

COMUNICACIONES BREVES

**RESISTENCIA DEL PLASMODIUM FALCIPARUM A LA
COMBINACION SULFA-PIRIMETAMINA
DESCRIPCION DE LOS TRES PRIMEROS CASOS EN COLOMBIA**

C. A. ESPINAL,* L. M. URIBE,** A. ESLAVA,*** M. E. RODRIGUEZ.****

La combinación sulfadoxina-pirimetamina ha sido uno de los esquemas de tratamiento más utilizados en las infecciones por *P. falciparum* resistente a la cloroquina. En este artículo describimos los primeros tres casos documentados de resistencia a esta combinación de medicamentos en Colombia, en pacientes procedentes de San José del Guaviare y el Valle del Ariari, donde también se ha encontrado el *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

El empleo de las tetraciclinas, a una dosis de 1gr/día por 8 a 12 días, asociadas a un esquizotónico de acción rápida como la quinina o la amodiaquina, es el tratamiento más adecuado para los casos que presentan resistencia múltiple a las drogas antimaláricas. La cloroquina únicamente debe ser utilizada cuando la infección puede ser controlada por este medicamento en su fase aguda y el paciente tenga un bajo recuento de parásitos por microlitro de sangre.

La resistencia del *Plasmodium falciparum* a las drogas antimaláricas presenta un serio problema no solo para el tratamiento de los casos individuales, sino también para los programas de control y erradicación, los cuales aún tienen en la quimioterapia un apoyo importante en sus fases operativas.

En Colombia existe una amplia distribución de cepas resistentes a la cloroquina (1, 2), uno de los esquizotónicos sanguíneos de mayor utilización y quizá su continua administración y la automedicación con dosis

subcurativas han contribuido a la extensión del fenómeno. Uno de los esquemas alternos para el tratamiento de las infecciones resistentes a la cloroquina es el de la asociación de un inhibidor de la folato-reductasa, como la pirimetamina, a una sulfonamida de acción prolongada, como la sulfadoxina. Su fácil administración en dosis únicas y su alta efectividad la convirtieron muy pronto en el tratamiento de elección para el *P. falciparum* y su uso indiscriminado en el campo así como el de otros compuestos semejantes, podría ser una de las causas

* Médico, Jefe Unidad Inmunología de Malaria, Grupo Microbiología e Inmunología, Instituto Nacional de Salud (INS), Apartado Aéreo 80334 y 80080, Bogotá, Colombia, S.A.

** Médico Rural, Unidad de Inmunología de Malaria, INS.

*** Médico, Grupo de Epidemiología, INS.

**** Bacterióloga, Jefe Laboratorio Central, Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria, Bogotá.

para el desarrollo de resistencia *in-vivo* a esta combinación de medicamentos, en los tres primeros casos documentados en Colombia.

ESTUDIO DE LOS PACIENTES

Los pacientes procedían, el primero del municipio de Granada en el Valle del Río Ariari, Departamento del Meta y los dos restantes de San José del Guaviare, Comisaría del Guaviare; eran de sexo masculino y con 18, 28 y 32 años de edad respectivamente, agricultores de profesión y naturales, dos de Cundinamarca y uno de Boyacá.

Los enfermos fueron remitidos al INS por el Laboratorio Central del Servicio de Erradicación de la Malaria, SEM, luego de uno o máximo 2 tratamientos previos fallidos, con 1.500 mg. de sulfadoxina y 75 mg. de pirimetamina, sin que se pueda descartar la reinfección debido al regreso de los pacientes al área malárica. Una vez recibidos en el Laboratorio de la Unidad de Inmunología de Malaria, se les practicó examen por gota gruesa y por extendido de sangre periférica, además de un hematocrito; la parasitemia se expresó en número de parásitos por microlitro de sangre. Hecho el diagnóstico completo fueron tratados de nuevo con dosis única de 1.500 mg. de sulfadoxina y 75 mg. de pirimetamina y el día de tratamiento fue considerado como el día cero; ninguno de ellos presentó vómito ni diarrea durante o después de la administración del tratamiento.

Se estableció como rutina para el seguimiento de estos casos el examen de muestras de sangre diarios durante los primeros 7 días y posteriormente cada 48 horas por un período máximo de 28 días evaluando la parasitemia y el hematocrito; sin embargo, no fue posible realizar el esquema en forma completa por tratarse de pacientes ambulatorios. A pesar de esto, con los datos obtenidos fue posible hacer la evaluación ya que ninguna de las 3 personas regresó al área malárica durante el tiempo del estudio.

Los datos parasitológicos suministrados por el SEM estaban expresados por cruces (+, ++, etc.), las cuales tienen un equivalente

en el número de parásitos encontrados por campo en la gota gruesa (3). Tomando un número arbitrario de 6.500 leucocitos por mm^3 para los 3 pacientes y 10 leucocitos en promedio por campo examinado en la gota gruesa, se obtuvo el promedio de parásitos por campo según los resultados del SEM. Hubo necesidad de recurrir a esta inadecuada determinación al no contar con las muestras del paciente tomadas durante las primeras evaluaciones en el Servicio de Malaria.

ANALISIS DE LOS CASOS

En el cuadro No. 1 puede observarse cómo los tres casos enviados por el Servicio de Erradicación de la Malaria mostraron una respuesta diferente a la combinación sulfadoxina-pirimetamina, a través de la evaluación post-tratamiento en los primeros 7 días. El paciente identificado con el número de historia 270 presentó una desaparición inmediata de su parasitemia para el día 1 y permaneció negativo por espacio de 17 días, cuando aparecieron nuevamente las formas asexuadas, indicando una respuesta RI tardía, según la clasificación de la OMS para las pruebas de resistencia *in-vivo* a la cloroquina, (4). Se inició entonces tratamiento con cloroquina y tetraciclinas a las dosis indicadas, con desaparición de la parasitemia el día siete y curación completa después de un seguimiento de 28 días sin recaídas. El paciente 296 con un recuento muy bajo de parásitos el día cero se negativizó el día cinco reapareciendo la parasitemia el día siete; un segundo ciclo de sulfa-pirimetamina mostró recaída el día siete, pudiéndose catalogar por ello la infección como una RI temprana o quizá una RII, siendo el nivel de parásitos por microlitro de sangre posiblemente muy bajo para poder detectar este último grado de resistencia. Después de la administración de la cloroquina y tetraciclinas el paciente permaneció negativo por 18 días, después de lo cual retornó al área malárica.

El caso 283 es un poco más complicado por los múltiples tratamientos recibidos con diferentes esquemas. Visto por primera vez en el SEM con un recuento aproximado de 7.000 parásitos por microlitro de sangre,

RESISTENCIA DEL PLASMODIUM FALCIPARUM A LA COMBINACION SULFA-PIRIMETAMINA

CUADRO N° 1

EVOLUCION DE LOS PACIENTES TRATADOS EN LA UNIDAD DE INMUNOLOGIA DE MALARIA

N° HISTORIA	TRATAMIENTOS	PARASITOS ASEJUADOS POR J/L DE SANGRE POST-TRATAMIENTO																
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	18
270	(1) SULFADOXINA * PIRIMETAMINA *	800	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0	-	-	0	-	-	(2) 800
	(2) CLOROQUINA ** TETRACICLINAS **	800	790	820	-	40	-	-	0	0	-	-	-	0	-	-	-	0
296	(1) SULFADOXINA PIRIMETAMINA	325	-	-	-	700	0	-	(2) 330									
	(2) SULFADOXINA PIRIMETAMINA	330	361	-	20	0	0	-	(3) 260									
	(3) CLOROQUINA TETRACICLINAS	260	-	21	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0
283	(1) CLOROQUINA	34.000	-	4.400	3.300	60	0	0	20	2.160	1.400	(2) 5.600						
	(2) SULFADOXINA PIRIMETAMINA + CLOROQUINA ***	5.600	10.150	-	700	-	340	-	(3) 700									
	(3) CLOROQUINA *** TETRACICLINAS	700	167	-	0	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	0	0

* Sulfadoxina 1.500 mg. Pirimetamina 75 mg.

** Cloroquina 1.500 mg. Tetraciclina 1 g. día/12 días.

*** Cloroquina 600 mg.

- No se tomó muestra ; (1),(2),(3) Tratamiento inicial y sucesivos una vez se comprobó resistencia IN-VIVO

recibió entonces el tratamiento con sulfopirimetamina a las dosis indicadas, con la adición de 600 mg. de cloroquina por vía intramuscular por presentar fiebre alta y escalofríos intensos. Dos controles en los días 7 y 10, post-tratamiento, fueron negativos; sin embargo, fue remitido el día 22 al INS, febril, con intensa cefalea pero sin vómito ni diarrea y su recuento de parásitos fue de 34.040 por microlitro de sangre. Se le administraron 1.500 mg. de cloroquina y la parasitemia desapareció el día cinco pero reapareció el día siete; los controles sucesivos mostraron un aumento gradual del número de parásitos sin manifestar ninguna sintomatología hasta el día 10, cuando con un recuento de 5.600 parásitos por microlitro de sangre presentó nuevamente fiebre, escalofríos y cefalea. En este punto la infección se consideró como una RI a la cloroquina, de recaída temprana, y se inició el esquema con sulfa-pirimetamina. El día uno post-tratamiento la infección había subido a 10.150 parásitos por microlitro y se decidió administrarle 600 mg. de cloroquina oral con el objeto de controlar un poco la parasitemia; esta disminuyó drásticamente

pero aún en el día siete era de 700 parásitos por microlitro de sangre pudiéndose considerar esta respuesta como un posible RII a la combinación sulfa-pirimetamina. Con el esquema número 3, la combinación cloroquina-tetraciclina, el paciente permaneció negativo por 22 días, cuando regresó al área malárica.

La figura No. 1 presenta el curso de la infección en cada uno de los pacientes, incluyendo los datos de las infecciones previas tratadas por el Servicio de Erradicación de la Malaria y los valores del hematocrito, el cual no tuvo variaciones importantes y únicamente disminuyó un poco durante los picos máximos de parasitemia.

DISCUSION

La combinación sulfa-pirimetamina ha sido utilizada desde 1964 como droga alterna en el tratamiento de las infecciones resistentes a la cloroquina y su efectividad, en dosis única, ha sido demostrada en varios países (4).

Sin embargo, en el ASIA, donde más extensamente ha sido empleada, para el año 1977 el 25% de los casos tratados no respondían al tratamiento con 1.500 mg. de sulfadoxina y 75 mg. de pirimetamina, mostrando niveles de resistencia RI y RII (5). En Colombia, donde existe una amplia distribución de la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina con un alto grado en las regiones de San José del Guaviare y el Valle del Ariari en el Departamento del Meta, identificado por las pruebas *in-vitro* (6), se presenta ahora la resistencia a la sulfapirimetamina.

Estos hallazgos son de especial importancia ya que estas áreas son zonas de colonización activa y la dispersión de las cepas resistentes está directamente ligada a las migraciones de población, haciendo difícil la terapéutica tanto del paciente como de la comunidad expuesta a este tipo de infecciones.

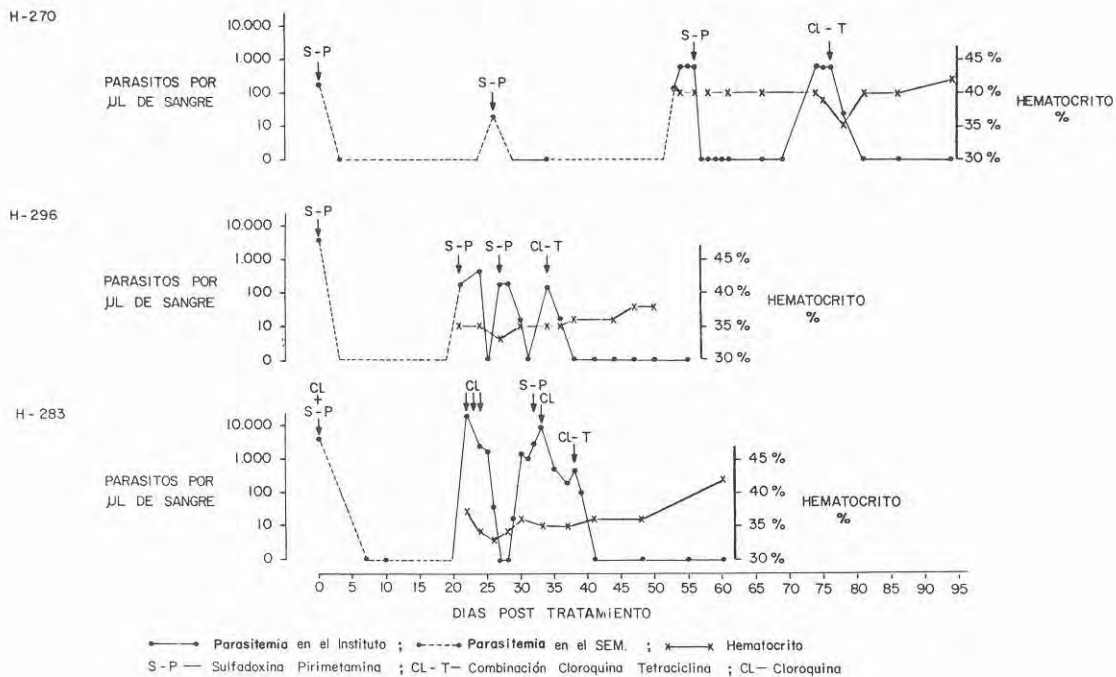
El cuadro clínico de los pacientes, luego de varias recaídas, no mostró complicaciones

aún en presencia de parasitemias detectables. Estaban asintomáticos o tenían un ligero malestar general, sin episodios febriles ni escalofríos. Únicamente en el caso del paciente número 283 la sintomatología fue un poco severa cuando tuvo el pico máximo de 34.000 parásitos por microlitro de sangre; además, el curso de la infección en el segundo pico fue quizá más rápido de lo esperado, alcanzando 10.000 parásitos por microlitro de sangre en 3 días, pero sin manifestaciones clínicas importantes (Fig. 1). Este paciente tenía además una infección por parásitos multiresistentes, puesto que no respondieron bien a la cloroquina ni a la combinación sulfa-pirimetamina.

Existen varios esquemas para el tratamiento de este tipo de infecciones basados en la utilización de algunos antibióticos como es el caso de las tetraciclinas.

La actividad antimalárica de las tetraciclinas y sus derivados ha sido demostrada en cepas altamente resistentes (7), sin embargo, se ha observado que la eliminación de los

Fig.-1 RESISTENCIA IN-VIVO DEL *P. falciparum* A LA COMBINACION SULFADOXINA - PIRIMETAMINA



parásitos es lenta y aún más, que el recuento a veces se incrementa durante los primeros 2 a 3 días de tratamiento, haciendo necesaria la combinación con una droga esquizonticida de acción rápida, como podrían ser la amodiaquina o la quinina. En nuestro caso debimos emplear la cloroquina ya que no disponíamos de quinina oral o de amodiaquina y creemos que si las infecciones son resistentes al nivel de RI con recuentos bajos y en pacientes semi-inmunes, el esquema de los 1500 mg de cloroquina, como rápido esquizonticida, puede controlar la infección inicial mientras las tetraciclinas o sus derivados ejercen su acción retardada. El esquema con la quinina comprende una dosis de 2 g. diarios por 3 días y 1 g. diario de las tetraciclinas, por 12 días; si se tiene acceso a la amodiaquina, ésta se administrará en forma semejante a la cloroquina.

La doxiciclina o la minociclina a una dosis de 100 mg. cada 12 horas durante 7 días, fue utilizada en pacientes con infecciones por *P. falciparum*, con un alto porcentaje de curación en ambos tratamientos (8, 9).

Los datos sobre estas últimas drogas, incluyendo la clindamicina (10), aunque parciales, resultan interesantes como esquemas alternos, pero siempre deben estar asociados con una droga de acción rápida como las descritas anteriormente.

Finalmente nuestra experiencia con las tetraciclinas ha sido muy satisfactoria en los casos en que se ha utilizado y en los que ha sido posible un seguimiento prolongado. Es necesario adelantar estudios tanto *in-vivo* como *in-vitro* con el objeto de determinar tanto las áreas como los grados de resistencia del *P. falciparum* a la combinación sulfa-pirimetamina y evaluar las drogas o combinaciones de drogas que permitan un manejo adecuado de la infección.

SUMMARY

Sulfadoxine combined with pyrimethamine (S-P) is used as a synergistic drug combination and has been successfully employed in chloroquine-resistant infections of *P. falciparum* since 1964. We hereby describe the first documented three cases of resistance to such drug combinations in Colombia

in patients from San Jose del Guaviare and the Ariari Valley, where chloroquine-resistant infections have also been found. Tetracycline combined with a rapid-acting blood schizonticide such as quinine or amodiaquine is a suitable alternative to sulfadoxine-pyrimethamine combinations. Chloroquine should only be used in combination with tetracycline in patients with low parasite counts and when the acute attacks of malaria can be controlled by this treatment regimen.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar sus agradecimientos al Servicio de Erradicación de la Malaria por el envío de los pacientes y al personal del laboratorio de la Unidad de Inmunología de Malaria por su cooperación que hizo posible la evaluación y seguimiento de los casos estudiados.

BIBLIOGRAFIA

- Restrepo A, Alvarez L, Restrepo M. Estudio *in-vivo* de la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina en Colombia. Descripción de la resistencia RIII. Acta Médica Colombiana, 1980 : 5 (2), 367.
- Espinal C A. Tratamiento de las infecciones maláricas producidas por el *Plasmodium falciparum* y el *Plasmodium vivax*. BIOMEDICA 1981 : 1, (1), 23.
- Manual for the Microscopic Diagnosis of Malaria PAHO. Scientific Publication, 1973. No. 276.
- Chemotherapy of Malaria and resistance to antimalarials. WHO Techn Rep. Ser. 1973. No. 529.
- Khin Mg Mg Than L. Comparison of sulfadoxine-Pyrimethamine (S-P) Sulfamethoxazole-Trimethoprim (S-P) and Quinine in the treatment of Chloroquine Resistant *falciparum* malaria. Burma Med. J. 1977 : 23, N°. 1 to 4, 17.
- Espinal C A. Datos no publicados.
- Rieckmann K H, et al. Effects of tetracycline against drug resistant *falciparum* malaria. Proc Helm Soc Wash (Special issue) 1972. 39, 339.
- Clyde D F, Miller R M, Dupont H L, Hornick R B. Antimalarial effects of tetracycline in man. J. Trop Med Hyg. 1971: 74, 238.
- Willerson D Sr, Rieckmann K H, Carson P E, Frischer H. Effects of minocycline against chloroquine resistant *falciparum* malaria. Am J. Trop. Med. Hyg. 1972: 21,857.
- Clyde D F, Gilman R H, Mc Carthy V C. Antimalarial effect of clindamicin in man. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1975 : 24, 369.