TRATAMIENTO CON CLINDAMICINA DE LA MALARIA POR FALCIPARUM RESISTENTE

A. RESTREPO, M. RESTREPO, C. BAENA, B. E. MEJIA, P. SOSSA M. E. SALAZAR

Fueron tratados con clindamicina treinta pacientes con malaria por *P. falciparum*, la mayoría multiquímico-resistentes. En diecinueve, la dosis fue de 20 mg/kg/peso/día durante siete días, por vía venosa u oral. Seis recibieron la clindamicina a razón de 40 mg/kg/peso/día durante tres días y cinco pacientes recibieron 40 mg/kg/peso/día durante siete días. La sintomatología duró, en promedio 2,8 días. Con el tratamiento la parasitemia ascendió en diecisiete pacientes y la desaparición de la parasitemia fue, en promedio, de 5.06 días. Todos los pacientes curaron.

La droga parece mostrar más eficacia en el tratamiento de pacientes con antecedentes maláricos con infecciones resistentes a la cloroquina y a otras drogas. Los efectos colaterales fueron mínimos.

INTRODUCCION

En Colombia se ha incrementado la frecuencia de la malaria en los últimos años. La endemia es permanente en varias regiones del país. Se estima que en 1982 hubo cerca de 400.000 casos clínicos y dos mil de ellos murieron. Cerca de la mitad de los casos clínicos son producidos por *P. falciparum*, el cual tiene entre sus características el desarrollar resistencia a las drogas.

Fue en Colombia donde se descubrieron, por primera vez, infecciones humanas resistentes a la cloroquina (1, 2). En infecciones de pacientes hospitalizados producidos por *P.*

falciparum encontramos en estudio "in vivo", en 1980, que el 85% eran resistentes a la cloroquina y se identificaron los tres tipos de resistencia: I, II, III (3). En estudio posterior, un grupo de 31 pacientes con infecciones por *P. falciparum*, independiente del estado clínico y del recuento alto de parásitos, fue tratado con triconjugado a base de quinina, pirimetamina y sulfadoxina durante tres días.

Hubo curación en el 93.5% de los pacientes. No obstante, en dos pacientes, hubo resistencia tipo I a estas drogas (4).

La resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina y a otros antimaláricos ha creado un desafío clínico para el tratamiento y curación de los pacientes. En la búsqueda de nuevas drogas eficaces en el tratamiento de infecciones multiquímico resistentes se han empleado los antibióticos. Inicialmente la tetraciclina (5, 6) y más recientemente la clindamicina, derivado de la lincomicina la cual como tratamiento único ha sido capaz de curar infecciones por *P. falciparum* (7-12).

En este trabajo se presentan las observaciones y resultados obtenidos con la clindamicina en un grupo de pacientes colombianos.

MATERIAL Y METODOS

En 1982 se estudiaron 30 pacientes sintomáticos con formas asexuadas de *P. falciparum* en sangre periférica en quienes se controló la administración de la droga, la evolución clínica y el laboratorio complementario con permanencia en Medellín por un período no inferior a un mes. (En esta ciudad no se ha identificado transmisión natural de la malaria.)

En el examen inicial fue llenado un protocolo con la información sobre infecciones y tratamientos previos de malaria, enfermedad actual y examen físico. El recuento de parásitos por mm³ de sangre se hizo en referencia al recuento de leucocitos. Se empleó gota gruesa

Dr. Alberto Restrepo M.: Jefe División de Investigación y Postgrado. Facultad de Medicina Instituto de Ciencias de la Salud; Dr. Marcos Restrepo: Director Laboratorio Servicio Seccional de Salud de Antioquia; Dra. Consuelo Baena; Dra. Beatriz Elena Mejía; Dra. Piedad Sossa y Dra. Marta Elena Salazar: Bacteriólogas de la Clínica C.E.S. Medellín.

Solicitud de Separatas al Dr. A. Restrepo,

y/o extendido de sangre, según técnica usual (3). El recuento de formas asexuadas se hizo en el examen inicial y diariamente hasta cuando se negativizaron los parásitos. Cuando esto ocurrió en los primeros días, se hizo estudio en los días 7, 14, 21 y 28. Parasitemias bajas fueron definidas aquellas inferiores a 20.000/mm³. Se observó la presencia de gametocitos en los diferentes exámenes, sin recuento. En el estudio inicial se hizo también hemograma completo, recuento de plaquetas, bilirrubina total y directa, creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas, citoquímico de orina y coprológico. Los exámenes anormales inicialmente se repitieron en las semanas siguientes. La anemia fue definida cuando se halló hemoglobina inferior a 12 gm% y la trombocitopenia, cuando el recuento de plaquetas fue inferior a 150.000/mm³.

El tratamiento con clindamicina fue administrado o supervisado directamente por alguno de nosotros. De los 30 pacientes, por su estado clínico, 16 fueron hospitalizados durante la primera semana, en los 14 restantes, después de la primera semana, el tratamiento y los controles se hicieron ambulatorios.

La clindamicina se administró al azar en tres grupos: Grupo A: nueve pacientes. Recibieron la clindamicina a la dosis de 20 mg/kg/día durante siete días. Los tres primeros días 10 mg/kg/I.V. cada 12 horas y en los cuatro días siguientes la misma dosis por vía oral. En este grupo un niño de un año recibió la droga únicamente por vía oral. Grupo B: once pacientes. Se subdividió en dos grupos. En el B₁, seis pacientes, recibieron clindamicina 20 mg/kg/I.V. cada 12 horas durante tres días. Los pacientes que con esta terapia, en el tercer día, tuvieron síntomas (fiebre y parasitemia) constituyeron el grupo B₂, constituido por cinco pacientes, en quienes se continuó la droga en la misma forma, durante siete días. El grupo C, formado por diez pacientes, que recibieron clindamicina 20 mg/kg cada 24 horas I.V. durante siete días.

La clindamicina para su administración por vía venosa, se disolvió en 50 ml. de suero salino y se administró lentamente.

A cuatro pacientes, a quienes en el examen inicial, se les encontró el *P. falciparum* coexis-

tiendo con el *P. vivax* se les administró concomitantemente, primaquina por vía oral a la dosis de 0.25 mg/kg/día durante 14 días.

En la evaluación terapéutica final el paciente fue definido como curado o sensible (S) cuando la parasitemia, después de concluida la terapia, desapareció y no reapareció antes del día 29. La evaluación estadística se hizo por el X².

RESULTADOS

El estudio se concluyó en treinta pacientes. Veintisiete varones y tres mujeres. La edad promedio fue de 31 años. Solo hubo un niño de un año. Diecisiete eran mestizos, doce blancos y un negro. Procedían de diferentes áreas maláricas, así: dieciséis del Bajo Cauca o sus afluentes como el Río Nechí y la población del Bagre; cinco de la región de Turbo; cinco del Chocó; dos de los Llanos Orientales: Guaviare y Caquetá; uno de Isla Fuerte, Costa Atlántica. La profesión y oficio fue variada: mineros, campesinos, comerciantes, constructores de carreteras, estudiantes, amas de casa y un ingeniero.

El motivo por el cual adquirieron la infección en el área malárica fue por ser éste el sitio de residencia o trabajo en 23 pacientes y siete estuvieron de paseo en el área malárica.

Catorce de los treinta pacientes tenían antecedentes de haber sufrido infecciones palúdicas, habían recibido tratamiento y se habían recuperado. Cuatro con un episodio palúdico. Tres con dos. Dos con tres. Dos con siete, y tres con cinco, ocho y nueve episodios palúdicos, respectivamente.

Del grupo de pacientes, dieciséis (53.3%) eran resistentes a la cloroquina por estudios "in vivo". Catorce con resistencia I y dos con resistencia II. Varios de los pacientes tenían resistencia a múltiples drogas: catorce (33.3%) a cloroquina, pirimetamina y sulfadoxina; cuatro (13.3%) a cloroquina, primaquina; tres (10.0%) a la quinina. Cinco de los pacientes tuvieron tratamientos previos insuficientes con cloroquina u otra droga o presentaron recaída mayor de veinticinco días.

El síndrome febril se presentó en todos los pacientes. Esplenomegalia se evidenció en 16 (53.3%), hepatomegalia en once pacientes

(36.6%), trombocitopenia en catorce (46.6%), anemia en ocho (26.6%) e ictericia en siete pacientes (23.3%).

En general, la parasitemia inicial fue baja. Solo un paciente tuvo recuento de parásitos superior a 50.000/mm³ (Tabla 1). Con la clindamicina la sintomatología estuvo presente, en promedio, 2.8 días con margen entre uno y cinco días. La parasitemia ascendió en diecisiete pacientes (56.6%). El ascenso se presentó, en promedio a los 2.49 días, con margen entre dos y cuatro días. La desaparición de la parasitemia fue en promedio a los 5.06 días con margen entre uno y nueve días. En trece pacientes no hubo ascenso de la parasitemia (Tabla 2).

La evolución de la parasitemia con los diferentes esquemas de tratamiento y los resultados obtenidos se observaron en las Tablas 3, 4, 5. Todas las infecciones fueron sensibles y curaron con la clindamicina.

Del grupo de pacientes con resistencia a la cloroquina y otras drogas, el 92.9% tenían antecedentes maláricos.

Hubo diferencias entre el grupo de pacientes con antecedentes maláricos (CAM) y el grupo sin antecedentes maláricos (SAM) (Tabla 6). En el primer grupo el cuadro clínico fue moderado, las parasitemias iniciales bajas, solo uno tuvo recuento superior a 20.000/mm³. Con la administración de la clindamicina en seis pacientes, 42.8%, hubo ascenso de la parasitemia y en ninguno, ésta

Tabla 1. Parasitemia inicial, en los pacientes tratados.

Trofozoitos/mm ³	Número de pacientes			
	Grupo A	Grupo B		Grupo C
		B ₁	B ₂	
< 1.000	1	1	1	1
1.001 - 5.000	2	4	—	4
5.001 - 10.000	4	1	1	1
10.001 - 20.000	1	—	1	1
20.001 - 30.000	—	—	—	1
30.001 - 40.000	—	—	1	1
40.001 - 50.000	1	—	—	1
> 50.001	—	—	1	—
Totales	9	6	5	10

fue superior a 50.000/mm³. La desaparición de la parasitemia tuvo un promedio de cuatro días. No se presentaron complicaciones y la administración de la clindamicina durante tres días curó cinco de seis pacientes.

El grupo de pacientes sin antecedentes maláricos presentaron cuadro clínico severo. Cuatro de 18 tuvieron parasitemias iniciales mayores de 20.000/mm³. Diez, 62.5%, tuvieron ascenso de la parasitemia durante el tratamiento con clindamicina y éste fue superior a 50.000/mm³, en cuatro de ellos. La desaparición de la parasitemia fue de 5,2 días. Uno presentó complicación clínica durante el tratamiento y solo uno, de cinco pacientes, curaron con el tratamiento de clindamicina de tres días, el resto, lo hizo con medicación de siete

Tabla 2. Clindamicina en *P. falciparum* respuesta clínica y parasitemia.

	Ptes.	Síntomas		Parasitemia desaparición		Parasitemia			
		Promedio días	Margen días	Promedio días	Margen días	Ascenso			Descenso
						No.	Promedio días	Margen días	
Esquema A	9	1.88	0-5	5.88	4-9	5	3.0	2-4	4
Esquema B	11								
B ₁	6	1.66	1-3	3.16	1-6	2	3	2-4	4
B ₂	5	4.8	3-6	5.6	5-7	4	2.45	2-4	1
Esquema C	10	3.3	1-5	4.9	2-8	6	2.33	2-3	4
Estudio general totales	30	2.8	0-6	5.06	1-9	17	2.49	2-4	13

Tabla 3. Parasitemia y grado de sensibilidad al tratamiento (20 mg/kg/día - 3 días I. V. 4 días V.O.).

(GRUPO A)														
Parasitemia en mm ³ de sangre														
Pte. No.	Sam.	0	1	2	3	Días		6	7	8	14	21	28	Respuesta tratamiento
5		1.631	1.670	1.981	633	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
6	+	680	847	2.511	777	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
8	+	6.640	5.480	2.514	1.769	364	15	11	N.	N.	N.	N.	N.	S
9	+	4.024	25.580	4.668	25.441	624	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
10	+	7.786	3.853	10.443	N.	126	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
11	+	8.455	4.323	3.887	N.	423	731	612	80	N.	N.	N.	N.	S
12		47.587	6.643	6.782	576	391	49	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
13		11.501	1.266	5.964	45	N.	N.	102	104	106	N.	N.	N.	S
19*		5.260	5.300	7.320	8.360	2.150	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
19**														

* Infección mixta P.f.+ P.v.
 ** Recibe droga vía oral.
 N. Negativo.
 SAM, Sin Antecedentes Maláricos.

Tabla 4. Parasitemia y grado de sensibilidad al tratamiento (20 mg/kg. I.V. cada 12 horas por 3 días grupo B₁ y durante 7 días grupo B₂)

(GRUPO B)														
Parasitemia en mm ³ de sangre														
Pte. No.	Sam.	0	1	2	3	Días		6	7	14	21	28	Respuesta tratamiento	
B ₁														
4		148	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
20*	+	5.679	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
24		4.653	269	2.529	60	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
27		1.800	1.900	918	129	129	129	76	N.	N.	N.	N.	N.	S
28		2.602	277	1.066	3.131	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
29		2.321	455	204	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
B ₂														
1	+	960	2.200	4.550	16.425	2.437	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
7		7.225	7.954	2.650	2.550	87	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
15	+	124.830	160.085	101.813	1.039	116	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
23	+	72.800	14.485	6.914	4.425	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
30	+	16.394	49.580	62.768	37.334	3.395	301	117	N.	N.	N.	N.	N.	S

* Infección mixta P.f.+ P.v.
 N. Negativo.
 SAM, Sin Antecedentes Maláricos.

Tabla 5. Parasitemia y grado de sensibilidad al tratamiento (20 mg/kg/día I.V. durante siete días).

(GRUPO C)												
Parasitemia en mm ³ de sangre												
Pte. No. SAM.	0	1	2	3	Días 4	5	6	7	14	21	28	Respuesta tratamiento
2*	12.300	8.760	5.577	7.662	2.100	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
3	7.509	4.420	1.511	753	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
14 +	1.464	416	71	259	84	95	N.	N.	N.	N.	N.	S
16 +	21.686	76.376	16.110	12.429	8.064	268	151	58	N.	N.	N.	S
17 +	32.643	21.250	12.558	7.682	50	79	12	N.	N.	N.	N.	S
18 +	2.160	3.688	805	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
21 +	1.670	1.925	13.647	4.094	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
22 +	41.464	69.890	3.06	11.652	1.173	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
25*	619	1.642	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S
26	1600	13.012	16.074	5.793	30	N.	N.	N.	N.	N.	N.	S

* Infección mixta P.f. + P.v.
 N. Negativo.
 SAM. Sin Antecedentes Maláricos.

Tabla 6. Comportamiento de los pacientes con y sin antecedentes maláricos con el tratamiento.

	Pacientes con antecedentes maláricos	Pacientes sin antecedentes maláricos
Número	14	16
Cuadro clínico	Moderado	Severo
Parasitemias iniciales mayores de 20.000 mm ³	1	4
Ascenso parasitemia con clindamicina	6	10
Ascenso superior a 50.000/mm ³	0	4
Aclaramiento parasitemia en días	4,0	5,2
Complicaciones	0	1
Curaron con clindamicina por 3 días	5/6	1/5

días. La diferencia de los grupos no mostró significación estadística ($P < 0,04$).

Como reacción a la droga se presentó, a menudo, parestesias generalizadas y transitorias durante la administración venosa de la droga en forma de bolus. Hubo un caso de flebitis reversible.

No se observó un solo caso de complicación en el tracto gastrointestinal como diarrea o

colitis atribuible a la droga. Los cambios observados en las pruebas de laboratorio fueron ocasionados por el proceso infeccioso y fueron reversibles con la medicación de clindamicina y la mejoría clínica.

DISCUSION

La clindamicina utilizada a la dosis de 20 mg/kg/día durante siete días curó todas las infecciones por *P. falciparum*. Bien sea que la droga haya sido empleada, la mitad de la dosis venosa cada doce horas los primeros tres días y los cuatro restantes por vía oral o se haya administrado en una dosis venosa diaria,

La clindamicina empleada a doble dosis: 40 mg/kg/peso/día, la mitad de la dosis venosa cada 12 horas durante tres días fue eficaz en seis de los pacientes. En los cinco restantes, el efecto se consiguió con la administración de la droga durante siete días.

El aumento de la dosis parece no jugar papel importante en el resultado final del tratamiento, como sí parece ser la duración de la terapia. La droga no es de acción rápida. Permite que el parásito efectúe varios ciclos y en algunos casos, el ascenso de la parasitemia, la persistencia de la sintomatología y aún la aparición de complicaciones. El tiempo de

administración de la droga de tres días fue insuficiente en algunas infecciones de este estudio, lo mismo ha sido observado en otros estudios (7, 8, 11).

El tiempo de siete días de terapia fue eficaz en todos los casos y corroborado por otros estudios (8, 9, 11, 12). Tratamientos efectuados durante cinco días han encontrado resultados igualmente eficaces (9, 10). Cinco días fue el tiempo promedio de descenso de la parasitemia en nuestros pacientes.

Otros factores que pueden influir sobre la eficacia de la droga, observada en este estudio, fue la mayor utilidad de la droga en infecciones de pacientes con cepas resistentes a la cloroquina y a otras drogas. Así como también, en pacientes con antecedentes maláricos y presuntamente con inmunidad malárica adquirida.

En este estudio se corrobora el resultado obtenido previamente, que la clindamicina como droga única cura infecciones maláricas producidas por *P. falciparum*.

La droga ofrece ventajas de poderse administrar por vía oral, o venosa o intramuscular. La administración venosa directa, con poco diluyente o rápida es molesta para el paciente y puede producir flebitis. Debe seguirse lo recomendado de diluirla en 100 ml de suero salino o dextrosa y administrarse gota a gota. La administración por vía oral no ofrece ninguna limitación y es menos inconveniente y mejor aceptada por el paciente. En los pacientes tratados no se observaron diarreas o cuadros de colitis atribuibles a la droga.

Por último, la droga como tratamiento único, puede tener limitaciones en pacientes sin inmunidad y/o con parasitemias iniciales altas por lo severo del cuadro clínico y la aparición rápidamente progresiva de las complicaciones que no se contrarrestan con la acción lenta de la droga. En estos casos la asociación con otros antimaláricos de acción rápida debe ser motivo de estudio.

SUMMARY

The incidence of Malaria in Colombia has increased in the last few years. It is estimated

that in 1982 there were 400.000 clinical cases and 2.000 deaths caused by this disease. *P. falciparum* is the etiologic agent in close to 50% of the cases; this organism has, among other characteristics, the ability to develop drug resistance. In this paper we report the results of the treatment with clindamycin alone in a group of patients with malaria.

Thirty patients with active infection by *P. falciparum*, most of them multidrug resistant, were studied. Nineteen were given 20 mg/Kg/Bw daily for 7 days and eleven 40 mg/Kg/Bw daily, six for 3 days and five for 7 days. Between the onset of clindamycin therapy and the clinical improvement, there was an average period of 2.8 days. In the first few days of treatment, the parasitemia increased in 17 patients. The average parasite clearance time was 5.06 days. All patients were cured without drug complications.

We conclude that clindamycin is a useful drug for the therapy of malaria caused by *P. falciparum* resistant to other anti-malarics; however, in patients without immunity and/or with high parasitemias, it seems advisable to associate this antibiotic to faster acting drugs.

AGRADECIMIENTO

Damos las gracias a la casa UPJOHN por facilitarnos la clindamicina para este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- MOORE DV, LANIER JE. Observations on two *Plasmodium falciparum* infección with an abnormal response to chloroquine. Am J Trop Med 1961; 10: 5-9.
- 2.- YOUNG M, MOORE DV. Chloroquine resistance in *P. falciparum*. Am J Trop Med Hyg 1961; 10: 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.- RESTREPO A, GUZMAN J, MEJIA A, ALVAREZ L. Tratamiento del *P. falciparum* con quinina, pirimetamina y sulfadoxina. Acta Med Col 1982; 7: 121-125.
- 5.- COLWELL EJ, HICKMAN RI, KOSAKAL S. Tetracycline treatment of chloroquine-resistant *falciparum* malaria in Thailand. Jama 1972; 220: 684-686.
- 6.- RIECKMAN KH, POWELL RD, MC NAMARA JV, WILLERSON JR, KASS D, FRIESCHER H, CARSON PE. Effects of tetracycline against chloroquine-resistant and chloroquine sensitive *P. falciparum*. Am J Trop Med Hyg 1971; 10: 811-815.

- 7.- HALL AP, DOBERSTYN EB, NANAKORN A, SONKOM P. *Falciparum* malaria semi-resistant to clindamycin. B Med J 1975; 2: 24-15.
- 8.- ALECRIM MG, DOURADO H, ALECRIM W, ALBUQUERQUE B, WANSSA E, WANSA MC. Tratamiento de malaria (*P. falciparum*) con clindamicina. Rev Inst Med Tro Sao Paulo 1981; 23: 86-91.
- 9.- MEIRA DA. Malaria at Humaita Country, Amazonas State, Brazil. Some aspects. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1982; 24: 5-15.
- 10.- ALECRIM WD, ALBUQUERQUE BC, ALECRIM MG, DOURADO H. Tratamento da malaria (*P. falciparum*) con clindamicina II. Esquema posológico en cinco días. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1982; 24: 40-43.
- 11.- CABRERA BD, RIVERA DG, LARA NT. Study on clindamycin in the treatment of *falciparum* malaria. Rev. Inst Med Trop Sao Paulo 1982; 24: 62-69.
- 12.- RIVERA DG, CABRERA BD, LARA NT. Treatment of *falciparum* malaria with clindamycin. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1982; 24: 70-75.