

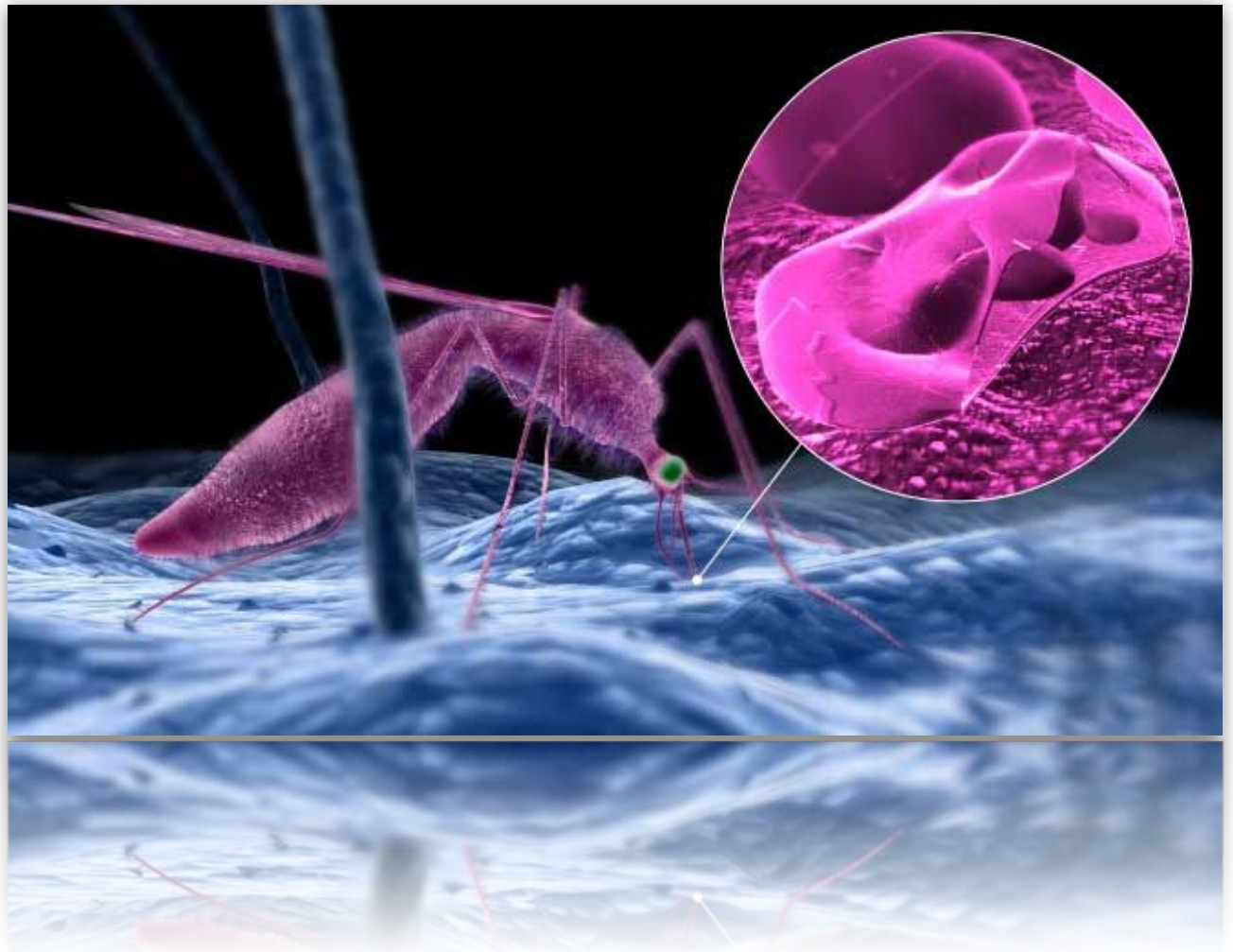
# MALARIA / PALUDISMO

## Generalidades

Post. Dr Nicolas Chiappara  
Post. Dra Lucía Domínguez

Prof Adj. Dra Victoria Frantchez.

NOVIEMBRE 2022



# AGENDA

- Presentación de caso clínico
- Introducción
- Epidemiología
- Etiología
- Ciclo de *Plasmodium*
- Cuadro clínico
- Métodos diagnósticos
- Tratamiento y Quimioprofilaxis
- Prevención
- Aprendizajes



## Caso clínico

SM; 42 años, ingeniero hidráulico.

AP: sano.

AEA: Viaje laboral a Kenia del 01 al 17/09/22 . Trabajo en zona rural vinculado al abastecimiento de agua potable.

EA: Comienza el 19/09, a las 48hs del retorno a Uruguay con fiebre, cefalea holocraneana, artromialgias, astenia, adinamia, deposiciones líquidas, orinas hipercoloreadas, por lo que consulta el 24/09 en puerta de emergencia. En el momento de la consulta agrega distensión abdominal, vómitos biliosos, petequias en MMII y tronco. No otra sintomatología.

Al examen físico en emergencia se destaca: lúcido, bien orientado en tiempo y espacio, PA 90/60 mmHg, FC 100 cpm, buena perfusión periférica. Polipnea leve 22 rpm, SatO<sub>2</sub> 97% sin O<sub>2</sub> suplementario. Piel y mucosas ictericas con petequias universales. Abd: Distendido, dolor difuso a la palpación, hepatoesplenomegalia, sin elementos de irritación peritoneal. Sin dolor en fosas lumbares. Sin alteraciones en el examen neurológico.



# Caso clínico

\*Paraclínica al ingreso:

Hb 13,9g/dL

GB 6,78  $10^3/\mu\text{L}$

Neutrofilos 6,170  $10^3/\mu\text{L}$

Linfocitos 0,44  $10^3/\mu\text{L}$

PQT **20  $10^3/\mu\text{L}$**

Azoemia 45g/L

Creatininemia **1,31mg/dL**

BT **4,3mg/dL**

BD **3,0mg/dL**

FA **167 U/L**

TGO/TGP **78/73 U/L**

TP 103%

KPTT 32 seg. Fib 402mg/dL

PCR **130,9mg/L.**

RxTX: sin alteraciones.



**Para realizar los planteos etiológicos y trazar el algoritmo diagnóstico debemos tener en cuenta: datos del viaje, del viajero y de la presentación clínica.**

Viaje:

- Área geográfica y duración del viaje.
- Época seca/lluviosa.
- Residencia y actividades y condiciones de vida y trabajo (dieta, contactos y exposiciones a agua dulce, insectos etc).
- Actividades recreativas durante la estancia.

Viajero:

- Antecedentes personales (patologías previas)
- Inmunosupresión.
- Inmunizaciones y quimioprofilaxis.

Presentación clínica:

- Tiempo de aparición de los síntomas con respecto al momento del viaje.
- Síntomas y signos acompañantes a la fiebre (gastrointestinales, cutáneos, etc).



## Planteos:

En todo paciente febril que regresa de áreas tropicales con malaria endémica, el primer planteo a descartar es MALARIA por la gravedad potencial del cuadro clínico.

En este paciente, con este cuadro clínico, con un período de incubación corto a intermedio (<1 mes), las etiologías que debemos plantear son múltiples:

- \*Virales: Dengue, Chikungunya y otras fiebres víricas hemorrágicas. Hepatitis virales.
- \*Bacterianas: Fiebre tifoidea, Salmonelosis no tifoideas, Bartonelosis, Leptospirosis, Rickettsiosis.
- \*Parasitarias: Malaria, Leishmaniasis, Absceso amebiano.





## Caso clínico: evolución.

Se realiza técnica de **Gota gruesa para *Plasmodium*: POSITIVA** con parasitemia mayor al 20%.

Se solicita nueva paraclínica a las 24hs agrega mayores alteraciones, presenta como criterios de gravedad: Plaquetopenia 13.000/mm<sup>3</sup>, Crea 1,5 mg/dL, hepatoesplenomegalia, Ictericia con BT 7 mg/dL, Hiperlactacidemia 2,6 mmol/dL, Parasitemia 20% del campo de gota de sangre. Se reciben hemocultivos x 2 negativos.

Con diagnóstico de **MALARIA GRAVE** se inicia tratamiento con Artesunato y se solicita monitorización paraclínica con glicemia, lactato, hemograma y frotis sanguíneo para recuento de parasitemia a las 6 hs, 12hs, 24hs, y 48 hs de iniciado el tratamiento.



## Caso clínico

Ingresa a CTI el 25/09, permanece 48hs con remisión de las disfunciones y se otorga alta a cuidados moderados

Parasitemia a las 6 hs: 5%

Parasitemia a las 12 hs 1%

Parasitemia a las 48 hs 0,2%

El 29/09 Se rota el tratamiento a Artémeter/lumefantrina (20/120mg) vo (4comp c/12hs por 3 días)

El 01/10 Alta a domicilio.





## INTRODUCCIÓN - MALARIA

- Zoonosis transmitida por la picadura del mosquito Anopheles.
- Se calcula que causa entre 300 a 500 millones de casos por año, con una mortalidad aprox de 1,5 millones de personas.
- La transmisión puede ser congénita o a través de transfusiones, más raramente mosquitos importados o mosquitos autóctonos infectados por inmigrantes (paludismo introducido).
- La migración desde áreas endémicas a áreas no endémicas provoca casos de malaria importada, creando un problema de salud a nivel mundial.
- En los países no endémicos, el paludismo grave importado sigue siendo una infección potencialmente mortal a pesar de una atención óptima.



## EPIDEMIOLOGÍA

-El paludismo es endémico en zonas tropicales y subtropicales de África, Sudamérica, Asia y Oceanía. Casi el 40% de la población mundial presenta riesgo de sufrir paludismo.

-De 2000 al 2010 la incidencia disminuyó un 17%, y la mortalidad un 26%.

Estos logros son gracias al aumento de fondos, al control efectivo del vector, tratamientos más efectivos, mejora de la notificación y seguimientos de casos.

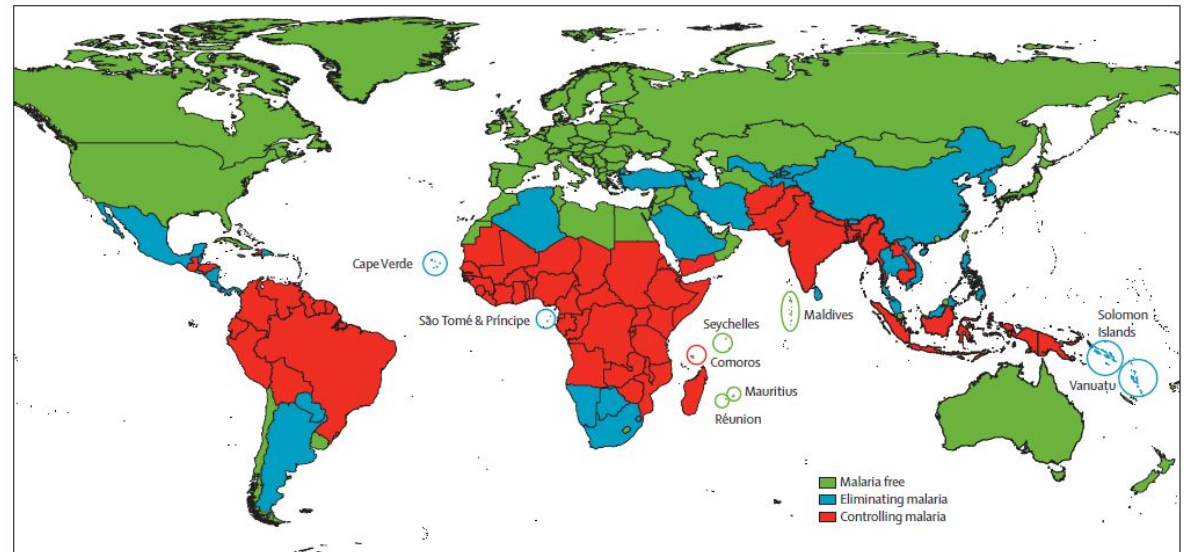


Figure 1: Categorisation of countries as malaria free, eliminating malaria, or controlling malaria, 2012  
Adapted with permission from authors and publisher.\* See panel 1 for discussion.



# ETIOLOGÍA

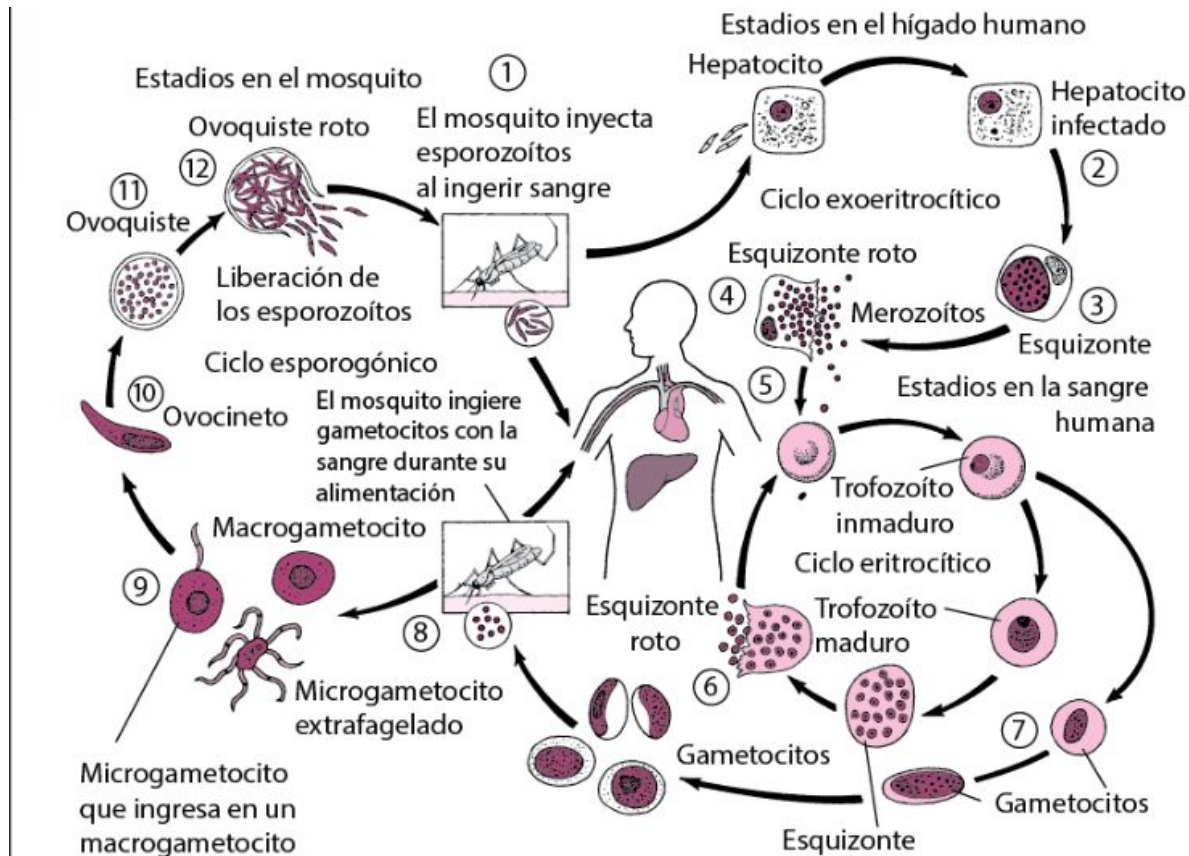
-Las especies de *Plasmodium* que infectan a los seres humanos son

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

-La infección concurrente con más de una especie de *Plasmodium* es infrecuente pero puede ocurrir.



# Ciclo de Plasmodium



## Ciclo vital de Plasmodium



El ciclo vital del parásito del paludismo requiere 2 huéspedes. Al alimentarse de sangre, un mosquito hembra *Anopheles* infectado inocula esporozoítos en el huésped humano.

Los esporozoítos infectan a los hepatocitos.

Allí, los esporozoítos maduran para convertirse en esquizontes.

Los esquizontes se rompen y liberan merozoítos. Esta replicación inicial en el hígado se denomina ciclo exoeritrocítico.

Los merozoítos infectan a los eritrocitos. Allí, el parásito se multiplica por vía asexual (llamado ciclo eritrocítico). Los merozoítos se convierten en trofozoítos anulares. Algunos luego maduran en esquizontes.

Los esquizontes se rompen y liberan merozoítos.

Algunos trofozoítos se diferencian en gametocitos.

Durante una picadura, el mosquito *Anopheles* ingiere a los gametocitos macho (microgametocitos) y hembra (macrogametocitos), que ingresan en el ciclo esporogónico.

En el estómago del mosquito, los microgametos penetran en los macrogametos y forman cigotos.

Los cigotos adquieren movilidad, se alargan y desarrollan ovocinetos.





## VECTOR: ANOPHELES

El género Anopheles incluye 465 especies formalmente reconocidas de las cuales 70 son capaces de transmitir Plasmodium

Obtiene las proteínas necesarias para el desarrollo de sus huevos de la sangre de los vertebrados

Ciclo:

- Huevo
- Larva
- Pupa
- Mosquito adulto

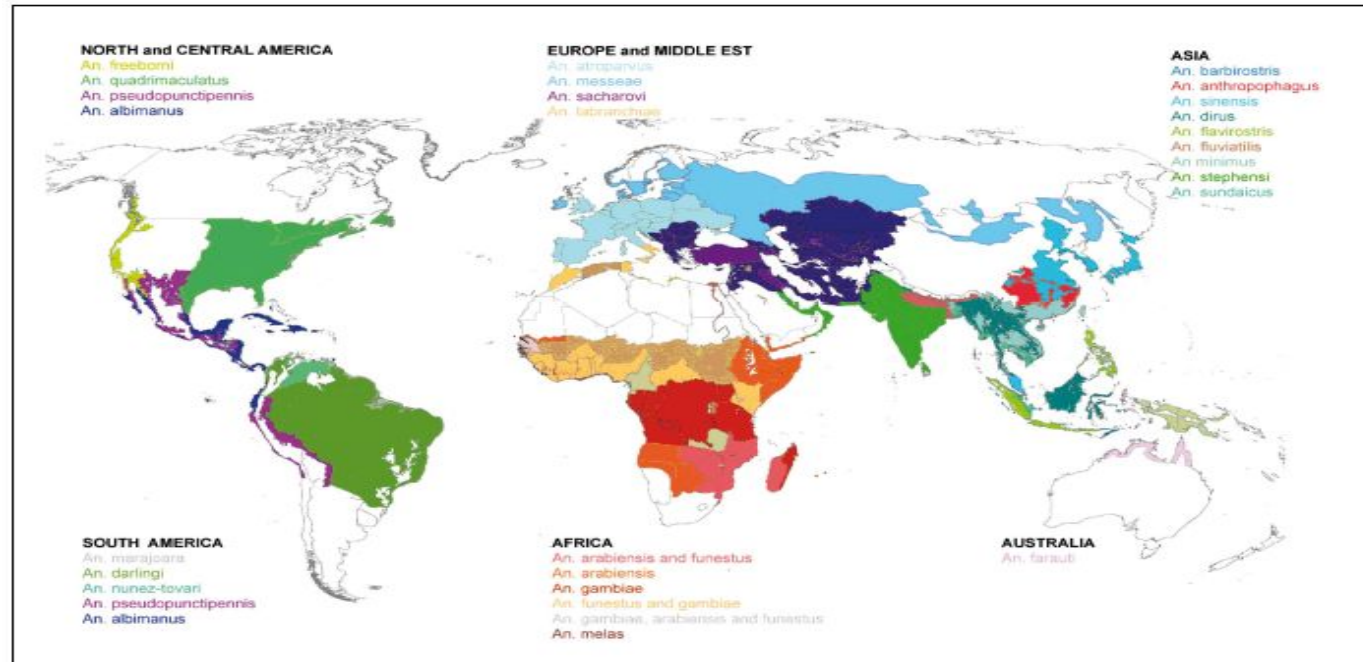


Figure 1 - Distribution of predominant malaria vectors.



# PRESENTACIÓN CLÍNICA

El **período de incubación** suele ser de

12 a 17 días para *P. vivax*

9 a 14 días para *P. falciparum*

16 a 18 días o más para *P. ovale*

Aproximadamente 1 mes (18 a 40 días) o más (años) para *P. malariae*

Las **manifestaciones compartidas por todas las formas de paludismo** son

Fiebre y rigideces (paroxismo palúdico)

Cefalea

Anemia

Ictericia

Esplenomegalia

Hepatomegalia





# Malaria GRAVE

## Diagnostic criteria for severe malaria

### I. Falciparum malaria

#### Clinical criteria

- Prostration
- Convulsions (>2 within 24 hours)
- Coma (Glasgow Coma Scale <11 in adults or Blantyre Coma Scale <3 in children)
- Respiratory distress (acidotic breathing)
- Shock (capillary time  $\geq 3$ s, with or without systolic blood pressure <80 mm Hg [adults], less than 70 mm Hg [children])
- Pulmonary edema (confirmed radiologically)
- Abnormal bleeding
- Jaundice
- Anuria
- Hemoglobinuria (blackwater)
- Repeated vomiting

#### Laboratory criteria

- Anemia (hemoglobin <70 g/L in adults, <50 g/L in children)
- Acidosis (base deficit >8 mEq/L or bicarbonate <15 mmol/L, or venous lactate >5 mM)
- Hypoglycemia (blood glucose <2.2 mmol/L or <40 mg/dL)
- Renal impairment (creatinine >265  $\mu$ mol/L [3 mg/dL] or blood urea >20 mmol/L)
- Jaundice (bilirubin >50  $\mu$ M [3 mg/dL] and parasite count >100,000/ $\mu$ L)
- Hyperparasitemia >10%

### II. Knowlesi malaria

#### Clinical criteria

- Criteria as per falciparum malaria
- Inability to tolerate oral therapy

#### Laboratory criteria

- Criteria as per falciparum malaria with modified parasitemia cutoffs as follows
- Jaundice and parasitemia >20,000/ $\mu$ L
- Parasitemia >100,000/ $\mu$ L

### III. Vivax malaria

- Criteria as per falciparum malaria excluding parasite density thresholds

-La malaria grave se define por la presencia de uno o más de los elementos clínicos y de laboratorio descritos en la tabla.

-El paludismo grave más a menudo es causado por *P. falciparum*.

- Es una emergencia médica que requiere administración de un tratamiento antipalúdico y de apoyo eficaz, idealmente en un unidad de Cuidados Intensivos

-Mortalidad en embarazadas es aproximadamente el 50%.

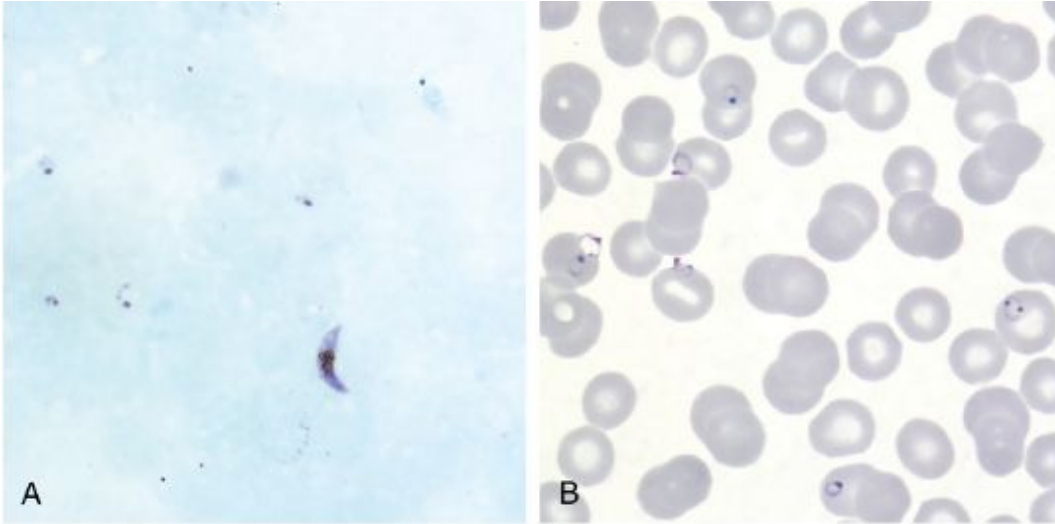


## DIAGNÓSTICO

- Gota gruesa: gold standard, evalúa el estadio del parásito pero no identifica especie
- Frotis/extensión fina; 20 veces menos sensible que la gota gruesa, identifica especie. Cuantifica parasitemia, factor importante para pronóstico y seguimiento del tratamiento
- Pruebas de biología molecular
- Técnicas serológicas
- Test rápidos



# DIAGNÓSTICO



Frotis de sangre periférica de gota gruesa (A) y de gota fina (B) teñidos con Giemsa y utilizados para el diagnóstico del paludismo y para la determinación de la especie de los parásitos *Plasmodium*



Test rápido: los de última generación permiten la diferenciación de especie, discriminando adecuadamente entre una infección por *P. falciparum* o *P. vivax*.



# TRATAMIENTO

Los fármacos antipalúdicos se eligen basándose en:

- Gravedad de la enfermedad (criterios clínicos y de laboratorio)
- Especies infecciosas de *Plasmodium*
- Patrones de resistencia conocidos de cepas en el área de adquisición
- Eficacia y efectos adversos de los medicamentos disponibles



## Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* :

-Arteméter + lumefantrina (presentación 20/120mg : 5–24 mg/kg / 29–144 mg/ kg. ) 6 dosis de 4 comp/12 hs durante 3 días

- Artesunato + amodiaquina (presentación 25 + 67,5 mg, 50 + 135 mg o 100 + 270 mg) dosis 4 (2–10) mg/kg/día + 10 (7,5–15) mg/kg/día una vez al día durante 3 días.

-Artesunato + mefloquina (presentación de 25 mg /55 mg clorhidrato de mefloquina =50 mg de mefloquina base) dosis 4 (2–10) mg/kg/ día +8,3 (7–11) mg/kg/día peso 1 vez al día por 3 días.

OTROS: -Dihidroartemisinina + piperaquina

-Artesunato + sulfadoxina-pirimetamina (SP)

-Artesunato + pironaridina

Duración: 3 días con un derivado de la artemisinina.

Usos incorrectos del tratamiento : riesgo de generar resistencia

- Monoterapia

-Dosis incompletas





## Recurrencia de malaria por *P. falciparum*

Puede deberse:

- Reinfección
- Fracaso del tratamiento

Se debe tener en cuenta:

-Fracaso dentro de los primeros 28 días: se recomienda el tratamiento con una pauta de segunda línea ( artesunato o quinina, en combinación con tetraciclina, doxiciclina o clindamicina por 7 días )

-Fracaso es posterior a los 28 días: debe considerarse una reinfección y debe iniciar tratamiento con mismo plan.





# Tratamiento de malaria severa

-Mortalidad por paludismo grave no tratado es próximo al 100%. Con antipalúdicos rápidos y eficaces la tasa cae al 10-20% en general.

El tratamiento de elección es artesunato 2.4 mg/kg IV c/12h el primer día seguido de una dosis diaria hasta completar 7 días.

-Arteméter 3.2 mg/kg IM luego 1.6 mg/kg/día.

-Dihidrocloruro de quinina 20 mg/kg seguida de 10mg/kg/8 hs

Tratamiento de soporte en UCI

-Control con glucemia, lactato hemograma.

-Repetir el frotis para controlar la parasitemia a las 12, 24 y 48 hs hasta su negativización.



# Tratamiento de malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* or *P. knowlesi*

Fundamental atención en *P.vivax* ya que representa aproximadamente 50 % de todos los casos de malaria fuera de África. Prevalece en el Medio Oriente, Asia, el Pacífico Occidental y Latinoamérica.

Fármacos utilizados:

-Fosfato de cloroquina: 600 mg de base hora 0, luego 300 mg a las 6, 24 y 48 hs VO

-En áreas con resistencia a la cloroquina: piperaquina  
mefloquina  
lumefantrina



# PREVENCIÓN



-Control del VECTOR: nuevas estrategias para fortalecer el control de vectores a nivel mundial con metas definidas para el periodo 2017-2030.

- VACUNA: -Desde octubre de 2021 la (OMS) recomienda el uso generalizado de la vacuna RTS,S/AS01 (RTS,S) contra la malaria en niños del África subsahariana y en otras regiones, con alta y moderada transmisión de malaria por *P. falciparum*. NO EN VIAJEROS

-QUIMIOPROFILAXIS: Los viajeros a zonas endémicas deben recibir quimioprofilaxis, para ello pueden consultar en [https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country\\_table/a.html](https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html) u otros buscadores. .

-Uso de REPELENTE y medidas de evitación:

Repelentes de insectos con N,N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET) en la piel expuesta al 25-35% , Usando ropa tratada con permetrina, cubriendo la mayor parte posible de la piel, durmiendo bajo mosquiteras tratadas con insecticida, permaneciendo en viviendas con aire acondicionado y en zonas en las que no haya mosquitos, y evitando la actividad en el exterior durante las horas de máxima actividad de picaduras por mosquitos Anopheles (desde el crepúsculo hasta el amanecer)

-World Health Organization & UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. (2017). Global vector control response 2017-2030. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259205>.

-WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk

-Mandell, Douglas, Bennett, Enfermedades infecciosas, principios y práctica. IX ed. Barcelona, España. Elsevier. 2020. Género Plasmodium. Pag 3299-3320.



**Siempre consultar 2 o más buscadores**

**Malaria**

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z



Country	Areas with Malaria	Drug Resistance <sup>2</sup>	Malaria Species <sup>3</sup>	Recommended Chemoprophylaxis <sup>4</sup>	Key Information Needed and Helpful Links to Assess Need for Prophylaxis for Select Countries
Uganda	All	Chloroquine	Primarily <i>P. falciparum</i> . Less commonly, <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , or <i>P. vivax</i> .	Atovaquone-proguanil, doxycycline, mefloquine, or tafenoquine <sup>5</sup>	
Ukraine	None	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	
United Arab Emirates	None	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	
United Kingdom (with Channel Islands and Isle of Man)	None	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	
United States	None	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	
Uruguay	None	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	
Uzbekistan	None	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable	



## APRENDIZAJES

- La evolución clínica de la malaria depende del diagnóstico precoz.
- Se debe mantener alta sospecha clínica, en paciente con viaje reciente a zona endémica y fiebre siempre realizar gota gruesa en el algoritmo diagnóstico.
- La estratificación de riesgo es clave para el correcto manejo del paciente, con un adecuado tratamiento y seguimiento.
- Tener en cuenta medidas de prevención, en todas las personas que realizarán viajes a zonas endémicas. Realizar asesoramiento.







**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2022.**

  
HOSPITAL DE CLINICAS  
Dr. Manuel Quintela



[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)