



# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



## COMUNICACIÓN CLÍNICA

### Malaria cerebral fulminante con parada cardíaca extrahospitalaria

### Fulminant cerebral malaria with out-of-hospital cardiac arrest

C. Vilanova-Pàmies<sup>a,\*</sup>, S. López-Agulló<sup>b</sup>, X. Matias-Guiu<sup>b</sup>, M. León-Vallés<sup>a</sup>,  
J. Tarragona-Foradada<sup>b</sup> y J.J. Prados-Chica<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio Medicina Intensiva, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universitat de Lleida, Lleida, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universitat de Lleida, Lleida, España

Recibido el 8 de marzo de 2011; aceptado el 14 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 12 de julio de 2011

## Introducción

El paludismo es la infección parasitaria más importante a nivel mundial y representa un gran problema de salud debido a una incidencia anual comprendida entre 300-500 millones de casos, con una mortalidad anual estimada en 1-2 millones de personas<sup>1</sup>. El incremento de viajeros a zonas palúdicas aumenta el riesgo de paludismo importado<sup>2</sup>. En España se dan anualmente más de 400 casos de malaria importada con una mortalidad del 2%. Los parásitos que provocan con mayor frecuencia la enfermedad son *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) y *Plasmodium vivax* (*P. vivax*). La forma más agresiva y mortal es debida a *P. falciparum*. Dentro de las distintas formas de presentación clínica, el paludismo cerebral es la que tiene peor pronóstico.

Este trabajo presenta el caso de una paciente que pese a la realización de profilaxis de paludismo desarrolla una forma grave de malaria cerebral con evolución fatal.

## Comunicación clínica

Mujer española de 49 años de edad sin hábitos tóxicos ni antecedentes médico-quirúrgicos de interés que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras sufrir en su domicilio parada cardiorrespiratoria (PCR) recuperada. Como

antecedente relevante, la paciente había realizado un viaje a la República Democrática del Congo, de 40 días de duración (10 días más de lo previsto) durante el cual tomó doxiciclina como quimioprofilaxis del paludismo. No presentó ninguna sintomatología durante el viaje.

En las primeras 24 horas tras su regreso a España, presentó episodios vespertinos de fiebre alta que se acompañaban de dolor lumbar y mialgias, por lo que consultó con el médico de Atención Primaria siendo tratada con antiinflamatorios no esteroideos sin mejoría. Al cuarto día, sin referir ninguna otra sintomatología añadida, sufrió en su domicilio una PCR. Su marido inició maniobras de soporte vital básico. A la llegada del Servicio de Urgencias Médicas estaba en asistolia, presentaba pupilas midriáticas arreactivas, restos de vómitos fecaloideos, distensión abdominal y deposición pastosa. Se procedió a maniobras de soporte vital avanzado con recuperación del ritmo cardíaco a los 10 minutos.

Ya en el hospital, la exploración indicaba persistencia de midriasis arreactiva, con una escala de coma de Glasgow de 3. La tomografía axial computerizada (TAC) craneal y abdominal evidenciaron edema cerebral y dilatación de asas intestinales. Fue ingresada en la UCI, donde persistió la midriasis bilateral arreactiva, a pesar de no administrarle sedoanalgesia intravenosa, la distensión abdominal sin peristaltismo y se objetivaron en extremidades inferiores lesiones cutáneas con eritema circundante sugestivas de picaduras.

En la analítica sanguínea se observó marcada acidosis metabólica pH 7,17-7,24; coagulopatía con INR 1,41; fracaso renal agudo con creatinina 1,61-2,14 mg/dL;

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cila\_vp@yahoo.es (C. Vilanova-Pàmies).

amino-aspartato-transaminasa 240 U/L; amino-alanina-transaminasa 200 U/L; calcio total 8,0mg/dL; troponina I 0,41 ng/mL; dímero-D 48.317 mcg/L; empeoramiento severo de la plaquetopenia  $43 \times 10^9$  L (inicial  $73 \times 10^9$  L), y presencia de *Plasmodium* (parasitemia 2%) en sangre periférica. No se constató en ningún análisis hipoglucemia ni anemia a pesar de ser típicos de la malaria grave.

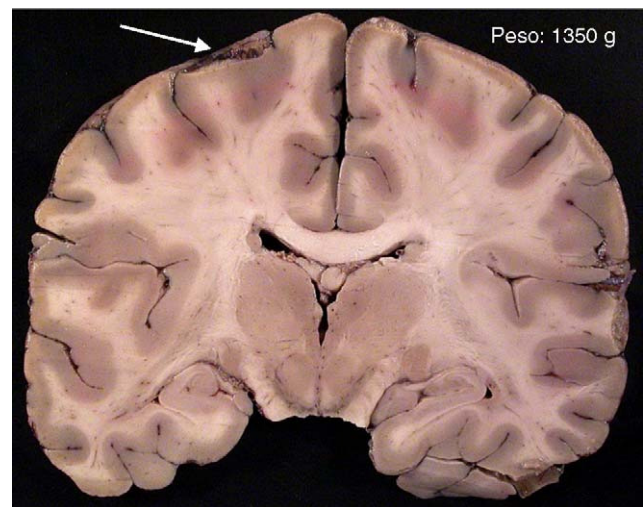
Se inició tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam endovenoso ante el riesgo elevado de sepsis bacteriana y broncoaspiración junto a quinina endovenosa como tratamiento antipalúdico.

La evolución fue desfavorable manteniendo hipotensión arterial, acidosis metabólica severa e hipoxemia pese al uso de fármacos vasoactivos, y ventilación mecánica con fracción inspirada de oxígeno del 100%. Se realizó ecocardiograma que no mostró alteraciones significativas. Se diagnosticó muerte encefálica a las 24 horas de estancia en UCI según protocolo clínico y confirmación mediante Doppler transcraneal.

Se efectuó necropsia clínica que atribuyó la causa de la muerte a malaria cerebral con edema cerebral masivo y congestión vascular que afectaba también a pulmón y otros órganos y describió los siguientes hallazgos:

A nivel macroscópico: coloración oscura de la sustancia gris y opacidad en leptomeninges, junto con edema cerebral y congestión vascular (fig. 1: imagen macroscópica). También se observó cardiomegalia con signos indirectos de lesión miocárdica, edema y congestión pulmonar, así como una lesión ulcerada hemorrágica rectal de probable origen isquémico.

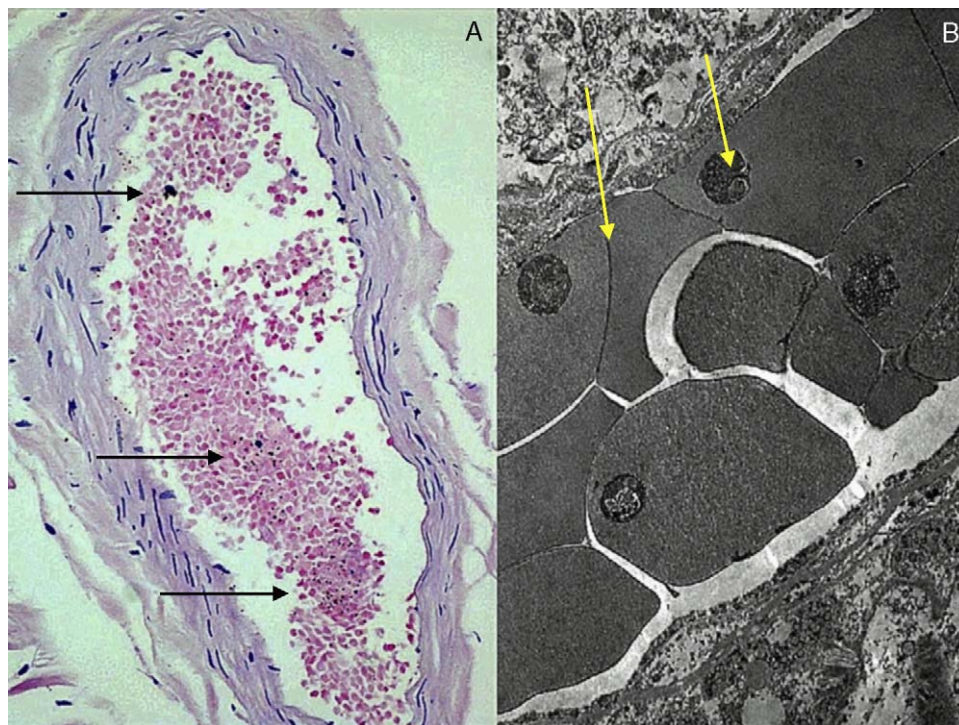
Microscópicamente: acúmulos de pigmento malárico en los hematíes de los capilares de la sustancia gris y edema perivascular (fig. 2A: H-E, 40×) Este pigmento también se



**Figura 1** Corte transversal del cerebro (coloración oscura de la sustancia gris y opacidad en leptomeninges junto con edema cerebral y congestión vascular).

identificó en hematíes parasitados a nivel de los sinusoides hepáticos, pulpa blanca esplénica, miocardio y parénquima renal. En el pulmón se observaron cambios de lesión alveolar difusa en fase aguda y congestión vascular.

A nivel ultraestructural: secuestro extenso de eritrocitos parasitados en la microcirculación con imágenes de «empaquetamiento» de los mismos en los vasos (fig. 2B: microscopía electrónica), adhesión al endotelio, hematíes fantasma, presencia de otras células (monocitos, macrófagos) que podían contener pigmentos.



**Figura 2** Cortes microscópicos de cerebro en las que se observan acúmulos de pigmento malárico en los hematíes de los capilares de la sustancia gris (flechas) y edema perivascular.

Posteriormente, con estudios moleculares se confirmó la presencia de parásitos de *P. falciparum* en los hematíes.

## Discusión

A pesar de que el paludismo es una enfermedad prevenible y curable, hay una serie de condicionantes que pueden propiciar su evolución desfavorable. Son especialmente vulnerables a la infección quienes viajan de zonas libres de paludismo a zonas donde la enfermedad es frecuente<sup>3</sup>.

África es el continente que presenta una incidencia más elevada de malaria con un registro global del 90% de los casos y con mayor riesgo de padecerla en el oeste de su territorio. La tasa de complicaciones es significativamente mayor en pacientes originarios de zona no endémica. Ante un paciente procedente de un viaje a una zona endémica que presente fiebre o síntomas inespecíficos, siempre se ha de considerar la posibilidad de malaria.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un tratamiento rápido antes de las 24 horas desde el inicio de los síntomas. Un episodio de malaria aguda no confiere inmunidad frente a futuros episodios por lo que siempre se requerirá profilaxis ante una nueva exposición<sup>4</sup>.

La quimioprofilaxis del paludismo administrada adecuadamente tiene una eficacia relativa, pero la mayoría de viajeros no la toman correctamente, por lo que puede atenuar los síntomas y retrasar la aparición de los mismos sin curar la infección y provocar el retraso del diagnóstico. Los primeros síntomas (fiebre, cefalea, náuseas, dolor muscular y ocasionalmente diarrea) suelen aparecer 10-15 días después de que se haya producido la infección. Si no se trata rápida y eficazmente puede ser grave y a menudo mortal.

Gran número de los casos de malaria detectados son causados por *P. falciparum*, parásito capaz de invadir a una gran proporción de glóbulos rojos y provocar fracaso multiorgánico e incluso la muerte. La acidosis metabólica y la hipoglucemia son predictores de mortalidad. El grado de parasitemia (> 2%) es un factor asociado a enfermedad grave especialmente en pacientes no inmunes<sup>4</sup>. Con el tratamiento adecuado, la malaria complicada presenta una mortalidad del 20% en adultos de países desarrollados, que aumenta al 80% si presentan síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>5</sup>.

El paludismo cerebral es una forma maligna de malaria causada por *P. falciparum* debido a su capacidad de afectación neurológica<sup>6</sup>. Es la forma de presentación más grave, sobre todo si afecta a personas no inmunes y es una emergencia médica que requiere un diagnóstico inmediato y tratamiento hospitalario. La demora en el diagnóstico y tratamiento incrementa el número de complicaciones y la mortalidad<sup>3,7</sup>.

La malaria cerebral está descrita como causa primaria de muerte súbita en personas no inmunizadas durante o después de un viaje a áreas endémicas. Debido a la muerte repentina, el diagnóstico se establece con el examen anatomopatológico postmortem con la demostración de la presencia de pigmento malárico en los hematíes del sistema nervioso central que provoca imágenes de secuestro<sup>6,8</sup>. A nivel ultraestructural se puede confirmar el secuestro extenso de dichos eritrocitos parasitados en la

microcirculación, adhesión al endotelio y empaquetamiento de los vasos<sup>6,9</sup>. El *Plasmodium* madura dentro de los eritrocitos provocando que éstos desaparezcan de la circulación periférica y se localicen preferentemente en los lechos vasculares de órganos vitales. Se ha visto que el grado de secuestro de eritrocitos infectados en la microcirculación cerebral está cuantitativamente asociado con coma premortem<sup>9</sup>.

El caso presentado constituye prácticamente un caso de muerte súbita por malaria cerebral ya que la autopsia descartó las causas frecuentes de muerte súbita (infarto agudo de miocardio, miocardiopatía, patología aórtica, accidente cerebro vascular masivo...). En la revisión de la literatura se describe algún caso similar<sup>7</sup>.

La mayoría de las muertes por paludismo importado se asocian a un mal cumplimiento de la profilaxis, dosis submáximas en el tratamiento, retraso en la búsqueda de atención médica y retraso en el diagnóstico y tratamiento<sup>3</sup>.

La mejor forma de reducir la mortalidad por malaria importada es la realización de una prevención de calidad. Existen diversos fármacos antimaláricos, y su elección dependerá de factores individuales y de la resistencia a *P. falciparum*, según la zona donde se viaja. Se pueden dividir los territorios en función de que los *Plasmodium* prevalentes sean o no sensibles a la cloroquina. Actualmente hay pocas zonas con sensibilidad a la cloroquina garantizable, entre ellas República Dominicana, Haití, América Central (al este del Canal de Panamá), Egipto y algunas zonas de Oriente Medio. También resultan de interés las resistencias a otros fármacos tales como la mefloquina, o a la sulfadixin-pirimetadina que presenta resistencias de forma creciente por lo que no constituyen buenas alternativas para la profilaxis. En las áreas sensibles a cloroquina, ésta va a ser el fármaco de elección, mientras que para las áreas resistentes, se recomiendan tres fármacos: atovaquona/proguanil, doxiciclina y/o mefloquina. En nuestro caso, la paciente contactó con el Departamento de Sanidad correspondiente donde se le recomendó la profilaxis con doxiciclina debido a que la R.D. Congo es una zona con *Plasmodium* resistente a la cloroquina<sup>10</sup>.

La doxiciclina es una tetraciclina con actividad frente al *Plasmodium* útil como profilaxis pero insuficiente como tratamiento único del paludismo. Recomendada por la OMS, EE.UU. y Australia como profilaxis presenta elevada eficacia *in vitro* en cepas de *P. falciparum* multirresistente y escasa actividad en los estadios hepáticos del *P. vivax*.

Todos los hallazgos postmortem encontrados en nuestra paciente son compatibles con malaria cerebral y consecuencia de la presencia de parásitos maduros *P. falciparum* en el interior de los eritrocitos que provocan la casi desaparición de éstos de la circulación periférica y su localización preferentemente en los lechos vasculares de órganos vitales siendo los posibles causantes de los infartos masivos y parada cardíaca.

El hecho de encontrarnos ante un caso de malaria cerebral con el resultado de muerte en una paciente que había realizado profilaxis, unido a la estancia en un país de elevadísimo riesgo y a la clínica tan agresiva, nos hace sospechar la posibilidad del uso incorrecto de la profilaxis probablemente a causa del retraso de su regreso. Si a esto sumamos la demora en el inicio del tratamiento específico, todo ello puede explicar la evolución rápidamente fatal.

Podemos concluir, que la malaria es la infección tropical más importante por su frecuencia y potencial mortalidad, de modo que es válida la afirmación de que «toda fiebre del trópico es paludismo hasta que no se demuestre lo contrario». Una identificación precoz y el tratamiento apropiado es fundamental para un buen pronóstico de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Salvadó E, Pinazo MJ, Muñoz J, Alonso D, Caniche D, Mayor A, et al. Presentación clínica y complicaciones de malaria importada por *Plasmodium falciparum* en dos grupos de población: viajeros e inmigrantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:282-4.
2. Bartolomé M, Balanzó X, Roca C, Ferrer P, Fernández JL, Daza M. Paludismo importado: una enfermedad emergente. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:372-4.
3. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bédos JP, et al. The Clinical Spectrum of Severe Imported *Falciparum* Malaria in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:684-9.
4. Lallo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infect*. 2007;54:111-21.
5. Losert H, Schmid K, Wilfing A, Winkler S, Staudinger T, Kletzmayer J, et al. Experience with severe *P. falciparum* malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2000;26:195-201.
6. Yapo Ette H, Koffi K, Botti K, Jouvet A, Effi AB, Honde M. Sudden death caused by parasites: Postmortem cerebral malaria discoveries in the African endemic zone. *Am J Forensic Med Pathol*. 2002;23:202-7.
7. Muehlethaler K, Scheurer E, Zollinger U, Markwalder R, Nguyen XM. Fulminant cerebral malaria in a Swiss patient. *Infection*. 2005;33:33-5.
8. Taylor TE, Fu WJ, Carr RA, Whitten RO, Mueller JG, Fosiko NG, et al. Differentiating the pathologies of cerebral malaria by postmortem parasite counts. *Nat Med*. 2004;10:143-5.
9. Pongponratn E, Turner GPJ, Day N, Phu NH, Simpson JA, Stepniewska K, et al. An ultrastructural study of the brain in fatal *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:345-59.
10. Capdevila JA, Icart R. Profilaxis de la malaria en el viajero. *Rev Clin Esp*. 2010;210:77-83.