

Malaria cerebral. Uso de la quinina en infusión endovenosa continua en la Unidad de Cuidados Intensivos

Cerebral malaria. Use of the quinine in continuous endovenous infusion in the intensive care unit

Dr. Carlos Conde Forcada ^I; Dr. Ismael J. Ferrer Tan ^{II}; Dr. Ismael M. Ferrer Herrera ^{III}; Dr. Víctor Guevara Couto ^{IIII}

^I Hospital Amalia Simoni. Camagüey. Cuba.

^{II} Hospital Manuel A. Domenech. Camagüey. Cuba.

^{III} Policlínico Ignacio Agramonte. Camagüey. Cuba.

^{IIII} Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña. Camagüey. Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la temible malaria o paludismo cerebral es la responsable de alrededor de un millón de muertes anuales.

Objetivo: demostrar la eficacia del tratamiento con quinina en infusión endovenosa continua.

Método: se realizó un ensayo clínico fase II tardía en 78 pacientes con paludismo cerebral admitidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Docente Royal Victoria de Banjul, La Gambia, comparada con el tratamiento de infusión intermitente realizada en igual periodo en el 2006.

Resultados: se apreció una reducción de la letalidad en los pacientes con paludismo cerebral, con el empleo de la infusión continua de quinina estadísticamente significativa, de un 48,1 % en el 2006 a un 37,17 % en el 2007 (p <0.001).

Conclusiones: se encontró una reducción estadísticamente significativa de la letalidad, de la frecuencia de las complicaciones propias y asociadas a esta entidad

y la mortalidad por estas, así como una recuperación más precoz, aunque con elevada frecuencia de reacciones adversas en más de la mitad de los enfermos.

DeCS: Infusiones intravenosas/efectos adversos; quinina/uso terapéutico; malaria cerebral; ensayo clínico fase II (tipo de publicación); resultado del tratamiento

ABSTRACT

Background: the dreadful malaria or cerebral malaria is the responsible for around a million annual deaths.

Objective: to demonstrate the effectiveness of the treatment with quinine in continuous endovenous infusion.

Method: a late II phase clinical trial was carried out in 78 patients with cerebral malaria admitted in the intensive care unit at the Royal Victory of Banjul Educational Hospital, The Gambia, compared with the treatment of intermittent infusion performed in equal period in the 2006.

Results: a reduction of the deadliness in patients with cerebral malaria was appreciated, with the use of the continuous infusion of quinine statistically significant, of a 48, 1 % in the 2006 to a 37, 17 % in the 2007 ($p < 0.001$).

Conclusions: a statistically significant reduction of the deadliness was found, of the frequency of the associated and own complications to this entity and the mortality because of these, as well as a more premature recovery, although with high frequency of adverse reactions in more than the half of the sickpeople.

DeCS: Infusions,intravenous/adverse effects; quinine/therapeutic use; malaria cerebral; clinical trial fase II (publication type); treatment outcome

INTRODUCCIÓN

En el África Subsahariana el *plasmodium falciparum* es el agente etiológico más común del paludismo o malaria, responsable de alrededor de un millón de muertes anuales por cursar entre un 25 y 40 % como formas severas o graves, cuya mortalidad oscila entre el 20 y el 30 % de los pacientes, en particular en niños, adolescentes y adultos jóvenes debido a su baja experiencia inmunológica con esta entidad infecciosa.¹⁻⁴

La elevada resistencia a la cloroquina, fármaco de bajo costo y fácil acceso de más del 50 % de los pacientes infectados por el *plasmodium falciparum* y el uso en dosis insuficientes o incompletas de la quinina, debido en parte a sus indeseables reacciones secundarias y adversas y por otro lado, aunque se dispone en la actualidad de fármacos muy efectivos y de baja toxicidad, como son los derivados de la artemisina (artesunate y artemether); el elevado costo de estos productos aún patentados, hacen su empleo prohibitivo en los servicios de salud de estas regiones.

Al revisar los procedimientos establecidos en la guía terapéutica vigente en la República de La Gambia, se encontró como proceder farmacológico para todas las formas severas de malaria, la dosificación de quinina a 10 mg/Kg de peso corporal en infusión endovenosa intermitente de 4 h cada 8 ó 12 h y se protocolizó el empleo de la quinina en infusión endovenosa continua.⁵

La alta tasa de mortalidad por esta enfermedad encontrada en el Hospital Docente Royal Victoria de Banjul, La Gambia en el año 2005 (48, 1 %), muy por encima del 20 al 30% reportado en la bibliografía revisada, constituyó la principal motivación para la realización de esta investigación, por tal razón se decidió con la anuencia de las autoridades hospitalarias (Medical Advisor Committee), el empleo de este método terapéutico en todos los pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos de esta institución, con el diagnóstico de malaria cerebral en el período de enero a junio de 2007 y se compararon los resultados con la casuística de igual período en el 2006 bajo el régimen terapéutico de infusión intermitente.

MÉTODO

Se realizó un ensayo clínico fase II tardía en los 78 pacientes admitidos con el diagnóstico de malaria cerebral en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Docente Royal Victoria de Banjul, La Gambia desde el 1ro de enero al 30 de junio de 2007, con el objetivo de demostrar la eficacia del régimen terapéutico de infusión continua de quinina a razón de 0.02 mg/Kg de peso corporal/min, hasta la recuperación del deterioro inicial de la conciencia y la tolerancia a la administración oral de esta y comparar los resultados obtenidos con la casuística de igual período del 2006 tratados con el régimen de infusión intermitente. Los datos fueron tomados de los expedientes clínicos de los pacientes, según los acápites de la encuesta creada al efecto de acuerdo a la bibliografía consultada, que incluyó las siguientes variables:⁶

Datos generales

Egreso vivo o fallecido

Complicaciones

Días de tratamiento hasta la recuperación del sensorio

Reacciones adversas a la quinina.

Los datos obtenidos fueron procesados mediante el programa estadístico Microstat, se utilizó para crear el fichero y hallar las estadísticas descriptivas en números y por cientos.

RESULTADOS

Al comparar los resultados de la letalidad en las dos series de casos de malaria cerebral, bajo regímenes terapéuticos con quinina en infusión endovenosa intermitente y continua se apreció una reducción de la letalidad en los pacientes con paludismo cerebral, con el empleo de la infusión continua de quinina estadísticamente significativa, de un 48,1 % en el 2006 a un 37,17 % en el 2007 ($p < 0.001$) Tabla 1.

Tabla 1. Letalidad por paludismo cerebral según régimen terapéutico

Régimen terapéutico	No. de pacientes	Fallecidos	Letalidad (%)
Intermitente	79	38	48,10
Continuo	78	29	37,17

Fuente: Encuestas

$p < 0.001$

En cuanto a la frecuencia de pacientes complicados y la letalidad que en estos se apreció bajo modalidades terapéuticas con quinina diferentes, el número de éstos complicados y su letalidad predominó en el grupo bajo régimen de infusión intermitente (55 casos complicados de 79 para el 69,6 % con 33 fallecidos para el 60 % de letalidad en los pacientes complicados), al compararlo con el grupo bajo régimen de infusión continua (48 complicados de 78 para el 61,5 % y 24 fallecidos para una letalidad del 50 %), hallazgo estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

En cuanto al índice de complicaciones por enfermos y fallecidos, al comparar los hallazgos entre ambos grupos bajo modalidades terapéuticas diferentes, fue superior en el grupo bajo régimen intermitente (135 complicaciones para 1.7 de índice de complicaciones por enfermo y 2.7 por fallecido) al del régimen continuo (89 complicaciones para un índice de 1.1 complicaciones por enfermo y 1.7 por fallecido), con una significación estadística menor de 0.001 lo que avala este tipo de proceder.

Se observaron complicaciones en los pacientes con malaria cerebral bajo los regímenes de infusión intermitente y continua de quinina, su letalidad y se compararon los resultados. Tanto en la frecuencia de complicaciones propias del paludismo cerebral como en aquellas asociadas, así como en la letalidad que comportaron en el período del 2006 con el régimen de infusión intermitente, se encontró una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.001$), en los pacientes en que se empleó el método de infusión continua durante el 2007 a excepción del síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA). Tabla 2. Tabla 2.Cont.

Tabla 2. Tipo de complicaciones y fallecidos según régimen terapéutico

Complicaciones	Terapéutica intermitente				Terapéutica continua			
	No.	% (*)	fallecidos	% (**)	No.	% (*)	fallecidos	% (**)
Propias del paludismo								
Anemia severa	23	29,1	11	47	14	18	5	35,6
Hipoglucemia	21	26,6	10	48	14	18	4	28,6
Shock	20	25,3	16	80	5	6,4	3	60
Status epiléptico	11	11,4	9	81	8	10	5	62,5

Tabla 2.Cont.

Ictero	5	6,3	4	80	3	3,8	2	66,6
Insuficiencia renal aguda	5	6,3	4	80	4	5,1	3	75
SDRA(***)	3	3,8	3	100	5	6,4	5	100
Asociadas al paludismo								
Meningoencefalitis bacteriana	23	29,1	10	43	14	18	5	35,7
Bronconeumonía	20	25,3	10	50	11	14	5	45,4
Comas hiperglucémicos del diabético	5	6,3	3	60	11	14	5	45,4

Fuente: Encuestas

(*) $p < 0.001$ (**) $p < 0.001$ (***) $p >$

En relación al comportamiento de la recuperación del sensorio, según días bajo tratamiento con el régimen de infusión continua de quinina, en egresados vivos tanto complicados o no, de 49 que presentaron deterioro inicial de la conciencia y que representaron el 62,9 % de los pacientes, 23 para el 46,9 %, la recuperaron precozmente, es decir en tres días o menos, a expensas de los pacientes no complicados (18 de 25 para el 72 % contra cinco de 24 en los complicados para el 20,8 %). El resto recuperó el sensorio entre los cuatro y seis días.

En cuanto a las reacciones adversas potencialmente letales más frecuentemente observadas el 52,5 % de los enfermos en tratamiento con infusión continua de quinina presentó reacciones adversas, de ellas la hipoglucemia, los vómitos incoercibles y la hipotensión arterial fueron las más comunes.

DISCUSIÓN

La reducción de la letalidad a un 37,17 % que se logró con la quinina en infusión continua, aún está por encima del 20 al 30% de otros reportes.^{4,5}

Diferentes revisiones coinciden en la superioridad terapéutica del régimen de infusión continua en todos los casos de paludismo severo y en particular en la

forma cerebral, hasta la recuperación del sensorio que permita el empleo de la vía oral.⁷

No obstante en otros informes sólo se hace referencia al empleo de este fármaco por el método de infusión intermitente y no establecen particularidades respecto a esta forma en extremo grave del paludismo. Sin embargo Guerin et al⁸ son concluyentes en su agenda para la investigación y desarrollo de Programas de control de la malaria en el África Subsahariana, con el empleo de la modalidad continua en este tipo de forma grave.^{5,8}

La revisión de Mehta et al⁹ respecto a la terapéutica de la malaria cerebral en los cuidados intensivos deja bien claro la efectividad de la quinina endovenosa en infusión continua, en particular cuando se asocia a doxiciclina o vancomicina y como alternativa terapéutica el artesunate endovenoso asociado a la mefloquina oral. Bartukovjak et al¹⁰ en su serie de niños y adolescentes logran una reducción de la letalidad a un 10,9 %, con el empleo indistinto de quinina y derivados de la artemisina.

La frecuencia y letalidad de las complicaciones del paludismo cerebral coinciden los hallazgos en nuestra serie con lo reportado por otros autores, como Padrón Sánchez et al² en Angola y Arencibia Pita et al⁴ en su estudio en una UCI en ese propio país.

Mehta et al⁹ obtienen resultados muy similares en relación a los indicadores de complicaciones por paciente y fallecido.

En cuanto a la frecuencia de complicaciones y su letalidad informes recientes en la población del norte de Ghana, Egipto y países del este del África, reportan una similar incidencia de las mismas. Las complicaciones respiratorias y hepáticas cursan con una elevada mortalidad, independientemente del proceder terapéutico empleado.^{4,11,12}

En el caso de la insuficiencia renal aguda, en esta serie se encontró una frecuencia muy similar a la reportada por Abdull Manan et al¹³ pero con una mortalidad muy superior, pues aunque con el método de infusión continua se redujo de modo significativo la incidencia y letalidad, del orden del 5,1 % y una letalidad del 75 % frente a 6,3 % y 80 % respectivamente en los pacientes con infusión intermitente, esto contrasta con el 23 % reportado por este autor, que contó con medios de depuración extrarrenal no disponibles en nuestra institución al momento de realizar este trabajo. En igual sentido se pronuncia Mishra et al¹⁴ que insiste en la combinación de quinina endovenosa y régimen dialítico precoz en la malaria cerebral asociada a insuficiencia renal aguda con una letalidad en su serie de 38 %.

En el 2007 se observó un mayor número de casos de comas hiperglucémicos del diabético, pero evidentemente exhibieron una mortalidad inferior que la apreciada en los pacientes bajo el régimen de infusión intermitente.

La reversión precoz del deterioro inicial de la conciencia, desde la confusión o agitación hasta el coma, en los pacientes con paludismo cerebral, en particular aquellos que no exhibieron otra complicación, confirmó la eficacia del régimen de infusión continua en estos enfermos, aunque no pudo ser comparada con la serie del 2006, al no recogerse esta información en el expediente clínico.

La bibliografía revisada coincide en que la magnitud del deterioro inicial de la conciencia constituye un índice de mal pronóstico en el paludismo cerebral, así como el valor de la recuperación del mismo como índice de evolución satisfactoria y/o efectividad de la terapéutica impuesta. ^{9, 15}

En la serie estudiada por Pérez Rojas ¹⁶ en la República Popular de Angola reporta una recuperación precoz en el 40 % de los mismos, en nuestro estudio fue del 46,9 %, lo que ratificó el valor pronóstico y de efectividad terapéutica de este indicador. En el estudio realizado por Ngoungou et al ¹⁷ en la República de Mali, encuentran una recuperación precoz similar a la nuestra, significan que la recuperación tardía cursa con secuelas a corto y mediano plazo tales como epilepsia, retardo mental y trastornos motores, del tono y coordinación muscular en un 27 % de su serie y concluyen con la necesidad impostergable de una terapéutica enérgica y precoz. ^{9, 15}

En los pacientes bajo el régimen de infusión endovenosa continua de quinina se observó una alta frecuencia de reacciones adversas potencialmente letales, de ahí que su empleo sea sólo posible en unidades de cuidados intensivos bajo monitoreo estricto y con recursos disponibles para el actuar inmediato.

Un grupo importante de autores insisten en recientes reportes en la mayor efectividad con menor toxicidad del empleo del artesunate por vía endovenosa en el tratamiento de la malaria cerebral y otras formas severas de la misma, sin embargo los resultados del grupo de estudio de metanálisis entre artesunate y quinina demostró que no existió diferencia significativa en la efectividad terapéutica entre ambas, lo que soporta la utilidad de esta última en estos países de economías débiles, cuyo costo es de 7.8 veces menor que los derivados de la artemisina. ^{1, 6, 18}

En relación a esto, lo reportado por otros autores coincide con nuestros hallazgos en cuanto al tipo de reacciones adversas detectadas, no así en cuanto a la frecuencia, mayor en nuestra serie (52, 5 %), lo que se atribuye a la carencia de bombas perfusoras que mantienen una infusión estable, pues lo reportes indican que con esta dosis que garantiza una concentración sérica entre 3.5 y 8

microgramos por ml, la toxicidad es ínfima y con efectiva respuesta terapéutica. ^{15,}
18, 19

CONCLUSIONES

Los enfermos de paludismo cerebral tratados con el método terapéutico de infusión endovenosa continua de quinina, mostraron una letalidad inferior estadísticamente significativa a los tratados con el régimen intermitente.

Se obtuvo una reducción del número de pacientes complicados así como del índice de complicaciones por caso y fallecido y de la letalidad de estos, estadísticamente significativa en la serie tratada con el proceder de infusión endovenosa continua en comparación con aquellos bajo el régimen intermitente.

La anemia severa, la hipoglucemia, el shock y el status epiléptico fueron las complicaciones más frecuentes. En general mostraron una menor letalidad estadísticamente significativa en los pacientes tratados con infusión continua de quinina.

Se logró una respuesta más precoz al tratamiento (menor de tres días) con el método terapéutico de infusión continua en el grupo de pacientes con malaria cerebral no complicados.

Se observó una elevada frecuencia de reacciones adversas con el empleo de la infusión continua de quinina en más de la mitad de la serie, la hipoglucemia, los vómitos incoercibles y la hipotensión arterial fueron los de mayor relevancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 (51supl 1) : 23-69.
2. Padrón Sánchez A, Talledo Ramos L. Mortalidad por Malaria Cerebral en poblaciones civiles y militares en la República Popular de Angola. *Rev Cubana Med Militar* 2001; 30: 13-9.
3. Makani J, Matuja W, Liyumbo E, Snow R W, Marsh K, Warrell D A . Admission Diagnosis of Cerebral Malaria in adult in an endemic area of Tanzania: Implication and clinical description. *QJM* 2003; 96 (5): 355-62.
4. Arencibia Pita L, Rosendo Jiménez M, Serrano Murillo A, Menéndez Capote R, Ricardo Fonseca M E .Paludismo grave en adulto mayores de 18 años. *Rev Cubana Med Trop* 2006; 58 (3): 21-8.

5. Kassama Y. The Gambia Standard Drugs Treatment Guideline. 2da ed. Banjul: Ed. State House Printer; 2001. p. 4 -16.
6. Artemether Quinine Meta-analysis Study Group. A Meta-analysis using individual patient data of a trial comparing Artemether with Quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95 (637): 23-187.
7. Guerin P J. Malaria: Current Status of Control, Diagnosis, Treatment and proposed agenda for research and development. *Lancet Infect Dis* 2002; (2): 564-87.
8. Longmore M, Wilkinson I B, Rajagopalan S. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 6ta ed. New York: Ed. Oxford University Press; 2004 p: 810-11.
9. Mehta SR, Das S. Management of malaria: recent trends: *J Commun Dis* 2006; 38(2): 130-8.
10. Bartkovjak M, Ianetti R, Kutna K, Ondrusova A, Kniezova Z, Kalavsky M, et al. Cerebral malaria in children in South Sudan: 8 years experience in 261 cases. *Neuro Endocrinol* 2007; 28 (Suppl 2):45-6
11. Oduro AR, Koram KA, Rogers W, Atuguba F, Ansah P, Anyorigiya T, et al. Severe falciparum malaria in young children of the Kassena-Nankana district of northern Ghana. *Malar J* 2007; 6 (1): 96-102.
12. Benca J, Ondrusova A, Adamcova J, Takacova M, Polonova J, Taziarova M. Ten years experience with 497 cases of neuroinfections in tropic: in limited laboratory infrastructure initially treat both, cerebral malaria and meningitis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28 (Suppl 2): 49-50.
13. Abdul Manan J, Ali H, Lal M. Acute renal failure associated with malaria. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18 (4): 47-52.
14. Mishra SK, Dietz K, Mohanty S, Pati SS. Influence of acute renal failure in patients with cerebral malaria - a hospital-based study from India. *Trop Doct.* 2007; 37(2): 103-4.
15. Jameson J L. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16ta ed. New York: Ed. Mc Graw Hill; 2004. p: 1355-62.
16. Pérez Rojas R, Otero Ceballos M. Experiencia de trabajo en una UCI ante las manifestaciones psiquiátricas de la malaria. *Rev Cubana Med Militar* 2002; 31 (2): 100-3.
17. Ngoungou EB, Poudiougou B, Dulac O, Dicko A, Boncoeur MP, Traoré AM, et al. Persistent neurological sequelae due to cerebral malaria in a cohort of children from Mali. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163 (5): 583-8.
18. White N J: The assessment of antimalarial drugs efficacy. *Trends Parasitol* 2002; 18 (2): 18-865.

19. British Medical Association. British National Formulary. 40va ed. Londres: Ed. British Medical Association; 2000. p: 210 - 7.

Recibido: 6 de septiembre de 2007

Aceptado: 28 de mayo de 2008

Dr. Carlos Conde Forcada. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva. Master en Urgencias Médicas. Profesor Instructor de Medicina Intensiva. Hospital Amalia Simoni. Camagüey. Cuba