



## CASO 3-2018:

### Reporte de caso: infección grave por *Plasmodium falciparum* en viajera gestante que regresa de Ghana, África.

Recibido: 16/03/2018

Aceptado: 15/05/2018

<sup>1</sup> Manuel Ramírez Cardoce

<sup>2</sup> Rodrigo Masís Mejía

<sup>3</sup> María Jiménez Solera

<sup>1</sup> Médico asistente especialista en Medicina Interna e Infectología. Servicio de Infectología. San Juan de Dios.

<sup>2</sup> Médico Cirujano General. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. [masisrodrigo@gmail.com](mailto:masisrodrigo@gmail.com)

<sup>3</sup> Bachiller en Ciencias Médicas. Médico interno. Universidad de Costa Rica. [mpjiso15@gmail.com](mailto:mpjiso15@gmail.com)

#### Resumen

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por el protozoo *Plasmodium* spp. Inoculado al hospedero humano por el mosquito hembra *Anopheles* durante su alimentación; corresponde a una infección endémica en regiones tropicales. La infección grave por malaria suele asociarse principalmente al *Plasmodium falciparum*. Se presenta el caso de una paciente femenina en primer trimestre de embarazo, quien regresa de un viaje de Ghana, África; con síntomas de sangrado vaginal, fiebre y malestar general, por lo que es admitida al hospital para complementar estudios. Se hizo el diagnóstico de infección grave por *P. falciparum* y se inició manejo intravenoso con antipalúdicos.

#### Abstract

Malaria is an infectious disease caused by the protozoan *Plasmodium* spp. Inoculated into the human host by a feeding female *Anopheles* mosquito; corresponds to an endemic infection in tropical regions. Severe malaria infection is usually associated with *Plasmodium falciparum*. We present the case of a female patient in first trimester of pregnancy, who returns from a trip from Ghana, Africa; with symptoms of vaginal bleeding, fever and malaise, which is admitted to the hospital to complete studies. The diagnosis of severe infection with *P. falciparum* is made and intravenous administration of antimalarials is initiated.

#### Palabras clave

Malaria; embarazo; *Plasmodium falciparum*; viajero.

#### Key words

Malaria; pregnancy; *Plasmodium falciparum*, traveler.

### Caso clínico

Paciente femenina 31 años, sin antecedentes personales patológicos conocidos, con historia de viaje reciente a Ghana, África; primigesta, cursando un embarazo de 11 semanas cuyo diagnóstico se desconocía al momento del viaje y al inicio del cuadro clínico. Consultó al Servicio de Emergencias del hospital San Juan de Dios con historia de 10 días de evolución de fiebre, síntomas urinarios y hematuria, que posteriormente desarrolla astenia, adinamia, lumbalgia y sangrado trasvaginal.

Al examen físico se encontró una presión arterial de 99/55 mmHg, eupneica, saturando 97% aire ambiente, con una frecuencia cardiaca de 89 latidos por minuto y temperatura de 39°C, consciente y orientada, hidratada; con dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho, sin datos de irritación peritoneal. Fue valorada por Medicina Interna y por Ginecología y se hizo el diagnóstico de cuadro febril en el embarazo, con amenaza de aborto. A la analítica, inicialmente se documentó bicitopenia (plaquetas en 36,000/ $\mu$ L y glóbulos blancos totales en 2,700/ $\mu$ L), por lo cual se decidió internar. Posteriormente se documentó anemia con hemoglobina en 9,6 g/dL y hematocrito en 29%, por lo cual y debido al antecedente de viaje a África, se decidió realizar un estudio de gota gruesa. Se confirmó infección por *P. falciparum* con conteo parasitario de 220,338 EAS/ $\mu$ L (correspondiente a una parasitemia de 6,72%). Debido a que durante su internamiento cursó con deterioro clínico, fue valorada por Infectología, que decidió continuar el manejo como una infección por malaria complicada o severa y coordinar traslado e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se inició tratamiento antipalúdico intravenoso y cuidados generales, sin embargo la paciente evolucionó a un aborto completo, con franco deterioro de sus parámetros analíticos, requiriendo múltiples transfusiones de hemocomponentes.

### Discusión y análisis del caso clínico

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por el protozoo *Plasmodium* spp. inoculado al hospedero humano por el mosquito hembra *Anopheles* durante su alimentación. Entre las principales especies se encuentran *P. falciparum*,

*P. vivax*, *P. ovale* (dos especies) y *P. malariae* (1).

Existen áreas de alta transmisión de malaria, especialmente en África sub-Sahariana; la infección aumenta en presencia de embarazo, con potenciales efectos adversos para la madre y el producto. La malaria en el embarazo es más común en pacientes de mayor edad, pacientes con primer o segundo embarazo y mujeres con infección por el VIH, en comparación con mujeres sanas(1,2).

El uso del ultrasonido obstétrico en estudios de cohorte han ayudado a demostrar los efectos de la malaria en el embarazo; se demostró que la infección en el primer trimestre puede llevar a aborto, restricción de crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y anemia materna(2).

La susceptibilidad aumentada en el embarazo es debida al secuestro de eritrocitos en los espacios placentarios. Este secuestro es común en *P. falciparum* y se asocia a una proteína parasitaria llamada VAR2CSA, la cual se ha relacionado a procesos inflamatorios placentarios, que inducen efectos deletéreos del producto y la madre(2).

### ■ Síntomas principales

Los síntomas principales de la infección suelen ser inespecíficos y resultan similares a una enfermedad viral aguda; entre ellos destacan cefalea, fatiga, malestar abdominal, dolor articular y muscular; usualmente se acompañan de fiebre, escalofríos, anorexia, vómito y malestar general(1).

### ■ Infección grave por *P. falciparum*

La infección grave por malaria suele asociarse hasta en un 90% de los casos a *P. falciparum* y se caracteriza por signos de malaria aguda, un alto nivel de parasitemia y la disfunción orgánica dada por el secuestro extenso de los eritrocitos parasitados(1,3).

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la edad, siendo la anemia y la hipoglicemia más comunes en niños mientras que en adultos es más frecuente encontrar pacientes con edema agudo de pulmón, lesión renal aguda e ictericia. El coma debido a malaria cerebral y la acidosis se pueden presentar en todos los grupos etarios(3).

■ **Tabla I.** Criterios para definir infección grave por *Plasmodium* spp. en adulto<sup>(1)</sup>

| Uno o más de los siguientes en ausencia de otra causa y con parasitemia por <i>P. falciparum</i> |                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alteración del estado de conciencia</b>                                                       | Escala de Coma de Glasgow <11 puntos.                                                                       |
| <b>Postración</b>                                                                                | Debilidad generalizada que impide a la persona sentar, levantarse o caminar sin asistencia.                 |
| <b>Múltiples convulsiones</b>                                                                    | Más de 2 episodios en 24 horas.                                                                             |
| <b>Acidosis</b>                                                                                  | Déficit de base > 8 mEq/L, bicarbonato plasmático <15 mmol/L, o lactato venoso ≥ 5 mmol/L.                  |
| <b>Hipoglicemia</b>                                                                              | <40 mg/dL.                                                                                                  |
| <b>Anemia grave</b>                                                                              | Hemoglobina ≤7 g/dL o hematocrito ≤20% con conteo parasitario >10,000/ μL.                                  |
| <b>Alteración renal</b>                                                                          | Creatinina >3 mg/dL o nitrógeno uréico >20 mmol/L.                                                          |
| <b>Ictericia</b>                                                                                 | Bilirrubina >3 mg/dL con conteo parasitario >100,000/ μL (aproximadamente 2%).                              |
| <b>Edema pulmonar</b>                                                                            | Confirmado radiológicamente o saturación de oxígeno <92% aire ambiente con frecuencia respiratoria >30/min. |
| <b>Sangrado significativo</b>                                                                    | Recurrente o prolongado a nivel nasal, gingival, sitios de venopunción, hematemesis o melena.               |
| <b>Shock</b>                                                                                     | Compensado o descompensado.                                                                                 |
| <b>Parasitemia</b>                                                                               | Por <i>P. falciparum</i> >10% (>500,000/ μL).                                                               |

Fuente: Adaptado de World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed, WHO, Geneva 2015

## Diagnóstico

En mujeres embarazadas se recomienda la detección mediante microscopio de luz, pruebas diagnósticas inmunocromatográficas (RDTs por sus siglas en inglés), o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (2). En el caso de la paciente, se realizó el diagnóstico inicial por medio de técnica de gota gruesa; seguidamente se solicitó un estudio molecular (PCR en tiempo real) (4).

## Tratamiento

En el manejo de la malaria grave es esencial iniciar prontamente el tratamiento con dosis efectivas de fármacos antipalúdicos por vía parenteral (derivados de artemisina o alcaloides de cinchona), seguido de una dosis completa efectiva de terapia de combinación de artemisinina (ACTs) por vía oral. El artesunato parenteral es el tratamiento de elección con mayor reducción de la mortalidad en comparación con los alcaloides como la quinina<sup>(1)</sup>.

Las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan como primera opción el tratamiento de adultos y niños con malaria grave, incluidas mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, con artesunato IV o IM por al menos 24 horas, posterior a las cuales, si tolera vía oral, se completa el tratamiento por 3 días con ACTs<sup>(1)</sup>. La dosis de artesunato es de 2,4 mg/kg/dosis para adultos y niños de más de 20 kg, mientras que para los niños de menos de 20 kg es de 3 mg/kg/dosis. Como segunda opción de fármaco parenteral inicial en caso no de tener artesunato disponible, se recomienda el uso de arteméter IM tanto en niños como en adultos con malaria grave. La dosis inicial de arteméter es 3,2 mg/kg, mientras que la de mantenimiento es 1,6 mg/kg<sup>(1)</sup>.

Anteriormente se utilizaba la quinina como tratamiento para la malaria grave, en esquema de una dosis inicial de quinina clorhidrato dihidrato IV a 20 mg/kg, seguido 8 horas después de dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 8 horas. Si no se logra mejoría de la condición clínica del paciente se debe reducir la dosis a 10 mg/kg cada 12 horas. La tasa de infusión no debe exceder los 5 mg/kg/hora para evitar hipotensión fatal(1).

Debido a que la quinina suele acumularse en casos de disfunción severa de órganos vitales, de no haber mejoría en las primeras 48 horas de haber iniciado el tratamiento o en casos de falla renal aguda o pacientes con disfunción hepática, se debe disminuir la dosis de mantenimiento en una tercera parte, con excepción de los pacientes que estén recibiendo hemodiálisis o hemofiltración los cuales no requieren el ajuste de dosis(4).

Posterior al tratamiento inicial parenteral y una vez que el paciente tolere la vía oral, es esencial completar el tratamiento con un fármaco antipalúdico oral, dando un curso completo de ACTs efectivo. Se puede utilizar artesunato más amodiaquina, arteméter más lumefantrina o dihidroartemisinina más piperquina. De no haber ACTs disponibles se puede utilizar como segunda opción artesunato más clindamicina o doxiciclina; quinina más clindamicina o doxiciclina. No se debe utilizar doxiciclina en niños menores de 8 años o mujeres embarazadas(1).

En cuanto a lo establecido a nivel nacional en la Norma de Malaria del Ministerio de Salud y de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), aún se recomienda como primera opción para el tratamiento de malaria grave el uso de quinina intravenosa, sin embargo, se aclara que ciertos casos serán tratados con medicamentos alternativos disponibles en los servicios de la Institución o centros de acopio de la OPS, dependiendo de la procedencia del agente infeccioso(4).

La paciente del caso en discusión recibió inicialmente un esquema de artesunato IV de 135 mg a las 0, 12, 24 y 48 horas. Presentó adecuada evolución clínica y analítica, incluyendo disminución progresiva de la parasitemia, por lo que se decidió trasladar de la UCI a salón general para continuar con tratamiento vía oral con arteméter-lumefantrina 4 comprimidos (80/480 mg) cada 12 horas, 5 dosis. Una vez completado el tratamiento, dada la excelente evolución clínica, se decidió dar egreso con cita control en la consulta externa de Infectología.

## Quimioprofilaxis

Se ha demostrado que la prevención intermitente en embarazo con sulfadoxina-pirimetamina es eficaz en pacientes sin infección por VIH(5). Un estudio de Cochrane demostró la eficacia de este fármaco en comparación con placebo o pacientes sin tratamiento(5,6). Existen otras opciones disponibles para prevención, sin embargo, la tolerancia no fue adecuada para recomendarlo como tratamiento, entre ellas sulfadoxina-pirimetamina y azitromicina, cloroquina-azitromicina y mefloquina(5).

En Costa Rica, Institucionalmente no se cuenta con el tratamiento de quimioprofilaxis recomendado, sin embargo, puede utilizarse doxiciclina, la cual presenta adecuada actividad contra *P. falciparum* sensible y resistente a cloroquina. No obstante, el tratamiento con doxiciclina está contraindicado en embarazo y niños menores de 8 años, por lo que en el caso de la paciente y según los medicamentos disponibles, se debería buscar un esquema de quimioprofilaxis alternativo(7-8).

## Conclusiones

El diagnóstico de malaria puede resultar difícil, en especial en el contexto de una enfermedad con sintomatología inespecífica. Es importante sospechar esta enfermedad en pacientes con viajes recientes a zonas de alto riesgo, que consulten por fiebre asociado a sintomatología consistente con malaria.

En nuestro medio no tenemos disponible tratamiento de quimioprofilaxis con adecuada actividad contra *P. falciparum* que pueda ser utilizado de manera segura en mujeres embarazadas por lo cual es necesario la introducción de nuevas alternativas de fármacos que puedan ser utilizados con este fin.

El diagnóstico e inicio temprano de tratamiento antipalúdico es imprescindible para reducir la morbimortalidad asociada a esta entidad, sobre todo en aquellos casos de malaria grave como la presentada en el caso de esta paciente.

El esquema de tratamiento utilizado por nuestra paciente fue el recomendado en las guías internacionales con excelente respuesta clínica.

## Conflictos de interés

Los autores destacan que no existe conflicto de interés alguno en la investigación y publicación del caso.

## Referencias

1. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3° ed, WHO, Geneva 2015.  
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/> (Accesado el 13 de marzo, 2018)
2. Rogerson SJ Desai M Mayor A et al. Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(4):107-118.
3. White NJ Pukrittayakamee S Hien TT Faiz MA Mokuolo OA Dondrop AM. Malaria. *The Lancet.* 2013; 383(9918):723-735.
4. Ministerio de Salud, Caja Costarricense de Seguro Social, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Norma de Malaria. 2016.
5. Desai M Hill J Fernandes S et al. Prevention of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(4):119-132.
6. Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD000169.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2018: The Yellow Book.  
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home> (Accesado en marzo 26, 2018).
8. Tan KR Magill AJ Parise ME Arguin PM. Doxycycline for Malaria Chemoprophylaxis and Treatment: Report from the CDC Expert Meeting on Malaria Chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*, 2011; 84(4): 517-531.