

# Tratamiento con halofantrina del paludismo por el *Plasmodium falciparum*. Experiencia clínica

J. Villota Arrieta, G. Barreiro Casal, M. García López, M.J. Cilleruelo Ortega, M.J. Mellado Peña, M.L. Pérez Jurado, P. Martín Fontelos

**Resumen.** Dada la elevada incidencia de paludismo por *Plasmodium falciparum* cloroquin-resistente en pacientes procedentes de países del Golfo de Guinea, el objetivo del trabajo ha sido valorar la eficacia y tolerancia de la halofantrina como tratamiento de esta enfermedad en los casos no complicados en niños.

**Material y método.** Entre enero de 1991 y junio de 1994, 50 pacientes de raza negra y procedentes de Guinea Ecuatorial, con edades comprendidas entre 8 meses y 13 años, fueron tratados con halofantrina a dosis de 8 mg/kg cada 6 horas, tres dosis por vía oral. El diagnóstico se realizó mediante «gota gruesa» y extensión de sangre periférica, teñidos por los métodos habituales, que repetimos a las 24 y 72 horas de finalizado el tratamiento. Valoramos la desaparición de la fiebre y de la parasitación sanguínea como datos de eficacia y de respuesta al fármaco. Observamos la tolerancia y los efectos secundarios a la medicación.

**Resultados.** Todos los pacientes respondieron satisfactoriamente, cediendo la fiebre a las 24 horas y negativizándose la parasitación hemática en el 100% a las 72 horas. Uno presentó una recaída al décimo día. Todos toleraron bien la medicación. Tres niños presentaron una discreta elevación transitoria de las aminotransferasas.

**Conclusiones.** La halofantrina es un fármaco eficaz, seguro y bien tolerado para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* no complicado en niños.

*An Esp Pediatr* 1996;44:117-120.

**Palabras clave:** *Plasmodium falciparum*; Halofantrina; Niños.

## OUR EXPERIENCE WITH HALOFANTRINE IN THE TREATMENT OF MALARIA CAUSED BY *PLASMODIUM FALCIPARUM*

**Abstract:** The objective of this study was to evaluate the efficacy of halofantrine in the treatment of malaria caused by *Plasmodium falciparum* since the resistance of these plasmodium to chloroquine is increasing in countries of Western Africa.

**Material and method.** Between January 1991 and June 1994 we studied 50 children from Equatorial Guinea. All of them were black and between the ages of 8 months and 13 years. They were treated with 3 doses of halofantrine (8 mg/kg every 6 hours). The definitive diagnosis was made by the demonstration of the parasites on thick and thin blood smears, stained by standard methods, repeated every 24-72 hours after therapy. We considered the disappearance of fever and the clearance of plasmodium from the red blood cells as signs of response

to the treatment. We also monitored the tolerance and the adverse side-effects of the drug.

**Results.** All of the patients responded favorably with the disappearance of the fever after 24 hours and after 72 hours no parasites were seen in red blood cells. Only one patient had a recurrence, which occurred on the 10th day. All patient satisfactorily tolerated the drug and only 3 children showed an increase of aminotransferases that was spontaneously cured.

**Conclusions.** We conclude that halofantrine is a safe and efficient drug for the treatment of children diagnosed with malaria caused by *Plasmodium falciparum*.

**Key words:** *Plasmodium falciparum*. Halofantrine. Children.

## Introducción

El paludismo en los años 90 sigue siendo un problema importante de salud pública en los países tropicales. La OMS estima que más de 200 millones de personas se infectan al año y más de un millón de niños mueren anualmente por esta causa en Africa.

El *Plasmodium falciparum*, la especie de predominio en Africa, es filogenéticamente el más moderno y peor adaptado al hombre. Produce enfermedad aguda con importantes complicaciones y es potencialmente letal<sup>(1,2)</sup>.

Desde la descripción en la década de los 50 de los primeros casos de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina (PFRC) en Brasil, se han descrito resistencias en la mayoría de las zonas endémicas, extendiéndose por Asia en los años 60 y por Africa durante los 80<sup>(1-3)</sup>. La OMS en 1990 declaró a todo el continente africano zona de multiresistencia tanto a cloroquina como a otros fármacos antipalúdicos; tan sólo en algunos países en América Central no se han descrito hasta la fecha resistencias a cloroquina del *Plasmodium falciparum*<sup>(2-5)</sup>. El resto de especies de *Plasmodium* contiúan siendo sensibles a cloroquina aunque ya se han comunicado algunas cepas de *Plasmodium vivax* resistentes a este fármaco en Indonesia y Papa Nueva Guinea<sup>(6-8)</sup>. La afluencia creciente de personas procedentes de países del Golfo de Guinea al nuestro hace que tengamos que afrontar este problema. Todo esto está obligando a las autoridades sanitarias a la búsqueda de nuevos fármacos antipalúdicos, siendo la quinina, mefloquina, halofantrina, y los derivados del qinghaosu<sup>(7,9)</sup> los fármacos actualmente en uso para el tratamiento de los niños con PFRC.

Servicio de Pediatría. Centro de Investigaciones Clínicas. Instituto de Salud «Carlos III». Madrid.

Correspondencia: Dr. J. Villota Arrieta

Servicio de Pediatría. Centro de Investigaciones Clínicas. C/ Sinesio Delgado, 12. 28029 Madrid.

Recibido: Septiembre 1994

Aceptado: Mayo 1995

Tabla I Signos y síntomas

	Nº casos	(%)
Fiebre	33	73
Palidez	25	56
Esplenomegalia	44	98
Hepatomegalia	36	80
Vómitos	7	16
Dolor abdominal	6	13
Tos	12	27
Diarrea	5	11
Convulsiones	2	4

## Material y métodos

Se estudiaron, entre enero de 1991 y junio de 1994, 61 niños diagnosticados de paludismo no complicado, seleccionando para este estudio 45 casos parasitados por *Plasmodium falciparum* y cinco por *Plasmodium* especie (Spp). Todos eran de raza negra, con edades que oscilaban entre 8 meses y 13 años, siendo 23 de sexo masculino y 27 de sexo femenino. Cuarenta y uno nacidos y residentes en Guinea Ecuatorial y uno de Nigeria. También se incluyeron en el estudio ocho nacidos en España y que realizaron viaje ocasional a Guinea, dos de los cuales hicieron quimiopprofilaxis, uno con cloroquina y otro con cloroquina y proguanil. Diez niños habían recibido tratamiento con cloroquina previo al ingreso por fiebre y presunción de paludismo. Todos ingresaron y se les realizó hemograma y bioquímica previo al tratamiento y posteriormente a las 72 horas y al séptimo día de forma ambulatoria. El diagnóstico se sospechó por la procedencia de zona endémica y por el cuadro clínico, confirmándose por «gota gruesa» y extensión de sangre periférica teñidas por los métodos «Field A y B» y «May-Grunwald Giemsa». Esta determinación se repitió a las 24 y 72 horas después de terminar el tratamiento. La dosis administrada de halofantrina fue de 8 mg/kg cada 6 horas, 3 dosis únicas, por vía oral. Valoramos la desaparición de la fiebre y de la parasitación sanguínea como datos de eficacia y respuesta al tratamiento.

## Resultados

En nuestros pacientes la parasitación oscilaba entre < 0,1% y un 3,2%. Hubo un único caso de parasitación mixta por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium ovale*. Los datos clínicos, analíticos y las patologías asociadas que presentaban antes de iniciar el tratamiento con halofantrina se resumen en las **tablas I, II y III**.

Respuesta al tratamiento: La fiebre desapareció a las 24 horas en todos los pacientes. La parasitación de los hematíes persistió a las 24 horas de tratamiento en el 70% de los casos; sin embargo, fue negativa a las 72 horas en el 100%. Tan sólo hubo un caso de recaída al décimo día, que curó tras un segundo

Tabla II Datos analíticos

	Nº casos	(%)
Anemia Hb < 10 g/dl	25	55
Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>	1	2
Leucocitosis > 15.000/mm <sup>3</sup>	10	22
Hiperbilirrubinemia	3	7
GOT > 40 UI/ml	3	7
GPT > 40 UI/ml	3	7
IgG > 1.349 mg/dl	35	8
IgM > 352 mg/dl	4	9

ciclo de tratamiento con el mismo fármaco.

La tolerancia a la medicación fue excelente, y como único efecto secundario observado, sólo tres niños presentaron una citólisis hepática transitoria y discreta con valores de aminotransferasas que no llegaron a triplicar las cifras basales y que normalizaron en controles posteriores.

## Comentario

Desde el año 1987 en que publicamos los primeros casos de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina observados en nuestro centro<sup>(10,11)</sup>, hemos realizado estudios de resistencias in vitro resultando ser laboriosos y de poca utilidad clínica. Dada la elevada incidencia de PFRC obtenida en estos estudios, decidimos desde 1988 tratar todos los paludismos por *Plasmodium falciparum* como si fueran cloroquin-resistentes con la terapia clásica recomendada para estos casos<sup>(12,13)</sup> con una asociación de quinina, sulfadiazina y pirimetamina. Los resultados que obtuvimos fueron óptimos sin ningún fracaso terapéutico<sup>(14)</sup>. A partir de 1991, basándonos en los buenos resultados de los trabajos de Wirima y Watkins<sup>(15,16)</sup>, confirmados posteriormente por otros estudios<sup>(17-19)</sup>, decidimos utilizar halofantrina en los casos no complicados, no sólo por su eficacia, sino por ser una alternativa cómoda, económica y probablemente más inocua que la triple terapia.

La halofantrina es el antipalúdico esquizontocida de uso universal más reciente para el tratamiento de niños diagnosticados de paludismo por PFRC<sup>(4)</sup>. Es un derivado del fenantrenometanol que, aunque se descubrió en los años 40, no se ha utilizado para uso clínico hasta la aparición del problema de resistencias a cloroquina<sup>(6)</sup>. No está comercializado en nuestro país pero se puede conseguir a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros. Se dispone únicamente de preparados por vía oral. La absorción intestinal es irregular y se encuentra favorecida si se asocia con alimentos, especialmente grasas<sup>(7,9,20)</sup>. Existe, por tanto, una biodisponibilidad del fármaco de carácter individual, de ahí que puedan aparecer fallos terapéuticos por una inadecuada absorción.

En nuestro estudio todos los niños respondieron satisfactoriamente al tratamiento con halofantrina, como se ha publi-

Tabla III Otras patologías concomitantes al paludismo

	Nº pacientes
Hemoglobinopatías	4
- Drepanocitosis (SS)	2
- Rasgo drepanocítico	1
- Talasemia SB	1
Hepatopatía virus B	3
Filariasis	7
- Oncocercosis	4
- Loasis	2
- Mansonelosis	1
Parasitosis intestinal	40
Tuberculosis pulmonar	1
Infección tuberculosa	1
Asma	3
Tiñas	2
Retraso psicomotor	3
Retraso ponderoestatural	2
Pericarditis constrictiva	1

cado en otras series<sup>(15,18,21)</sup>. La normalización de la temperatura a las 24 horas del inicio de la terapia, así como la desaparición de la parasitemia a las 72 horas ha sido similar a los resultados publicados en otros trabajos<sup>(17,22-25)</sup>. Es de resaltar el hecho de que la persistencia de hematíes parasitados a las 24-48 horas del inicio de tratamiento no debe considerarse como fallo terapéutico ya que posteriormente la parasitación se negativiza. Sin embargo, en casos de alta parasitemia, ésta puede persistir positiva hasta el séptimo día sin que ello obligue a utilizar otro fármaco adicional<sup>(26)</sup>. Uno de nuestros niños, parasitado exclusivamente por *Plasmodium falciparum*, presentó una recaída al décimo día. Creemos que la recaída fue debida a una mala disponibilidad del fármaco por una inadecuada absorción intestinal y no a una resistencia del tipo I a la halofantrina, ya descrita<sup>(27)</sup>, porque este paciente respondió a un segundo ciclo de tratamiento con la misma medicación.

Cinco de nuestros pacientes fueron tratados con halofantrina, a pesar de no haberse podido tipar la especie de *Plasmodium*, por la sospecha de que fuera un *Plasmodium falciparum* por la zona de procedencia y el riesgo de evolucionar con complicaciones.

Los efectos secundarios al fármaco descritos en la literatura como dolor abdominal, diarrea, náuseas y rash cutáneo son leves y transitorios y generalmente no obligan a suspender su administración<sup>(15,16,18,24,28,29)</sup>. No hemos observado en nuestros pacientes ninguno de los efectos secundarios descritos. La elevación discreta de aminotransferasas que presentaron tres de nuestros casos volvió a la normalidad antes de 15 días, como en otras publicaciones<sup>(16,17)</sup>.

La estancia media hospitalaria de los niños no superó los 4 días, similar a lo descrito en otras series<sup>(30)</sup>.

En conclusión, aconsejamos el tratamiento con halofantrina de los niños con paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum*, por ser una terapia eficaz, segura, de corta duración y de cómoda administración, bien tolerada por el paciente y que reduce la estancia hospitalaria.

## Bibliografía

- Novelli VM. Malaria in the 1990s. *Current Paediatrics* 1993;**3**:10-14.
- Cook GC. Prevention and treatment of Malaria. *Lancet* 1988;**9**:32-37.
- Charmot G, Couland JP. Prophylaxie du paludisme. *Presse Med* 1990;**19**:2026-2030.
- Wernsdorfer WH. The development and spread of drug resistant Malaria. *Parasitology Today* 1991;**7**:297-302.
- Eyckmans L. Chimoiresistencia de *Plasmodium falciparum*. *Presse Med* 1990;**19**:9-10.
- Wyler David J. Malaria chemoprophylaxis for the traveler. *N Engl J Med* 1993;**329**:31-37.
- Kain Kevin C. Antimalarial chemotherapy in the age of drug resistance. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1993;**6**:803-811.
- Charmot G. Protocolos therapeutiques. En: Danis M, Monchet J. Paludisme. Ed. Ellipses Paris, 1991; 168-177.
- White Nicholas J, Nosten Francois. Advances in chemotherapy and prophylaxis of malaria. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1993;**6**:323-330.
- Alvar J, Barreiro G, Benito A, Ortiz M, Martín-Fontelos P. A propos d'un cas de paludisme chloroquino-resistant de type R3 provenant du Cameroun. *Bull Soc Path Ex* 1987;459-460.
- Alvar J, Puente S, Blázquez J. In vitro chloroquine-resistant falciparum malaria in Malabo (Ecuatorial Guinea). *Dig Microb Inf Dis* 1987;VII:51.
- Abramowiz M (ed). Medicamentos antiparasitarios. *Med Lett Drug Ther* (ed española) 1986; vol 8: 39.
- World Health Organization. Division of control of tropical diseases: Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;**84**:1-65.
- Cilleruelo MJ, Mellado MJ, Barreiro G, Pérez Jurado ML, Villota J, García Hortelano M, Martín Fontelos P. Paludismo en la edad pediátrica. Comunicación de 26 casos. *An Esp Pediatr* 1988;**2**:101-104.
- Wirima J, Khoromana C, Molyneux ME y cols. Clinical trials with halofantrine hydrochloride in Malawi. *Lancet* 1988;**30**:250-252.
- Watkins WM, Oloo JA, Lury JD y cols. Efficacy of multiple dose halofantrine in treatment of chloroquine resistant falciparum malaria in children in Kenya. *Lancet* 1988;**30**:247-250.
- Raccurt CP, Ribou G, Lambert MT y cols. L'halofantrine dans le traitement du paludisme. Essai clinique en zone semirurale au Camerun. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1989;**82**:368-372.
- Horton RJ, Parr SN, Bokor LC. Clinical experience with halofantrine in the treatment of malaria. *Drugs Exp Clin Res* 1990;**16**:497-503.
- Maisonneuve H, Joly F, John M y cols. Efficacite de helofantrine dans le paludisme a *Plasmodium falciparum* ou *Plasmodium vivax*. Dans une zone de resistance (Guyane-francaise). *Press Med* 1988;**17**:99-102.

- 20 Shanks GD, Watt G, Edstein MD y cols. Halofantrine given with food for falciparum malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1992;**86**:223-224.
- 21 Richard Lenoble D, Kombila M, Martz M y cols. Efficacy, safety and acceptability of halofantrine in the treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in African children (Gabon). *J Trop Pediatr* 1992;**38**:7-11.
- 22 Bricaire F, Salmon D, Danis M, Gentilini M. Antipaludiques et grossesse. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1991;**84**:721-738.
- 23 Mashako MN, Kingway MP, Kayembe N. Traitement par le chlorhydrate d'halofantrine du paludisme a Plasmodium falciparum dans une zone de resistance. Analyse de 54 cas pediatriques. *Ann Soc Belg Med Trop* 1990;**70**:25-32.
- 24 Diallo S, Gaye O, Bah IB y cols. Essai de l'halofantrine dans le traitement de l'acces palustre a Plasmodium falciparum a Dakar (Senegal). *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1991;**84**:298-303.
- 25 Tjitra E, Oemiyati S, Pribadi W y cols. Treatment of falciparum malaria with halofantrine in chloroquine-resistant area. *Bull Hlth Std Indonesia* 1992;**20**:1-8.
- 26 Clerinx J, Taelman H. Halofantrine treatment of uncomplicated falciparum malaria with high parasitaemia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1993;**87**:80.
- 27 Basco LK, Le Bras J, Guillotin C y cols. Type RI resistance to halofantrine in West Africa. *Trop Med Parasitology* 1991;**42**:413-414.
- 28 Bryson HM, Goa KL. Halofantrine. A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992;**43**:236-258.
- 29 Badoul J. Le traitement du paludisme de l'enfant en France. *Pediatric* 1992;**47**:365-370.
- 30 Piarroux R, Dumon H, Garnier J y cols. Choice of therapy for imported cases of falciparum malaria in children: a retrospective study of 100 cases seen in Marseilles, France. *Tras R Soc Trop Med Hyg* 1993;**87**:72-74.