



Malaria

Dr. Héctor González

Post grado Enfermedades Infecciosas

27/IV/12

25 April 2012
Sustain Gains, Save Lives: Invest in Malaria





Historia clínica

- Paciente sexo masculino, 36 años
- Militar en actividad
- Fumador, niega otros antecedentes
- 3 Misiones Operativas de Paz para ONU en el Congo
- Sin quimioprofilaxis con Mefloquina
- M. C.: fiebre, cefalea y diarrea



Historia clínica

- E. A.:
 - Regresa 10 días antes del ingreso del Congo,
 - A las 48 hs. comienza con fiebre de hasta 39°C axilar, consulta y se interpreta como un cuadro viral
 - Dos días después agrega deposiciones líquidas sin elementos anormales
 - 72 hs previas al ingreso agrega cefalea intensa, frontal con dolor retroocular sin elementos de hipertensión endocraneana



Exámen físico

- Febril, 38,5°C axilar, sudoroso
- PyM: normocoloreadas
- C.V.: RR 98/min. No soplos. Pulso lleno
- PP: s/p
- Abdomen: plano depresible, dolor a la palpación de hipocondrio derecho, impresiona hepatomegalia discreta



Paraclínica:

- Hb 11,
- Leucocitos 2900,
- Plaquetas 20.000.
- BT 2.27, BD 1.57,
- Función renal normal.
- Frotis para Malaria positivo con abundantes trofozoítos de *Plasmodium*. (parasitemia 60%)



- **Ecografía abdominal:** hígado aumentado de tamaño, vesícula de tamaño habitual con paredes engrosadas, como puede verse en los procesos infecciosos.
- **TC abdomen y pelvis:** hígado aumentado de tamaño, vesícula de tamaño habitual con paredes engrosadas de aspecto edematoso. Esplenomegalia de densidad homogénea, no hay líquido libre ni colecciones intraabdominales.



Digánóstico

- Noción epidemiológica
- Síntomas
- Frotis positivo

- Se inicia tratamiento en base a Quinina 500 mg v/o c/8 hs y doxicilina 100 mg v/o c/12 hs



Evolución

- A las 24 hs del ingreso, episodio de pérdida de conocimiento fugaz con caída al piso, no movimientos anormales, recupera con el decúbito (PA 100/60 mm. Hg)
- TC. Cráneo: normal
- Luego del episodio paciente confuso, desorientado en tiempo y espacio solicitándose ingreso a CTI



Evolución

- Al ingreso a CTI
 - paciente vigil, tendencia al sueño, desorientación temporal, bradipsíquico, no rigidez de nuca. Moviliza los 4 miembros sin déficit motor.
 - Sudoroso, polipneico, temperatura 38.5 (post Dipirona 2 amp i/v). Lengua asada.
 - CV: RR 100 cpm, RBG, s/l.
 - PP: MAV presenta bilateral, no estertores.
 - ABD: Hepatoesplenomegalia dolorosa.
 - Hb 8.6, Leucocitos 5.800, Plaquetas 39.000
- Deterioro progresivo de conciencia por lo que se procede a IOT + ARM.



Evolución:

- Se cambia a Quinina i/v y doxicilina por SNG
- Insuficiencia renal aguda progresiva severa oligoanúrica que requirió hemodiálisis.
- Persistencia de DMS con disfunción SNC, hematológica, renal, hepatocítica y de la crisis.
- Al 5º día de ingreso requiere transfusión de 2 Vol. de GR,
- Oligoanuria con azoemia en aumento por lo que se realiza nueva hemodiálisis.
- Frotis: parasitemia 3%
- Agregando posteriormente compromiso respiratorio con caída del Pafi a menos de 100, SatO₂ menor de 80% que no revierte con medidas instituidas.
- RxTx: infiltrado bilateral de 4 cuadrantes.
- Deterioro hemodinámico progresivo con requerimiento de altas dosis de Noradrenalina.
- Shock y SDRA refractario. Presentó 3 episodios de paro hemodinámico refractario a las medidas de soporte vital y de reanimación continua.
- Al 6º día de ingresado fallece.



Días	0	2	4	6
Clínica	Fiebre, cefalea Diarrea	Febril, deshidratado Coma	Oligoanuria Anemia severa NAV	fallece
Paraclínica	Hb 11, GB 2900, Plaq. 20.000. BT 2.27, BD 1.57, FR normal. Frotis + (parasitemia 60%)	Hb 8,6; GB 5800 Plaq. 39000	Hb 5, Frotis + (parasitemia 3%) Insuficiencia renal progresiva	
Tratamiento	Quinina/doxicilina v/o	Quinina i/v y doxicilina por SNG	Hemodialisis Trasnfusión Meropenem, Vancomicina	

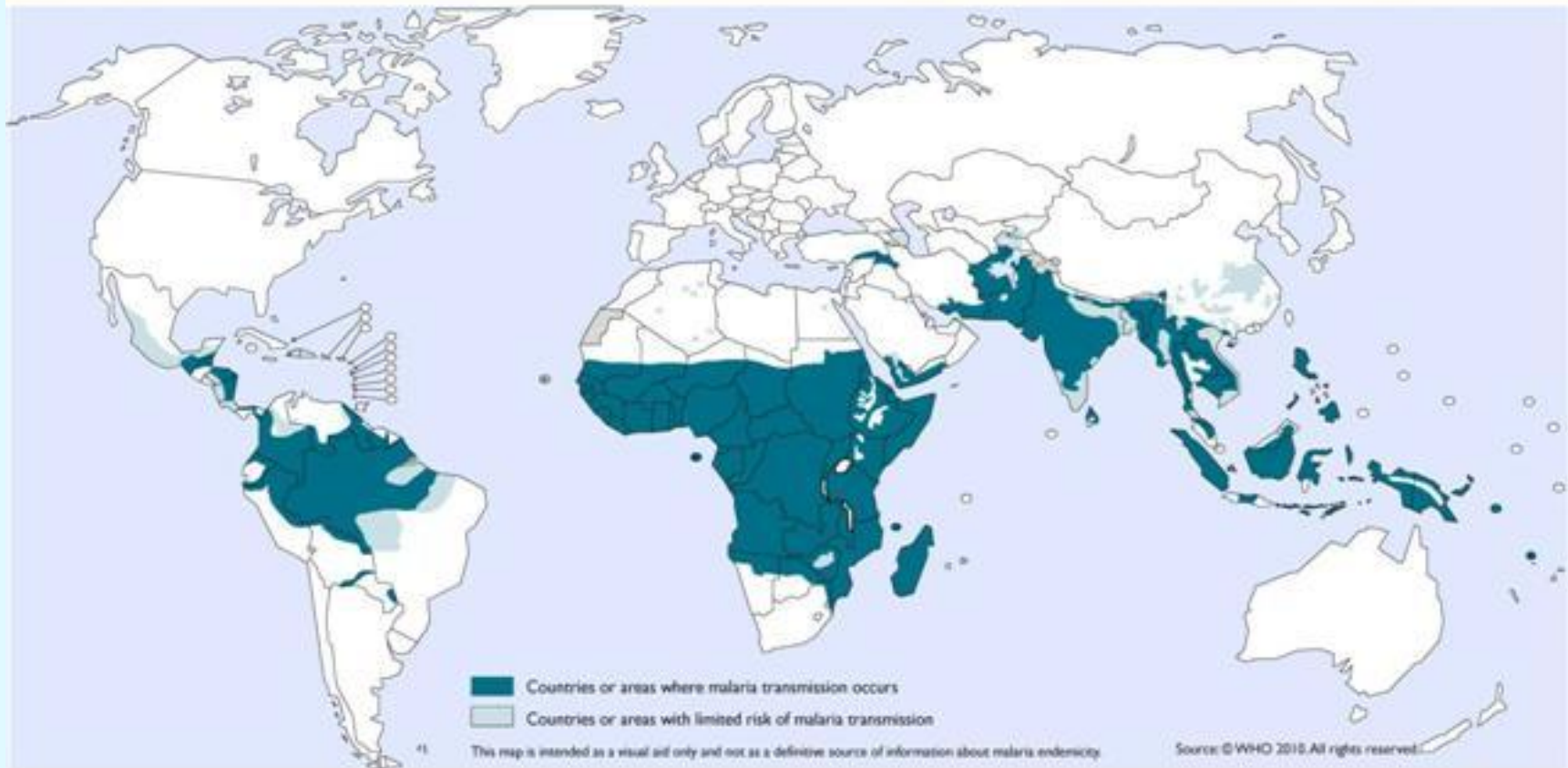


Marco teórico

- Hemohistoparasitosis de mayor incidencia y prevalencia mundial
- Causada por protozoarios parásitos del género *Plasmodium*, las especies que infectan al hombre son; *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*
- Vector: mosquito Anopheles
- Otras formas de transmisión: transfusiones, UDIV, diálisis, transplantes, transplacentaria

Epidemiología:

Malaria, countries or areas at risk of transmission, 2009



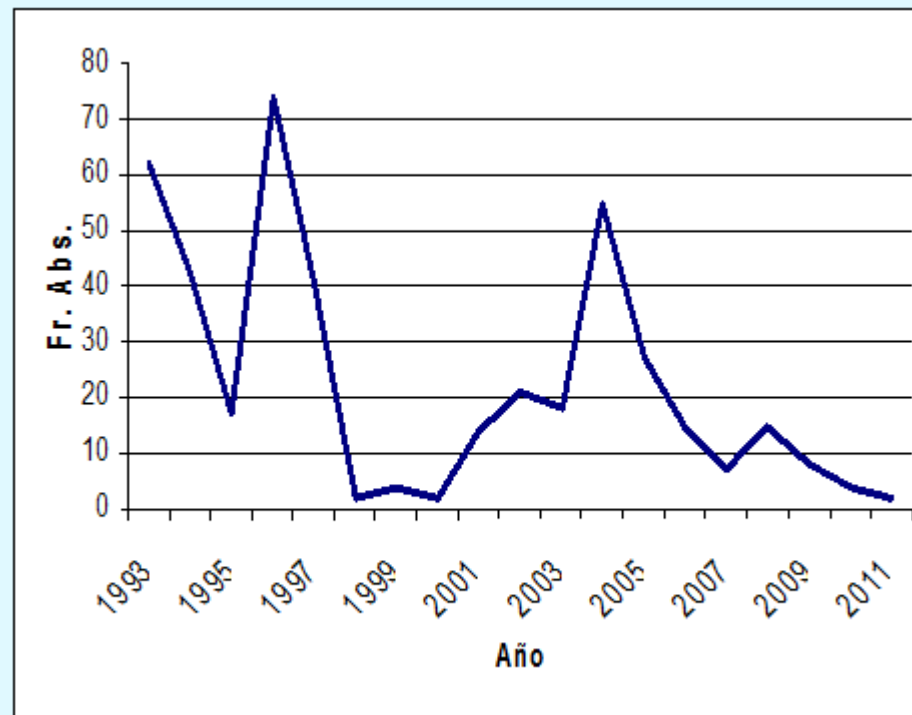
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



Distribución de casos importados de Malaria según año.

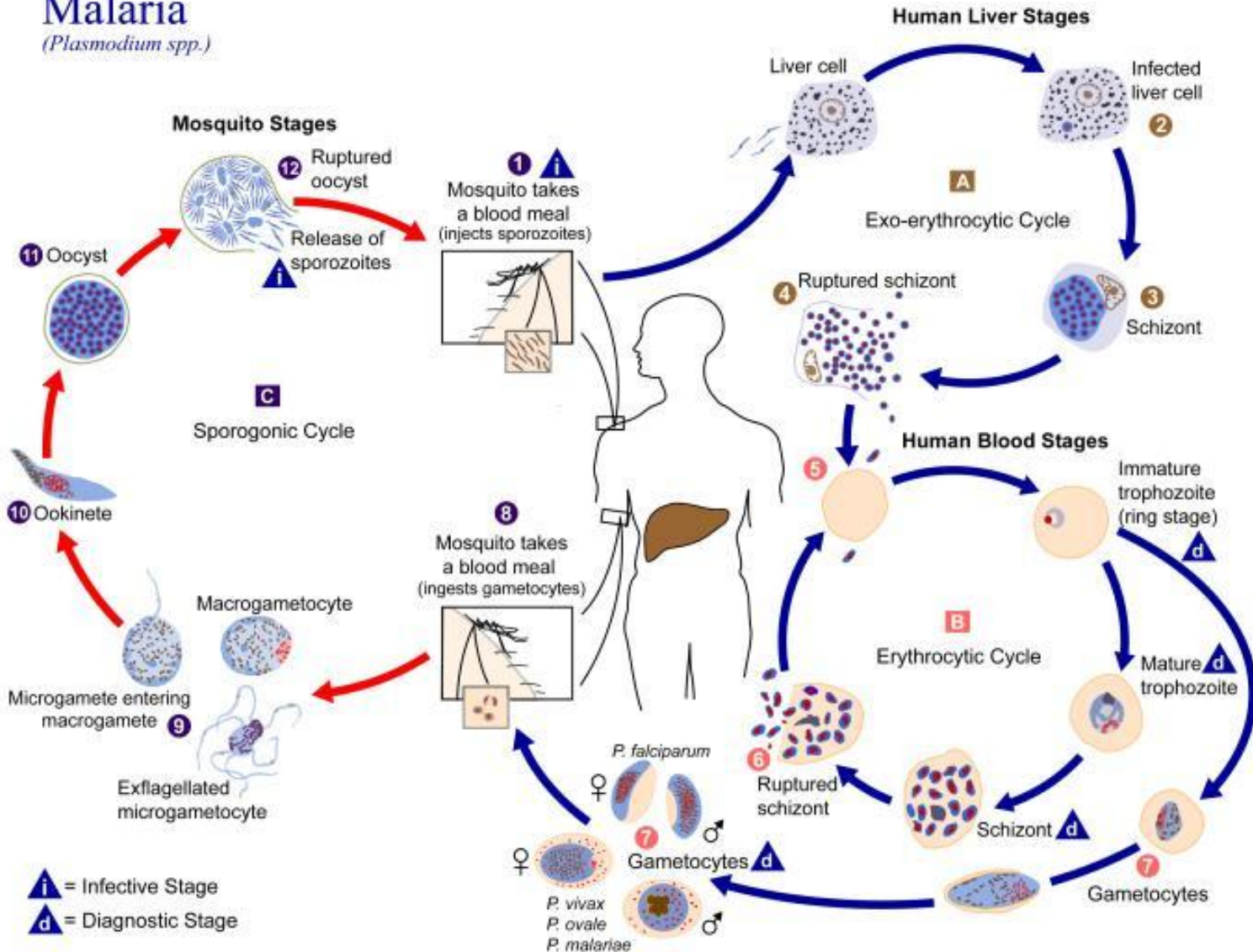
Uruguay 1993-2011



Etiología y fisiopatogenia

Malaria

(*Plasmodium spp.*)





- En 30-60 minutos los esporozoítos alcanzan el hígado
- Se multiplican por fisión binaria originan esquizontes que se abren y liberan merozoítos
- *P. vivax* y *P. ovale* algunos esporozoítos no se dividen y quedan en forma latente (hipnozoítos)
- Invasión de glóbulos rojos, el merozoíto por fisión binaria se divide. El parásito maduro rompe el globulo rojo liberando merozoítos que invaden nuevos eritrocitos.
- Este ciclo se repite c/48-72 hs.
- Hemólisis coincide con los síntomas clásicos de acceso palúdico (escalofríos y fiebre).



- *P. vivax* y *P. ovale* predilección por hematíes jóvenes. *P. malariae* por los maduros
- *P. falciparum* por eritrocitos de cualquier edad, puede alcanzar alta parasitemia (>5%)
- Esplenomegalia: por destrucción de GR parasitados
- Anemia: secundaria a la hemólisis, depresión medular y al hiperesplenismo.
- Trombocitopenia: por secuestro esplénico y menor sobrevida.



Paludismo por *P. falciparum*:

- Hemólisis
- Liberación de citoquinas (FNT, INF, IL-1 y 6)
- Mecanismos de adhesión (por alteraciones morfológicas) al endotelio provocando obstrucción al flujo sanguíneo capilar sobretodo a nivel del SNC. También formación de rosetas por adherencia de hematíes no parasitados a los parasitados adheridos al endotelio.
- Alteración de la permeabilidad vascular



Inmunidad:

- Natural:
 - Drepanocitosis
 - Esferocitosis
 - Talasemia
 - Déficit de G6PD
 - Grupo sanguíneo 0 y otras alteraciones hematológicas
- Adquirida:
 - después de la infección se desarrolla una respuesta inmunitaria que no previene contra futuras infecciones (“semiinmunes”), generalmente es parcial y temporal



Clínica:

- Incubación: está determinado por la especie, exposición previa, profilaxis y el inóculo. Es de unos 7-10 días para *P. falciparum*; 14 días para *P. vivax* y *ovale* y 30 días para *P. malariae*
- Síntomas y signos:
 - Fiebre, crisis palúdicas (escalofríos, fiebre y sudoración)
 - Cefalea
 - Dolor abdominal
 - Náuseas, vómitos y diarrea
 - Hepatoesplenomegalia
 - Anemia
 - Ictericia
 - Astenia, dolor lumbar



Malaria grave:

- Parasitemia por *P. falciparum* (o *knowlesi*) y una o más de las siguientes características clínicas o de laboratorio
- **Características clínicas**
 - pérdida de conciencia o coma profundo
 - postración,
 - incapacidad para alimentarse
 - convulsiones múltiples: más de dos episodios en 24 horas
 - síndrome de dificultad respiratoria
 - colapso circulatorio o Shock,
 - ictericia clínica más indicios de disfunción de otro órgano vital
 - hemorragia espontánea
 - edema pulmonar (radiológico).



- **Datos de laboratorio:**
 - Hipoglucemia
 - acidosis metabólica
 - anemia grave normocítica
 - Hemoglobinuria
 - Hiperparasitemia
 - hiperlactatemia
 - insuficiencia renal



Diagnóstico:

- Microscopía óptica: gota gruesa y extendido en lámina
- Pruebas de diagnóstico rápido (buscan antígeno)
- Pruebas inmunológicas
- Diagnóstico molecular



Tratamiento:

- Considerar:
 - Origen
 - De la especie
 - Sensibilidad a antimicrobianos
 - Clínica



Malaria por *P. falciparum* no complicada:

- Tratamientos combinados con artemisinina (TCA) por lo menos 3 días
 - artemeter más lumefantrina,
 - artesunato más amodiaquina,
 - artesunato más mefloquina,
 - artesunato más sulfadoxina-pirimetamina,
 - dihidroartemisinina más piperaquina
- segunda línea
 - artesunato más tetraciclina o doxiciclina o clindamicina (7 días),
 - quinina más tetraciclina o doxiciclina o clindamicina (7 días).



Malaria grave por *P. falciparum*

- El artesunato intravenoso debe usarse con preferencia a la quinina para el tratamiento de la malaria grave en los adultos
 - El artesunato intravenoso ha demostrado reducir significativamente el riesgo de muerte en casos de malaria grave, comparado con la quinina intravenosa (6 ensayos, 1938 participantes; RR 0,62, IC del 95% 0,51-0,75).
 - El artesunato intravenoso estaba asociado a un riesgo menor de hipoglucemia (2 ensayos, 185 participantes; RR 0,46, IC del 95% 0,25-0,87).
 - No se ha demostrado ninguna diferencia en el riesgo de padecer secuelas neurológicas graves (2 ensayos, 1 253 participantes).



Malaria por *P. vivax*, *ovale* o *malariae*

- En las áreas con resistencia a la cloroquina:
 - TCA (en particular aquellos cuyos medicamentos asociados tienen una semivida larga).
 - Más al menos un ciclo de 14 días de primaquina
- En las áreas con sensibilidad a la cloroquina:
 - Cloroquina
 - Más primaquina durante 14 días



Profilaxis:

Droga	Pros	Contras
Atovacuna-Proguanil (Malarone)	Bien tolerado, Viajes cortos e imprevistos,	Embarazo, Insuficiencia renal, Diario, Costo
Cloroquina	Semanal, Embarazo, Costo	Viajes cortos e imprevistos, Psoriasis
Doxiciclina	Viajes cortos e imprevistos, Rickettsias y leptospira, Costo	Diario, Embarazo, Intolerancia digestiva
Mefloquina (Lariam)	Semanal, Embarazo	Viajes cortos e imprevistos, Patología siquiátrica o del SNC, Arritmias Pilotos
Primaquina	De eleccion en lugares con P. vivax >90%	diario



Bibliografía

- Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007483. DOI: 10.1002/14651858.CD007483.pub2
- Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD005967. DOI: 10.1002/14651858.CD005967.pub3
- McIntosh H, Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 3. Art. No.: CD000527. DOI: 10.1002/14651858.CD000527
- Jacquerioz FA, Croft AM. Drugs for preventing malaria in travellers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006491. DOI: 10.1002/14651858.CD006491.pub2
- Lesi AFE, Meremikwu MM. High first dose quinine regimen for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003341. DOI: 10.1002/14651858.CD003341.pub2
- Omari AAA, Gamble CL, Garner P. Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD005564. DOI: 10.1002/14651858.CD005564
- Jacquerioz FA, Croft AM. Drugs for preventing malaria in travellers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006491. DOI: 10.1002/14651858.CD006491.pub2



- Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD004389. DOI: 10.1002/14651858.CD004389.pub2
- McIntosh H, Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 2. Art. No.: CD000256. DOI: 10.1002/14651858.CD000256
- International Travel and Health, situaton as on 1 on january 2009; WHO. www.who.int/ith
- Directrices para el tratamiento de la malaria. 2ª edicion, OPS 2010
- Emilio Cecchini, Silvia E. González Ayala, Infectología y enfermedades infecciosas, cap. 85
- Malaria case managment. Operations manual WHO
- Yellow Book *CDC Health Information for International Travel 2012*,