

## TRATAMIENTO CON CLOROQUINA DE LA HEPATITIS A VIRUS EN LA INFANCIA

*Drs. Armando Pareja Coronel (\*), Manuel I. Gómez Lince,  
Jorge Amador Ycaza y Edgar Alvarez Chávez*

Facultad de Medicina, Universidad del Guayas  
y Hospital "León Becerra", Guayaquil

En estos últimos tiempos se ha observado un aumento considerable en la incidencia de hepatitis a virus en niños de la ciudad de Guayaquil. En los primeros casos se ensayaron diversos esquemas de tratamiento, a base de la medicación considerada como clásica. Es importante señalar que en la literatura relacionada con este aspecto, no consta algún agente terapéutico que intervenga de manera prometedora acordando la evolución de la enfermedad.

Ante estas circunstancias y considerando que una de las propiedades farmacodinámicas del fosfato de cloroquina (derivado de las 4-aminoquinolinas), es la de acumularse en el hígado, en donde, según parece, ejerce también una acción anti-inflamatoria, decidimos utilizar esta droga en aquellos pacientes con diagnóstico de hepatitis viral. El primer ensayo fue realizado en un paciente adulto, de origen europeo, en

el que se habían agotado las medidas terapéuticas habituales sin conseguir una remisión aceptable del cuadro clínico. Instituída la medicación con cloroquina se observó un resultado espectacular, con disminución y desaparición de los signos y síntomas de la hepatitis viral, según se comprobó en los exámenes clínicos correspondientes. Posteriormente, dos pacientes adultos con idéntico diagnóstico, presentaron luego del tratamiento con cloroquina, evolución favorable, idéntica al primer caso.

Frente a estos resultados iniciales, se juzgó de importancia realizar un trabajo de investigación más amplio, a fin de verificar la exactitud del efecto terapéutico de esta droga en la hepatitis viral de los niños, sistematizando los controles clínicos, así como los correspondientes exámenes complementarios de laboratorio.

(\*) Artículo póstumo.



## MATERIALES Y METODOS

Se consideraron para el presente estudio 19 pacientes niños atendidos tanto en la consulta privada, como en diferentes servicios asistenciales pediátricos de la ciudad de Guayaquil. De estos 19 niños, 6 constituyeron el grupo de control en el cual se hizo el tratamiento considerado clásico, que incluye medidas higiénico-dietéticas, drogas hepatoprotectoras y vitaminas. En los niños restantes se realizó el mismo tratamiento añadiendo cloroquina a la medicación antes indicada.

Los datos de los pacientes en cuanto se refiere a edad, sexo y la forma como se distribuyeron en los grupos de control y de tratamiento se encuentran resumidos en la Tabla I.

En cuanto se refiere al tratamiento instituido, en el grupo de control se utilizó exclusivamente poción citrosódica con urotropina, glucosa por vía

oral o parenteral IV y vitaminas. En cambio, en el grupo de pacientes que recibió además cloroquina, se administró esta droga en la dosis de 25 a 35 mg./kg., por día, repartida en tres tomas, junto con cada comida. En la Tabla II se sumariza la dosis diaria y la dosis total que recibió cada uno de los pacientes en este grupo de tratamiento. Por término medio fueron necesarios 16 días de tratamiento.

Como elementos de control para determinar la evolución de la enfermedad se consideraron los siguientes aspectos: características morfológico-nutricionales (peso y estado general), grado de ictericia, hepatomegalia, síntomas de comienzo. Además se consideraron los exámenes auxiliares de diagnóstico tales como: Índice icterico, bilirrubina, proteínas totales, reacción del cadmio, de Hanger, del Timol, transaminasas. Hematológico completo, examen elemental y microscópico de orina y ra-

Tabla I

DISTRIBUCION SEGUN EDAD, SEXO Y TIPO DE TRATAMIENTO, DE NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATITIS VIRAL — Guayaquil 1962 - 1964

Edad en años	GRUPO CONTROL			GRUPO CON CLOROQUINA		
	Masculino	Femenino	Total	Masculino	Femenino	Total
2 I- 3	1	—	1	4	3	7
3 I- 4	1	2	3	—	1	1
4 I- 5	—	1	1	4	—	4
5	—	1	1	1	—	1
Total	2	4	6	9	4	13



diografía simple del abdomen a fin de certificar la hipertrofia hepática. Estos exámenes fueron realizados antes de la iniciación del tratamiento y luego periódicamente a los 8 y 15 días después.

## RESULTADOS

En forma general se observó en el grupo de pacientes que recibieron cloroquina, que luego de las primeras dosis, los signos y síntomas de comienzo se atenuaron o desaparecieron por completo; la ictericia, la náusea, el vómito se atenuaron considerablemente y

luego de 2 a 3 días de iniciado el tratamiento, desaparecieron en forma completa.

*Hepatomegalia.*—La remisión de este signo fue muy evidente dentro de las primeras 48 horas de iniciada la administración de la cloroquina. Solamente en dos casos no se observó disminución del tamaño del hígado, comportándose como el grupo control en el cual la desaparición de este signo demoró aproximadamente de 8 a 10 días.

*Índice icterico.*—En la Tabla III se resumen los valores obtenidos tanto en el grupo control como en el de tratamiento; estas determinaciones fueron

Tabla II

### RESULTADOS OBTENIDOS EN 13 NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATITIS VIRAL Y TRATADOS CON CLOROQUINA

Guayaquil — 1962 - 1964

Nº del caso	Días de tratamiento	Dosis diaria tab. 250 mg.	Dosis total tab. 250 mg.	Mejoría aparente	Complicaciones secundarias
1	16	1- <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	20	Sí	Herpes Zoster
2	16	1	16	Sí	
3	17	1- <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	20- <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	Sí	Bronquitis asmátiforme
4	16	1- <sup>1</sup> / <sub>3</sub>	21- <sup>1</sup> / <sub>3</sub>	Sí	
5	16	1- <sup>1</sup> / <sub>3</sub>	21- <sup>1</sup> / <sub>3</sub>	Sí	Adenoiditis
6	16	1- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	24	Sí	Anemia parasitaria
7	16	1- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	24	No (recaída?)	Anemia intensa
8	16	1- <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	20	Sí	Estado gripal
9	7	1- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	10- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Sí	
10	10	1	10	Sí	
11	16	1- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	24	Sí	
12	20	2- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	50	No	
13	16	1- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	24	Sí	

Tabla III

DETERMINACIONES DE INDICE ICTERICO EN PACIENTES NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATITIS A VIRUS — GRUPO CONTROL Y GRUPO TRATADO COMPLEMENTARIAMENTE CON CLOROQUINA  
Guayaquil — 1962 - 1964

Nº	GRUPO CONTROL		Nº	GRUPO CON CLOROQUINA	
	Antes	Después		Antes	Después
1	12.0 U.	6.3 U.	1	18.5 U.	5.9 U.
2	18.0 „	12.0 „	2	16.1 „	5.5 „
3	27.1 „	8.6 „	3	10.4 „	10.4 „
4	14.0 „	6.0 „	4	13.2 „	8.6 „
5	12.2 „	9.0 „	5	30.2 „	10.8 „
			6	16.8 „	10.8 „
			7	41.9 „	26.3 „
			8	23.6 „	15.0 „
			9	19.7 „	10.0 „
			10	8.0 „	8.0 „
			11	6.2 „	7.4 „
			12	10.6 „	4.5 „
Total	83.3 U.	41.9 U.		215.2 U.	123.2 U.
Promedio	16.6 „	8.3 „		17.8 „	10.2 „

realizadas antes de la administración de cloroquina y luego de 8 a 15 días de tratamiento. Aunque en algunos casos se realizó una tercera administración, para el análisis de los resultados solamente se ha considerado la segunda determinación de control. En el grupo control, el promedio de los 5 casos controlados antes de iniciado el tratamiento es de 16,6 U. y luego del tratamiento 8,3 U., o sea que hay una disminución equivalente al 50% de los valores del índice icterico.

En cambio en el grupo tratado con cloroquina, la disminución en promedio es de 17,8 U. a 10,2 U. equivalente a 41%.

Esta disminución menor en promedio a la del grupo control se debe a que en algunos casos: Nos. 3, 10 y 11 de la Tabla III no presentaron disminución o más bien aumentaron, como sucedió con el caso Nº 11. En estos pacientes se presentaron complicaciones secundarias y el cuadro evolucionó a una fase crónica. En cambio, los casos restantes



presentaron una disminución mayor del 50% no observada en los casos del grupo control.

*Bilirrubina.*—Los datos se encuentran resumidos en la Tabla IV. Como en el caso de índice icterico también se observa que el promedio de disminución es mayor en el grupo control: de 1,56 a 0,43, equivalente a 73%. En cambio, en el grupo de tratamiento la disminución fue de 2,4 a 1,03 equivalente a 58% en promedio.

*Pruebas hepáticas funcionales.*—Se efectuaron las siguientes pruebas hepáticas en cada uno de los pacientes: proteinograma, reacción de cadmio, de Hanger, del Timol y determinación cuantitativa de transaminasas.

En forma general se observó que tanto los pacientes del grupo control como aquellos que recibieron cloroquina, presentaron disminución con respecto a los valores altos obtenidos antes de la iniciación del tratamiento; pe-

Tabla IV

VALORES DE BILLIRRUBINA EN mg./100 c.c. EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HEPATITIS A VIRUS.—GRUPO CONTROL Y GRUPO TRATADO COMPLEMENTARIAMENTE CON CLOROQUINA

Guayaquil — 1962 - 1964

GRUPO CONTROL			GRUPO CON CLOROQUINA		
Nº	Antes	Después	Nº	Antes	Después
1	0.7	0.4	1	1.2	0.2
2	1.2	0.6	2	0.7	0.8
3	0.8	0.4	3	1.2	0.3
4	4.0	0.3	4	6.3	1.2
5	1.3	0.5	5	2.6	1.1
6	1.4	0.4	6	7.8	4.7
			7	2.1	1.2
			8	3.0	1.1
			9	0.6	0.3
			10	1.4	0.85
			11	0.3	0.3
			12	1.2	0.4
Total	9.4	2.6		28.4	12.45
Promedio	1.56	0.43		2.4	1.03

ro, no se apreciaron diferencias fundamentales entre los dos grupos de pacientes.

## DISCUSION

Las observaciones verificadas en los hospitales de niños y en pacientes de consulta privada, relacionadas con la marcha de la enfermedad y la acción de la cloroquina respecto al curso de la enfermedad, en comparación con los controles, no demuestran hasta este momento una diferencia apreciable entre los casos tratados y los no tratados; sin embargo, algunos casos, especialmente los que recibieron tratamiento precoz aparentemente tuvieron resultados más favorables.

En lo que se refiere a las determinaciones cuantitativas del índice icterico y de la bilirrubina, se podría considerar que la disminución observada tanto en los casos de control como en los tratados, no permite sentar una conclusión rotunda. Sin embargo, la impresión general es que el descenso, en los casos que recibieron cloroquina fue más rápido, con respecto a los controles.

En cuanto a las pruebas hepáticas funcionales, se observó que no hay diferencias fundamentales entre los dos grupos de pacientes, por lo que tampoco permiten elaborar conclusión alguna.

También debemos tomar en cuenta que la mayoría de los pediatras tienen el concepto de que la hepatitis a virus en los niños generalmente es benigna,

no adquiriendo los ribetes de seriedad que muchas veces se observa en los adultos. En todo caso, con la administración de cloroquina en estos casos, se abre una nueva orientación terapéutica que deberá ser investigada y evaluada en mejor forma en el futuro. Debe considerarse la posibilidad de que aumentando la dosis de cloroquina, se podrán obtener resultados más efectivos; pues, en los casos estudiados en el presente trabajo, la dosis ha sido limitada a 25 a 35 mg. por kilogramo de peso, habiéndose observado una perfecta tolerancia por parte de los pacientes, sin complicaciones o reacciones secundarias que obliguen a la suspensión del tratamiento. Además, según observaciones de la evolución en las hepatitis a virus en adultos, es evidente que el diagnóstico precoz y la inmediata terapéutica con cloroquina, permite una recuperación más rápida del paciente, con atenuación o desaparición de las principales manifestaciones clínicas que caracterizan a esta enfermedad.

## RESUMEN

En tres pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis viral, el fosfato de cloroquina permitió una evolución favorable, no observada anteriormente con los esquemas rutinarios de tratamiento. Con estos antecedentes, fueron seleccionados 19 casos de hepatitis viral en niños de 2 a 5 años, en la ciudad de Guayaquil; a 6 de estos pacientes se instituyó el tratamiento clásico a base



de protectores hepáticos, glucosa, posición citrosoduna y vitaminas; a los 13 restantes se administró, además de esta medicación, fosfato de cloroquina en la dosis de 25 mg./kg., por día, y repartida en 3 tomas. En estos casos pudo apreciarse una mejoría muy evidente luego de las primeras dosis; la ictericia, la hepatomegalia, la náusea y el vómito desaparecieron luego de 2 a 3 días. El estado general y anímico, mejoró considerablemente.

Las determinaciones cuantitativas de las pruebas funcionales hepáticas, especialmente del índice icterico y de la bilirrubina, efectuadas como medios de control en los pacientes de los dos grupos no acusan, en promedio, diferencias notorias; lo que no permite ratificar en forma terminante, la mejoría clínica observada con la cloroquina en estos casos. Sin embargo, en algunos de los pacientes, especialmente en aquellos que se instituyó el tratamiento en forma precoz, la disminución de estos valores fue equivalente a 80 y 90% con respecto a los valores obtenidos antes de la administración de la droga.

### SUMMARY

Three adult patients, diagnosed with viral hepatitis, were treated with chloroquine phosphate which caused a favourable evolution not previously observed with ordinary treatment schemes. With this premise, nineteen cases of viral hepatitis, in children from two to five years of age from the city of Guayaquil, were selected; in six of these cases the classical treatment, bas-

ed upon hepato-protecting substances, glucose, sodium citrate and vitamins, was followed; in the remaining thirteen cases, besides the above mentioned treatment, received chloroquine phosphate in dosis of 25 mg./kg. daily, divided in three takings. In these patients, an evident improvement could be noticed after the first dosis of the drug: icteris, hepatomegalia, nausea, and vomit, all of which disappeared after the second or third day. The general state and animosity of the patient, improved considerably.

Quantitative determinations of hepatic functional tests, especially of the icteric index and bilirubin, were determined as a way of controlling patients from both groups. These tests, on the average, did not reveal a notorious difference in patients from both groups, therefore it is imposible to ratify in definite terms the clinical improvement observed after chloroquine treatment. However, in some patients, particularly in those who were treated precociously, the icteric index and bilirubin values decreased in 80% to 90% with respect to those obtained initially, before the administration of the drug.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- BRICK, I. B.: Current therapy, Ed. W. B. Saunders Philadelphia, pp. 229-231, 1962.
- ILLINGWORTH, R. S.: Clinics pediatrics, 2: 112, 1963.
- MARTINHO DA ROCHA, J.: Hepatitis virales. Bol. Instituto Puericultura, pp. 167, 1962.
- PAREJA-CORONEL, A.: Treatment of viral hepatitis with chloroquine. A. J. Gastroenterol. pp. 288-298, 1963.