

CAS CLÍNIC: MALÀRIA GREU

Patrícia Amorós i Carla Bastida
Hospital Clínic de Barcelona - Febrer 2014

Índex

- ❑ Presentació del cas clínic
- ❑ Malària
 - ✓ Epidemiologia
 - ✓ Cicle biològic
 - ✓ Profilaxi
 - ✓ Diagnòstic
- ❑ Malària greu
 - ✓ Tractament farmacològic
 - ✓ Seguiment clínic
- ❑ Aspectes a recordar



Cas clínic



Informació



Cas clínic

- ❖ Dona de 60 anys, 60 Kg i 1,52 m
- ❖ No al·lèrgia coneguda a fàrmacs
- ❖ Fumadora de 5 cigarrets/dia
- ❖ Independent per les ABVD

Antecedents patològics

- Hèrnia de hiat
- Melanoma en zona de l'escot diagnosticat el 2007
Exèresi i seguiment. Actualment lliure de malaltia
- Hèrnia discal

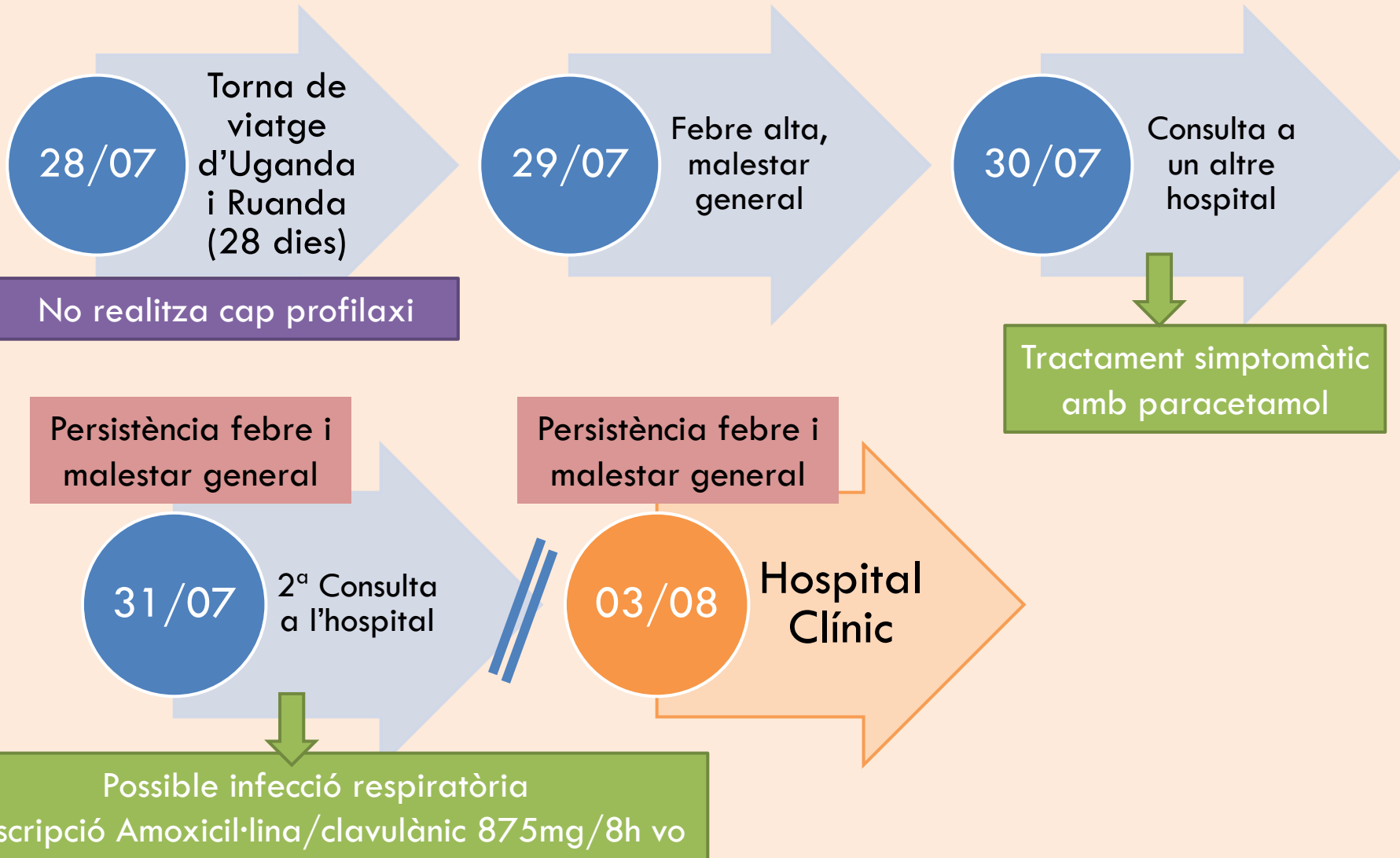
Tractament habitual

- Omeprazol 20 mg/24 h vo



Consulta per febre de 5 dies d'evolució

Cronologia



Cas clínic:

03/08

Hospital
Clínic

Exploració física

(dades rellevants)

- Moderada afectació de l'estat general
- Icterícia conjuntival
- Petèquies a extremitats inferiors
- Auscultació: crepitants bibasals

Orientació diagnòstica



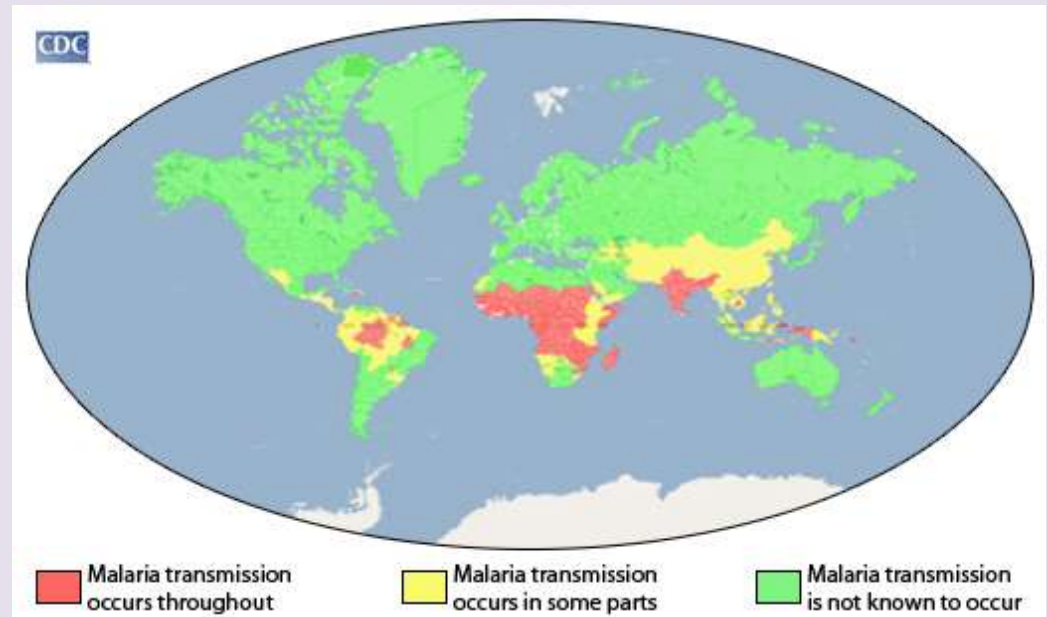
- Sospitar de malària quan es presenta un **quadre febril** després d'un **viatge** a un país amb paludisme

Epidemiologia malària

- ❖ Malaltia parasitària prevenible i curable amb fort impacte en salut pública
- ❖ Dades any 2012 (mundials):
 - ❖ 627.000 morts per malària, majoritàriament nens africans
 - ❖ 207 milions de casos nous

5 espècies de *Plasmodium*

- *P. falciparum*
- *P. vivax*
- *P. malariae*
- *P. ovale*
- *P. knowlesi*



Cicle biològic

1

- Vector: *Anopheles* femella, picada nocturna
- Transmissió d'esporezoïts a sang

2

- Migració d'esporezoïts a fetge → invasió d'hepatòcits i multiplicació → esquizonts

3

- Etapa quiescent a fetge: hipnozoïts
- *P.vivax* i *P.ovale*

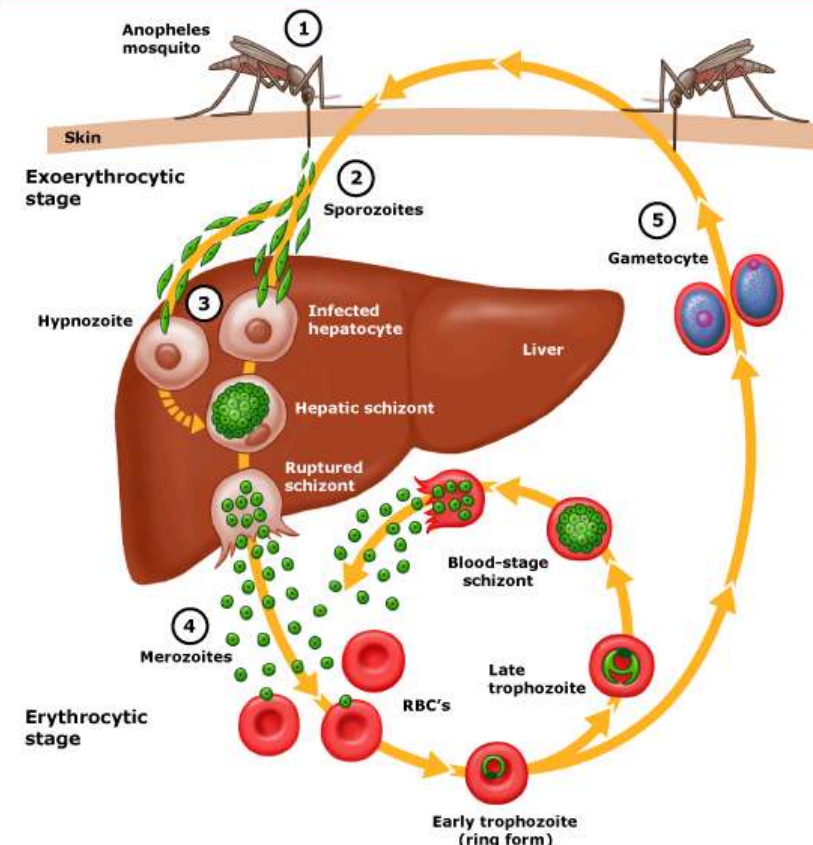
4

- Trencament d'esquizonts → alliberament de merozoïts a sang
- Infecció dels eritròcits → (cicle asexual) maduració a trofozoïts i a esquizonts

5

- Diferenciació d'alguns merozoïts a gametòcits (cicle sexual)
- Ingesta pel mosquit → maduració a esporezoïts i migració a glàndules salivals
- Es tanca el cicle quan el mosquit pica un altre hoste

Plasmodium life cycle



Profilaxi

Mesures generals

(per evitar la picada del mosquit)



Repelents d'insectes ([DEET]>20%)



Roba de màniga llarga/pantalons llargs de color clar



Mosquiteres per dormir

Profilaxi

Quimioprofilaxi

- ▣ Tenir en compte
 - la localització (espècie i resistència a fàrmacs)
 - la durada del viatge
 - les interaccions amb altres fàrmacs

➤ Atovacunona/proguanil, cloroquina, mefloquina, doxiciclina

Antirretrovirals
acenocumarol

Amiodarona, ISRS,
antipsicòtics

Anticonceptius , ions
divalents, acenocumarol

Country	Areas with Malaria	Estimated relative risk of Malaria for US Travelers ²	Drug Resistance ³	Malaria Species ⁴	Recommended Chemoprophylaxis ⁵
Uganda	All	High	Chloroquine	<i>P. falciparum</i> >85% Remainder <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , and <i>P. vivax</i>	Atovaquone-proguanil, doxycycline, or mefloquine
Rwanda	All	Moderate	Chloroquine	<i>P. falciparum</i> 90% <i>P. vivax</i> 5% <i>P. ovale</i> 5%	Atovaquone-proguanil, doxycycline, or mefloquine

Diagnòstic

- ▣ **Gota grossa** (tècnica d'elecció, S=90%)
 - Tècnica de microscopia
 - Permet la identificació de l'espècie i quantificació de parasitèmia
 - En la malària greu la parasitèmia pot estar falsament disminuïda
 - Si negativa → repetir cada 12-24h fins a 72h
 - Pot ser negativa en pacients que han fet profilaxi amb antipalúdics o han pres antibiòtics amb activitat antipalúdica (macròlids, quinolones, tetraciclins, cotrimoxazol i clindamicina)
- ▣ **Test ràpid**
 - Mètode immunocromatogràfic (detecció antígen circulant)
 - Permet detectar infeccions amb parasitèmies submicroscòpiques



- ✓ Inici tractament és urgent
- ✓ Cal iniciar-lo tot i no tenir la confirmació

Gota grossa: trofozoïts de *Plasmodium falciparum*
Parasitèmia aproximada: 64%

Paràmetre analític	Valor
pH venós	7,151
Bicarbonat venós	12,5 mmol/L
PCR	32,27 mg/dL
Glucosa	80 mg/dL
Creatinina sèrica	3,12 mg/dL
Bilirrubina total	5,3 mg/dL
ALAT	201 UI/L
GGT	165 UI/L
LDH	5813 UI/L
Lactat	55,9 mg/dL
Leucòcits	8,3 x 10 ⁹ /L
Hematies	3,07 x 10 ¹² /L
Concentració Hb	101 g/L
Hematòcrit	0,29 L/L
Plaquetes	52 x 10 ⁹ /L
Temps de protrombina	45,4 %

Criteris diagnòstics de malària greu

- ✓ Alteracions del nivell de consciència
- ✓ Anèmia normocítica greu
- ✓ Insuficiència renal
- ✓ Edema agut de pulmó o síndrome de distrés respiratori agut
- ✓ Hipoglucèmia
- ✓ Shock
- ✓ Coagulació intravascular disseminada o sagnat anormal
- ✓ Acidosi metabòlica
- ✓ Hemoglobinúria macroscòpica
- ✓ Icterícia o bilirrubina total >3 mg/dL
- ✓ Hiperparasitèmia ($>2,5\%$ en zones no endèmiques)
- ✓ Hipertèrmia



Cas clínic

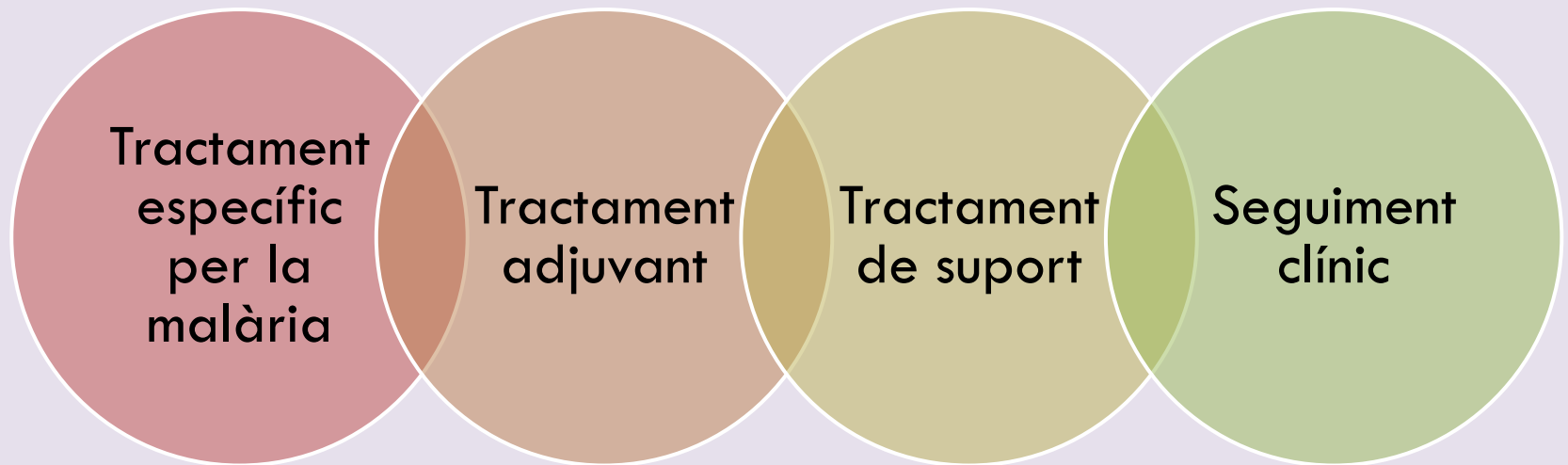
- ✓ Alteracions del nivell de consciència
- ✓ Anèmia normocítica greu
- ✓ Insuficiència renal
- ✓ Edema agut de pulmó o síndrome de distrés respiratori agut
- ✓ Hipoglucèmia
- ✓ Shock
- ✓ Coagulació intravascular disseminada o sagnat anormal
- ✓ Acidosi metabòlica
- ✓ Hemoglobinúria macroscòpica
- ✓ Icterícia o bilirrubina total $>3\text{mg/dL}$
- ✓ Hiperparasitemia **64%**
- ✓ Hipertèrmia



Diagnòstic: Malària greu

Ingrés a Unitat de Cures Intensives

Tractament malària amb criteris de gravetat



Tractament malària amb criteris de gravetat

- Independent de l'espècie
- Endovenós

artesunat

quinina

Tractament malària amb criteris de gravetat

- Independent de l'espècie
- Endovenós

1^a línia

artesunat

2^a línia

quinina

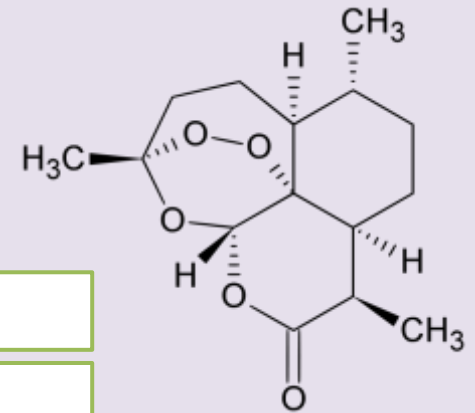
- ✓ Menys mortalitat
- ✓ Menys incidència d'hipoglucèmia
- ✓ Redueix temps d'aclariment del paràsit

Tractament adjuvant: Recanvi d'hematies
Indicat en casos d'alta parasitèmia:

- >10%
- >5% i altres criteris de gravetat

Artesunat

- Derivat artemisinina
 - Aïllat *Artemisia annua*, herba de la medicina xinesa
 - Estructura de lactona sesquiterpènica que conté un pont peròxid
→ Podria ser el responsable del mecanisme d'acció
 - Derivats sintètics: artesunat, artémer, dihidroartemisinina i altres



Artesunat

Colinesterases plasmàtiques

Dihidroartemisinina

Estrés oxidatiu

Semivida curta (~ 1 hora)

Concentració en eritròcits
Trofisme pels infectats

Glucuronidació i excreció per orina

Artesunat

- ❖ Cal seguir amb un altre tractament en finalitzar artesunat per risc de recaiguda
- ❖ Eliminació independent funció renal i/o hepàtica
 - ❖ No cal ajust en hemodiàlisi / hemodiafiltració
- ❖ Generalment ben tolerat
- ❖ Medicament estranger (precisa documentació d'ús compassiu)

- 2,4 mg/kg IV (pes real)
- Repetir a les 12 i 24 h, i cada 24 h, mínim 3 dosis
- Administrar en bolus 1-2 min
- 1 vial 60 mg diluït en 6 mL (1 dissolvent + 5 SF)



Quinina

- Alcaloide natural derivat de *Cinchona sp.*
- Es concentra als eritròcits
- Intoxicació: cinconisme (tinnitus, sordera, mareigs, vòmits)

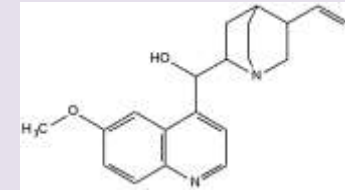
Allargament QT

Risc interaccions

Contraindicat en dèficit de G6PD greu

Semivida d'eliminació de 8-21 hores

Excreció renal (20% sense modificar)



Quinina

CYP3A4



3-hidroxiquinina

Inhibició síntesi
àcids nucleics

Quinina

- No cal ajust de dosi en hemodiàlisi / hemodiafiltració
- No recomanat en insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C)
- Efecte advers : hipoglucèmia. Efecte hiperinsulinemiant
- Medicament estranger



- Dosi inicial (clorhidrat) 20 mg/kg IV (màxim 1,4 g)
- Continuar amb 10 mg/kg IV (màxim 700 mg) cada 8 hores
 - Associar doxiciclina 100 mg /12 hores IV
 - Administrar en perfusió de 4 hores
 - Sempre dissolt en sèrum glucosat

Complicacions i el seu tractament

Malària cerebral i convulsions

- Benzodiazepines per el control de les convulsions secundaries

Anèmia greu/ trastorns hemostàsia

- Transfusió sanguínia

Edema pulmonar

- Control estricte aport de fluids i volèmia

Hipoglucèmia

- Pot simular una malària cerebral

Bacterièmia/infecció bacteriana

- Ús antibiòtics d'ampli espectre

Insuficiència renal

- Tècniques de reemplaçament renal

Cas clínic

3/08

4/08

5/08

6/08

7/08

Artesunat 2,4 mg/kg IV (x 60 kg) = 144 mg

Anúria (Cr 3,12mg/dL)

Inici hemodiàlisi

Noradrenalina
SG10%
Furosemida perf.
Ceftriaxona
Paracetamol sp

Recanvi hematies

Parasitèmia: 5,7%

Parasitèmia: 2%

Parasitèmia: 0,02%

Cas clínic

8/08

9/08

10/08

11/08

12/08

13/08

14/08

15/08

16/08

Quinina 600mg/8h IV + doxiciclina 100mg/12h IV

S. Glucosat 20 %

HD

HDFCVV

Meropenem + linezolid + aciclovir

IOT+VM

Gota grossa negativa

Nutrició enteral

Fins que el pacient presenti millora clínica, analítica i microbiològica evident

- Seguiment clínic i analític diari
- Control estricte de la glucèmia sanguínia
- Gota grossa diària fins la seva negativització i després de finalitzar el tractament

Cas clínic

17/08

18/08

19/08

20/08

21/08

22/08

23/08

24/08

25/08

HDFCVV

HD

IOT+VM

Weaning difícilós: traqueostomia

Meropenem + linezolid + aciclovir

Nutrició enteral

Gota grossa negativa

Cas clínic

26/08

27/08

28/08

29/08

30/08

31/08

01/09

02/09

03/09

HD

Traqueostomia

Decanulació

Nutrició enteral

Dieta oral

Gota grossa negativa

Trasllat a sala

Evolució favorable

20/09

ALTA

Glomerulonefritis post-infecciosa amb controls a Nefrologia

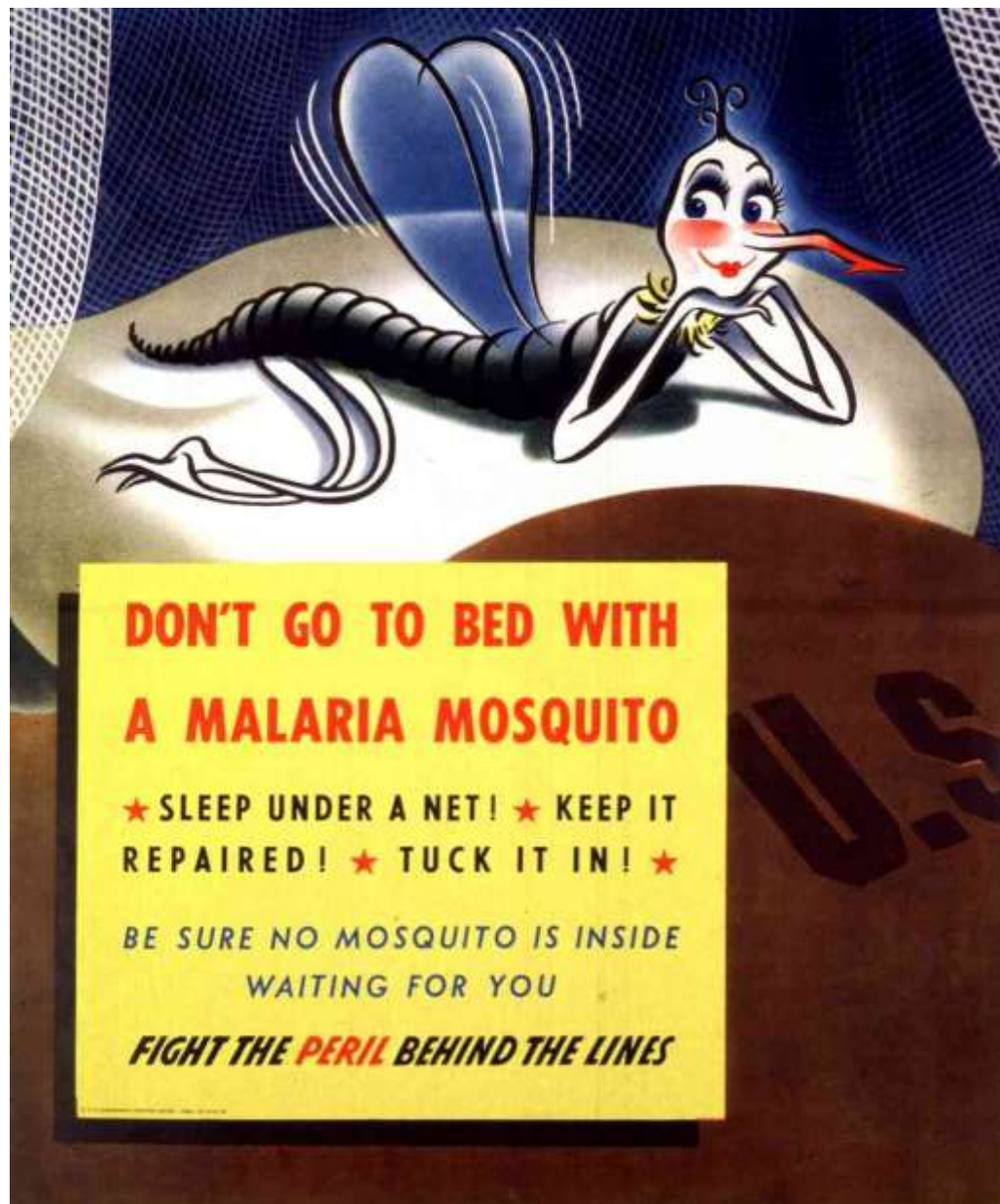
Tractament a l'alta

- Omeprazol 20 mg/24 h vo
- Furosemida 40 mg/24h vo

Aspectes a recordar

- ❖ La malària és una **malaltia parasitària prevenible i curable**
- ❖ Cal fer **profilaxi** combinant **mesures generals i tractament farmacològic** tenint en compte la zona i les resistències del paràsit
- ❖ Tant el **diagnòstic** com l'**inici de tractament** són **urgents**
- ❖ **Artesunat endovenós** és el **tractament d'elecció** en malària greu
- ❖ Com a **alternativa**, es recomana utilitzar **quinina amb doxiciclina**
- ❖ **Teràpia seqüencial** quan sigui possible
- ❖ **Seguiment del pacient**





Moltes gràcies per la
vostra atenció

pamoros1@clinic.ub.es
cbastida@clinic.ub.es