

TRATAMIENTO CON SOSTÉN EXTRACORPÓREO EN MALARIA GRAVE

ROSANA GREGORI SABELLI, YESICA LAMBERTO, PABLO SAUL, NATALIA CAMPAGNUCCI,
VIVIANA CHEDIACK, ELEONORA CUNTO

Departamento de Terapia Intensiva-DAIPIC, Hospital de Infecciosas Francisco J Muñiz,
Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Rosana Gregori-Sabelli, Hospital Francisco J Muñiz. Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina

E-mail: roxygregori@gmail.com

Recibido: 26-IV-2023

Aceptado: 24-V-2023

Resumen

La malaria es una enfermedad con amplia distribución en áreas tropicales. En su forma grave se caracteriza por afección orgánica y/o hiperparasitemia. Se definen los criterios para el monitoreo temprano en las salas de terapia intensiva, debido a que sin tratamiento oportuno y precoz la malaria grave tiene una mortalidad de 100%. Si bien no es amplia la literatura en este aspecto la terapia extracorpórea en forma secuencial para detoxificación hepática y renal es una herramienta útil y segura que puede ser utilizada en terapia intensiva. Se describe un caso de un varón de 36 años con diagnóstico de malaria grave según criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que comenzó con tratamiento con artesunato endovenoso y por evolución tórpida, ascenso brusco de bilirrubinemia con encefalopatía, parámetros de lesión renal aguda y edema agudo de pulmón, realiza tratamiento extracorpóreo secuencial, plasma filtración acoplada a adsorción, plasmaféresis de alto intercambio y hemodiafiltración continua con evolución favorable. En conclusión, el caso presentado nos demuestra que el rol del sostén extracorpóreo en manos entrenadas y en forma oportuna es crucial cuando el fallo de órganos evoluciona rápidamente para lograr dar estabilidad y otorgar el tiempo necesario para la acción del tratamiento definitivo en este caso, los antimaláricos de acción rápida hasta negativización de la parasitemia.

Palabras clave: malaria grave, plasmaféresis, terapias extracorpóreas

Abstract

Extracorporeal support treatment in severe malaria

Malaria is a wide-spread disease in tropical areas. The severe form is characterized by organic involvement and/or hyperparasitaemia. Criteria for early monitoring in intensive care rooms are defined; without a timely and early treatment, severe malaria has a 100% mortality. Although the literature in these cases is not extensive, extracorporeal therapy used sequentially for hepatic and renal detoxification is a useful and safe tool that can be used in intensive care. We describe the case of a 36-year-old man with a diagnosis of severe malaria according to WHO criteria. He began treatment with intravenous artesunate and due to a torpid evolution, a sudden increase in bilirubine-mia with encephalopathy, parameters of acute kidney injury and acute pulmonary edema, undergoes extracorporeal sequential treatment, coupled with plasma filtration adsorption, high-exchange plasmapheresis, and continuous hemodiafiltration with favorable evolution. This case shows that extracorporeal support in trained hands and in a timely manner is effective when organ failure evolves rapidly to achieve stability and provide necessary time for definitive treatment, in this case rapid action antimalarials until parasitemia becomes negative.

Key words: serious malaria, plasmapheresis, extracorporeal therapies

La malaria grave (MG) es producida mayormente por *Plasmodium falciparum* (PF). Se caracteriza por afección orgánica y/o hiperparasitemia. El número creciente de viajes internacionales hacia áreas endémicas de paludismo hacen posible que el intensivista pueda enfrentarse a pacientes con MG. Si bien la enfermedad es principalmente causada por PF, cada vez hay más casos descritos de paludismo grave por *Plasmodium vivax*¹.

La enfermedad parasitaria transmitida por mosquitos infecta los glóbulos rojos, donde se multiplica rápidamente y pasa por diferentes etapas de su ciclo de vida. Cuando la carga de parásitos supera el 10% en sangre, se transforma en MG y requiere atención inmediata ya que la muerte se produce en cuestión de horas o días. Los viajeros provenientes de áreas endémicas con parasitemia de 3% o más, tienen alto riesgo de mala evolución y deben ser hospitalizados para su seguimiento estrecho.

Sin tratamiento, la mortalidad en MG es del 100%. El inicio precoz del tratamiento antimalárico reduce las tasas de mortalidad¹.

El papel del sostén extracorpóreo, así como la plasmáfesis como terapia adyuvante en la malaria no ha sido ampliamente discutido en la literatura. En esta ocasión se reporta el caso de un paciente de 36 años con ictericia, insuficiencia renal aguda y edema de pulmón que fue tratado con éxito con una técnica extracorpó-

rea continua (filtración de plasma y adsorción) seguida de plasmáfesis de alto intercambio y hemodiálisis continua.

Caso clínico

Hombre de 36 años, sin antecedentes patológicos que ingresó a terapia intensiva con diagnóstico presuntivo de paludismo el 7/12/2021. En su relato se detectó estadía en Nigeria desde enero a octubre del 2021; no realizó profilaxis para malaria. Arribó al país el 28/11/21 proveniente de Alemania. Comenzó con fiebre continua, sudoración, escalofríos y mio-artralgias de 1 semana de evolución, se agregó oligoanuria, coluria y dolor abdominal. Ingresó a terapia intensiva lúcido, taquicárdico y taquipneico, con ictericia de piel y mucosas y descenso del ritmo diurético. Evolucionó con hipertensión arterial y requerimiento de nitroglicerina. Se realizó gota gruesa de sangre periférica que evidenció PF, con parasitemia mayor a 20% (Fig. 1. A y B). Se realizó exanguinotransfusión (volumen 3.4 litros) y artesunato endovenoso 400 mg el 1° día, luego 200 mg por día, durante 7 días. En los análisis clínicos se objetivó lesión renal aguda e hiperbilirrubinemia con plaquetopenia. Evolucionó oligoanúrico y obnubilado, score de Glasgow 14/15 puntos. Se decidió inicio de hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC). A las 24 horas, por ascenso brusco de bilirrubinemia y profundización de su encefalopatía, inició plasma-filtración acoplada con adsorción (CPFA). Posteriormente realizó plasmáfesis de alto intercambio para control del fallo hepático. Se objetivó mejoría del estado neurológico y descenso significativo de las cifras de bilirrubina sérica y analitos (Tabla 1).

Figura 1 | A y B: Gota gruesa con *Plasmodium falciparum*, del paciente con malaria grave

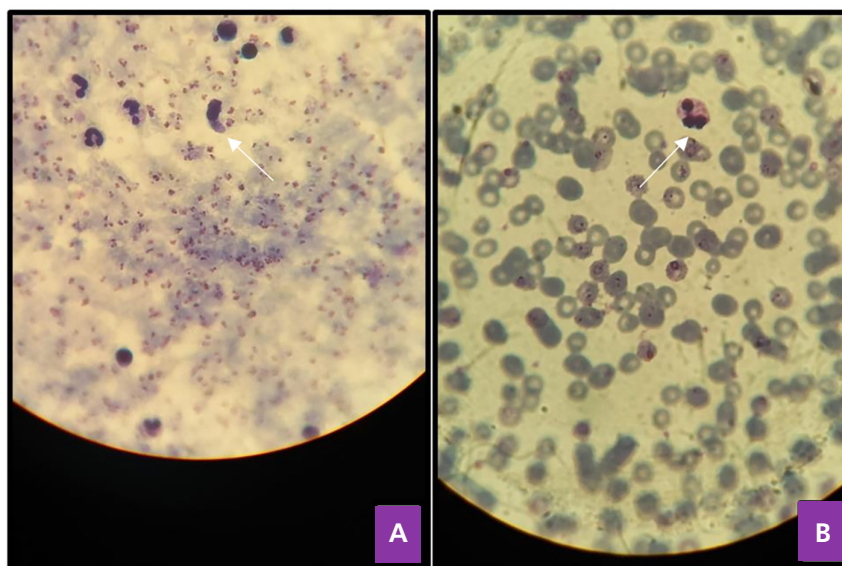


Tabla 1 | Analitos y su relación con los tratamientos extracorpóreos en el paciente con malaria grave

	BT* mg/dL	BD [®] mg/dL	Uremia mg/dL	Creatininemia mg/dL	Lactatemia mmol/L
Día 1 HDFVVC [†]	9.7	6.9	118	5.6	4
Día 2 HDFVVC	20	17.6	225	6.3	6.8
Día 3 CPFA**	15.8	13.4	220	7.1	2.4
Día 4 Plasmaféresis + HDFVVC	18	15.8	210	7	1.3
Día 5 HDFVVC	15.6	13.2	227	7.5	1.5
Día 7 HDFVVC	14.2	12.5	190	7.2	1.3
Día 8	9.9	8.6	172	6.6	1.4
Día 20	1.7	1.2	65	1.5	1.3

*BT: bilirrubina total; [®]BD: bilirrubina directa; [†]HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua; **CPFA: plasma-filtración acoplada con adsorción

Lúcido, pero con cifras persistentemente altas de uremia y creatinina, continuó con técnicas de reemplazo renal continuas hasta el octavo día de internación. La evolución fue favorable con mejora de los fallos orgánicos y al día 20 de internación pasó a clínica. El caso descrito presentó MG según definición de la OMS. No se detectaron eventos adversos relacionados a los procedimientos.

El paciente firmó el correspondiente consentimiento informado.

Discusión

La malaria es una enfermedad prevalente en áreas tropicales transmitida a través de la picadura de mosquitos vectores. Los protozoos parásitos introducidos por la saliva del mosquito en la sangre viajan al hígado, luego maduran y se reproducen. La mayoría de las muertes son debidas a PF¹.

Dado que la MG es una enfermedad potencialmente mortal, se deben definir criterios fiables para el tratamiento en terapia intensiva, así como identificar los factores de riesgo. Se debe intentar la monitorización temprana en las siguientes situaciones:

- Falta de respuesta clínica al tratamiento antipalúdico dentro de las 48 h
- Características clínicas de MG: cualquier signo de alteración neurológica, síndrome de distrés respiratorio agudo, colapso circulatorio, fallo de órganos, sangrados anormales.
- Parámetros de laboratorio de MG: hipoglucemia persistente, anemia grave, acidosis metabólica, hiperparasitemia, hiperlactatemia, insuficiencia renal aguda².

Los síntomas típicos de la malaria incluyen fiebre, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. En los casos de mayor gravedad, puede causar ictericia, convulsiones, coma y muerte. La ictericia, causada por hemólisis intravascular, es una complicación habitual de la malaria, especialmente en pacientes con infección por PF.

El síndrome de distrés respiratorio agudo es la manifestación más común en la enfermedad grave por PF (5–25%) y por *Plasmodium vivax* (1 y el 10%)².

El sostén extracorpóreo es una herramienta de gran utilidad³ debido a que el diagnóstico tardío y un tratamiento inapropiado tienen alta mortalidad y que el PF se asocia con disfunción multiorgánica y alta tasa de desenlace fatal.

La elección del tratamiento extracorpóreo para cada paciente es crucial. En el caso descrito se realizó CPFA que consta de 3 fases: (1) Filtración de plasma: la sangre del paciente pasa a través de un filtro que permite que los componentes del plasma atraviesen la membrana mientras las células vuelven al paciente (2) Purificación: a continuación, el plasma pasa a través de un cartucho absorbente compuesto por una resina que permite la absorción de mediadores inflamatorios y endotoxinas y luego el plasma tratado se devuelve a la circulación. (3) Hemodiafiltración o hemodiálisis para eliminar agua y toxinas de bajo peso molecular; esto es posible gracias a un segundo filtro⁴.

El otro tratamiento instaurado fue plasmaféresis de alto volumen. Dicha terapéutica de depuración extracorpórea es simple, y que puede ser realizada por personal formado en cuidados intensivos en cualquier momento dentro de un amplio espectro de indicaciones clínicas, con el mismo equipo de terapias de soporte renal continuas y con mínimos efectos adversos⁵. Como parte de la terapéutica de la insuficiencia hepática aguda, tanto la plasmaféresis de alto volumen como CPFA, se basan en sustituir la función hepática, así como eliminar diferentes sustancias de la circulación sistémica que se considera que pueden participar en la fisiopatología o en la progresión de este trastorno (por ej.: óxido nítrico, patrones moleculares de patógenos) con el objetivo de mejorar los parámetros clínicos y biológicos en estos pacientes. Así lo avala el estudio HERCOLE que evidenció que la CPFA fue eficaz en la desintoxicación de pacientes con falla hepática y actualmente se considera como una buena “técnica puente” al trasplante hepático o, como en el caso reportado, hasta la recuperación de la función hepática basal, permitiendo dar a los antimaláricos de rápida acción el tiempo necesario para su acción^{6,7}. En las revisiones consultadas, las características de los pacientes con paludismo grave que fueron tratados con técnicas extracorpóreas son: malaria cerebral, edema agudo de pulmón, falla renal, hiperbilirrubinemia, hiperlactatemia e hipoglucemia; el caso descrito cumplió la mayoría de los criterios^{8,9}.

Bibliografía

1. Criterios para malaria severa. Adaptado de las Directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria, 2ª ed. Reproducido con permiso de la Organización Mundial de la Salud. En: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Malaria-Treatment-guidelines-2011-esp.pdf>; consultado abril 2023.
2. Miranda A, Martínez-Salazar E, Tobon-Castaño A. The kidney in malaria: From pathogenesis to clinical symptom. *Infectio* 2014; 18: 120-28.
3. Salazar-Ramírez C, Daga-Ruiz S, Cota-Delgado F, Fernández-Aguirre D, Fernández-Añon J, García-Fernández JM. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Medicina Intensiva* 2017; 41: 174-87.
4. Pedreros-Rosale C, Müller-Ortiz H, Colomina-Climent F. Uso clínico de la plasmafiltración acoplada con adsorción. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2022; 42: 153-65.
5. Bauer P, Ostermann M, Russell L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Med* 2022; 48:1392-6.
6. Donati G, Angeletti A, Gasperoni L, et al. Detoxification of bilirubin and bile acids with intermittent coupled plasmafiltration and adsorption in liver failure (HERCOLE study). *J Nephrol* 2021; 34: 77-88
7. Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med* 2003; 29:1222-8.
8. Odreda A, Lallo D, Kennedy G, Llewellyn S, Mc Carthy J. Safety and effectiveness of apheresis in the treatment of infectious diseases: A systematic review. *J Infection* 2019; 9: 39-44.
9. La Manna G, Donati G. Coupled plasma filtration adsorption: A multipurpose extracorporeal detoxification therapy. *Blood Purif* 2018; 46: 228-38.

Aunque los estudios en la literatura son heterogéneos, incluyen pocos pacientes y tienen varias deficiencias metodológicas, es de destacar que en el paciente descrito se objetivó descenso de bilirrubinemia significativo en pocas horas, expresado en la mejoría de la encefalopatía y evitando el requerimiento de soporte ventilatorio invasivo, resultando en disminución de complicaciones y estadía en terapia intensiva.

Concluimos que el tratamiento eficaz del paludismo grave incluye el diagnóstico oportuno y la instauración temprana de un tratamiento antipalúdico eficaz, el reconocimiento de las complicaciones, y un manejo de apoyo apropiado en terapia intensiva.

En el caso presentado, las terapias extracorpóreas continuas y el recambio plasmático han sido útiles y seguras proporcionando rápido descenso de los niveles tóxicos de bilirrubinemia permitiendo ganar el tiempo necesario para la acción de los antimaláricos de acción rápida hasta lograr la negativización de la parasitemia.

Es de destacar que se necesitan estudios aleatorizados para afianzar más conclusiones al respecto.

Agradecimientos: A la Dra. Leila Doldán por su dedicada atención clínica del paciente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar