

Síndrome de Distres respiratorio del adulto (SDRA) en un caso de paludismo grave por *Plasmodium Falciparum*

O. Agudo, J. Iturralde, J. Barado, M^a P. Anguiano, J. Insausti, M^a Guergué

Unidad de Medicina Intensiva. Hospital de Navarra

RESUMEN: Presentamos un caso de paludismo grave por *Plasmodium falciparum* que desarrolló un cuadro de fallo multiorgánico caracterizado por afectación neurológica, renal, hepática, trastornos de la coagulación y distrés respiratorio del adulto (SDRA) junto con un alto grado de parasitación (30%). La insuficiencia respiratoria fue la causa más importante de la evolución tórpida de este caso, que requirió ventilación mecánica durante 10 días.

El paciente fue tratado con quinina base (600 mg / 8h IV durante 7 días), clindamicina (300 mg / 8h IV durante 6 días) y medidas de soporte. La evolución clínica fue satisfactoria y fue dado de alta 20 días después de su ingreso en nuestra unidad.

SUMMARY: We present a case of severe paludism by *Plasmodium falciparum*, which developed a multiorganic failure characterized by neurological, hepatic, and renal damage, coagulation disorders and adult respiratory distress syndrome (ARDS), associated with a high percentage of parasitemia (30%). Respiratory failure was the most important cause of the slow evolution of this case, which required mechanical ventilation for 10 days.

The patient was treated with quinina base (600 mg / 8h IV for 10 days), clindamicina (300 mg / 8h IV for 6 days) and supportive measures. The clinical evolution was satisfactory and was discharged 20 days after his entry into our unit.

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 27-31).

Palabras clave

Paludismo, *Plasmodium falciparum*, fallo multiorgánico, síndrome de distrés respiratorio del adulto, malaria grave.

Key words

Paludism, *Plasmodium falciparum*, multiorganic failure, adult respiratory distress syndrome, severe falciparum malaria.

Introducción

El paludismo sigue siendo la más importante de todas las enfermedades parasitarias del ser humano. Afecta aproximadamente a 200 millones de personas, causando más de un millón de muertes cada año (1). En nuestro país se presentan unos 200 casos anuales del llamado paludismo importado, que afecta a personas procedentes de zonas endémicas.

Existen 4 especies del género **Plasmodium** que infectan al hombre: *P. vivax*, *P. Ovale*, *P. Malariae* y *P. Falciparum*. La enfermedad se debe a los efectos directos de la invasión y destrucción de los hematíes por el parásito y a las reacciones del huésped a ese proceso.

El paludismo por **Plasmodium falciparum** es la forma más grave de esta enfermedad, pudiendo desencadenar un cuadro de fallo multiorgánico. Esto junto con la dificultad de tratamiento debido al aumento de resistencias a los antipalúdicos más conocidos, hace que éstos casos puedan llegar a ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos.

Presentamos un caso de paludismo por **Plasmodium falciparum** con afectación multiorgánica, siendo el SDRA lo más destacado en la evolución del paciente.

Observación clínica

Varón de 29 años que tras una estancia de 4 meses en Senegal y habiendo realizado profilaxis antipalúdica con cloroquina, comenzó a los 3 días de su regreso con un cuadro consistente en fiebre, ictericia y coluria. Acudió a su Hospital Comarcal de referencia. La analítica a su ingreso fue la siguiente: leucocitos 21.000/mm³, hematocrito 25%, plaquetas 30.000/mm³, GOT 84 U/l, GPT 54 U/l, urea 150 mg/dl, creatinina 1,7 mg/dl, LDH 951 U/l, bilirrubina total 3,5 mg/dl, bilirrubina directa 1,8 mg/dl. Mediante un examen de gota gruesa fue diagnosticado de paludismo por **Plasmodium falciparum** (PF). Se inició tratamiento con fosfato de cloroquina y pirimetamina + sulfadoxina.

Al día siguiente el paciente comenzó con desorientación, progresiva disminución del nivel de conciencia, sin respuesta a órdenes. A la exploración destacaba un

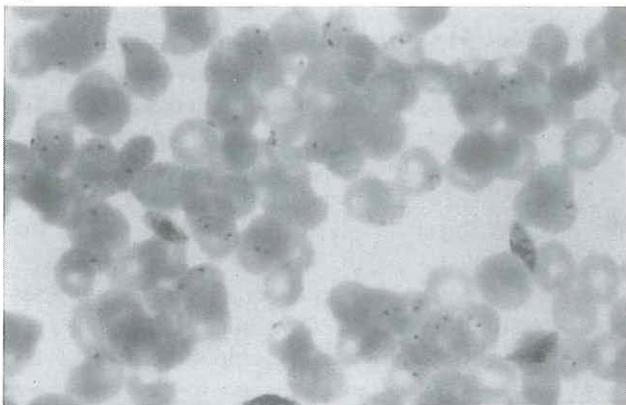
Babinsky bilateral, siendo el resto de la exploración neurológica normal. Ante la mala evolución se decidió su traslado a la Unidad de Medicina Intensiva de nuestro hospital.

Al ingreso el paciente estaba en coma. Escala de Glasgow de 10 puntos (O4-M5-V1). Pupilas isocóricas y normoreactivas. Tensión arterial 100 / 60 mmHg. Frecuencia cardíaca 110 pm. Frecuencia respiratoria 36 pm. Frío. Ictérico. Coluria. Auscultación cardiopulmonar normal. Hepatoesplenomegalia. Ausencia de peristaltismo intestinal. En la analítica destacaba: hematocrito 24,7%, plaquetas 30.000 /mm³, TP 54%, TTP 48"/25", fibrinógeno 127 mg/dl, PDF 2000 nanogramos/ml, creatinina 2,2 mg/dl, urea 157 mg/dl, glucosa 78 mg/dl, proteínas 4,4 mg/dl, bilirrubina total 4,5 mg/dl, bilirrubina directa 3,8 mg/dl. La gasometría con respiración espontánea (FiO₂ 0,21) mostraba pH 7,32, Pa O₂ 83 mmHg, PaCO₂ 22,3 mmHg y CO₃H 11,6 mEq/l. Parasitación por **Plasmodium** del 25-30% de los hematíes. Se confirmó la variedad **falciparum** (fig 1).

En la TAC craneal se observaban imágenes compatibles con degeneración cerebral producidas por un proceso meningoencefalítico. Radiografía de tórax dentro de límites normales. Se inició tratamiento intravenoso con quinina base (600 mg / 8h durante 7 días) y clindamicina (300 mg / 8h durante 6 días).

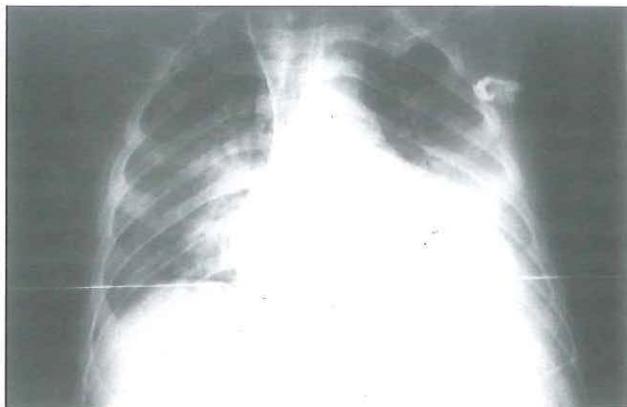
A las 48 horas de iniciarse el tratamiento, el nivel de parasitación había descendido al 5%. El paciente desarrolló insuficiencia renal aguda prerrenal que mejoró a las 48-72 horas con aporte de volumen. Los parámetros de la función hepática también mejoraron en 2-3 días. Durante los 4 primeros días se le transfundieron

Fig. 1



Extensión de sangre periférica que muestra parasitemia elevada con formas asexuadas y sexuadas

Fig. 2



Rx de tórax del paciente mostrando un infiltrado alvéolo-intersticial

un total de 8 unidades de concentrados de hematíes y 18 unidades de plaquetas. Los niveles de PDF permanecieron elevados durante los 11 primeros días, y las plaquetas se normalizaron a los 7 días. Se administró nutrición parenteral (standar normocalórica) debido a datos evidentes de desnutrición (colesterol 65 mg/dl albúmina 2,5 mg/dl, proteínas totales 4,6 mg/dl y pérdidas de nitrógeno de hasta 40 gr), sustituyendo después por nutrición enteral. El 5º día se añadió tratamiento antibiótico con ceftazidima y gentamicina durante 12 días por infección urinaria por *Pseudomonas aeruginosa*. Durante los 3 primeros días se objetivaron episodios severos de hipoglucemia. La bilirrubina se normalizó a los 14 días.

El tercer día de estancia en nuestra unidad presentó hipoxemia severa (PaO₂ 33 mmHg con O₂ a 3 lpm), que precisó intubación y conexión a ventilación mecánica. En la radiografía de tórax se observó un infiltrado alvéolo-intersticial bilateral (fig 2). Durante el período de intubación, el paciente comenzó con broncorrea importante a través del tubo orotraqueal y ante la sospecha de sobreinfección respiratoria se tomaron varias muestras de esputo BAS para cultivo, que fueron negativos. Se colocó un catéter de Swan-Ganz que mostraba un patrón hiperdinámico con resistencias vasculares sistémicas bajas (700 dinas.seg / cm⁵ m²), gasto cardíaco elevado (11 l/min) y tensión arterial sistólica baja (100 mmHg). En el momento álgido del SDRA se objetivó un shunt pulmonar del 41%. Preciso de FiO₂ altas (hasta 0,6) y niveles de PEEP de hasta 14 cm de H₂O. Se mantuvo sedado y relajado, siendo extubado al 10º día con buenas gasometrías y

mecánica ventilatoria correcta. La radiografía de tórax no mostraba alteraciones, salvo un discreto patrón reticular postdistrés. Desde el punto de vista neurológico el paciente se encontraba consciente, orientado y sin déficit focal residual. Nuestro paciente cumplía los criterios que la OMS estableció en 1990 para determinar la gravedad de un paludismo (2).

A los 7 días del ingreso, ya no se veían parásitos intra ni extraeritrocitarios aunque sí gametocitos de **Plasmodium falciparum**, siendo el día de la extubación cuando se confirmó que éstos últimos habían desaparecido.

Fue dado de alta tras 20 días de estancia en UCI sin secuela alguna.

Discusión

En nuestro paciente el diagnóstico fue relativamente precoz. Mostró una falta de respuesta al tratamiento inicial con cloroquina oral y desarrolló una parasitemia muy elevada. Se inició tratamiento con quinina + clindamicina siguiendo el protocolo de pacientes severamente afectados, con independencia del lugar de adquisición de la enfermedad, y por vía intravenosa ante la imposibilidad de tomar medicación oral.

La primera complicación fue la disminución del nivel de conciencia, indicando un cierto grado de afectación cerebral que es una forma de presentación poco frecuente (1-3%) y con una mortalidad elevada (20-50%) (3-6). La patogenia del paludismo cerebral se ha relacionado con una obstrucción microvascular de los capilares cerebrales por el parásito (3-5). Otra de las complicaciones que en nuestro caso se resolvió a las pocas horas de comenzar el tratamiento con quinina, es la insuficiencia renal. Es frecuente en adultos y rara en niños. Se suele atribuir a necrosis tubular por hipotensión prolongada ó a tubulopatía obstructiva por hemoglobina en los casos en que hay hemólisis intravascular masiva, situación denominada clásicamente fiebre biliosa hemoglobinúrica (7).

En el paludismo la fisiopatología de la anemia es multifactorial. Hay una destrucción acelerada de los hematíes que son eliminados por el bazo y una depresión de la médula ósea con eritropoyesis ineficaz (1, 7). La trombopenia se atribuye a secuestro esplénico y acortamiento de la vida media de las plaquetas. Puede darse también un cuadro de coagulación intravascular diseminada (8).

Otra complicación importante del paludismo grave es la hipoglucemia (en nuestro caso se objetivó durante los tres primeros días), consecuencia de un fallo

en la neoglucogénesis hepática y del consumo elevado de glucosa tanto por el huesped como por el parásito (1, 3, 9). Esta situación puede agravarse por la quinina, que es un potente estimulante de la secreción de insulina por el páncreas. En los pacientes con enfermedad grave, el diagnóstico clínico es difícil, pues los signos habituales de la hipoglucemia (sudoración, piloerección cutánea, taquicardia) no se producen y los signos neurológicos no pueden distinguirse de los causados por el paludismo.

El edema pulmonar no cardiogénico es una complicación severa del paludismo grave que puede aparecer incluso varios días después del tratamiento antipalúdico, y que tiene una mortalidad superior al 80% (1, 10-12). El SDRA secundario a la malaria aguda se atribuye a cambios locales causados por la parasitemia en la microcirculación, incluyendo agregación eritrocitaria e incremento de la permeabilidad capilar que se agrava por la hipoproteinemia (3, 10, 12).

La endotoxina encontrada en malaria animal y humana puede activar el sistema de kininas y del complemento originando cambios hemodinámicos similares a los que se pueden observar en bacteriemias no complicadas (12). El factor de necrosis tumoral puede causar daño pulmonar vascular. Sin embargo el shock clínico no es una complicación frecuente en la malaria grave excepto en casos terminales. Los cambios hemodinámicos producidos son compatibles con vasodilatación pulmonar y sistémica (12).

La sobrecarga de líquidos y la hipoalbuminemia son factores agravantes para el desarrollo del edema pulmonar. En nuestro caso el paciente desarrolló un SDRA al 4º día de su estancia, llegando a tener un shunt pulmonar del 41% y objetivándose en todo momento presiones capilares pulmonares dentro de la normalidad. Preciso de FiO₂ elevadas y PEEP de hasta 14 cm de H₂O. En la tabla 1 podemos observar la evolución de los parámetros respiratorios, hemodinámicos y bioquímicos. El proceso fue mejorando a partir del 10º día de tratamiento e incluso requirió también de apoyo inotrópico.

Respecto al tratamiento de los pacientes con paludismo resistente a cloroquina, se utiliza la asociación de quinina-tetraciclina con o sin pirimetamina o clindamicina asociada a la quinina (7), como fue en nuestro caso, con buenos resultados. La disminución de la parasitemia a lo largo del tratamiento sugiere la eficacia de éste y debe continuarse hasta que en los frotis de sangre no se observen formas sexuadas ni asexuadas dentro ni fuera de los eritrocitos. La exanguino-

Tabla I

Evolución de parámetros respiratorios hemodinámicos y bioquímicos

DIA	1º	3º	4º	5º	6º	8º	10º	12º	
PaO ₂ (torre)	83	60	33	92	290	55	55	108	93
Shunt pulmonar					39 %		13 %		
FiO ₂	0.21	0.21	0.4	1	0.7	0.6	0.5	0.5	0.4
PEEP (cm H ₂ O)				8	8	8	10	14	12
Ventilación	RE	RE	RE	VC	VC	VC	VC	VC	VC
Índice cardiaco (l/min/m ²)						4.11	6.5	4.8	4.5
Resistencias sistémicas (dinas. seg/cm ⁵ .m ²)						638	450	654	846
Presión A. Pulmonar (mm Hg)						56/26 (33)	54/20 (32)	56/18 (36)	50/18 (31)
Plaquetas (/mm ³)	30.000	19.000	17.000	20.000	26.000	82.000	202.000	338.000	
Bilirrubina total (mg/dl)4.5		4.5	4.1	3.5	3.1		1.9		
Glucemia (mg/dl)	120	53	50	80	140				
Parasitemia	25-30%		5%				0%		

RE: Respiración Espontánea

VC: Ventilación controlada

transfusión es propuesta por algunos autores (3) en pacientes con evolución desfavorable con un tratamiento convencional y en los que tienen un fallo multiorgánico al ingreso sea cual sea el nivel de parasitemia. Otros autores (2) la recomiendan en casos graves con parasitemia inicial mayor del 10% o evoluciones desfavorables con fallo multiorgánico después de 36 horas de tratamiento correcto con quinina.

A pesar de que no se publican muchos casos en España, es una patología en auge creciente debido al aumento de viajes a los países endémicos y con la com-

plicación añadida del crecimiento de las resistencias a la cloroquina. Por esto a los sujetos que se hallen ó procedan de zonas endémicas y presenten cuadro febril, se les debe hacer un frotis sanguíneo para confirmar el diagnóstico e identificar la especie del parásito.

El éxito del manejo del paludismo grave depende de la precocidad del diagnóstico, la presunción de la resistencia a la cloroquina, el uso correcto de la quinina y en no retardar las medidas de soporte como la ventilación mecánica, monitorización hemodinámica y hemodiálisis.

BIBLIOGRAFIA

1.- White NJ, Plerce JJ. Paludismo. En Wilson J, Braunwald E, Isselbacher K, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 12ª edición. Vol.1. Interamericana. Mc Graw-Hill. 1991;915-922.

2. Saïssy JM, Vitris M, Diatta B, Kempf J, Adam F, Sarthou JL. Severe malaria in African adults living in a seasonal endemic area. Intensive Care Med 1994;20:437-441.

3. Salord F, Allaouiche B, Gausorgues P, Boibieux A, Sirodot M, Gerard-Boncompain M et al. Severe falciparum malaria (21 cases). Intensive Care Med 1991;17:449-454.

4. Millan JM, San Millan JM, Muñoz M, Navas E, Lopez-Velez R. CNS complications in acute malaria: MR findings. Am. J. Neuroradiol. 1993;14:493-494.

5. León MA, García M, Ayuso A, Mestre T, Díaz RM, Nolla N. Paludismo cerebral y fallo multiorgánico. Presentación de un caso. Revista clínica española 1993;192:331-333.

6. García R, Salgado A, Peracaula R, Porta I, Salvadó J, Tenorio L. A propósito de un caso de paludismo cerebral tras profilaxis teóricamente correcta. Revisión

de la problemática actual. *Medicina Intensiva* 1989;13:384-387.

7. Botella J, Espacio A, Lacueva V, Ruano M. Dos casos graves de paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina. *An. C. Intensivos* 1989;4(4):147-150.

8. García A, Martínez F, Gonzalez J, Gutierrez JM, bravo H, Galban C et al. Sepsis y CID por malaria. *Medicina In-*

tensiva 1989;133 (extra mayo):44.

9. Rodriguez JA. Paludismo: un caso fatal en cuidados intensivos. *Medicina Intensiva* 1990;14:20-21.

10. Lancon JP, Freysz M, Wilkening M, Poretr H. Immunopathologic role of complement activation in adult respiratory distress syndrome secondary to *Plasmodium falciparum*. *Critical Care Medicine* 1987;15:339.

11. Gurman G, Schlaeffer F, Alkar M, Heiling I. Adult respiratory distress syndrome and pancreatitis as complications of *falciparum* malaria. *Critical Care Medicine* 1988;16:205.

12. Charoenpan P, Indraprasit S, Kiatboonsri S, Suvachittanont O, Tanomsup S. Pulmonary edema in severe *Falciparum* malaria. *Chest* 1990;97:1190-1197.