

Malaria severa por *Plasmodium falciparum*

Dalia Cuenca Abruch,* Víctor Hugo Gómez Johnson,* Andrea Romo López,* Benjamín Valente-Acosta**

RESUMEN

La malaria es la enfermedad parasitaria más importante a nivel mundial, la principal zona en riesgo es África subsahariana, donde ocurren 85% de los casos y 90% de las muertes por malaria. En México las entidades de riesgo son: Chiapas, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Chihuahua, Durango, Jalisco, Nayarit, Sinaloa y Sonora. Sin embargo, en toda América Latina se registran tan sólo 1% de los diagnósticos. El objetivo es describir un caso importado de malaria grave por *Plasmodium falciparum*. Se presenta caso clínico de un hombre de 34 años que ingresa con fiebre y trombocitopenia, como antecedente de importancia estuvo durante tres meses en Angola; recibió profilaxis con mefloquina con adherencia subóptima. Se diagnostica malaria severa por *Plasmodium falciparum*. La importancia del caso clínico radica principalmente en dos situaciones: el paciente vivía en un país considerado endémico de malaria (Méjico), donde los casos reportados son principalmente por *Plasmodium vivax*, pero viajó a una de las zonas de mayor prevalencia de malaria en el mundo (África subsahariana), donde predomina el *Plasmodium falciparum*.

Palabras clave: Malaria, trombocitopenia, profilaxis, *falciparum*.

Nivel de evidencia: IV

Severe malaria due to *Plasmodium falciparum*

ABSTRACT

*Malaria is the most important parasitic disease worldwide. The main area at risk is sub-Saharan Africa, where 85% of the cases occurred and 90% of deaths due to malaria. In Mexico, the risk entities are Chiapas, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Chihuahua, Durango, Jalisco, Nayarit, Sinaloa and Sonora. However, Latin America holds only 1% of all diagnosis. The objective is describing a case of imported severe malaria due to *Plasmodium falciparum*. We present a clinical case of a 34-year-old man who was admitted with fever and thrombocytopenia, as a three-month history in Angola; prophylaxis with mefloquine with poor adherence. Severe malaria is diagnosed by *Plasmodium falciparum*. The importance of this case lies mainly in two situations: the patient lived in a country considered endemic to malaria (Mexico), where reported cases are mainly due to *Plasmodium vivax*, but he travelled to the area with the highest burden of disease: Sub-Saharan Africa, where *Plasmodium falciparum* predominates.*

Key words: Malaria, thrombocytopenia, prophylaxis, *falciparum*.

Level of evidence: IV

INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad parasitaria grave, característica de países en vías de desarrollo y que, sin el tratamiento adecuado, tiene consecuencias fatales.

Se le considera la enfermedad parasitaria más importante alrededor del mundo, ha estado presente en la raza humana por miles de años y en nuestros días sigue siendo una de las principales causas de muerte en países tropicales y subtropicales. Se estima que aproximadamente la mitad de la población mundial está en riesgo de adquirir la enfermedad.¹ La principal zona en riesgo es el África subsahariana, donde ocurren 85% de los casos y 90% de las muertes por malaria, principalmente en niños menores de cinco años.

En los últimos años se han redoblado esfuerzos por disminuir la magnitud del problema implementando programas de prevención, entre los que destacan el uso nocturno de pabellones tratados con insecticidas y rociadores dentro de las casas que podrían ser estrategias costo-efectivas para la prevención. Otras medidas que se han tomado son profilaxis con antipalúdicos para viajeros a zonas endémicas y prevención y tratamiento oportuno a mujeres embarazadas.

* Residente de Medicina Interna.

** Especialista en Medicina Interna y Maestro en Medicina Tropical y Salud Internacional por la London School of Hygiene and Tropical Medicine, Miembro de la Asociación Médica.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 15/01/2018. Aceptado: 16/05/2018.

Correspondencia: Dr. Benjamín Valente Acosta

Torre de Consultorios Mackenzie-II, Consultorio 2C, Calle Sur 136, Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón, Ciudad de México. Tel: 5273-1138
E-mail: benjamin_valente@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

zadas. Estas medidas han hecho que entre los años 2000 y 2015 la incidencia y la mortalidad global de malaria disminuyeran 37 y 60% respectivamente.²

En Estados Unidos se reportan cada año alrededor de 1,700 casos de malaria en viajeros a zonas endémicas, de los cuales 83% provienen del África subsahariana, seguidos de Asia con 11% y el resto en América, el Caribe y Oceanía. Esta cantidad ha aumentado debido al incremento del número de viajeros a zonas endémicas y a la prevalencia de parásitos resistentes a los fármacos empleados para profilaxis.³

El objetivo es describir un caso importado de malaria grave por *Plasmodium falciparum*.

REPORTE DE CASO

Paciente de 34 años de edad, originario de Paraguay, residente de Oaxaca, México.

Biólogo de profesión, trabajaba en la Organización Médicos sin Fronteras. Estuvo prestando servicio en Angola, frontera con República del Congo, donde realizaba trabajo de campo para dar apoyo en campos de refugiados. Durante su estancia recibió profilaxis antimalárica con mefloquina con mal apego, lo suspendió antes de su regreso a Oaxaca. Previo a este viaje vivió en Venezuela durante seis meses, un año antes del inicio de los síntomas.

Una semana después de su regreso de África mostraba síntomas de cefalea acompañada de fotofobia, náusea, anorexia y malestar general. Posteriormente tuvo fiebre y escalofríos, por lo que fue evaluado en un hospital de Oaxaca, donde se le diagnosticó malaria por *P. vivax*, y se inició tratamiento con clorquina oral, más tarde desarrolló lesión renal aguda y choque.

A las 24 horas del internamiento presentó trombocitopenia severa, por lo que médicos sospecharon infección con dengue. Debido a que continuaba con fiebre y se deterioraba clínicamente, se decidió trasladarlo a la Ciudad de México al Centro Médico ABC Observatorio. Ingresó al servicio de urgencias con signos vitales estables, deshidratado, ya que no toleraba la vía oral, ictericia mucocutánea, exantema eritematoso en tronco, sin presencia de sangrado mucocutáneo, estertores crepitantes en base pulmonar derecha, abdomen sin alteraciones y neurológicamente íntegro.

En los estudios de ingreso destacó una acidosis metabólica de anion gap elevado con acidosis respiratoria y acidosis metabólica de anion gap normal, además de trombocitopenia, elevación de las pruebas de funcionamiento hepático con un patrón mixto y elevación de marcadores de inflamación (*Cuadro I*).

Se realizaron exámenes generales de laboratorio y gota gruesa en los que se observaron trofozoitos de *Plasmodium spp.* con parasitemia de 3%, por lo que se efectuó un frotis sanguíneo, que confirmó la presencia de dicho parásito, que fue especiado morfológicamente como *Plasmodium falciparum* (*Figura 1*).

Al mostrar criterios de gravedad de malaria, se le envió a la unidad de cuidados intermedios, donde inició tratamiento de sostén, así como cobertura antimicrobiana con ceftriaxona, doxiciclina, atovacuona y proguanil, en tanto se conseguía el tratamiento de elección (artesunato). De manera paralela se mandaron muestras al INDRE (Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica), que confirmaron la presencia de *Plasmodium falciparum* por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Cuadro I. Laboratorios al ingreso y a los tres días del ingreso.

Parámetro	Ingreso	3 días
Leucocitos	5.7	7.1
Hemoglobina	15	13.8
Hematocrito	43.6	
Plaquetas	31,000	118
Tiempo de protrombina	12.1	12.2
INR	1.12	1.13
Tiempo de tromboplastina parcial activado	29	27
Fibrinógeno	317	118
Glucosa	88	109
Creatinina	0.8	0.7
Calcio	7.7	7.8
Fósforo	1.8	
Magnesio	1.6	
Aspartato aminotransferasa	373	109
Alanina aminotransferasa	393	238
Fosfatasa alcalina	127	336
Gamma glutamil transpeptidasa	154	610
Bilirrubina total	3.6	1.2
Directa	2.5	0.8
Albúmina	2.8	2.8
Sodio	132	132
Potasio	3.7	4.2
Cloro	101	102
Velocidad de sedimentación globular	8	
Gota gruesa	3%	0.1%
Proteína C reactiva	18.29	2.66
Procalcitonina	6.97	1.05
Deshidrogenasa láctica	538	333
Urocultivo 16	Negativo	
Hemocultivo	Negativo	
Virus de inmunodeficiencia humana	Negativo	
Antidengue IgG	Positivo	
Antidengue IgM	Negativo	



Figura 1. Frotis de sangre periférica con parasitemia de 3%.

A las 24 horas del internamiento se consiguió el artesunato intravenoso, por lo que se cambió esquema por 48 horas hasta que hubo tolerancia a la vía oral, para posteriormente iniciar arteméter y lumefantrina para completar siete días de tratamiento con derivados de artemisina. Durante su estancia mostró adecuada evolución clínica, con mejoría en los resultados de laboratorio y sin fiebre; fue dado de alta seis días después de su ingreso.

Hasta el momento el paciente se ha mantenido asintomático, afebril, ha sido valorado periódicamente por consulta externa y no ha presentado complicaciones.

DISCUSIÓN

En 2015 se registraron 214 millones de casos nuevos alrededor del mundo; sin embargo, aunque México sigue siendo considerado un país endémico de malaria,⁴ menos de 1% de los casos se registraron en Latinoamérica, mientras que la mayoría de ellos fueron en el continente africano, por lo que es una enfermedad que debe sospecharse en pacientes con viajes recientes a esta región. En nuestro país, los principales estados donde se reporta son: Chiapas, Campeche, Chihuahua, Nayarit y Sinaloa, de los cuales 100% son por *Plasmodium vivax*.⁵ El paciente que aquí se presenta fue un caso de malaria por *falciparum* importada de África.

En cuanto a los estudios publicados en México, la gran mayoría están asociados a *Plasmodium vivax*, todos con antecedente de viaje a zona endémica, tan-

to dentro del país como casos importados. Un punto importante a denotar es que en la mayoría de las ocasiones hubo un retraso en el diagnóstico, sospechándose inicialmente otras enfermedades asociadas a vectores mucho más prevalentes.^{6,7}

De las cinco especies de *Plasmodium* (*falciparum*, *ovale*, *vivax*, *malariae* y *knowlesi*) que afectan al humano, sólo *falciparum* es la que causa mayor mortalidad y la más común en la región del África subsahariana. Por su parte, *vivax* es habitual en Centro y Sudamérica, por su resistencia a climas adversos pude mantenerse latente en el hígado por meses o años.

En la infección por *Plasmodium falciparum* el parásito emerge de los eritrocitos infectados y tiene gran capacidad de citoadherencia por medio de receptores endoteliales, que a su vez se encuentran en el cerebro (ICAM1), en la placenta y otros órganos (CD36).⁸

En el caso que nos ocupa, el parásito se visualizó en gota gruesa con un nivel de parasitemia de 3%. Se ha descrito que en zonas no endémicas un nivel por encima de 2% en *Plasmodium falciparum* se asocia a mayor mortalidad.⁹

Las pruebas de detección rápida (RDT) confirman la presencia de antígenos contra el gen PfHRP2, la ventaja es que no se requiere personal capacitado para realizar esta prueba, a diferencia de la gota gruesa; sin embargo, su sensibilidad es baja debido a la prevalencia cada vez más alta de *Plasmodium* con delección de dicho gen. A pesar de ser fácil de efectuar, el alto costo de estos estudios limita su uso en la práctica clínica, restringiéndolo a estudios epidemiológicos y de investigación.

Estas dos herramientas son útiles por su disponibilidad y rapidez; no obstante, las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos por medio de PCR tienen mayor sensibilidad para detectar parasitemias bajas,¹⁰ además de la capacidad de detectar el tipo de *Plasmodium* al que nos enfrentamos y su resistencia y, con ello, orientar el tratamiento. Al paciente se le hizo la prueba PCR y se confirmó la presencia de *Plasmodium falciparum*.

Otro dato relevante del caso aquí expuesto fue trombocitopenia, que en la literatura puede encontrarse como coagulopatía asociada a malaria severa. Esta manifestación se ha descrito hasta en 5% de los casos de malaria, es ocasionada principalmente por aumento en la actividad de la cascada de coagulación, que conlleva a consumo de fibrinógeno, antitrombina III e incremento de los productos de degradación del fibrinógeno. Los eritrocitos infectados por parásitos liberan citocinas cuyo factor de necrosis tumoral alfa

y la interleucina-6 desempeñan un papel importante en la activación de la cascada de coagulación y en la prolongación del tiempo de protrombina mediante su efecto procoagulante. Siendo una manifestación muy frecuente en *Plasmodium falciparum* y *vivax*, por lo regular aparece como resultado de una infección severa, aunque no sólo se necesita de la trombocitopenia para presentar hemorragia en malaria severa, sino también de la disfunción plaquetaria, la cual ocurre posterior a la infección parasitaria, donde la liberación de los mediadores inflamatorios genera aumento en la quimiotaxis planetaria y defecto en la agregación.^{11,12}

La Organización Mundial de la Salud recomienda la administración de artesunato en caso de malaria severa vía intramuscular o intravenoso, se sugiere al ingreso o hasta 72 horas después de la infección. Sin embargo, no todos los pacientes cuentan con los recursos para administrar las cinco dosis, se han realizado estudios que demuestran que aplicar tres dosis no es inferior al régimen de cinco. Esta reducción de esquema ha permitido que más pacientes con malaria severa puedan completar dicho tratamiento.¹³

El artesunato no está al alcance de todos los pacientes debido a que no se comercializa en todos los países. Para fortuna del paciente, fue posible conseguirlo y administrarle las tres dosis del fármaco.

CONCLUSIÓN

La malaria severa es una urgencia médica que requiere vigilancia estrecha de los pacientes. Su mortalidad en adultos puede llegar hasta 20%, por lo que un adecuado tratamiento de sostén y un antipalúdico específico son cruciales para un desenlace exitoso. La incidencia y mal pronóstico de esta enfermedad han disminuido en las últimas décadas, aunque sigue siendo una infección potencialmente fatal que afecta a los países más pobres. El desarrollo de resistencia a artesimina es el mayor reto al que nos enfrentaremos a nivel global, por lo que los esfuerzos deben enfocarse en reducir la transmisión y en el control del vector. Este

caso clínico demuestra que, aun cuando de manera internacional México se considera una zona de *Plasmodium vivax*, el antecedente epidemiológico de viajes puede orientarnos a no excluir la posibilidad de otro tipo de *Plasmodium*. La identificación de los signos de gravedad es fundamental para la referencia oportuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: biology and disease. *Cell*. 2016; 167 (3): 610-624.
2. WHO. *World malaria report 2015*. [Consulted 12 December 17] Available in: apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf.
3. Daily JP. *Malaria 2017: update on the clinical literature and management*. *Curr Infect Dis Rep*. 2017; 19 (8): 28.
4. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. *Malaria*. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3 (17050).
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Malaria Information and Prophylaxis by Country*. [Consulted 12 December 17] Available in: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/malaria>
6. Velázquez GA, Álvarez MF, Zavala GC. *Paludismo. Reporte de un caso y revisión de la literatura*. *Med Sur*. 2006; 13 (3): 129-135.
7. Kaneko WFT, Muñoz MOE, Hernández DS, Guevara OA, Salgado CJ, Pescina CJ. *Paludismo grave por Plasmodium vivax: reporte de un caso y revisión de la bibliografía*. *Med Int Mex*. 2009; 25 (3): 233-240.
8. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. *Malaria*. *Lancet*. 2014; 383 (9918): 723-735.
9. Wilairatana P, Tangpukdee N, Krudsood S. *Definition of hyperparasitemia in severe falciparum malaria should be updated*. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3 (7): 586.
10. Lo E, Nguyen K, Nguyen J, Hemming-Schroeder E, Xu J, Etemesi H et al. *Plasmodium malariae prevalence and csp gene diversity, Kenya, 2014 and 2015*. *Emer Infect Dis*. 2017; 23 (4): 601-609.
11. Patel D, Pradeep P, Surti MM, Agarwal SB. *Clinical manifestations of complicated malaria, an overview*. *JIACM*. 2003; 4 (4): 323-331.
12. Jaroonvesama N. *Intravascular coagulation in falciparum malaria*. *Lancet*. 1972; 299 (7744): 221-223.
13. Organización Mundial de la Salud. *Tratamiento del Paludismo Grave*. Manual Práctico, 3a. ed. 2013, pp. 26-38.