

Adecuada respuesta clínica y parasitológica de *Plasmodium vivax* a la cloroquina en Colombia (Turbo, Antioquia), 2001

Silvia Blair Trujillo MD.*

Alberto Tobón Castaño MD.*

Marcela Echeverri Restrepo Bact. MSc.*

Gonzalo Alvarez Sánchez Bact.*

Jaime Carmona Fonseca MD. MSc.*

Resumen

Objetivos: evaluar *in vivo* la respuesta terapéutica de *P. vivax* a la cloroquina mediante seguimiento de 28 días. **Diseño:** estudio descriptivo, prospectivo, realizado en el municipio de Turbo (Antioquia, Colombia) en el año 2001, en una muestra representativa de 33 pacientes maláricos ambulatorios. **Métodos:** se suministró tratamiento estándar con cloroquina, dosis total 25 mg/kg de peso en 3 días. Se utilizó el protocolo, aún no aprobado, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS) 2000, con seguimiento clínico y parasitológico durante 28 días después de iniciado el tratamiento.

Resultados: se encontró adecuada respuesta clínica y parasitológica en el 100% de los pacientes, con desaparición total de la parasitemia al tercer día de iniciado el tratamiento y sin ningún control positivo durante el seguimiento; la fiebre desapareció en el 94% de los pacientes al segundo día de iniciado el tratamiento y en el 100% al tercer día, y no se volvió a detectar durante todo el seguimiento. **Conclusiones:** este hallazgo confirma la eficacia de la cloroquina en malaria por *P. vivax* en Colombia. **Palabras clave:** *Plasmodium vivax*, cloroquina, eficacia terapéutica.^b

Infectio 2002; 6(1): 21-26

* Grupo Malaria, Universidad de Antioquia.

Dirección para correspondencia: Universidad de Antioquia, Facultad de medicina, Laboratorio de hemoparásitos, cra. 51d. No. 62-29. E-mail: sblair@catios.udea.edu.co

Investigación realizada con recursos financieros de la Universidad de Antioquia.

Introducción

La malaria por *Plasmodium vivax* representa en Colombia el 65% del total de casos diagnosticados de malaria, que para 1999 fueron 45969 con una tasa de 110,7 por 100.000 habitantes (1). En Antioquia se presentaron 17142 casos de malaria por *P. vivax* durante el año 1999 y en el municipio de Turbo 2.814, 82% del total diagnosticado (2).

En los últimos años se han venido presentando informes sobre recurrencia de la parasitemia de *P. vivax* después de tratamiento completo con cloroquina a dosis estándar (3-10). Murphy *et al.* en 1993 (11) definieron la resistencia de *P. vivax* a la cloroquina como la presencia de parasitemia entre los días 3 y 14 después de iniciado el tratamiento y Baird *et al.* 1997 (4) consideran como una prueba de resistencia la recurrencia de la parasitemia en los primeros 28 días a partir del inicio del tratamiento estándar con cloroquina y con niveles séricos efectivos de la droga. Rieckman *et al.* en 1989 informaron los primeros casos de resistencia en Papua Nueva Guinea (12), posteriormente se ha confirmado la presencia de cepas resistentes en Sulawesi, Irian Jaya y Papua (Nueva Guinea) (3, 11, 13), Myanmar (14), e India (15). En la provincia de Irian Jaya (Indonesia), Murphy *et al.* 1993, encontraron resistencia a la dosis estándar de cloroquina a pesar de existir concentraciones altas de la droga en sangre (152-2227ng/ml) (11).

En Colombia se conocen tres estudios de evaluación de la respuesta de *P. vivax* al tratamiento; uno realizado por Castillo *et al.* 2000, en el Pacífico colombiano entre 1998 y 1999, suministrando el tratamiento estándar de cloroquina a 44 pacientes y con seguimiento de 28 días; y no encontraron ningún caso de falla terapéutica (16). Otro realizado por Lacharme *et al.* en 1998, en el Bajo Cauca y en el Urabá antioqueños, donde evaluaron en 96 pacientes la respuesta terapéutica al esquema combinado de cloroquina-primaquina, dadas en dosis estándar y con un seguimiento de 16 días, y todos los pacientes tuvieron una respuesta

clínica y parasitológica satisfactoria (17). Soto *et al.* (18) estudiaron 27 pacientes con malaria por *P. vivax* tratados con cloroquina a la dosis estándar, con un seguimiento de 28 días y encontraron 3 casos de resistencia (27%).

Estos estudios no han aplicado una metodología uniforme de evaluación, lo que ha impedido conocer con claridad el estado de respuesta de *P. vivax* a esta droga. La OMS y OPS propusieron el presente protocolo para determinar *in vivo* la eficacia terapéutica de la cloroquina, con un seguimiento de 28 días después del inicio del tratamiento (19). El objetivo de este trabajo fue evaluar la respuesta de *P. vivax* a la cloroquina aplicando el protocolo de la OMS-OPS (19).

Materiales y Métodos

El estudio se realizó durante el año 2001 en el municipio de Turbo (Antioquia, Colombia) en una muestra representativa de 33 pacientes, quienes consultaron al hospital local con síntomas de malaria y se les realizó diagnóstico de *P. vivax* mediante gota gruesa (20).

Tamaño muestral

Se determinó a partir de los casos de malaria informados en este municipio para el año 1999 (N= 2814) (2). Se asumió una prevalencia de resistencia de *P. vivax* a la cloroquina del 10% dado que no existían informes de resistencia, y un error de muestreo de 0.10 para un intervalo de confianza de 95% (Z=1.96) (21).

Criterios de inclusión:

- Mayor de un año de edad.
- Infección única por *Plasmodium vivax*.
- Parasitemia inicial mayor de 1000 parásitos por mm³.
- Residencia permanente en el área de estudio.
- Historia de fiebre en la enfermedad.
- Temperatura axilar menor de 39.5 °C.
- Cumplir controles parasitológicos durante el tiempo requerido.
- Firma de consentimiento informado.



Criterios de exclusión:

- Signo de complicación de su cuadro clínico de malaria.
- Presencia de desnutrición severa.
- Embarazo.
- Enfermedad febril diferente a malaria.

Examen de gota gruesa

Se realizó según recomendación de la OPS (20). Una placa fue considerada negativa si en 100 campos microscópicos no se detectaba la presencia de parásitos. El recuento de parásitos se hizo contra 100 leucocitos y se trabajó con un patrón de 8000 leucocitos, según lo recomienda Minsalud (22), aplicando la fórmula: Parasitemia por $\text{mm}^3 = (\text{numero de parásitos} \times 8000) / 100 \text{ leucocitos}$. El informe de la parasitemia se presentó en parásitos/ mm^3 .

Tratamiento

A cada uno de los pacientes se le dió difosfato de cloroquina en tabletas con 150 mg de cloroquina base (Laboratorios Eron S.A. La Habana Cuba, lote # 980104) suministrada por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia. La dosis fue de 25 mg/kg dividida en tres días (el día 0: 10 mg/kg, el día 1: 7.5 mg/kg y el día 2: 7.5 mg/kg), suministrada personalmente por los investigadores e ingerida con agua. Al finalizar el seguimiento, se suministró a cada paciente 14 tabletas de primaquina (15 mg cada una) para tomar una diaria durante 14 días (22).

Evaluación parasitológica

Cada paciente tuvo nueve controles los días 1, 2, 3, 7, 11, 14, 18, 21 y 28.

Evaluación clínica

Se tomó la temperatura axilar con termómetro de mercurio; se indagó por la presencia de fiebre durante el seguimiento ó de cualquiera de los síntomas que invalidara el trabajo como vómito ó diarrea. Un médico del equipo investigador examinó a cada paciente los días de control y registró los datos en una encuesta.

Clasificación de la respuesta terapéutica

Esta se clasificó así (19):

Falla temprana al tratamiento (ETF): si el paciente desarrolla una de las siguientes condiciones durante los primeros tres días de evaluación:

- Parasitemia en el día 3 con temperatura axilar $> 37.5 \text{ }^\circ\text{C}$.
- Parasitemia del día 2 mas alta que la del día 0.
- Parasitemia del día 3 $\geq 25\%$ del recuento del día 0.

Falla tardía al tratamiento (LTF): si el paciente presenta una de las siguientes condiciones durante el periodo comprendido entre los días 4 y 28:

- Presencia de parasitemia y temperatura axilar $>37.5 \text{ }^\circ\text{C}$ en algún día entre el día 4 y el día 28 sin cumplir previamente algún criterio de falla temprana.
- Presencia de parasitemia en alguno de los días de control 7, 14, 21, 28 y temperatura axilar $<37.5^\circ\text{C}$ sin cumplir previamente algún criterio de falla temprana o falla tardía al tratamiento.

Respuesta clínica y parasitológica adecuada (ACPR): si el paciente no cumple con ninguno de los criterios de falla temprana o tardía al tratamiento y la desaparición de la parasitemia ha sido confirmada a través de todo el periodo de seguimiento, independientemente de la temperatura axilar.

Compromiso ético: a todos los pacientes se les informó previamente acerca de los objetivos del estudio, sobre los riesgos mínimos que este acarrearía y se solicitó su consentimiento informado. Cuando el paciente fue un menor de edad se obtuvo el consentimiento informado de alguno de sus padres o acompañantes adultos. El proyecto tuvo el aval del comité ético de la facultad de medicina de la universidad de Antioquia.

Resultados

La totalidad de los pacientes permanecieron en el estudio durante los 28 días de seguimiento, los investigadores se desplazaron a las viviendas de cada uno de los pacientes que no llegaban al control en el puesto de diagnóstico.

La edad promedio de los 33 pacientes fue 20 años (desviación estándar 12 años); el 39% eran estudiantes y 29% trabajadores del banana, el 91% procedían de áreas rurales y el 9% de la zona urbana del municipio. El 76% no presentó antecedente de malaria en el año anterior al estudio. El tiempo promedio de residencia en la zona fue de 6.3 años y el 50% de los pacientes relató vivir en la zona, mínimo durante tres años.

El promedio y la desviación estándar de la parasitemia inicial fueron 5587 ± 4944 parásitos/mm³, el 88% de los pacientes presentó menos de 10000 parásitos/mm³.

La parasitemia desapareció en el 100 % de los pacientes después del día 2 de tratamiento y ninguno de los controles durante los 28 días de seguimiento fue positivo. La fiebre en el día 1 no existía en el 67% de los pacientes, el día 2 había desaparecido en el 94% de ellos y para el día 3 fue negativa en el 100%.

Discusión

Este trabajo confirma la adecuada respuesta clínica y parasitológica de *P. vivax* a la cloroquina en Colombia, dada a la dosis estándar y utilizando el protocolo de la OMS del año 2000 para evaluación de drogas en malaria por *P. vivax*. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en otros dos estudios con seguimiento de 28 días, uno realizado en el Pacífico colombiano por Castillo *et al.* 2000 (16) utilizando el protocolo empleado por Pukrittayakamee *et al.* en 1994 (9) y el otro realizado por Andersen *et al.* 1999 (23) en la Amazonía peruana, quienes no encontraron parasitemia detectable al examen microscópico durante el tiempo de seguimiento.

En otras regiones de América se han reportado los primeros casos de falla terapéutica. En Brasil, Alecrim *et al.* en 1999 (5) reportan el primer caso de resistencia a la dosis estándar de cloroquina (parasitemia positiva el día 9 de inicio del tratamiento, clasificado como RII) y en Venezuela Páez *et al.* en el 2000 (6), en 61 pacientes con malaria por *P. vivax* tratados con el esquema estándar de cloroquina más primaquina aconsejado por la OMS, no encontraron falla terapéutica hasta el día 21 de seguimiento y un paciente presentó parasitemia positiva el día 28. En Guatemala, entre 1995 y 1998, Padilla *et al.* (7) encontraron resistencia de 26% a la terapia combinada de cloroquina más primaquina dadas a la dosis estándar por 14 días. En Guyana, Baird *et al.* 1999, informan 16% de recurrencia (8).

Es importante resaltar la necesidad de utilizar un protocolo único de evaluación de drogas antimaláricas con el fin de tener datos comparables entre los estudios y poder esclarecer la verdadera dimensión de la respuesta de *P. vivax* a las drogas comúnmente utilizadas para su tratamiento.

Los resultados de este estudio permiten recomendar el seguir utilizando la cloroquina como droga de primera línea para el tratamiento de malaria por *P. vivax*.

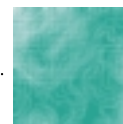
Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad de Antioquia por su apoyo financiero, a la comunidad del municipio de Turbo por su participación en el estudio y a las directivas y personal de malaria del hospital local de Turbo, E.S.E. "Hospital Francisco Valderrama", por el apoyo logístico ofrecido durante la realización del trabajo de campo.

Abstract

Objectives: To evaluate *in vivo* the therapeutic efficacy of chloroquine for vivax malaria.

Design: were studied 33 patients with malaria by *Plasmodium vivax* in the municipality of Turbo (Antioquia, Colombia), in 2001, using the protocol proposed by the World Organization



of the Health in the year 2000. **Methods:** The standard treatment of chloroquine was given to each patient (total dose 25 mg/kg of body weight) and was carried out a 28 days clinical and parasitologic follow-up. **Results:** We found a 100% therapeutic efficacy with total clearance of the parasitemia the third day of treatment and disappearance of the fever in 100% of patients the third day of treatment. This results confirms those obtained in other two *in vivo* studies carried out previously in Colombia. **Keywords:** *Plasmodium vivax*, chloroquine, therapeutic efficacy.

Referencias

1. **Ministerio de Salud de Colombia, OMS, OPS.** Situación de la salud en Colombia. Indicadores Básicos. OPS, OMS, 2000. pp. 6.
2. **Dirección Seccional de Salud de Antioquia.** *Rev Epidemiol Ant*, 2000, 25(1-3): 129-132.
3. **Fryauff DJ, Soekartono, Tuti S, Leksana B, Suradi, Tandayu S et al.** Survey of resistance *in vivo* to chloroquine of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in North Sulawesi, Indonesia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 82-83.
4. **Baird JK, Leksana B, Masbar S, Fryauff DJ, Sutanihardja MA, Suradi et al.** Diagnosis of the resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: Timing or recurrence and whole blood chloroquine levels. *Am J Trop Med Hyg* 1997, 56: 621-626.
5. **Alecrim M, Alecrim C. and Macedo V.** *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. *Rev Soc Brasileira Med Trop* 1999; 32: 67-68.
6. **Paez E, Moreno J, Riggione F, Rubio-Palis Y and Rivero R.** Evaluation of *in vivo* response of *Plasmodium vivax* to chloroquine and primaquine in Sifontes, Bolivar State, Venezuela. XVth International Congress for tropical medicine and malaria, Cartagena 2000; 2: 226.
7. **Padilla NP, Cordón Rosales, and Egglete T.** *In vivo* response of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* strains to chloroquine in Guatemala. Central América 48th annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Washington 1999; 61: 288.
8. **Baird K, Martin G, Tiwari T, Tjaden J, Prout T, Tamminga C. et al.** Clinical trial of chloroquine for treatment of uncomplicated malaria caused by *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in Guyana, South América. 48th annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Washington 1999; 61: 288.
9. **Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantra A, Clemens R, White NJ.** Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in *Plasmodium vivax* malaria. *J Infect Dis* 1994; 169: 932-935.
10. **Baird JK, Basri H, Subianto B, Fryauff DJ, McElroy PD, Leksana B et al.** Treatment of chloroquine resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofrantine. *J Infect Dis* 1995; 171:1678-1682.
11. **Murphy GS, Basri H, Purnomo, Andersen EM, Bangs MJ, Mount DL, et al.** Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet* 1993; 314: 96-100.
12. **Rieckman KH, Davis DR, Hutton DC.** *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? *Lancet* 1989; 2: 1183-1184.
13. **Schuurkamp GJ, Spicer PE, Kereu RK, Bulungol PK, Rieckmann KH.** Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Papua New Guinea. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1992; 86: 121-122.
14. **Marlar-Tham, Myat-Phone-Kyaw, Aye-Yu-Soe, Khaing-Khaing-Gyi, Ma-Sabai, Myint-Oo.** Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 307-308.
15. **Garg M, Gopinathan N, Bodhe P, Kshirsagar NA.** Vivax malaria resistant to chloroquine: case reports from Bombay. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 656-657.
16. **Castillo CM, Giraldo LE, Osorio LE, Palma GI.** Therapeutic response of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* to chloroquine (CQ) in malaria cases diagnosed in Cali, Colombia. International Congress for tropical medicine and malaria, Cartagena 2000; 2: 226.
17. **Lacharme L, Carmona J, Tobón A, Blair S.** Respuesta de *P. vivax* al esquema terapéutico cloroquina-primaquina en Zaragoza y Turbo, Colombia, 1998. *Infectio* 1998; 2: 90-94.

18. **Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Luzz M, Llinas N, Dedeño N, Dunne M, Berman J.** Plasmodium vivax clinically resistant to chloroquine in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 90-93.
19. **World Health Organization.** A general guide for the assessment of therapeutic efficacy of chloroquine for vivax malaria. Geneva, Switzerland, 2000. Working draft, versión 3 (07-05-01).
20. **López Antuñano FJ, Schmunis G.** Diagnóstico de malaria. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Washington, 1988. Publicación científica No. 512. pp. 196
21. **Lwanga SK, Lemeshow S.** Determinación del tamaño de la muestra en los estudios sanitarios. Manual práctico. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1991. pp. 80
22. **Colombia, Ministerio de Salud.** Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la malaria en Colombia. Dirección general de promoción y prevención. Bogotá, 1998.
23. **Andersen EM, Solari L, Carrion R, Calampa C, Aramburu JS, Roper MH et al.** Plasmodium vivax chloroquine resistance in the Peruvian Amazon 48th annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Washington 1999; 61: 289.