

**Nivel de resistencia a la quinina más doxiciclina en la malaria cloroquina resistente**

*Resistance level to quinine plus doxyciline in chloroquine-resistant malaria*

**Dr. Aquiles José Rodríguez López <sup>I</sup>; Dr. Arvelio Ballester Pérez <sup>I</sup>; Dra. Julieta Salellas Brínguez <sup>II</sup>; Lic. Elizabeth Nicolau Pestana <sup>III</sup>**

I Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

II Hospital Pediátrico Docente Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

III Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Camagüey, Cuba.

**RESUMEN**

**Fundamento:** la elevada incidencia de la resistencia a las drogas antimaláricas ha determinado que las estrategias de tratamiento se fundamenten actualmente en la asociación de por lo menos dos agentes diferentes.

**Objetivo:** determinar la respuesta a la combinación de quinina más doxiciclina en pacientes portadores de malaria cloroquina-resistente en la República de Gambia.

**Método:** se realizó un estudio cuasi experimental en ciento sesenta y cinco pacientes que presentaban formas no complicadas de malaria resistente a la cloroquina, ingresados en el Hospital Royal Victoria de Banjul, Gambia, en el período comprendido entre el 1ro de enero del 2006 al 30 de junio del 2007.

**Resultados:** la mayoría de los pacientes incluidos tenían menos de cuarenta y cinco años (75, 15 %). El nivel de resistencia in vivo a la terapéutica analizada fue de 4, 85 %. La mayoría de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, los más frecuentes fueron: vértigos, tinnitus e hipoacusia.

**Conclusiones:** el nivel de resistencia a la combinación estudiada resultó notablemente bajo, aunque con un elevado índice de efectos adversos.

**DeCs:** malaria/ terapia; cloroquina/ uso terapéutico; quinina/ uso terapéutico, doxiciclina/ uso terapéutico; resistencia a múltiples medicamentos

## **ABSTRACT**

**Background:** the high incidence of the resistance to antimalarial drugs has determined that treatment strategies currently are based in the association of at least two different agents.

**Objective:** to determine the response to the combination of quinine plus doxycycline in patients carriers of chloroquine-resistant malaria in Republic of Gambia.

**Method:** a quasi experimental study in one-hundred sixty five patients that presented non complicated forms of chloroquine-resistant malaria was performed, admitted in the Hospital Royal Victoria of Banjul, Gambia, from January 1st 2006 to June 30 2007.

**Results:** most of the included patients had less than forty five years (75, 15 %). The resistance level in vivo to the analyzed therapy was about 4, 85 %. Most of the patients presented at least one adverse effect, the most frequent were: vertigo, tinnitus and hypoacusis.

**Conclusions:** the resistance level to the studied combination was notably low, although with a high index of adverse effects.

**DeCs:** malaria/ therapy; chloroquine/ therapy use; quinine/ therapy use; doxycycline/ therapy use; drug resistant, multiple

## **INTRODUCCIÓN**

Desde la detección de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina en Tailandia en 1959, la resistencia a la mayoría de las drogas antipalúdicas, excepto al artemisinín y sus derivados, se ha vuelto uno de los más importantes problemas en el control de la malaria en los años recientes.<sup>1</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito tres grados de resistencia in vivo a las drogas antimaláricas del grupo:<sup>1</sup>

-Grado I (bajo grado): recurrencia o infección entre 7 y 28 días del tratamiento completo siguiendo a una inicial solución de los síntomas y aclaramiento de la parasitemia.

-Grado II (grado intermedio): reducción de la parasitemia asexual en más de un 75 % dentro de las 48h del tratamiento, pero con fallo del aclaramiento a los siete días.

-Grado III (alto grado): el nivel de la parasitemia asexual no cae en más del 75 % dentro de las 48h del tratamiento.

Dada la elevada incidencia actual de la resistencia a las drogas antimaláricas, las principales estrategias de tratamiento en la malaria se fundamentan en la asociación de por lo menos dos antimaláricos diferentes, con el fin de combinar una droga que disminuye rápidamente la biomasa parasitaria con una droga que erradica cualquier forma residual del parásito.<sup>2</sup> Actualmente se prefieren aquellas combinaciones que incluyen algún derivado del artemisinín, como el artesunate o el arthemeter. Sin embargo, en los países del Tercer Mundo, como sucede en la República de Gambia, por no existir el financiamiento requerido para implementar estas terapias, es necesario aplicar regímenes mucho más baratos. Dentro de ellas la combinación de quinina y tetraciclina (o doxiciclina) es una de las más usadas. No obstante, como ha sucedido con el resto de las drogas antimaláricas, ya existen regiones geográficas que reportan elevados niveles de resistencia a esta última combinación.<sup>2</sup>

Estas razones indujeron al presente estudio con el objetivo de determinar la respuesta al tratamiento combinado de quinina más doxiciclina en pacientes portadores de formas no complicadas de malaria cloroquina –resistente, ingresados en el hospital Royal Victoria de Banjul, Gambia, así como identificar los efectos indeseables presentados en los enfermos estudiados.

## **MÉTODO**

Se llevó a cabo un estudio cuasi experimental, con vistas a evaluar la terapia combinada de quinina más doxiciclina, en 165 pacientes con formas no complicadas de malaria cloroquina-resistente que fueron ingresados en las salas de Medicina del hospital Royal Victoria de Banjul, capital de la República de Gambia, en el período comprendido del primero de enero del 2006 al 30 de junio del 2007.

Entre los criterios de inclusión para estos pacientes se consideraron: presentar cuadro clínico compatible con formas no complicadas de malaria; contar con la confirmación diagnóstica mediante el resultado positivo en la realización del examen de la gota gruesa y haber recibido, previamente a su atención en el hospital, tratamiento completo con la dosis de cloroquina establecida en el

Programa de Control de la Malaria para la República de Gambia, con una dosis total de 2 500mg.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: no haber cumplimentado el tratamiento completo con quinina y doxiciclina según lo establecido en el protocolo de esta investigación; abandonar la investigación al no asistir a las determinaciones programadas del nivel de parasitemia mediante examen de gota gruesa y/o las consultas de seguimiento establecidas al respecto y desarrollar, en algún momento de su evolución clínica, alguna condición considerada en el grupo de las formas complicadas de la enfermedad.

La totalidad de los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento combinado con:

1. Quinina: a la dosis de 650mg (o sea 500mg del producto base) cada 8h, por vía oral y durante siete días. En aquellos pacientes que no toleraban la vía oral, fundamentalmente por la presencia de vómitos, se administró el medicamento por vía intravenosa a la dosis de 600mg en infusión cada 8h y, una vez que el paciente pudiera admitir la vía oral, se continuaba con la administración oral del fármaco a la dosis ya señalada anteriormente hasta completar los siete días de tratamiento.

2. Doxiciclina: por vía oral a la dosis de 100mg cada 12h por siete días. En pacientes con vómitos iniciales se difería el tratamiento hasta que el paciente tolerara la vía oral.

Después de iniciado el tratamiento los enfermos se evaluaron clínicamente a diario, mientras permanecieron ingresados y, posteriormente al alta, se evaluaron en consulta de seguimiento a los 14, 21 y 28 días del comienzo del mismo. Además se le realizaron a la totalidad de ellos exámenes seriados de gota gruesa para determinar el nivel de parasitemia antes del tratamiento y después de iniciado el mismo a las 48h, a los 7, 14, 21 y 28 días.

Los datos fueron recolectados directamente de las historias clínicas de los pacientes, que constituyó la fuente primaria y vaciados en un formulario diseñado que sirvió de instrumento para la recolección de los datos.

Las variables, en correspondencia con los objetivos trazados, fueron seleccionadas de acuerdo a la bibliografía consultada y fueron las siguientes: edad, sexo, grados de resistencia, efectividad del tratamiento, tiempo de desaparición de la fiebre y efectos indeseables.

Posteriormente los datos fueron tabulados manualmente y procesados en una computadora Pentium IV utilizando el programa estadístico SPSS-10, que permitió determinar las medidas de estadística descriptiva: frecuencias absolutas y relativas.

## RESULTADOS

La distribución por sexos fue bastante uniforme, aunque con un ligero predominio del sexo masculino (52, 12 %) con una proporción hombre/mujer de 1.09/1. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio presentaban edades inferiores a los 45 años (124 pacientes; 75, 15 %), el intervalo entre 15 y 29 años constituyó el grupo prevalente con 76 enfermos (46, 06 %). Tabla 1

**Tabla 1.** Caracterización de la muestra según sexo y edad

Grupos de edad (años)	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
15-29	39	37	76
30-44	24	24	48
45-59	13	11	24
60-74	7	5	12
75 ó más	3	2	5
Total	86	79	165

Fuentes: Historias clínicas

En la presente investigación el índice de sensibilidad mostrado por los pacientes a la combinación estudiada resultó ser notablemente elevada (157 pacientes-95.15 %), lo que denota que el nivel de resistencia en esta región geográfica es lo suficientemente baja (8 pacientes-4, 85 %).

La mayor proporción de pacientes con malaria quinina-resistente presentó el Grado I de resistencia con cinco pacientes (3, 03 %), es decir, en estos enfermos, después de un aclaramiento inicial de la parasitemia y resolución de los síntomas, ocurrió una recrudescencia del proceso infeccioso entre los días 7 y 28 después del tratamiento. Hubo dos pacientes (1, 21 %) que presentaron el Grado de Resistencia II, mientras que sólo uno (0, 61 %) el Grado III de resistencia.

La media del tiempo de desaparición de la fiebre fue de 32.34h (S ± 13.24).

En 122 pacientes (73, 94 %) se encontró al menos un efecto indeseable.

Entre los efectos adversos más frecuentemente encontrados se destacan aquellos que se enmarcan en el término de cinchonismo y que incluyen vértigos, tinnitus e hipoacusia.

Se ha reportado que la malaria afecta a las personas de todas las razas, en similares proporciones en ambos sexos.<sup>3</sup> Este hecho coincide con el reporte de Ochoa,<sup>4</sup> en Colombia, quien señala una incidencia escasamente superior entre los hombres (2.85 pacientes/1 000 hombres) que entre las mujeres (2.23 pacientes/1

000 mujeres). La distribución por sexos encontrada en la muestra del presente estudio mostró una diferencia no significativa a favor del sexo masculino.

Se señala que la incidencia resultó mucho más elevada entre los individuos jóvenes que en aquellos de mayor edad, en correspondencia con la adquisición de la inmunidad con el decursar de la vida.<sup>3</sup> Varios autores como Adams,<sup>5</sup> Ochoa,<sup>4</sup> Padrón<sup>6</sup> y Conde,<sup>7</sup> concuerdan con la distribución por edades de la muestra de la presente investigación. Ellos señalan al intervalo de 15 a 29 años como el prevalente entre los pacientes adultos afectados de malaria.

En el presente reporte el nivel de resistencia total a la combinación de quinina con doxiciclina, que fue de 4, 85 %, el cuál puede considerarse relativamente bajo, hecho que habla a favor de que afortunadamente la sensibilidad a dicha combinación aún conserva niveles muy favorables en la República de Gambia. Estos resultados se asemejan a los hallazgos de otros estudios con esta combinación, como los realizados por Ejaz<sup>8</sup> en Pakistán en el 2007 y Millar<sup>9</sup> en Tailandia en el 2006, los cuales obtuvieron un 100 % de eficacia en series de 100 y 60 individuos respectivamente. Sin embargo, existen otros reportes recientes que señalan un índice de resistencia mucho más elevado a esta combinación, como el de Salcedo<sup>10</sup> en la región del Amazonas en Brasil que señala un 18, 2 % de resistencia, también se han detectado niveles de resistencia hasta de 48 % en el sudeste de Indonesia en una investigación realizada por Ratcliff<sup>11</sup> en el 2007.

Coincidiendo con otros estudios,<sup>12</sup> en esta investigación se corroboró que en la mayoría de los pacientes que presentaron resistencia, el fallo terapéutico ocurrió tardíamente, entre los 7 y 28 días posteriores al inicio del tratamiento y después de un inicial aclaramiento de la parasitemia y resolución de los síntomas (Grado I de resistencia). De esto se deriva la importancia del seguimiento no sólo clínico, sino también de laboratorio para determinar los niveles de parasitemia durante, al menos, los 28 días posteriores al tratamiento en aquellos casos con una aparente buena respuesta inicial a la terapéutica.

También se puede afirmar que la respuesta clínica al tratamiento empleado en el presente estudio fue bastante rápida, pues el tiempo medio de desaparición de la fiebre (32.34h) resultó inferior a los reportados por Salcedo<sup>10</sup> y Ejaz<sup>8</sup> que señalan 34.7h y 2.96 días como medias de la resolución de la fiebre en sus series respectivas, con igual tipo de combinación terapéutica.

Resulta significativo el hecho de que en la presente investigación una elevada proporción de sujetos presentó al menos un efecto colateral ante el empleo de la terapéutica combinada de quinina y doxiciclina (73, 94 %). En relación a este hallazgo, Millar<sup>9</sup> reporta que las reacciones adversas se observan en la mayoría de los pacientes tratados con cualquier combinación de tratamiento antimalárico que

incluya a la quinina, pues se ha visto la relación de esta droga con la aparición frecuente de efectos colaterales. Habitualmente se señala que afortunadamente estos efectos tienden a desaparecer rápidamente al discontinuar la droga.<sup>13</sup>

En relación a los efectos indeseables observados en este estudio, los más frecuentes resultaron ser aquellos incluidos en el síndrome denominado cinchonismo: vértigos, tinnitus e hipoacusia. Hombhanje<sup>14</sup> también reporta a estos tres síntomas como los más relevantes en un estudio en Nueva Guinea, aunque en un orden diferente: sordera, tinnitus y vértigos.

No obstante los avances tecnológicos que se desarrollan en el mundo actual y la introducción relativamente reciente de la terapia combinada con el artemisinín, la situación económica actual de la mayoría de los países endémicos de malaria impide la incorporación de estos nuevos tratamientos en los programas de control de la enfermedad en estas naciones. Es por ello que sus políticas de salud deben estar dirigidas a un uso más racional de las drogas disponibles, con la monitorización periódica de los niveles de resistencia a las mismas, lo que puede contribuir a dictaminar las pautas terapéuticas a seguir en cada región.<sup>15</sup>

De acuerdo con las pautas para estos países pobres del Tercer Mundo, la presente investigación muestra que el nivel de resistencia in vivo de la malaria cloroquina-resistente a la combinación quinina más doxiciclina afortunadamente es baja en estos momentos en la República de Gambia. Esto permite seguir utilizando este tipo de terapia en la nación como tratamiento de primera línea para aquellos pacientes portadores de malaria cloroquina-resistente. Además, se pueden realizar estudios periódicos sobre el nivel de resistencia, pues pueden ocurrir cambios en cualquier momento en la sensibilidad a dicha combinación que obligarían a modificar las estrategias en la conducta terapéutica en estos pacientes.

## **CONCLUSIONES**

La mayoría de los pacientes presentaban edades inferiores a los 45 años, con prevalencia del intervalo de 15 a 29 años. Se halló un predominio no significativo del sexo masculino en la muestra estudiada. El nivel de resistencia in vivo hallado para la combinación de quinina y doxiciclina fue relativamente bajo (4, 85 %), con un franco predominio del Grado I de resistencia. El tiempo medio de desaparición de la fiebre resultó inferior al de otros estudios previos con igual combinación terapéutica. Casi tres cuartas partes de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, constituyendo las manifestaciones de cinchonismo (vértigos, tinnitus e hipoacusia) las reacciones adversas más comúnmente encontradas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drug Resistance. [en línea] 2004, septiembre [citado: 23 de mayo del 2006] Disponible en: <http://www.micro.msb.le.ac.uk/224/Bradley/Resistance.html>].
2. Leal O, Leal EAS, Borges-Júnior FRP, Paez MLT, Teodósio S, Tavares-Neto J, et al. Resposta clínico-parasitológica ao tratamento com quinino associado a doxiciclina em casos de malária *falciparum* não complicada. Rev Soc Bras Med Trop 2003; 36:751-4.
3. Excerpt from Malaria. [en línea] 2006, febrero [citado: 23 de abril del 2008]. Disponible en: URL: <http://www.emedicine.com/ped/byname/Malaria.htm>
4. Ochoa J, Osorio L. Epidemiología de malaria urbana en Quibdó, Chocó. Biomédic 2006; 26: 278-85.
5. Adams I, Darko D, Accorsi S. Malaria a burden explored. [en línea] 2004, julio [citado: 22 de abril del 2006]. Disponible en: URL: <http://www.ghanahealthservice.org/includes/upload/publications/Malaria%20A%20Burden%20Explored.pdf>
6. Padrón SA, Talledo RL. Mortalidad por malaria cerebral en poblaciones civiles y militares en la República Popular de Angola. Rev Cub Med Militar 2001; 30 (1): 13-19.
7. Conde C, Ferrer I, Ferrer I, Sainz M. Comportamiento clínico-epidemiológico de la malaria cerebral en la unidad de cuidados intensivos. Archivo Médico Camagüey 2007; 11 (6):1.
8. Ejaz A, Haqnawaz K, Hussain Z, Butt R, Awan ZI, Bux H. Treatment of uncomplicated plasmodium falciparum malaria with quinine-doxycycline combination therapy. J Pak Med Assoc 2007; 57(10):502-5.
9. Miller RS, Wongsrichanalai C, Buathong N, McDaniel P, Walsh DS, Knirsch C, Ohrt C. Effective treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria with azithromycin-quinine combinations: a randomized, dose-ranging study. Am J Trop Med Hyg 2006; 74(3):401-6.
10. Salcedo J M, Camargo L M, Braga M, Maria P S, Macêdo VO. The evaluation of the efficacy of artesunate combined with tetracycline in the therapy of falciparum malaria. Rev Soc Bras Med Trop 1997; 30(3):215-222.
11. Ratcliff A, Siswanto H, Kenangalem E, Wuwung M, Brockman A, Edstein MD, et al. Therapeutic response of multidrug-resistant Plasmodium falciparum and P. vivax to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in southern Papua, Indonesia. Trans Soc Trop Med Hyg 2007; 101(4):351-9.



12. Achidi EA, Ajua A, Kimbi HK, Sinju CM. In vivo efficacy study of quinine sulphate in the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria in patients from Southwestern Cameroon. *East Afr Med J* 2005; 82(4):181-5.
13. Flanagan KL, Buckley-Sharp M, Doherty T, Whitty CJ. Quinine levels revisited: the value of routine drug level monitoring for those on parenteral therapy. *Acta Trop* 2006; 97(2):233-7.
14. Hombhanje FW. Halofantrine versus quinine-Fansidar combination in the treatment of post-chloroquine *falciparum* parasitaemia. *PNG Med J* 1998; 41(3-4):112-5.
15. Ajayi IO, Browne EN, Garshong B, Bateganya F, Yusuf B, Agyei-Baffour P, et al. Feasibility and acceptability of artemisinin-based combination therapy for the home management of malaria in four African sites. *Malar J* 2008; 7:6-10.

Recibido: 9 de febrero de 2009

Aprobado: 28 de mayo de 2009

*Dr. Aquiles José Rodríguez López.* Especialista de II Grado en Medicina Interna. Master en Enfermedades Infecciosas Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. [arolo@iscmc.cmw.sld.cu](mailto:arolo@iscmc.cmw.sld.cu)