
Falla Terapéutica de la Cloroquina en el Tratamiento Antimalárico

Informe de un Caso y Revisión de la Literatura

Chloroquine Therapeutic Failure in Antimalarial Treatment Case Report and Review

José Rigoberto Mejía, M.D.; Roberto Castellanos*, M.D.; Jackeline Alger, M.D., Ph.D.**.*

RESUMEN. Se informa de un caso pediátrico de malaria por *Plasmodium vivax* que presentó falla terapéutica al tratamiento inicial con cloroquina y que respondió favorablemente a un segundo ciclo de cloroquina más trimetoprin-sulfametoxazol. Aunque la madre de la niña aseguró que hubo apego al tratamiento y no se encontraron factores que hayan disminuido la absorción de la droga, muy probablemente, por razones no determinadas, la cloroquina alcanzó niveles terapéuticos en sangre hasta en el segundo ciclo: La definición de resistencia in vivo de parásitos de malaria incluye 1] cálculo de la parasitemia y 2] determinación de los niveles sanguíneos de la droga. En el presente caso no se estudió ninguno de estos factores. Adicionalmente, se revisa la situación global de la resistencia de *P. vivax* a las drogas antimaláricas y se discuten factores parasitológicos y algunos lineamientos para el manejo clínico de los casos de malaria que presenten falla terapéutica.

Palabras Clave: Plasmodium vivax, malaria, cloroquina, primaquina, falla terapéutica.

SUMMARY. We report a case of a child with *Plasmodium vivax* malaria that presented therapeutic failure to an initial treatment with chloroquine but responded adequately to a second cycle of chloroquine plus trimethoprim-sulfamethoxazole. Although the girl's mother assured treatment compliance and that there were no recognized factors decreasing drug absorption, probably, due to undetermined reasons, the chloroquine reached therapeutic blood levels until the second cycle. The definition of malaria parasite in vivo drug resistance includes 1] parasitemia estimation and 2] drug blood level determination. In the reported case none of these factors were studied. Additionally, we review the global situation of *P. vivax* resistance and discuss parasitologic factors and some guidelines for the clinical management of malaria cases with therapeutic failure.

Key Words: Plasmodium vivax, malaria, chloroquine, primaquine, therapeutic failure.

Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH. Apartado Postal 184, Tegucigalpa. IHSS., El Progreso, Yoro
Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital Escuela

INTRODUCCIÓN

La malaria continua siendo un problema de salud pública creciente en todo el mundo, no solo por su elevada prevalencia y la morbimortalidad que causa¹¹, sino también por el impacto social y económico de la enfermedad sobre los pueblos que la padecen^{2,31}. Uno de los factores que está contribuyendo a la reemergencia actual de la malaria es la resistencia de los parásitos a las drogas antimaláricas, principalmente de *Plasmodium falciparum*. En Honduras y en el resto de la región centroamericana, donde aproximadamente el 98% de las infecciones son debido a *P. vivax*⁽⁴⁾, no se ha documentado la presencia de parásitos resistentes. Sin embargo, son numerosos los relatos anecdóticos de casos que han presentado falla terapéutica de la cloroquina, la cual puede detectarse clínicamente (persistencia de signos y síntomas) y parasitológicamente (persistencia de la parasitemia). Con el propósito de aclarar algunos conceptos relacionados a la evaluación de la respuesta terapéutica en el tratamiento Antimalárico, informamos y utilizamos como ejemplo un caso pediátrico de malaria por *P. vivax* que presentó una falla terapéutica al tratamiento inicial con cloroquina. Adicionalmente, hacemos una revisión de la situación global de la resistencia de *P. vivax* a la cloroquina y a la primaquina.

INFORME DEL CASO

Una niña de 9 años residente de El Progreso, Departamento de Yoro, fue evaluada por uno de nosotros (RC) en un establecimiento privado de salud de esa misma ciudad. La historia de la enfermedad actual, de 2 días de evolución, consistía de crisis febriles diarias, de 3 horas de duración, que alcanzaron 40° C y que terminaron en lisis. Acompañando a la fiebre, escalofrío y sudoración, la paciente presentó malestar general e hiporexia. La niña, de raza mestiza, no tenía ningún antecedente patológico de importancia y nunca se le había diagnosticado malaria. Cuando se evaluó, la paciente lucía agudamente enferma, con peso de 36 kg, talla de 1.36 m, y signos vitales de T= 38.9° C, PA= 110/65 mmHg, pulso y FC= 126 x min., y FR= 24 x min. Los pulmones, corazón y abdomen se encontraron normales, excepto por la taquicardia. El resto del examen físico no aportó datos adicionales. Un examen de gota gruesa (Wright) informó *P. vivax*.

Basados en los hallazgos clínicos y en el laboratorio, se administró tratamiento Antimalárico a las dosis usuales: cloroquina 10 mg base/kg v.o. dosis inicial, seguido de 5 mg base/kg 6, 24 y 48 horas después, más primaquina 0.3 mg base/kg/d por 14 días. Los medicamentos fueron bien tolerados y la madre afirmó que hubo apego al tratamiento. Sin embargo, debido a la persistencia de malestar general y fiebre leve no cuantificada, una gota gruesa practicada 7 días después de haber finalizado el tratamiento con cloroquina, y día 10 del tratamiento con primaquina, demostró nuevamente *P. vivax*. Ni en este examen ni en el inicial se informó la parasitemia ni los estadios del parásito presentes en la gota gruesa. Se tomó la decisión de iniciar un segundo ciclo con cloroquina a las mismas dosis más trimetoprim-sulfametoxazol 8 mg trimetoprim/kg en dos dosis/d por 10 días. La paciente completó este esquema terapéutico y el de la primaquina, con respuesta parasitológica y clínica favorable. En la actualidad la niña ha persistido sintomática.

SITUACIÓN GLOBAL DE *Plasmodium vivax* RESISTENTE A DROGAS ANTIMALÁRICAS

Los factores que han determinado la emergencia de la resistencia no se conocen en su totalidad pero se asume que dos elementos han sido importantes en la emergencia de la resistencia in vivo de *P. falciparum* a la cloroquina (droga esquizotóxica sanguínea): 1] el tratamiento subóptimo, utilizando dosis menores a aquellas recomendadas, principalmente debido a automedicación, y 2] el uso de esquemas terapéuticos que incluyen una sola droga¹⁵⁻⁶¹. Asimismo, el advenimiento de herramientas laboratoriales modernas ha permitido estudiar las bases inmunológicas y moleculares de la resistencia a drogas^(7/8). Aunque estos mecanismos no se comprenden completamente, se sabe que los parásitos *P. falciparum* resistentes no acumulan concentraciones intracelulares significativas de cloroquina, es decir que poseen un mecanismo de flujo que no lo poseen los parásitos susceptibles^{*91}. No se ha determinado si *P. vivax* posee un mecanismo similar. Hay evidencia que sugiere que la resistencia a la cloroquina implica varios genes o una familia de genes. Por otro lado, la resistencia a la pirimetamina (droga antifolínica) se debe a la mutación de una sola base en el gene que codifica la enzima dihidrofolato reductasa de *P. falciparum*, lo que

produce un cambio en la secuencia de aminoácidos¹⁸⁵. En los años 60 aparecieron los primeros informes de *P. falciparum* resistente a la cloroquina en Colombia, Venezuela y Tailandia⁽⁵⁾. En la actualidad, la resistencia ha alcanzado niveles superiores al 50% en esas regiones y en otras que incluyen Brasil y los países africanos al sur del Sahara. A continuación siguió el desarrollo de resistencia a otras drogas antimaláricas (amodiaquina, sulfadoxina/ pirimetamina, mefloquina, halofantrina, quinina), lo cual es un grave problema en algunos países del sudeste asiático y de África donde ya circulan cepas de *P. falciparum* multiresistente.

La emergencia de la resistencia en *P. vivax* se ha generado de manera más lenta. Sin embargo, es evidente que los informes de casos son cada vez más numerosos y que incluyen mayores extensiones geográficas. Los primeros casos resistentes se informaron de Papua Nueva Guinea en 1989⁽¹⁰⁾ y más recientemente aparecieron nuevos informes de esa misma región⁽¹¹⁾ y de otras regiones del Pacífico y del sur asiático, incluyendo Indonesia⁽¹²⁾, Burma⁽¹³⁾, y la India⁽¹⁴⁾. Hay una publicación que describe un caso proveniente de Guyana⁽¹⁵⁾, y este sería el único informe del continente americano. Un caso de Brasil publicado como malaria por *P. vivax* resistente, se trata realmente de una recaída (debido a activación del estadio latente hepático)⁽⁶⁾. De Centro América no existe ningún informe y asumimos que los parásitos, *P. vivax* y *P. falciparum*, son todos susceptibles a la cloroquina. Por otro lado, existe un mayor número de publicaciones describiendo *R. vivax* tolerante a la primaquina (droga esquizotónica tisular) proveniente de América Latina^(17,18,19), incluyendo Guatemala⁽²⁰⁾. Las cepas de *P. vivax* que circulan en el sudeste asiático y en el Pacífico son conocidas por requerir dosis mayores de primaquina⁽²¹⁾. En este caso se prefiere utilizar el término "tolerancia" y no resistencia porque no es una característica seleccionada por el uso de las drogas sino una respuesta innata de esos parásitos⁽²¹⁾.

El tratamiento de las infecciones por *P. falciparum* resistente involucra dos drogas cuando se utiliza la vía oral (quinina más pirimetamina-sulfadoxina, ó más tetraciclina, ó más clindamicina), o bien

drogas más nuevas como mefloquina, halofantrina o artesunato⁽²²⁾. Cuando se utiliza la vía parenteral se utiliza gluconato de quinidina o dihidrocloruro de quinina solos. En el tratamiento de *P. vivax* resistente se ha obtenido buenos resultados con esquemas similares. Existe una gran necesidad de promover el desarrollo de nuevas drogas, especialmente de aquellas que fuesen efectivas contra *P. falciparum* multiresistente^(23,24). Basados en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la malaria cerebral, se ha sugerido el uso de anticuerpos anti-adherentes y de péptidos para el tratamiento de esta complicación causada por *P. falciparum*⁽²⁵⁾.

DISCUSIÓN

Entre los elementos técnicos que recomienda la Organización Mundial de la Salud para una estrategia global de control de la malaria se encuentra el proveer un diagnóstico temprano (diagnóstico clínico con apoyo laboratorial siempre que sea posible) y administrar un tratamiento oportuno a los pacientes⁽²⁶⁾. El tratamiento oportuno consiste en la administración de una terapia efectiva en cada caso individual e implica uso racional de las drogas, por el personal de salud y por la población en general, para disminuir la presión selectiva sobre parásitos resistentes. Un aspecto adicional importante es la evaluación de la respuesta terapéutica, la cual permite medir la efectividad del tratamiento y, de manera indirecta, proporciona información acerca de la susceptibilidad de los parásitos.

TABLA I Malaria Recurrente

	Estadio que origina la parasitemia	Tiempo* que transcurre entre el ataque inicial y el recurrente.	
Recaída	Estadio latente hepático (hipnozoito).	Usualmente a partir de un mes hasta 12 meses.	Falla terapéutica de la primaquina.
Recrudescencia	Estadio asexual sanguíneo.	Usualmente menor a un mes.	Falla terapéutica de cloroquina.
Reinfección	Esporozoito en las glándulas salivales del mosquito.	Usualmente después de un mes.	Re-exposición al vector.

*Tiempo con un rango de variabilidad, aquí definido en forma general.

Para discutir sobre la evaluación de la respuesta terapéutica es necesario definir algunos términos relacionados a malaria recurrente, es decir ataques maláricos repetidos. En la Tabla I se define Recaída, Recrudescencia y Reinfección de acuerdo al origen de la parasitemia. La recaída ocurre en *P. vivax* pero no en *P. falciparum*. La reinfección puede ocurrir siempre que el paciente permanezca en áreas donde hay transmisión. La falla terapéutica puede ocurrir por factores de la droga, factores del hospedero y factores del parásito. Entre ellos: problemas de manufacturación de las drogas, alteraciones gastrointestinales (diarrea, vómito), tratamiento incompleto y resistencia a las drogas. Antes de concluir que existe resistencia habrá que eliminar las otras causas de falla terapéutica y habrá que determinar si esta falla corresponde a la cloroquina, a la primaquina o si es más bien una reinfección. La característica de los parásitos resistentes es que se multiplican y desarrollan en presencia de niveles sanguíneos (sangre total o suero) óptimos de la droga (niveles séricos supresivos de cloroquina 15 ng/ml)⁽²⁷⁾. Por lo tanto, idealmente, se debe de contar con un estimado de la parasitemia y una determinación de los niveles de cloroquina. Este último requiere de equipo de laboratorio especializado.

En el caso que informamos, basados en que hubo una identificación precisa del parásito en la gota gruesa, no se pudo determinar la razón de la falla terapéutica

de la cloroquina. La paciente no presentó vómito ni diarrea y la madre aseguró que hubo apego al tratamiento. Desconocemos si hubo problemas de manufacturación de la droga y no se estimó la parasitemia ni se identificaron los estadios del parásito. El cálculo de la parasitemia proporciona un parámetro objetivo que puede ser evaluado en diferentes momentos. Una posibilidad es que los parásitos detectados en el segundo examen fuesen estadios sanguíneos sexuales (gametocitos), los cuales no son eliminados por la cloroquina (aunque sí por la primaquina), y que la sintomatología persistente se debiera a otro proceso infeccioso que no fue detectado en la evaluación clínica. Esto explicaría por que los síntomas desaparecieron en el segundo ciclo de cloroquina más trimetoprim-sulfametoxazole. En vista de que en la actualidad no hay evidencia de que en el país circulen cepas resistentes, creemos que por razones aún no identificadas, la cloroquina alcanzó niveles sanguíneos terapéuticos hasta en el segundo ciclo. Sin embargo, queda abierta la posibilidad de que existan ya cepas con una susceptibilidad reducida a la cloroquina, como se ha determinado en otros países⁽²⁸⁾.

Para una evaluación rápida y objetiva de la respuesta terapéutica, se sugiere el método de Rieckmann⁽²⁹⁾, el cual obvia la medición de niveles séricos de la droga y se basa en 1] el cálculo de la parasitemia (gota gruesa número de parásitos por 100 leucocitos, y si no se observan parásitos en 100 leucocitos, el conteo se debe incrementar a 1000 leucocitos⁽³⁰⁾ y 2] una correlación con la respuesta clínica. Se toma muestra y se evalúa el paciente en tres ocasiones (ver Tabla II). Se le solicita al paciente que notifique si los síntomas retornan después de la última muestra (Día Siete) y antes de completar un mes. El retorno de la parasitemia hasta el Día Siete se interpretará como falla terapéutica de la cloroquina. Debido a que la administración de la droga es supervisada, y si no se presentan factores que interfieran con la absorción (vómito, diarrea), se tendrá evidencia que sugiere la presencia de parásitos resistentes. Si el retorno de la

TABLA II. Evaluación de la Respuesta Terapéutica de la Cloroquina*

Parasitemia	Interpretación
Día Dos: parasitemia desciende a menos del 25% de los niveles del Día Cero y no se observan parásitos en el Día Siete. En el Día Dos aún podrían presentarse síntomas. En el Día Siete ya no deben haber manifestaciones clínicas.	Respuesta Buena, Sensible (S) o Resistencia Grado I (RI) tardía (no detectable con este método).
Día Dos: parasitemia desciende a menos del 25% de los niveles del Día Cero, pero hay parásitos todavía en el Día Siete.	Respuesta Parcial, RI temprana o RII.
Día Dos: parasitemia es más del 25% de los niveles del día Cero.	Respuesta Pobre (RIII).

*Método de Rieckmann (Ref. 29). Toma de la gota gruesa en Días Cero, Dos y Siete. La parasitemia se basa en conteo de estadios sanguíneos asexuales. Para el conteo en el extendido ver Ref. 30.

parasitemia se presenta a partir de un mes después de haber completado el tratamiento, se tendrá evidencia que sugiere que no hay falla terapéutica con la cloroquina. En este caso el ataque recurrente se podrá interpretar como falla terapéutica con la primaquina (recaída) o como una reinfección.

De manera similar a lo que sucede con otras enfermedades parasitarias, en el país existe información escasa o incompleta sobre aspectos biológicos, clínico-patológicos y epidemiológicos de la malaria¹³¹. Es urgente iniciar análisis serios de la información local disponible así como empezar a producir la necesaria para implementar medidas de prevención y control efectivas. Se sugiere que el método de Rieckmann para la evaluación de la respuesta terapéutica de la cloroquina se utilice en áreas donde haya evidencia anecdótica de fallas terapéuticas y que se realice de forma sistemática, es decir con definición de la población a estudiar. Por ejemplo, durante la época de mayor transmisión de cada año o viceversa, en pacientes procedentes de cierta región, en pacientes hospitalizados, etc. Afortunadamente, en estos momentos la resistencia no es un problema del que tengamos que preocuparnos. Sin embargo, el hecho de tener datos básicos confiables sobre la susceptibilidad de los parásitos circulantes en el país, antes de la aparición de la resistencia, nos prepara y nos coloca en una posición de ventaja hacia un futuro que desconocemos.

AGRADECIMIENTO: Agradecemos a la Dra. Laura Julia Salgado, Directora del Programa Nacional de Control y Prevención de la Malaria, y al Dr. Eduardo Fernández, Director del Departamento de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Ministerio de Salud Pública, por haber revisado el manuscrito y por sus valiosos comentarios.

REFERENCIAS

- World Health Organization, Geneva: World malaria situation in 1993. *Weekly Epidemiological Record* 1996;71:17-24.
- Shepard, D.S., Ettlign, M.B., Brinkmann, U., and Sauerborn, R. The economic cost of malaria in África. *Tropical Medicine and Parasitology* 1991; 42:199-203.
- Ruiz, W. and Kroeger, A. The socioeconomic impact of malaria in Colombia and Ecuador. *Health Policy and Planning* 1994; 9:144-154.
- Pan American Health Organization, Washington. Status of Malaria Programs in the Americas, XLV Report. CD40/INF/2 1997.
- Krogstad, D.J. Malaria as a reemerging disease. *Epidemiologic Review* 1996; 18: 7789.
- Wernsdorfer, W.H. Epidemiology of drug resistance in malaria. *Acta Trópica* 1994; 56:143-156.
- Koella, J.C. Epidemiological evidence for an association between chloroquine resistance of *Plasmodium falciparum* and its immunological properties. *Parasitology Today* 1993; 9:105-108.
- Wellems, TE. Molecular genetics of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Today* 1991;7:110-112.
- Krogstad, D.J., Gluzman, I.Y., Kyle, D.E., Oduola, A.M., Martin, S.K., Milhous, W.K., and Schlesinger, P.H. Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum*: mechanism of chloroquine resistance. *Science* 1987; 238:1283-1285.
- Whitby, M., Wood, G., Veenendaal, J.R., and Rieckmann, K.H. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* Uetter). *Lancet* 1989; ii: 1395.
- Schuurkamp, G.J., Spicer, P.E., Kereu, R.K., Bulungol, P.K., and Rieckmann, K.H. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 86:121-122.
- Baird, J.K., Basri, H., Purnomo, Bangs, M.J., Subianto, B., Patchen, L.C., and Hoffman, S.L. Resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 44: 547-552.
- Myai-Phone-Kyaw, Myint-Oo, Myint-Lwin, Thaw-Zin, Kyin-Hla-Aye and Nwe-NweYin. Emergence of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Myanmar (Burma). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1993; 87: 687.
- Garg, M., Gopinathan, N., Bodhe, P., and Kshirsagar, N.A. Vivax malaria resistant to chloroquine: case reports from Bombay. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 89: 656-657.
- Phillips, E.J., Keystone, J.S., and Kain, K.C. Failure of combined chloroquine and high-dose primaquine therapy for *Plasmodium vivax* malaria acquired in Guyana, South America. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 23:1171-1173.
- Garavelli, P.L. and Corti, E. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*: the first case in Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 86:128.
- Arias, A.E. and Corredor, A. Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. *Tropical Medicine and Parasitology* 1989; 40: 21-23.
- Nicholls, R.S. and Guerra, M.P. The charging behavior of *Plasmodium vivax* in Colombia: Relapses despite standard treatment with primaquine. *Memorias del Instituto Oswaldo Cruz* 1994; 89 Suppl. II: 121.

19. Rombo, L., Edwards, G., Ward, S.A., Lindquist, L., Lindberg, A., Runehagen, A., Bjorkman, A., and Hylander, N.O. Seven patients with relapses of Plasmodium vivax or P. ovale despite primaquine treatment. Tropical Medicine and Parasitology 1987; 38:49-50.
20. Signorini, L., Matteelli, A., Castelnuovo, F., Castelli, F., Oladeji, O., and Carosi, G. Primaquine-tolerant Plasmodium vivax in an Italian traveler from Guatemala. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1996; 55: 472-473.
21. Collins, W.E. and Jeffery, G.M. Primaquine resistance in Plasmodium vivax. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1996; 55: 243-249.
22. Abramowicz, M. Editor. Drugs for parasitic infections. The Medical Letter 1993; 35:111-
23. Olliaro, P.L. and Trigg, P.I. Status of antimalarial drugs under development. Bulletin of the World Health Organization 1995; 73: 565-571.
24. De, D., Mague, J.T., Byers, L.D. and Krogstad, D.J. Synthesis of (E)-2-(4,7-dichloroquinolin-2-yl)-3-dimethylamino-2-propene-1-al and its use as a synthetic intermediate. Tetrahedron Letters 1995; 36: 205-208.
25. Land, K.M., Sherman, I.W., Gysin, J. and Crandall, L.E. Anti-adhesive antibodies and -peptides as potential therapeutics for Plasmodium falciparum malaria. Parasitology Today 1995; 11:19-23.
26. World Health Organization, Geneva: Implementation of the Global Malaria Control Strategy. WHO Technical Report Series No. 839,1993.
27. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Edition, Vol. 2. McGraw-Hill Editor 1992, pp. 978-998.
28. Tan-ariya, P., Na-Bangchang, K., Tin, T., Limpaibul, L., Brockelman, C.R. and Karbwang, J. 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 1995; 89:426-429.
29. Rieckmann, K.H. Monitoring the response of malaria infections to treatment. Bulletin of the World Health Organization 1990; 68: 759-760.
30. Kaminsky, R.G. Manual de Parasitología. Técnicas para Laboratorios de Atención Primaria de Salud. OPS/OMS/UNAH, 1996.
31. Kaminsky, R.G. El Parasitismo en Honduras. Serie de Diagnósticos No. 14. Organización Panamericana de la Salud, 1996. Tegucigalpa, Honduras.

*No mire el pasado con tristeza. No volverá jamás.
Aproveche el presente en forma inteligente. Es volátil.
^ Avance hacia el futuro intangible sin temores y con el
corazón animoso y resuelto*

Henry W. Longfellow