

MALARIA

Dra. Laura Fernández
2014



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Historia clínica

Mujer, 25 años, sin antecedentes patológicos a destacar

Viaje a Camerún en diciembre 2013, estadía de 45 días.

Recibió vacuna para fiebre amarilla 6 meses previos al viaje.

No profilaxis para malaria (zona endémica con resistencia)

MC: Fiebre

EA: A los 5 días del retorno de Camerún instala fiebre de 39, en ganchos, repercusión general. Mialgias. Dolor abdominal leve con deposiciones pastosas. No síntomas respiratorios. No cefalea. No otros elementos de impregnación viral. No SUB. Consulta médico indicándose antibióticos vo.

Ante persistencia del cuadro consulta en emergencia donde se constata inicialmente en apirexia, lúcida, eupneica, ictericia leve, taquicardia de reposo, abdomen depresible. Refiere genitorragia (ciclo menstrual), no otros sangrados.



De la paraclínica se destaca:

Plaquetopenia 9000 cel/ml

Hb 11.7, Hto 32%, GB 8520 cel/ml Linf 1500 cel/ml Neutrófilos 69%.

TP 62% Fibrinógeno 300.

VES 14/mm PCR 195, Creatininemia 0.70

BT 3.30 BD 2.45, Albúmina 3.2

FA 109 TGO 110 TGP 117 GGT 136

LDH 1014.

Eco abdominal: esplenomegalia leve, líquido en FSD. Resto sp.



_Planteo : **PALUDISMO COMPLICADO**

noción epidemiológica: viaje a zona endémica

población susceptible: viajero sin profilaxis

cuadro clínico compatible: fiebre, alteraciones hepáticas, plaquetopenia, LDH elevada como elemento de hemolisis si bien BI no está elevada

_Diagnósticos diferenciales:

*leptospirosis

*hepatitis virales

*otras fiebres hemorrágicas

*no se planteó dengue por no ser zona del mismo

_El diagnóstico etiológico: por examen microscópico de sangre periférica (estudio seriado de frotis y gota espesa con técnica de Giemsa)

_Serología hepatitis y leptospirosis para diferenciales.

_Ingreso a UCI



>> Se plantea confirmación diagnóstica e **inicio de quinidina**.

>> De agravarse la paciente y ante la alta sospecha se empezaría de forma empírica.

> Tratamiento:

Día 1: se inicia tratamiento con quinidina iv (10 mg/Kg en 2 horas y luego 0.02 mg/kg/min)

Se mantiene i/v por 72 horas por paludismo complicado y por hallazgos en estudio microscópico (presencia de *P. falciparum* y *P. vivax* con parasitemia >5%). Luego se pasó a quinina vo.

Se asoció doxiciclina 100 mg vo cada 12 hs v/o.

> Evolución:

Se mantiene lúcida, estable en lo hemodinámico y respiratorio.

Mejoría de plaquetopenia.

Caída de la hemoglobina sin sangrados, requiriendo transfusión de GR.



_ Día 3: Monitoreo de parasitemia con segunda muestra de frotis con disminución de la misma <1% de ambas especies *P.falciparum* y *P.Vivax*.

_ Alta de UCI Día 7. Plaquetas de 251000 , HB 11.5.

_ Tratamiento propuesto: 7 a 10 días quinina + doxiciclina y luego primaquina (1 comp día) para evitar recidiva por existencia de parasitosis hepática por *P.Vivax*.



EN SUMA:

Mujer sana, 25 años

Malaria complicada

Infección mixta a *P. faiciparum* y *P. vivax*

Buena evolución con el tratamiento instaurado
(quinina+doxiciclina+primaquina)

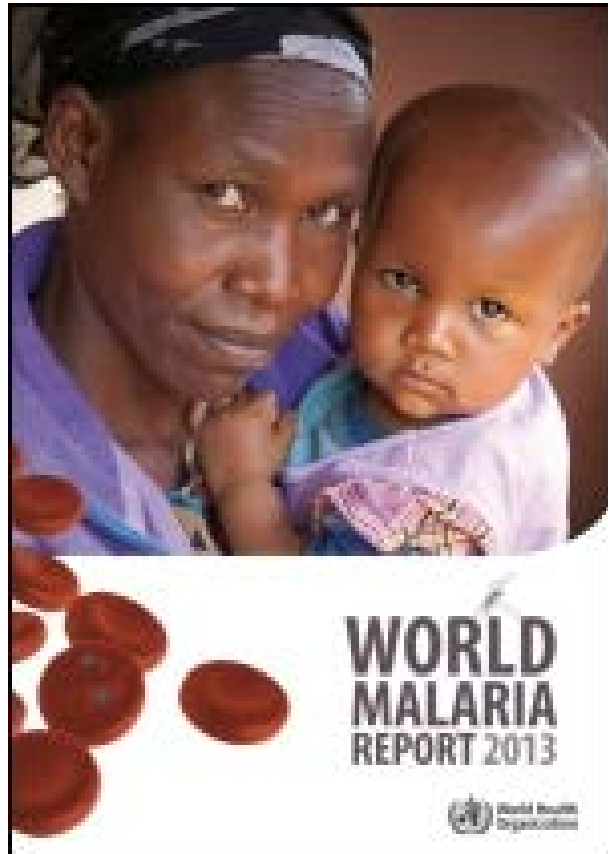


Puntos a revisar y discutir

- Importancia epidemiológica
- Cuando sospecharla?
- Criterios diagnósticos
- Tratamientos recomendados mundialmente
- Posibilidades de tratamiento en Uruguay



REVISION



MALARIA



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

ORIGEN Y DEFINICION

- *Forma parte de las llamadas fiebres hemorrágicas, junto al cólera, fiebre amarilla, dengue y ébola
- *Reconocida hace de más de 4000 años y considerada una de las plagas de la humanidad.
- *Agente etiológico: *Plasmodium*



EPIDEMIOLOGIA

- **A NIVEL MUNDIAL**

- Endémica en 99 países

- OMS: 5 países como libres de malaria

2007 Emiratos Árabes Unidos 2010 Marruecos, Turkmenistán
2011 Armenia 2012 Kazajistán

- 2012:

_3400 millones de personas en riesgo de contraer malaria. De estos 2200 millones en regiones de bajo riesgo (menos de 1 caso reportado por 1000 hab.)

_207 millones de casos en el mundo, 80% en África subsahariana

_Mas del 75% son niños



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

EPIDEMIOLOGIA

- **EN LAS AMERICAS:**
- Brasil tiene el mayor número absoluto de casos, seguido de países de la región andina
- Prevalencia de 8 x100.000 hab.
- La prevalencia por *P. vivax* y *P.falciparum* es similar que en el sudeste Asiático y Oceanía
- Anualmente se notifican de 150000 a 200000 casos



EPIDEMIOLOGIA

- **NUESTRO PAIS: 'PAIS LIBRE DE MALARIA'**
 - _ Solo casos importados
 - _ Desde 1992 misiones de Paz de la ONU
 - _ Contingentes militares a zonas del sudeste asiático y de África Subsahariana, con alta endemia malárica.
 - _ Esto determinó el regreso masivo de una población expuesta a riesgo
 - _ Se aplican medidas de control antes de la partida, durante la misión y al regreso: quimioprofilaxis, educación del personal para la protección individual y del ambiente y tratamiento precoz de los casos



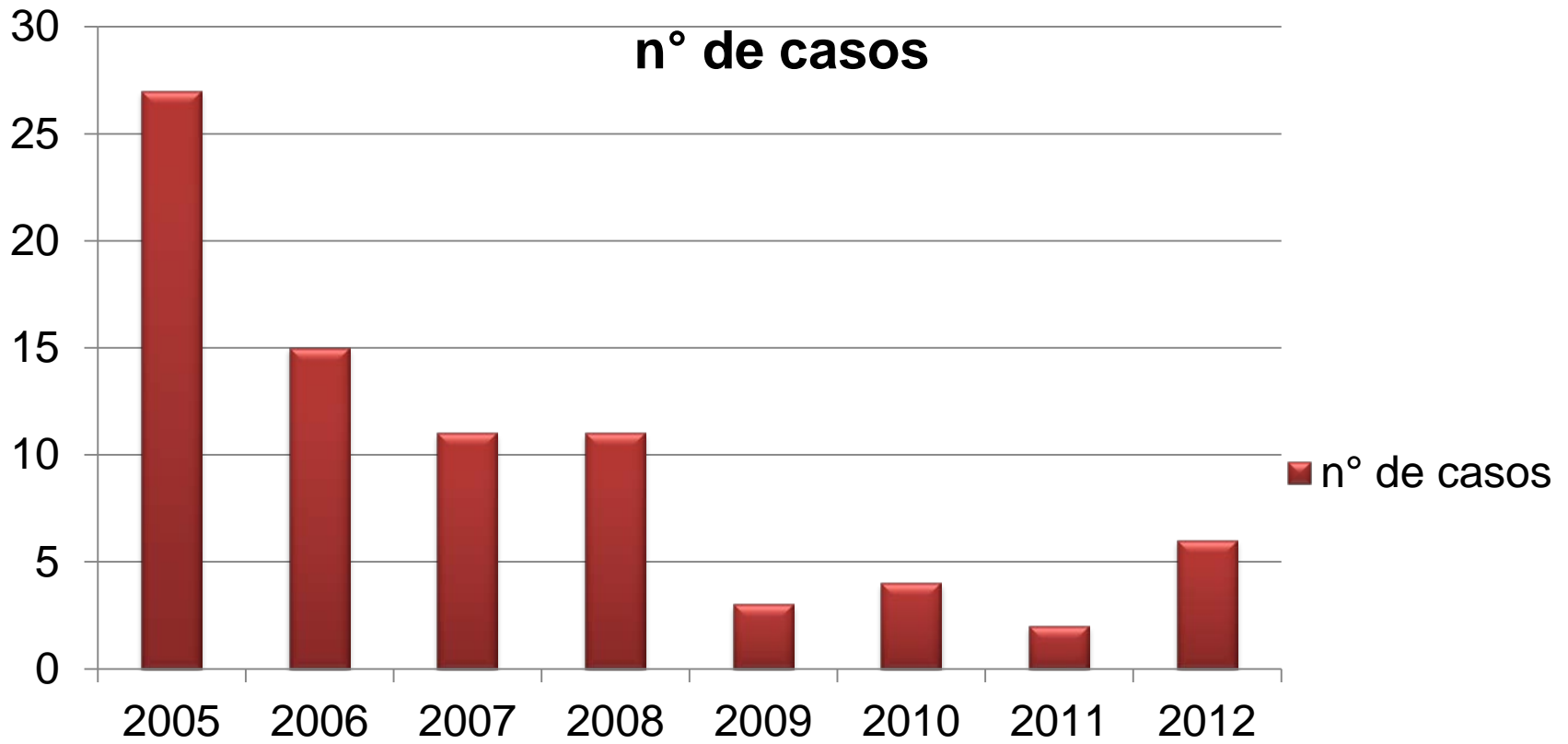
Uruguay

Ceruzzi O, Paparamborda MC, Coppola J. Malaria en el Uruguay: vigilancia de los casos posteriores al regreso de misiones a zonas endémicas . [Parasitol. día](#);20(1/2):4-9, ene.-jun. 1996. tab, graf.

Desde 1992 Uruguay participa en misiones de Paz de la ONU, enviando contingentes militares a zonas del sudeste asiático y de Africa Sudsahariana, con alta endemia malárica. Esto determinó el regreso masivo de una población expuesta a riesgo; Uruguay no tiene y nunca tuvo malaria autóctona. Se aplicaron medidas de control antes de la partida, durante la misión y al regreso: quimioprofilaxis, educación del personal para la protección individual y del ambiente, y tratamiento precoz de los casos. En el período 14/01/93 a 30/03/95 regresaron al Uruguay 4143 efectivos militares, produciéndose 150 casos de malaria (3,62 por ciento): 114 procedieron de Camboya (76 por ciento) y 36 de Mozambique (24 por ciento). El diagnóstico etiológico se efectuó por examen microscópico de sangre periférica (estudio seriado de frotis y gota espesa con técnica de Giemsa); se monitoreo la parasitemia durante el tratamiento. Los plasmodios detectados fueron: *P. vivax* 138 casos (92 por ciento), *P. Falciparum* 9 (6 por ciento), *P. malariae* 1 (0,7 por ciento) y 2 (1,3 por ciento) sin identificar la especie. El período transcurrido entre el regreso y el comienzo del cuadro clínico varió entre 3 y 719 días. Se realizó tratamiento con cloroquina y primaquina para *P. vivax* y con quinina y doxiciclina para *P. falciparum*; la evolución clínica fue satisfactoria (letalidad 0). Se produjeron recaídas en 25 pacientes (16,6 por ciento), entre 30 y 367 días del alta. Los datos aportados señalan una nueva situación epidemiológica para el Uruguay. No obstante el regreso de un número importante de personas infectadas, no constituye riesgo de creación de focos autóctonos, ya que no existe transmisión vectorial natural en el país. Se establece una estrecha vigilancia de los donantes de sangre (AU)



NOTIFICACION DE CASOS IMPORTADOS-MSP

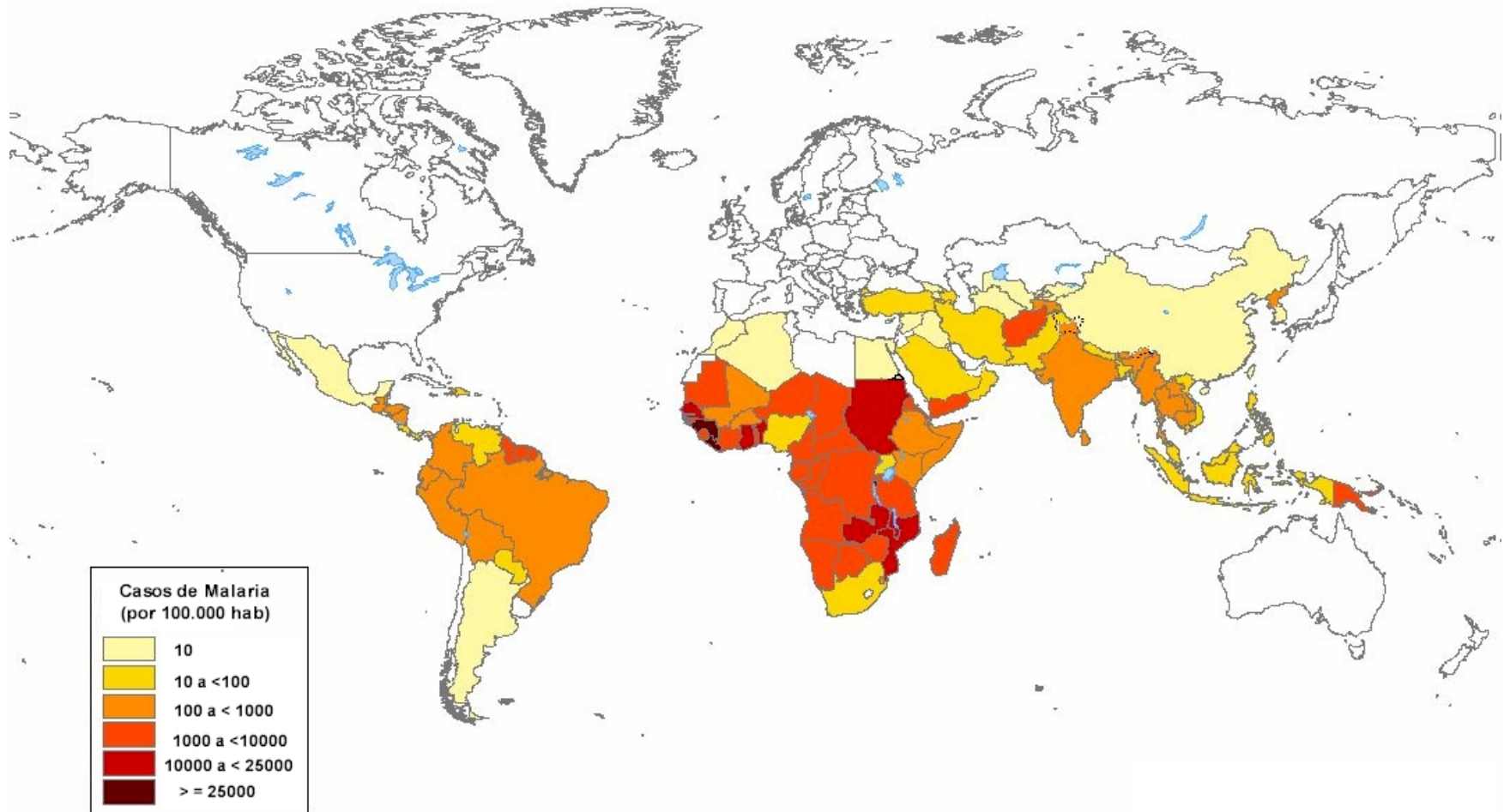


PROFILAXIS RECOMENDADA POR MSP

- **Zona A- cloroquina:** 500 mg semanales (5 comp) juntos o en dos tomas
Se inicia 1 semana antes del viaje, durante y hasta 6 semanas después de salir de la zona de riesgo
Permitido en embarazo. Alto costo
- **Zona A-B-C**
 - _mefloquina >45 kg 250 mg semanales(1 comp)
Inicio 2 días antes del viaje, durante y hasta 4 semanas después del regreso. Permitida en embarazo. Efectos secundarios psiquiátricos.
 - _doxiciclina contraindicada en embarazo, uso en >8 años. Régimen diario.
Intolerancia digestiva.



Casos de malaria (por 100.000 hab) por países



World Health Organization, January 2004



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

ESPECIES INFECTIVAS PARA EL HOMBRE

- * *P. falciparum*: > frecuencia, formas muy graves, > complicaciones, mortalidad sin tratamiento casi 100%, con tratamiento 15 a 20%, fiebre terciana maligna, malaria cerebral, infecta eritrocitos de cualquier edad
- * *P. vivax*: segundo en frecuencia, fiebre terciana, recaídas múltiples, Infecta eritrocitos jóvenes. Letalidad baja pero puede ocasionar casos graves con anemia y plaquetopenia severas, rotura esplénica, IRA, edema pulmonar.
- * *P. knowlesi*: primate, a veces se trasmite al ser humano sobre todo en algunas zonas boscosas de Asia Sudoriental. Alta parasitemia, enfermedad grave
- * *P. malariae*: fiebre cuartana, síntomas , se cronifica, recrudescencias después de muchos años. Infecta eritrocitos maduros
- * *P. ovale*: clínica similar a *P. vivax*, fiebre terciana benigna



VECTOR

La transmisión del microorganismo responsable de la Malaria se produce por la picadura de aproximadamente 60 especies de mosquitos hembra del **genero anopheles**.



*Anopheles
pseudopunctipennis.*

Anopheles darlingi

Anopheles albitarsis

Anopheles albimanus



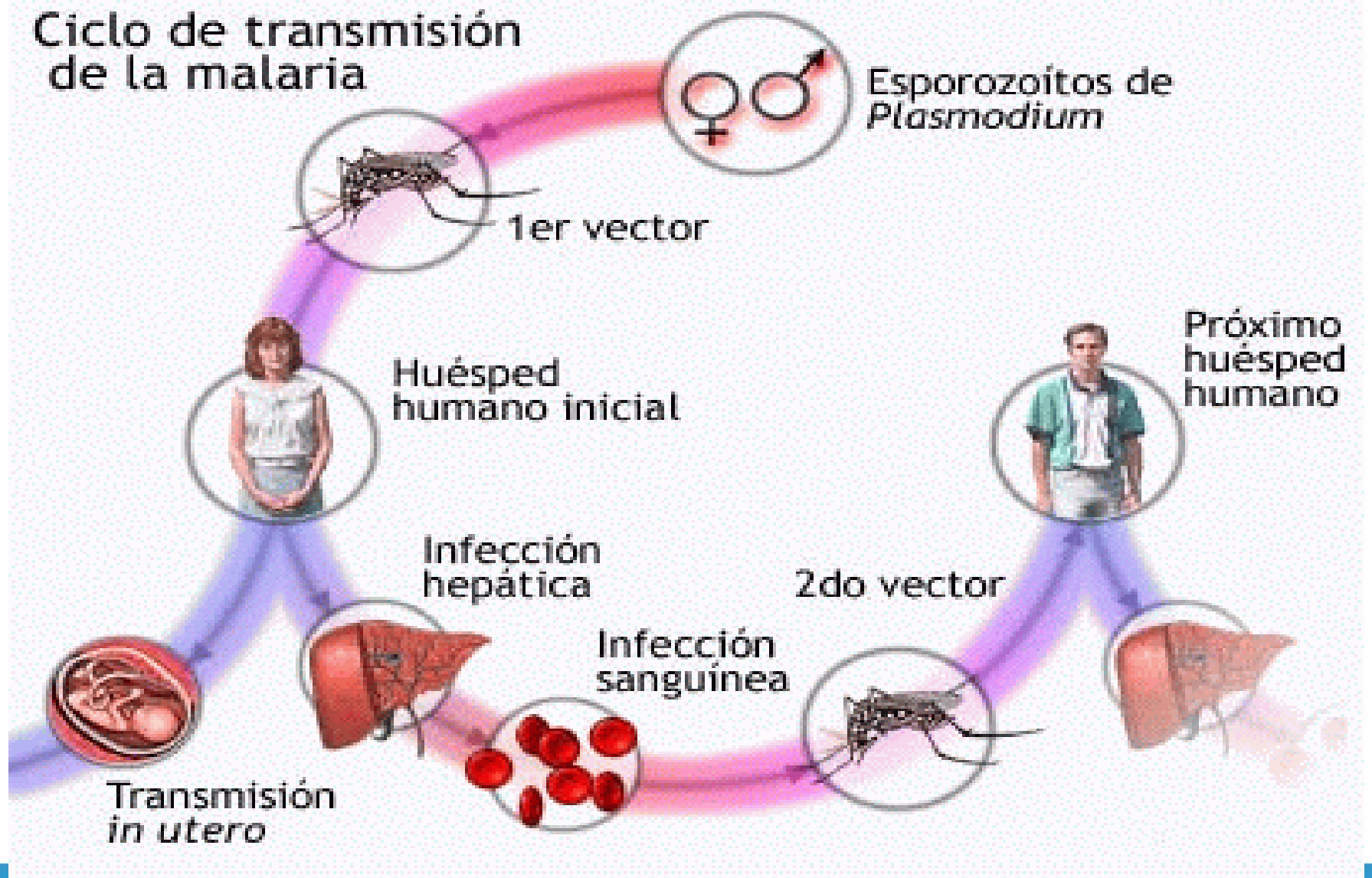
Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

TRANSMISIÓN

- Vectores
- Transfusión sanguínea
- Congénita
- Jeringas



Ciclo de transmisión de la malaria



Estadios en Mosquito

12 Ruptura de ooquiste
Liberación de esporozoítos

Ciclo esporogónico

11 Ooquiste
10 Ooquineto
9 Microgameto entrando a macrogameto
8 Exflagelación
7 Macrogametocito

i = Fase infecciosa
d = Fase diagnóstica

Estadios en hígado del Humano

2 Célula hepática infectada
3 Esquizonte
4 Ruptura de esquizonte

Estadios eritrocíticos en humano

5 Ciclo en eritrocitos
6 Trofozoíto maduro
7 Gametocitos
8 Ruptura de esquizonte
9 Esquizonte

Esquizogonia

1 Mosquito se alimenta e inyecta esporozoítos

8 Mosquito se alimenta e ingiere gametocitos

P. falciparum
P. vivax
P. ovale
P. malariae

CDC



PERÍODO DE INCUBACIÓN

- El lapso entre la picadura del mosquito infectivo y la aparición de los síntomas es de:
 - *Plasmodium falciparum*: 12 a 18 días
 - *Plasmodium vivax*: 9 a 14 días
 - *Plasmodium ovale*: 12 a 18 días
 - *Plasmodium malariae*: 18 a 40 días



MANIFESTACIONES CLINICAS

*Varían en función de :

*Especie / parasitemia

*Estado de inmunidad (desarrollo lento, parcial, después de reinfecciones frecuentes)

*Edad

*Poblaciones vulnerables:

niños

embarazadas

turistas sin Px

HIV



CLINICA

- **SINTOMAS**

- Fiebre 90,6%
- Escalofrios 90,6%
- Cefalea 90,6%
- Sudoración 50%
- Mialgias 37,5%
- Altralgias 34,3%
- Náuseas y vómitos 21,8%

- **SIGNOS**

- Hepatomegalia 50%
- Palidez 43,7%
- Esplenomegalia 31,2%
- Ictericia 31,2%
- Adenopatias 18,7%



CRITERIOS DE MALARIA GRAVE

CLINICOS

- Alteración de la conciencia, coma
- Postración
- Convulsiones
- Insuficiencia respiratoria (edema pulmonar-distress)
- Shock
- Ictericia
- Sangrados
- Rotura esplénica

PARACLINICOS

- Acidosis metabólica
- Hiperlactacidemia
- Falla renal
- Hemoglobinuria
- CID
- Anemia normocítica grave
- Hipoglucemia
- Hiperparasitemia
- Plaquetopenia
- Pancitopenia severa



DIAGNOSTICO

- Inmediato y lo más preciso posible
- **PRESUNCION CLINICA+DETECCION DEL PARÁSITO**
- Siempre confirmación parasitológica
- **EPIDEMIOLOGICO-CLÍNICO-LABORATORIO**

**SINTOMAS
INESPECIFICOS**

**ALTA SOSPECHA
CLINICA**

**DIAGNOSTICOS
DIFERENCIALES**

- **ÉBOLA**
- Fiebre amarilla
- Dengue
- Sepsis
- Leptospirosis
- Hepatitis
- Otras



LABORATORIO

- **Diagnostico parasitológico**



MICROSCOPIA: realizada por parasitólogo con experiencia en centro de referencia



METODOS DE DIAGNOSTICO RÁPIDO

- Si no obtenemos resultado en 2 hs OMS recomienda inicio de tratamiento empírico
- Otros métodos: IFI, PCR

Resumen de las recomendaciones sobre **DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO**

- ▶ **se recomienda una confirmación parasitológica inmediata por microscopia o PDR antes de comenzar el tratamiento de todo paciente sospechoso de malaria.**
- ▶ **el tratamiento sobre la base exclusiva de la presunción clínica debe considerarse solamente si no hay acceso a un diagnóstico parasitológico.**



METODOS DIAGNÓSTICOS

- **Microscopia:** método de referencia

Extensión de gota gruesa: Giemsa, fácil, bajo costo, no diferencia especie

Extensión fina de sangre periférica: fácil, bajo costo, permite determinar la especie. Útil en el seguimiento para valorar respuesta terapéutica

- **Pruebas rápidas:** Uso cuando no se puede acceder a la microscopia, determinan antígenos o enzimas específicas, alto costo, fácil y rápido, pueden ser utilizados como confirmatorio de gota gruesa cuando el microscopista no está entrenado.

E 97,3-99% S 90,5-92% No permiten la cuantificación parasitaria

No diferencia especies y ni infecciones mixtas



TRATAMIENTO

- Consideraciones iniciales

ESPECIE

**CONDICION
CLINICA**

EDAD/GRAVEDAD



Medidas generales

- Evaluación clínica rápida. Urgencia medica
- Aislamiento del paciente
- Vigilancia estrecha
- Analítica general, tratamiento sintomático
- Manejo inmediato de las complicaciones
- Especial atención a la hipoglucemia
- En caso de compromiso de conciencia : PL y cobertura ATB
- Iniciar ATB de amplio espectro en forma concomitante a tratamiento antipalúdico
- Seguimiento con parasitemias cada 12 hs durante los 2 o 3 primeros días



Tratamiento específico

- Tratamiento combinado (ACT)
- i/v las primeras 24 hs siempre, posteriormente según tolerancia a vo
- 2 o más esquizonticidas
- Esquizonticidas sanguíneos : artemisininas, cloroquina
- Esquizonticidas tisulares : primaquina
- Antigametocitos : primaquina, artemisina
- Elección según especie y definición de caso no complicado o grave
- **Objetivos:** no complicada: **erradicar la infección**
grave: **evitar la muerte**



MALARIA POR *P. falciparum* NO COMPLICADA

- **Tratamientos combinados con artemisina (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*

- 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



EN SUMA

- Mujer de 25 años, sana, con antecedentes de viaje a zona endémica de malaria, que no realizó profilaxis, con un cuadro clínico compatible, elementos paraclínicos de severidad, planteándose **paludismo complicado**
- Se confirmó diagnóstico con estudio microscópico de sangre periférica (estudio seriado de frotis y gota espesa con técnica de Giemsa), con infección mixta a *P. falciparum* y *P. vivax*.
- Se realizó **tratamiento de segunda línea** en base a **quinina + doxiciclina y luego primaquina**
- Buena evolución
- Destacamos la importancia de la sospecha clínica lo que en ésta paciente evitó la demora en el tratamiento
- Por la zona visitada, catalogada como zona c, se debería haber realizado profilaxis con mefloquina.



BIBLIOGRAFIA

World Malaria Report 2013. ISBN 978 92 4 156469 4

Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 25;10:CD008492. doi: 10.1002/14651858.CD008492.pub3. (Review) PMID: 24163021

Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria treated with chloroquine. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 26;10:CD004389. doi: 10.1002/14651858.CD004389.pub3. (Review) PMID: 24163057

Malaria Rapid Diagnostic Test Performance - results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 4 (2012). Evaluación de las Pruebas de Diagnóstico Rápido: Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) and WHO Global Malaria Programme (GMP). Testing performed at the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition, 2010. ISBN:

9789241547925. <http://www.malarianexus.com/>

Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy



- Mandell , Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y practica 7ª edición
- Gestión para la vigilancia entomológica y control de la malaria. Plan nacional de salud publica Colombia
- Tratamiento del Paludismo Grave. Manual Práctico. Tercera edición 2012. OMS. 20, avenue Appia 1211, Ginebra, Suiza.
- División Epidemiologia MSP. Montevideo. Uruguay
- Asamblea General de Naciones Unidas. Sexagésimo octavo periodo de sesiones. Tema 13 del programa. Informe de la Directora General de la Organización mundial de la Salud.
- Tratamiento actual de la malaria en adultos en países no endémicos. Diagnostico y tratamiento. Ángel Domínguez – Castellano. MEDCLI 2863. Barcelona 2014

