jaime Carmona Fonseca
Alberto Tobón Castaño, Silvia Blair Trujillo*

Resumen

El esquema terapéutico recomendado por el Ministerio de Salud de Colombia en infecciones por *P. vivax* (cloroquina 25 mg/kg en tres días y primaquina 0.3 mg/kg por 14 días), se evaluó en dos de los municipios colombianos con más alta incidencia de malaria, Zaragoza (zona del Bajo Cauca) y Turbo (zona de Urabá). Se estudiaron 96 individuos con infección por *P. vivax*, 66 residentes en Zaragoza y 30 en Turbo. Se tomó como día 0 la fecha de inclusión en el estudio y se realizó un seguimiento clínico y parasitológico durante los días 2, 3 y 16. Todos los pacientes con *P. vivax* tuvieron una respuesta clínica y parasitológica satisfactoria al esquema terapéutico. En Colombia, este es el primer informe de la evaluación de la respuesta de *P. vivax* a las drogas antimaláricas y, dada la gran prevalencia de esta especie en casi todas las regiones maláricas del país, es una excelente noticia el no encontrar ningún caso de respuesta insatisfactoria al esquema terapéutico establecido. Lo ideal es desarrollar una metodología que mida la resistencia de *P. vivax* a los antimaláricos, ya que esta es sólo una exploración de la respuesta al tratamiento.

La resistencia a las drogas antimaláricas se ha informado en especial en cepas de *P. falciparum*, pero recientemente también se han informado casos de *P. vivax* resistentes a la cloroquina (5,9) y la primaquina (2), que son las drogas más utilizadas para su tratamiento. Los primeros casos de *P. vivax* resistentes a la cloroquina se informaron en dos soldados procedentes de Papua New Guinea en 1989 (9).

En Colombia, la incidencia de *P. vivax* pasó de 1.0 a 4.5 por mil habitantes entre 1967 y 1997, y en Antioquia de 1.2 a 10.1 por mil habitantes en el mismo lapso de tiempo (7). Además, se ha observado que los individuos residentes en zonas maláricas presentan episodios a repetición de malaria por *P. vivax* durante un mismo año, bien sea por reinfecciones o recaídas o por la presencia en la zona de *P. vivax* resistentes a los

antimaláricos. Aún no se ha estandarizado una técnica de medición de resistencia de *P. vivax* a las drogas antimaláricas. Como una aproximación a la evaluación de esta resistencia, se midió en dos de los municipios con más alta incidencia de malaria en Colombia, la respuesta de *P. vivax* al tratamiento actual, basado en cloroquina-primaquina, con la modificación de iniciar la primaquina al terminar la cloroquina.

Metodología

Selección de la muestra

El estudio se realizó en los municipios antioqueños de Zaragoza y Turbo. Los participantes fueron captados durante los meses de febrero a mayo y septiembre a diciembre de 1998 respectivamente, en los puestos de malaria de los hospitales locales, a donde las personas acudie-

* Grupo Malaria, Universidad de Antioquia.

ron voluntariamente en busca de diagnóstico y tratamiento. Se estudiaron 96 individuos con *P. vivax*, 66 residentes en Zaragoza y 30 residentes en Turbo. Cada uno de los pacientes fue entrevistado y evaluado por los investigadores. Después de cumplir con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, fue aceptado en el estudio, previa explicación de la investigación y firma del consentimiento para participar en ella.

Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio

Inclusión: se tomaron personas mayores de 1 año, con diagnóstico de especie *Plasmodium vivax*, con parasitemia mínima de 1.000/mm³, residentes en el área de estudio y con posibilidad de regresar para el seguimiento clínico y parasitológico durante 16 días.

Exclusión: se excluyeron del estudio las personas que presentaron malaria mixta (*P. vivax* y *P. falciparum*), vómito o diarrea intensos, presencia de otras enfermedades infecciosas o de enfermedad que requiriera tratamiento, o antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos utilizados.

Criterios de retiro del estudio: respuesta parasitológica insatisfactoria al tratamiento, incumplimiento del mismo, presencia de vómito o diarrea en cualquiera de las citas de control, enfermedades adquiridas durante el periodo de observación y que requirieran la administración de drogas con actividad parasiticida, reacciones adversas importantes al medicamento administrado, malaria mixta adquirida durante el periodo de observación o incumplimiento de alguna de las citas de control.

Seguimiento de los pacientes

Se realizó una prueba de observación de 16 días, se tomó como día 0 el día en que inició el estudio; se realizó evaluación clínica y parasitológica los días 1, 2, 3 y 16.

El esquema de tratamiento se administró así: cloroquina (dosis de 25 mg/kg en tres días: el día 0: 10 mg/Kg, el día 1: 7.5 mg/kg y el día 2: 7.5 mg/kg), ésta fue dada personalmente por

los investigadores; primaquina (0.3 mg/kg diarios durante 14 días, iniciando el día 3), sin supervisión de la administración.

El día 0 se indagó a los pacientes sobre edad, sexo, residencia, procedencia, profilaxis y consumo de antimaláricos en los últimos 20 días, según encuesta previamente elaborada. En cada uno de los días de control se evaluó la presencia de criterios de retiro del estudio. En los días 0, 2, 3 y 16 se calculó la parasitemia, relacionando el número de formas asexuadas observadas contra 100 leucocitos, con una constante de 8.000 que indica el promedio de leucocitos en 1 mm³ de sangre (8).

Para evaluar la evolución clínica de los pacientes se tomó la temperatura en cada día de control y se indagó sobre la presentación de fiebre subjetiva en las 24 horas anteriores a la cita de control.

La evaluación de la respuesta parasitológica de los pacientes al tratamiento, se hizo así:

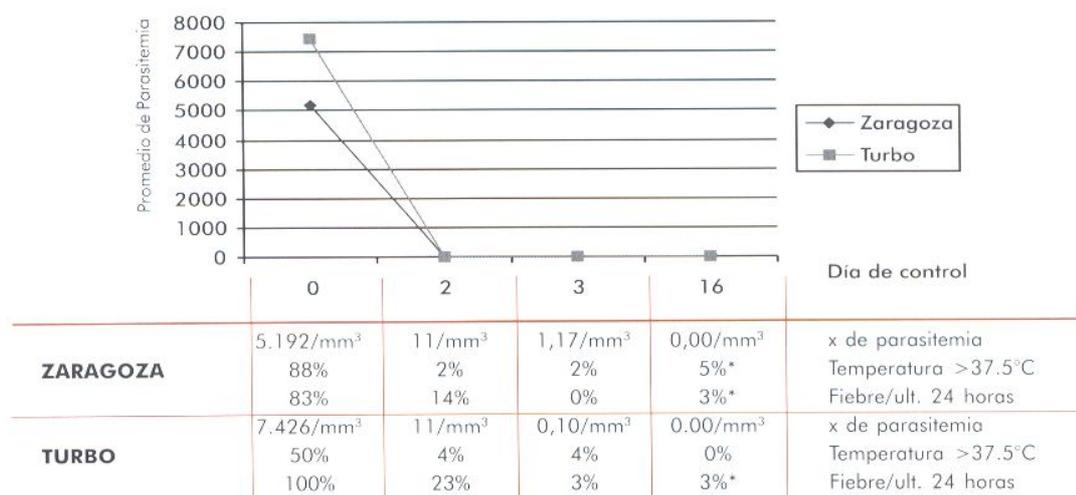
- a) *Respuesta satisfactoria:* cuando el día 16 la gota gruesa era negativa.
- b) *Respuesta insatisfactoria:* si el día 16 la gota gruesa positiva.

Resultados

Respuesta en Zaragoza

Datos epidemiológicos: 59% de los pacientes fueron hombres, 55% fueron menores de 15 años, 76% residían en la zona urbana y 11% tuvo antecedentes de profilaxis con drogas antimaláricas.

Respuesta clínica: 83% de los pacientes tuvo antecedentes de fiebre subjetiva en las 24 horas anteriores al estudio, cifra que cayó a 57% el día 1, a 14% el día 2 y a cero el día 3, aunque el día 16 el 3% dijo haber vuelto a presentar fiebre. En cuanto a la temperatura en el momento de realizarse el control, el día 0 el 88% presentó una cifra mayor de 37.5°C, los días 1, 2 y 3 sólo el 2% y el día 16 el 5% presentó aumento de la temperatura. (Gráfico 1). La presencia de antecedentes de fiebre e hipertermia en el día 16 en estos pacientes no es explicable por la parasitemia puesto que todos fueron parasitológicamente negativos.

GRAFICA 1Parasitemia por mm³, hipertermia y antecedentes de fiebre en las últimas 24 horas en Zaragoza y Turbo

Respuesta parasitológica. El promedio de parasitemia inicial fue de 5.192 parásitos por mm³, el 58% de las parasitemias iniciales fueron menores de 5.000 parásitos/mm³ (Cuadro 1). El día 2 el 70% de los pacientes no presentaba parasitemia, el día 3 el 93% y el día 16 sólo un paciente presentó parasitemia (5 parásitos en toda la gota gruesa), pero este paciente dejó de tomar algunas dosis de primaquina, por lo que se excluyó del estudio (Gráfico 1). Con excepción de este paciente, todos tuvieron una respuesta parasitológica satisfactoria al esquema terapéutico cloroquina-primaquina.

Respuesta en Turbo

Datos epidemiológicos: 53% de los pacientes fueron hombres, 47% fueron menores de 15 años y 7% residían en la zona rural. 52% de los pacientes tuvo antecedentes de malaria en los últimos seis meses, de éstos 92% dijo haber tenido el último episodio dos meses anteriores al ingreso al estudio.

Respuesta clínica: Todos los pacientes tuvieron antecedentes de fiebre subjetiva en las 24 horas anteriores al estudio, valor que bajó a 57% el día 1, a 23% el día 2, a 3% el día 3 y el día 16. En cuanto a la temperatura en el momento de realizarse el control, el día 0 el 50% presentó

una cifra mayor de 37.5°C, los días 2, 3 el 4% y el día 16 ningún caso presentó fiebre (Gráfico 1). La presencia de antecedentes de fiebre en el día 16 en este caso no es explicable por la parasitemia puesto que todos fueron parasitológicamente negativos.

Respuesta parasitológica. El promedio de parasitemia inicial fue de 7.426 parásitos/mm³, 53% de las parasitemias iniciales fueron menores de 5.000 parásitos/mm³ (Cuadro 1). El día 2 el 76% de los pacientes no presentaba parasitemia, el día 3 el 95% y el día 16 todos los casos seguían negativos (Gráfico 1). Todos los pacientes tuvieron una respuesta parasitológica satisfactoria al esquema terapéutico cloroquina-primaquina.

Discusión

Los individuos estudiados tanto en Turbo como en Zaragoza no presentaron diferencias significativas en cuanto a la edad, el sexo, la procedencia y la parasitemia inicial. En ambas poblaciones más del 70% de los parásitos desaparecieron del examen microscópico a las 48 horas de iniciar el tratamiento, lo que coincide con la respuesta mostrada en un estudio en Tailandia, en el cual la depuración de los parásitos sucedió en todos los pacientes en las primeras 48 horas

de tratamiento (10). En contraste, en un estudio en Myanmar se informa depuración de los parásitos en todos los casos sólo a partir del segundo día después de finalizado el esquema de la cloroquina (6). La repuesta clínica al tratamiento también fue muy rápida en nuestros pacientes, ya que a las 48 horas después del tratamiento más del 90% no presentaba fiebre.

La concentración efectiva mínima de cloroquina que se necesita para depurar la parasitemia en *P. vivax* es de 100 ng/ml (4), y las concentraciones alcanzadas después del esquema de cloroquina de 25 mg/kg son muy superiores a esta (en promedio de 500 ng/ml) (11), lo que puede explicar la respuesta que se obtuvo en nuestro estudio. Este hecho plantea la inquietud de disminuir la cantidad de cloroquina administrada a los pacientes para el tratamiento de *P. vivax* y disminuir el riesgo de toxicidad. Con los esquemas actualmente utilizados se produce depuración de la parasitemia en la mayoría de los pacientes desde las primeras dosis de cloroquina.

Los municipios estudiados presentan características geográficas, biológicas, sociales y culturales muy similares y en ambos existe un alto grado de pobreza y problemas de orden público que han causado frecuentes migraciones de la población. Estas características han hecho de estas zonas adecuadas para el establecimiento y propagación de la resistencia a los antimaláricos, por lo que se esperaba un alto porcentaje de respuestas inadecuadas al tratamiento. En Colombia, esta es la primera publicación sobre la respuesta de *P. vivax* a las drogas antimaláricas y, dada la gran incidencia de esta especie en casi todas las regiones del país, es una buena noticia el no encontrar respuesta insatisfactoria al es-

quema terapéutico cloroquina-primaquina. Sin embargo, lo ideal es desarrollar una metodología que mida la resistencia de *P. vivax* a los antimaláricos, ya que nosotros sólo hicimos una exploración de la respuesta al tratamiento. En este estudio se evaluó la respuesta al tratamiento únicamente hasta el día 16 y es posible que las recaídas y recrudescencias se presenten posteriormente, lo que sugiere que se deben realizar estudios con un mayor período de observación y fuera del área endémica (para descartar reinfecciones), además de cuantificar los niveles sanguíneos de la droga durante su administración, para descartar alteraciones en la absorción de ella.

Agradecimiento

Agradecimientos especiales a: Dirección Seccional de Salud de Antioquia por la cofinanciación;

A la Universidad de Antioquia, Centro de Investigaciones Médicas.

A los Hospitales San Rafael de Zaragoza y Francisco Valderrama de Turbo.

A los Auxiliares de Salud Ambiental de los municipios de Zaragoza y Turbo.

A Yasid Betancour, gerente del Hospital Francisco Valderrama.

Y a Jaime Pimienta, Leonardo A. Ríos, Juan Manuel Castillo, Adriana Pabón, Sofía Martínez y Elizabeth Díaz por su colaboración en el desarrollo de la investigación.

Summary

The therapeutic regimen proposed by the Ministry of Health of Colombia for the treatment of *P. vivax* infection consist of chloroquine 25

CUADRO 1

Valor de la parasitemia inicial en los pacientes con *Plasmodium vivax* en Zaragoza y Turbo

PARASITEMIA PARASITOS/MM ³	ZARAGOZA		TURBO	
	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE
1000-5000	38	57.6	16	53.3
5001-10000	18	27.2	7	23.4
10001-80000	10	15.2	7	23.3
Total	66	100.0	30	100.0

mg/kg in three days, followed by primaquine 0.3 mg/kg for 14 days. This regimen was evaluated among patients from two towns that present high incidence of malaria: Zaragoza (lower Cauca), and Turbo (Urabá region). Ninety-six patients with *P. vivax* infection were included, 66 from Zaragoza and 30 from Turbo. Inclusion in the study was considered as Day 0. Clinical and parasitologic examination follow up was performed on days 2, 3 and 16. All patients included had satisfactory responses, both clinical and microbiological. This is the first report in Colombia in which the clinical response to an anti *P. vivax* regimen has been evaluated. Given the high prevalence of this infection in most areas of the country, the results of the present study are encouraging. However, surveillance systems to detect the emergence of *P. vivax* anti-malarial drug resistance are desirable, since this problem has been reported in other countries.

Referencias

1. Barat I, Mulenga M, Kapelwa Z, Nkunika S, Himonga B, Ettling M, Ruebush T, Bloland P (1996). A standar protocol for assessing and monitoring malaria therapy efficacy in Zambia. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA.
2. Collins W, Jeffery G (1996). Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, 55 (3):243-349.
3. DSSA (1996). Perfil epidemiológico de Antioquia: Malaria. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. *Boletín Epidemiológico de Antioquia*, 22 (3): 309-311.
4. Fryauff DJ, Tuti S, Mardi A, Masbar S, atipelohi R, Leksana B, Kain KC, Bangs MJ, Richie TL, Baird JK (1998). Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in transmigration settlements of West Kalimantan, Indonesia. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, 59 (4):513-518.
5. Garg M, Gopinathan N, Bodhe P, Kshirsagar NA (1995). Vivax malaria resistant to chloroquine: case reports from Bombay. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89: 656-657.
6. Marlar-Tham, Myat-Phone-Kyaw, Aye-Yu-Soc, Khaing-Khaing Gyí, Ma-Sabai and Myint Oo (1995). Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89 (3):307-308.
7. Ministerio de Salud de Colombia (1997). Malaria por departamentos, muestras examinadas, positivas y por especie en Colombia. Unidad Administrativa de Campañas Directas, Ministerio de Salud de Colombia.
8. Ministerio de Salud de Colombia (1998). Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la malaria en Colombia. Dirección General de Promoción y Prevención, Santa Fe de Bogotá.
9. Schuurkamp G, Spicer P, Kereu R, Bulungol P, Rieckmann (1992). Chloroquine resistance *Plasmodium vivax* in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86: 121-122.
10. Tan Ariya P, Na-Bangchang K, Tin T, Limpabul C, Brockelman R, Karbwang J (1995). Clinical response and susceptibility *in vitro* of *Plasmodium vivax* to the standard regimen of chloroquine in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89: 426-429.
11. Testa J, Traore LK, Nabalma S, Sondo B, Guissou IP. Chloroquine of *Plasmodium falciparum*. Study of a surveillance method based on placental apposition and determination of blood chloroquine in pregnant women. *Sante*, 8 (4): 293-296.
12. WHO (1996). Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission. World Health Organization WHO/MAL/96.107.

Correspondencia:

Sylvia Blair Trujillo, MD

Carrera 51 D No. 62-29, Fax: (574) 263 3509

E-mail: sblair@a.catios.udea.edu.co