

# Paludismo de forma encefálica, en donde se realizó exanguinotransfusión

Dres. Mariela Mansilla<sup>1</sup>, Adelina Braselli<sup>2</sup>, Eduardo Larrañaga<sup>3</sup>,  
Homero Bagnulo<sup>4</sup>, Ana Perdomo<sup>5</sup>, Margarita Comas<sup>6</sup>,  
Gustavo Pizzolón<sup>7</sup>, Elbio Gezuele<sup>8</sup>, Luis Calegari<sup>8</sup>

## Resumen

Se presenta el caso de una forma aguda de paludismo severo por *P. falciparum* con una parasitemia muy elevada (30%), en un paciente procedente de Indonesia y Nueva Guinea, que no estaba recibiendo quimiopprofilaxis. Se presentó con fiebre, desorientación y anemia haciéndose diagnóstico de neuropaludismo; requiriendo internación en unidad de cuidados intensivos (UCI).

En la evolución presentó coma, fallo renal, edema pulmonar y plaquetopenia.

Se medicó con clorhidrato de quinina y tetraciclina, realizándose exanguinotransfusión con la que se obtuvo franca y rápida mejoría del cuadro neurológico así como otros compromisos parenquimatosos.

**Palabras clave:** *Encefalitis*  
*Paludismo – terapia*  
*Plasmodium falciparum*

## Historia

El paludismo es una enfermedad muy antigua. Hay descripciones de la fiebre periódica (malaria) en viejos escritos de los chinos, los caldeos y los hindúes, que datan de más de 3.000 años. Ya en esa época se vio que existía una relación

entre la permanencia en las proximidades de zonas pantanosas, y la aparición posterior de fiebre periódica y esplenomegalia. A raíz de ello los griegos y los romanos comenzaron a desecar los pantanos, medida que continúa teniendo su valor en el control de los mosquitos (1).

Fue a comienzos del siglo XVII que comenzó a utilizarse la corteza del árbol sudamericano quina-quina para el tratamiento de las fiebres intermitentes. Recién en la segunda mitad del siglo XIX Laveran observó que el paludismo era producido por un plasmodio y Ross demostró que el mosquito era el vector y describió las características del ciclo vital de los parásitos, por lo que recibió el premio Nobel en 1902. En 1948 Shortt y Garnham describen el desarrollo extraeritrocítico (1,2).

El paludismo es una de las enfermedades que afecta a mayor número de personas en el área tropical. Se estima que anualmente se producen en el mundo más de 100 millones de casos de paludismo de los cuales mueren 2 millones. Las consecuencias sociales y económicas a que conduce esta enfermedad, llevó a la OMS a comenzar el desarrollo, en 1955, de un programa de erradicación mundial de la malaria. En 1976 dicho programa fue oficialmente declarado en fracaso ante la aparición de resistencia de los mosquitos al DDT y de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina (1,3).

1. Asistente de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina.
2. Profesora de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina.
3. Ex Asistente de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina.
4. Jefe de CTI, Hospital Maciel.
5. Ex Profesora Adjunta de Hemoterapia, Facultad de Medicina.
6. Jefe de Hemoterapia, Hospital Pasteur.
7. Ex Asistente de Hemoterapia, Facultad de Medicina.
8. Profesor Agregado Departamento de Parasitología, Facultad de Medicina.

Trabajo realizado en el Departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina y los Departamentos de Hemoterapia, Medicina Interna y CTI CASMU 2 del Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay.

Presentado 30/4/94

Acceptado 17/5/94

**Correspondencia:** Dra Mariela Mansilla Mendes Núñez 2669  
Montevideo, Uruguay

Por eso recientemente se han dirigido los esfuerzos hacia la elaboración de una vacuna que pueda controlar la enfermedad <sup>(4)</sup>. Para la elaboración de la misma debe considerarse el aspecto multifactorial de la inmunidad antimalárica. A los mecanismos humorales, conocidos desde hace mucho tiempo, se asocian los celulares. Los linfocitos T4, monocitos y macrófagos parecen jugar un rol fundamental en la eliminación de los estados sanguíneos de los plasmodios y en particular los de *P. falciparum*. También la función del bazo es decisiva al aumentar la filtración y la fagocitosis de los hematíes parasitados, e inducir una población de linfocitos B y T memoria <sup>(5)</sup>.

## Introducción

El paludismo es producido por un protozooario intracelular obligado que pertenece al género *Plasmodium*. Sería la enfermedad más importante del mundo y que afecta mayor número de personas en los países del área tropical. Se estima que 2.100 millones de individuos viven en regiones donde se trasmite el paludismo. Cada año se producen más de 100 millones de casos nuevos en el mundo, de los que mueren 2 millones.

El ciclo vital del *Plasmodium* se caracteriza por una fase de reproducción asexual dentro de los glóbulos de animales vertebrados (huéspedes intermediarios) y otra sexual en el aparato digestivo de ciertos mosquitos *Anopheles* hembras (huésped definitivo) <sup>(1,2,6)</sup>.

Es transmitido al hombre por las picaduras del mosquito *Anopheles* hembra infectado y más raramente por la inoculación de sangre infectada. En nuestro país no hay casos autóctonos, todos provienen de zonas endémicas para malaria. En el año 1983, M. J. Muñoz y col <sup>(7)</sup> presentaron en el VI Congreso Panamericano de Neurología nueve casos de neuropaludismo importados y estudiados en la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Son 4 las especies capaces de infectar al hombre: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malarie* y *P. ovale*. Aunque tienen notables diferencias morfológicas, cumplen ciclos similares. El período de incubación es de aproximadamente 2 semanas pero puede ser más prolongado. El cuadro clínico es variable según la especie de plasmodio, pero característicamente todas producen chuchos, fiebre, anemia y esplenomegalia <sup>(1,2,6,8)</sup>.

*P. falciparum* es el responsable de 40-60% de los casos y de más de 45% de las muertes. Es capaz de producir los niveles de parasitemia más elevados, un mayor grado de anemia y de ocasionar una enfermedad particularmente grave.

Se consideran formas severas o complicadas de paludismo aquellas con parasitemia mayor de 5%, fiebre alta persistente, vómitos copiosos, encefalopatía, anemia severa (hematocrito menor de 20%), fallo renal,

distress respiratorio, coagulación intravascular diseminada, hipoglucemia, shock o infección secundaria. Los enfermos en estas condiciones requieren internación en CTI y tratamiento por vía intravenosa con medicación de probada eficacia que es la quinina, a la que se asocia un segundo fármaco cuya elección depende de la zona de procedencia de la infección y de factores individuales del enfermo <sup>(9)</sup>.

Otros recursos terapéuticos incluyen la exanguinotransfusión, que está indicada cuando la parasitemia alcanza 10% o se presentan los compromisos parenquimatosos previamente descritos, o ambos <sup>(8)</sup>.

El riesgo de que ingrese al país un caso de malaria es cada vez mayor. Eso se debe al aumento del número de viajes que se realizan a zonas donde el paludismo es endémico, a que las medidas profilácticas no son eficaces en su totalidad, y a que hay dificultades para realizar la quimioprofilaxis por los potenciales efectos tóxicos de las drogas y la cambiante y rápida emergencia de plasmodios resistentes. Esta inquietud y el hecho de ser la primera vez que se realiza en nuestro medio una exanguinotransfusión como medida terapéutica de esta enfermedad motivan la presente comunicación.

## Caso clínico

Paciente de 39 años, sexo masculino, uruguayo, ingeniero. Retornó al país procedente de Indonesia y Nueva Guinea el 31 de diciembre de 1993. Su enfermedad comienza el día 28 mientras viajaba en avión con chuchos de frío y fiebre de 39°C. En los días siguientes repitió los episodios febriles dos y tres veces diarias. Ingresó al Sanatorio Español el 5 de enero de 1994. Al examen físico estaba febril (38,5°C), con anemia clínica, desorientado y con ritmo cardíaco irregular. El resto del examen era normal. Ante la sospecha de neuropaludismo se practicó inmediatamente un frotis de sangre que confirmó el diagnóstico de malaria por *Plasmodium falciparum*, siendo la parasitemia de 30%, hematocrito 30%, glóbulos blancos: 5.500/mm<sup>3</sup>, plaquetas en acúmulos normales, VES: 27 mm, funcional hepático normal, azoemia 55 mg/dl; creatininemia: 1,20 mg/dl; orina: normal; ECG: ritmo sinusal, algunas extrasístoles ventriculares; ecografía abdominal: moderada esplenomegalia; ecocardiograma, tomografía axial computada de cráneo y radiografía de tórax: normales.

Inmediatamente de confirmado el diagnóstico se administró sulfato de quinina 600 mg v/o (por no contarse con la droga de uso i/v) que se repite 8 horas después, asociándose a tetraciclina.

El día 6 de enero se mantiene clínicamente igual, hematocrito: 28%, glóbulos blancos: 4.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 120.000 elementos/mm<sup>3</sup>, bilirrubina directa: 2,2

**Cuadro 1**  
Evolución clínico-paraclínica

| <i>Evolucion</i>                     | <i>6/1</i>          | <i>7/1</i>         | <i>8/1</i>         | <i>9/1</i>         | <i>10/1</i>        | <i>12/1</i>         |
|--------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| Fiebre (°C)                          | 40                  | 40°5               | 39°5               | 38°5               | 38°5               | 36°                 |
| Hematocrito                          | 28%                 | 20%                | 22%                | 29%                | 31%                | 32%                 |
| Leucocitosis (elem/mm <sup>3</sup> ) | 4000                | 4100               | 4100               | 4500               | 5000               | 6100                |
| Natremia (mEq/L)                     | 125                 | 137                | 135                | 141                | 140                | 142                 |
| Kaliemia (mEq/L)                     | 4.4                 | 5.2                | 4.9                | 3.8                | 4.2                | 4.3                 |
| Glucemia (g/L)                       | 1.56                | 1.29               | 1.91               | 1.05               | 1.10               | 0.90                |
| Plaquetas (elem/mm <sup>3</sup> )    | 120x10 <sup>3</sup> | 41x10 <sup>3</sup> | 47x10 <sup>3</sup> | 68x10 <sup>3</sup> | 78x10 <sup>3</sup> | 219x10 <sup>3</sup> |
| Tiempo de protRombina (%)            | 58                  | 60                 | 61                 | 68                 | 78                 | 100                 |
| Fibrinógeno                          | 150                 | 170                | 170                | 350                | 380                | 450                 |
| Bilirrubina total (mg%)              | 5.00                |                    | 4.50               |                    | 2.60               | 0.70                |
| Bilirrubina indirecta (mg%)          | 2.80                |                    | 1.50               |                    | 1.00               | 0.35                |
| Bilirrubina directa (mg%)            | 2.20                |                    | 3.00               |                    | 1.60               | 0.35                |
| Hemoglobinuria                       | +++                 | ++                 | ++                 | -                  | -                  | -                   |
| Parasitemia                          | 30%                 | 0.5%               | 0.05%              | -                  | -                  | -                   |
| Creatininemia (mg %)                 | 2.20                | 2.50               | 1.80               | 1.77               | 1.2                | 0.90                |
| Azoemia (mg %)                       | 0.95                | 1.12               | 1.0                | 0.68               | 0.49               | 0.50                |

mg/dl, bilirrubina indirecta: 2,8 mg/dl.; azoemia: 95 mg/dl; creatininemia: 2,2 mg/dl.

Al conseguirse clorhidrato de quinina prosigue la medicación por vía i/v a dosis de 600 mg en infusión de 2 horas cada 8 horas asociada a doxiciclina 100 mg v/o cada 12 horas. Horas después debe ser trasladado a unidad de cuidados intensivos pues instala obnubilación y falla renal manifiesta.

El día 7 de enero a pesar del descenso de parasitemia a 4%, el enfermo presentó hemoglobinuria y coma. La paraclínica mostraba, hematocrito: 20%; glóbulos blancos: 4.100 elementos/mm<sup>3</sup>; plaquetas: 41.000 elementos/mm<sup>3</sup>; azoemia: 112 mg/dl; creatininemia: 2,5 mg/dl.

Se decidió efectuar exanguinotransfusión en las siguientes condiciones: se realizó con separados celulares de flujo discontinuo, Haemonetics 30 S con bowl de 225 ml, utilizando solución de ácido cítrico, citrato trisódico y dextrosa (A.C.D.) como anticoagulante en relación 1/9 de sangre, con técnica de doble punción, una vía periférica para extracción, flujo 90 ml/minuto y una vía central de reinfusión. No se usó método convencional sino equipo mecánico por la necesidad de medir la masa globular recambiada en un paciente con hematocrito bajo y poder lograr el descenso esperado de la parasitemia. Se removieron 1.100 ml de masa globular con hematocrito de

90% y 1.900 ml de plasma, se repusieron 1.500 ml de glóbulos rojos concentrados y 1500 ml de plasma fresco. El procedimiento fue bien tolerado sin variaciones hemodinámicas no requiriendo reposición con calcio.

Finalizada la exanguinotransfusión recuperó la conciencia con aclaramiento de la orina por disminución de la hemoglobinuria.

La parasitemia disminuyó desde 4% a 0,5% al realizarse el procedimiento. La evolución de los parámetros paraclínicos se observa en el cuadro 1 y las figuras 1, 2 y 3.

### Comentarios

La malaria encefálica es la complicación más frecuente de la infección por *P. falciparum*. Sólo la produce esta especie y conlleva una mortalidad de 20 a 50%<sup>(1,2)</sup>. En la patogenia de la malaria severa o complicada participa fundamentalmente la hipoxia celular consecutiva a la anemia por destrucción globular y a los trastornos de la microcirculación. El aumento de permeabilidad capilar sería responsable del edema pulmonar. Otros elementos que contribuyen en la génesis de esta patología serían los microtrombos y las toxinas parasitarias. La plaquetopenia y la leucopenia se atribuyen al secuestro esplénico<sup>(1,2,10,11)</sup>.

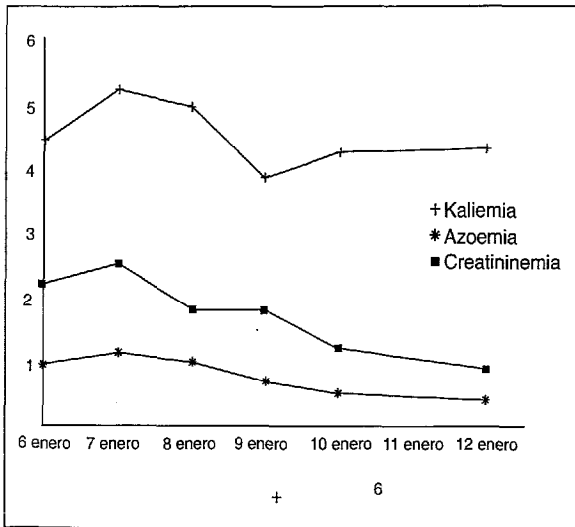


Figura 1. Evolución de la función renal postratamiento.

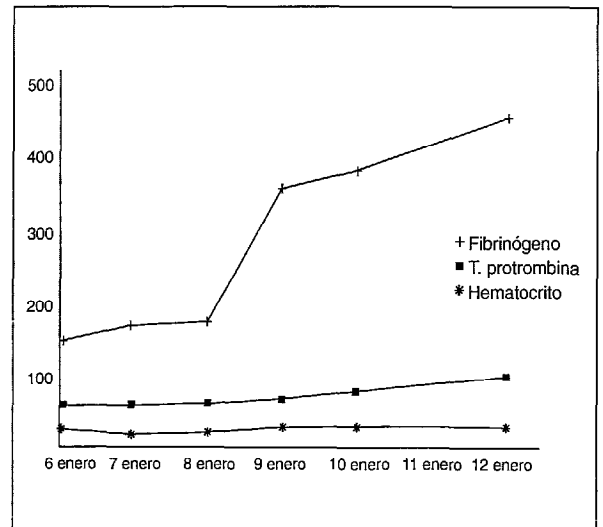


Figura 2. Alteraciones de la crisis sanguínea.

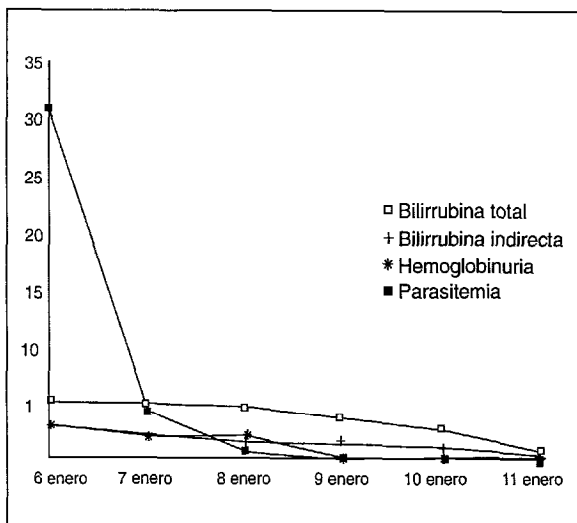


Figura 3. Parasitemia-hemólisis.

Con respecto a la orientación diagnóstica este paciente no presentó dificultades, la presencia de fiebre y el antecedente ambiental alcanzaron para sospechar el diagnóstico de paludismo, y la especie *falciparum*, por la afectación neurológica. Esto condujo a la realización inmediata de la lámina periférica que confirmó la sospecha diagnóstica y dio el nivel de parasitemia.

El conocer el nivel de parasitemia tiene valor pronóstico y evolutivo. Cuando la parasitemia alcanza 5% puede aparecer cualquiera de las complicaciones, cuando es mayor de 25% el pronóstico es ominoso, se plantea la exanguinotransfusión por encima de 10% <sup>(1)</sup>. Desde el punto de vista evolutivo el seguimiento del enfermo se

hace con el estudio de la parasitemia cada 12 horas.

La elección terapéutica se basó en la gravedad del cuadro clínico: malaria complicada y parasitemia mayor de 5%. Está indicado el uso intravenoso de la medicación en casos que haya intolerancia digestiva, parasitemia mayor de 5% o compromiso parenquimatosos o ambos <sup>(1,2,12-14)</sup>.

En este caso la indicación para realizar exanguinotransfusión no estuvo marcada por las cifras de parasitemia (4%) sino por los compromisos parenquimatosos graves. Los beneficios que aporta la exanguinotransfusión son: disminuir la parasitemia, eliminar fragmentos eritrocíticos, remover metabolitos tóxicos y suplir factores deficientes de la coagulación <sup>(13,15,16)</sup>.

La hipoglucemia, factor agravante de la encefalopatía, es otra complicación de la malaria por *P. falciparum*. La misma se acentúa por el uso de quinina que aumenta la secreción de insulina. La hemoglobinuria es expresión de una hemólisis intravascular masiva. Aunque poco frecuente, se observa en el paludismo por *P. falciparum* especialmente en pacientes que no viven en el área endémica, que tienen alto nivel de parasitemia y cuando se administra quinina <sup>(1,2)</sup>.

### Conclusiones

- El paludismo complicado causado por *P. falciparum* debe ser considerado una emergencia médica y requiere atención rápida y especializada, con internación en una unidad de cuidados intensivos. Cuando la parasitemia es mayor de 5% pueden aparecer cualquiera de las complicaciones que ponen en peligro la vida del enfermo. Parasitemias superiores de 25% son de mal

pronóstico. Cuando éstas están por encima de 10% se considerará la realización de exanguinotransfusión.

- Sólo los pacientes con malaria no complicada procedentes de áreas en que *P. falciparum* es cloroquino sensible (México, Haití, Caribe, R. Dominicana y Medio Oriente) se tratarán con cloroquina vía oral. Los demás serán tratados con quinina o quinidina asociadas a un segundo fármaco que variará según la noción de sensibilidad en las diferentes áreas. Dado la rapidez con que surgen cepas resistentes es importante realizar la consulta al CDC de Atlanta el que dispone para ello de teléfono: (404)488-4046 <sup>(14,17,18)</sup>.
- Las personas que viajan a zonas endémicas de paludismo deben tomar las medidas preventivas disponibles, sabiendo que las mismas no son totalmente eficaces. Además de adoptar las precauciones para evitar la picadura de los mosquitos Anopheles, que tienen hábitos nocturnos de alimentación, se debe hacer un balance acerca del uso o no de los quimioprofilácticos, ya que los mismos pueden ocasionar efectos secundarios <sup>(19)</sup>.
- Los riesgos que tiene el viajero de adquirir malaria se relacionan con el área visitada, tipo de alojamiento (tienda de campaña o habitación con aire acondicionado), duración y época de la estadía (estación de baja o alta transmisión) <sup>(19)</sup>.
- La elección del fármaco para quimioprofilaxis se relaciona con la zona a visitar: en áreas donde *P. falciparum* es cloroquino-resistente, se recomienda la mefloquina cuya dosis para el adulto es de 250 mg. (1 tableta) 1 vez en la semana. La alternativa es la doxiciclina 100 mg/día. La quimioprofilaxis debe ser iniciada una semana antes de entrar a la zona endémica, durante la estadía y proseguida durante 4 semanas después de la salida de la misma <sup>(17,19)</sup>.

## Résumé

On présente un cas de paludisme aigu *P. falciparum*, à une parasitémie très élevée (30%), chez un patient provenant d'Indonésie et de Nouvelle Guinée, qui ne recevait pas de chimioprophylaxie. Au moment de son arrivée, il avait la fièvre, obnubilation et anémie; son diagnostic fut de neuropaludisme et on l'hospitalisa à l'unité des soins intensifs. Au cours de la maladie, il présente coma, embarras rénal, oedème pulmonaire et thrombocytopenie.

Il fut traité avec chlorhydrate de quinine et tétracycline, et on réalisa une exanguinotransfusion après laquelle il y eut un remarquable progrès neurologique et parenchymateux.

## Summary

The present work reports a case of an acute form of severe malaria by *P. falciparum* with a very high (30%) parasitemia, in a patient hailing from Indonesia and New Guinea, who was not receiving chemioprophylaxis. He evidenced fever, confusion and anemia leading to a diagnosis of neuropaludism which required admission to an intensive care unit (ICU). His course involved coma, renal failure, pulmonary edema and plaquetopenia.

Medication comprised quinine chlorohydrate and tetracycline coupled with exanguinotransfusion giving rise to distinct and rapid improvement of the neurologic picture as well as of other parenchymal involvements.

## Bibliografía

1. **Wylar DJ**. Plasmodium and Babesia. In: Gorbach Sh, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1992 (Chap 295): 1967-77.
2. **Wylar DJ**. Especies de Plasmodium. In: Mandell G, Douglas RG, Bennett JE: Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 1991 (Chap 251): 2181-92 (Tomo II).
3. **Gascón J, Bada JL**. Resistencias del paludismo a los antipalúdicos: problemas que plantea. *Medicine* 1987; 78: 3020-4.
4. **Miller J**. Research in malaria vaccines. *N Engl J Med* 1986; 315(10): 640-1.
5. **Cruz Cubas AB, Ballet JJ, Gentilini M, Monfour L**. Immunité à médiation cellulaire et protection contre les stades sanguins de *P. falciparum*. *Pres Med* 1993; 22(39): 1967-73.
6. **Purstcher HE, Muñoz MJ, Savio CE**. Malaria. In: Temas de Patología y Clínica en Enfermedades Infecciosas. Montevideo: Librería Médica, 1983 (Cap 13): 158-68 (Tomo 1).
7. **Muñoz MJ, Savio CE, de Boni JA, Fischer T**. Neuropaludismo. Presentación en el VI Congreso Panamericano de Neurología. Buenos Aires, Argentina. 1983.
8. **Zucker J, Campbell C**. Malaria: principles of prevention and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7(3): 547-65.
9. **Wong R, Murthy AR, Mathisen G et al**. Treatment of severe falciparum malaria during pregnancy with quinidine and exchange transfusion. *Am J Med* 1992; 92: 561-2.
10. **Manquat G, Bru JP, Carpenter F, Micoud M, Guigner M**. Accès palustre pernicieux. Evolution rapidement favorable après exanguino-transfusion. *Pres Med* 1986; 15(42): 2118.
11. **Vial J, Mojon M**. Accès palustre simple. Accès palustre pernicieux. Diagnostic, évolution et pronostic, traitement. *Rev Prat* 1989; 39(17): 1539-45.
12. **Rosenblat JE**. Symposium on antimicrobial agents. Part VII. Antiparasitic agents. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 276-87.
13. **Miller KD, Greenberg AE, Campbell CC**. Treatment of severe malaria in the United States with continuous infusion

- of quinidine gluconate and exchange transfusion. *N Engl J Med* 1989; 321: 65-70.
14. **CDC Drugs Service.** Treatment with quinine gluconate of persons with severe *P. falciparum* infection, discontinuation of parenteral quinine. *MMWR CDC Surveill Summ* 1991; 40 (RR-4): 21-3.
  15. **Cook GC.** Prevention and treatment of malaria. *Lancet* 1988; 2: 32-6.
  16. **Saddler M, Barry M.** Treatment of severe malaria by exchange transfusion. *N Engl J Med* 1990; 322: 58-9.
  17. **Pang LW, Limsonwong N, Boudreau EF, Singharay P.** Doxycycline prophylaxis for falciparum malaria. *Lancet* 1987; 1: 1161-4.
  18. **Watt G, Shanks GD, Edstein A.** Ciprofloxacin treatment of severe falciparum malaria. *J Infect Dis* 1991; 164: 602-4.
  19. Revised recommendations for preventing malaria in travellers to areas with chloroquine-resistant *P. falciparum*. *MMWR CDC Surveill Summ* 1985; 34(14): 185-95.

---

## Servicios de la Biblioteca SMU «Dr. Alejandro Saráchaga»

### □ MEDLINE

Es la base de datos de la **Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos** y la más importante del área biomédica. Indiza aproximadamente 3.600 publicaciones, proporcionando referencias completas y, en la mayor parte de los casos, resúmenes de los trabajos.