

M^a Asunción Iborra¹
Elisa García²
Bartolomé Carrilero¹
Manuel Segovia¹

Diagnóstico y tratamiento de la malaria: análisis de la cohorte de pacientes ingresados en un hospital terciario (1998-2010)

¹Unidad Regional de Medicina Tropical. Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

²Servicio de Medicina Interna- Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

RESUMEN

Introducción. El aumento de los viajes internacionales y del número de inmigrantes de zonas donde la malaria es endémica hace que esta infección cada vez sea más frecuente en nuestro medio. El objetivo de este estudio es la descripción de una cohorte de pacientes ingresados por malaria: características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, quimioprofilaxis recibida y tratamiento antipalúdico prescrito.

Métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes ingresados por malaria entre enero de 1998 y diciembre de 2010 en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Resultados. Ingresaron 51 casos de malaria; 78,3% eran inmigrantes, de los cuales el 65% residía en España y viajaron a sus países de origen para estancias cortas. El 74,5% adquirieron la infección en África central y occidental, y *Plasmodium falciparum* fue identificado en la mayoría de los casos (88%). Sólo 4 pacientes tomaron quimioprofilaxis antimalárica, pero ninguno completó la pauta. El tratamiento más empleado fue la combinación quinina y doxiciclina (64,7%). Se administró de manera incorrecta el tratamiento antimalárico en 9 pacientes (17,6%). Al menos encontramos un criterio de malaria severa en el 23,5% de los casos; sin embargo, la evolución clínica fue buena en todos los casos y ningún enfermo falleció.

Conclusiones. La mayoría de los casos de malaria que ingresan en nuestro hospital son inmigrantes que viajan a sus países de origen para estancias cortas y no toman la quimioprofilaxis, aumentando considerablemente el riesgo de adquirir malaria. Además, la administración de un tratamiento inadecuado es relativamente frecuente en el manejo de pacientes con malaria importada.

Palabras clave: malaria, quimioprofilaxis, spp., tratamiento antimalárico, enfermedades importadas.

Malaria diagnosis and treatment: analyse of a cohort of hospitalised patients at a tertiary level hospital (1998-2010)

ABSTRACT

Introduction. The increasing frequency of malaria infection in our area is due to the rise in international travel and immigration from endemic malaria areas. The aim of this study is to describe the chemoprophylaxis taken and treatment given as well as the clinical, epidemiological and microbiological characteristics for those patients admitted to our hospital with malaria.

Methods. A retrospective study of patients with malaria admitted to the Hospital Virgen de la Arrixaca, between January 1998 and December 2010, was carried out.

Results. During this period, fifty one cases of malaria were diagnosed. 78.3% of them were immigrants of whom 65% resided in Spain and had travelled to their country of origin for a short stay. Seventy four per cent acquired the infection in central and west Africa, and *Plasmodium falciparum* was responsible for the majority of the cases (88%). Only four patients had taken antimalarial chemoprophylaxis but none correctly. The most frequently treatment used was a combination of quinine and doxycycline (64.7%). Inappropriate anti-malarial treatment occurred in 9 patients (17.6%). At least one indicator of severe malaria was established in 23.5% of the cases; however, the clinical outcome was successful in every case and no patient died.

Conclusions. Imported malaria is observed mostly among immigrants who travel to their countries of origin for a short stay and do not take anti-malarial prophylaxis, increasing the risk of acquiring malaria. Inappropriate malarial treatment is relatively frequent in the case management of imported malaria

Key words: malaria, prophylaxis, *Plasmodium* spp., antimalarial treatment, imported diseases

Correspondencia:
M^a Asunción Iborra.
Unidad Regional de Medicina Tropical. Servicio de Microbiología y Parasitología.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Carretera Madrid-Cartagena, 30120 El Palmar (Murcia), España.
Teléfono/Fax: 968369227/968369025
E-mail: asunib@yahoo.com.

INTRODUCCIÓN

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2006 se registraron 247 millones de casos de malaria entre los 3.300 millones de personas que viven en zonas de riesgo, produciéndose como resultado casi un millón de muertes, principalmente en niños menores de 5 años. En el año 2008 se declararon zonas de malaria endémica en 109 países, 45 de ellos en África¹. El aumento en el número de viajes internacionales (por turismo, proyectos de cooperación internacional o viajes de negocios) y del número de inmigrantes procedentes de zonas donde esta enfermedad es endémica han hecho de esta entidad una infección importada relativamente frecuente en nuestro medio. Casi todos los casos de malaria importada se deben a que el viajero no recibió o no cumplió pautas quimioprofilácticas apropiadas. La tasa de letalidad global asociada a la malaria por *Plasmodium falciparum* importado varía entre el 0,6 y el 3,8%; aunque las muertes asociadas al paludismo son en gran medida evitables y la utilización de un tratamiento adecuado ayudará a prevenir la progresión a malaria complicada, existe una cierta morbi-mortalidad asociada al fracaso terapéutico y es bien conocida la aparición y diseminación de resistencia a los antimaláricos. En países como España, donde los servicios sanitarios no estaban acostumbrados a estas patologías, el diagnóstico y tratamiento de la malaria puede ser un problema. El objetivo de este estudio es describir una cohorte de pacientes que ingresó con el diagnóstico de malaria en un hospital terciario: sus características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, la profilaxis recibida y el tratamiento administrado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes ingresados por malaria entre enero de 1998 y diciembre 2010 en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes siguiendo un protocolo habitual de estudio y se recogió información sobre las variables edad, sexo, nacionalidad, mes y año de diagnóstico, quimioprofilaxis realizada, país visitado, síntomas y signos clínicos, datos de laboratorio, especie de diagnosticada, días de estancia hospitalaria, tratamiento administrado y evolución clínica. El diagnóstico parasitológico se realizó mediante microscopía en todos los casos (51 paciente) y detección antigénica (NOW, Binax[®]) en 22 de los casos. El seguimiento se hizo hasta el alta hospitalaria.

La pauta de profilaxis y de tratamiento se consideraron adecuados según los criterios de las guías publicadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)², y teniendo en cuenta los fármacos disponibles en nuestro país.

La malaria complicada se definió según los criterios de la OMS del año 2000³.

Todos los datos valorados se analizaron con métodos de estadística descriptiva, indicando porcentajes para describir los valores cualitativos y medias para los cuantitativos. Los datos se procesaron empleando el programa SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron 51 pacientes con malaria (37 varones y 14 mujeres, una de las cuales estaba embarazada). El mayor número de casos se produjo en el año 2002 (ocho casos, 15,7%), siendo en el mes de septiembre en el que más casos se diagnosticaron (11 casos, 21,6%) (figura 1). La edad media fue de 29 años (rango 3-69 años) y 11 de los pacientes eran menores de catorce años. El 78,3% de los pacientes eran inmigrantes, 65% de los cuales viajaron a sus países de origen para estancias cortas (inferiores a seis meses). La zona donde más frecuentemente se adquirió el parásito fue África Central y Occidental (74,5%), principalmente en Guinea Ecuatorial (42,1%) y Nigeria (26,3%) (tabla 1).

En cuanto a los síntomas clínicos, el tiempo transcurrido desde el inicio de los mismos hasta el diagnóstico fue de siete días (rango 1-30 días). Entre las manifestaciones clínicas y biológicas la más frecuente fue la fiebre (94%) (tabla 2). El tiempo medio de hospitalización fue de seis días (rango 1-19 días). Ocho pacientes (17,7%) precisaron exanguinotransfusión por presentar anemia grave. En doce pacientes (23,5%) observamos al menos uno de los criterios de malaria complicada y cuatro (33,3%) de ellos requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los criterios de malaria complicada más frecuentes fueron anemia severa (66,6%), hiperparasitación (58,3%), trombocitopenia (25%), hiperbilirrubinemia (25%) y fracaso renal agudo (16,7%). Uno de los pacientes desarrolló malaria cerebral. La evolución clínica fue buena en todos los casos y ningún enfermo falleció durante el ingreso.

Se determinó la especie de parásito en 25 casos siendo la más frecuente *P. falciparum* (22 pacientes, 88%) (tabla 1).

Tabla 1 Región de procedencia en la adquisición de la infección y especie de *Plasmodium* identificada

Región de procedencia	N (%)
África Central y Occidental (Guinea Ecuatorial, Nigeria, Camerún, Costa de Marfil, Senegal, Ghana, Mauritania)	38 (74,5%)
<i>Plasmodium</i> spp	17
<i>Plasmodium falciparum</i>	21
América Central y Sur (Guatemala, Ecuador, Argentina)	12 (23,5%)
<i>Plasmodium</i> spp	9
<i>Plasmodium vivax</i>	2
<i>Plasmodium falciparum</i>	1
Asia Menor (Pakistán)	1 (1,9%)
<i>Plasmodium vivax</i>	1

Solamente 4 (7,8%) pacientes referían haber tomado profilaxis con mefloquina, todos ellos niños con edades comprendidas entre 4 y 8 años e hijos de inmigrantes que regresaban a sus países de origen para estancias más o menos cortas, pero ninguno de ellos completó la duración de la pauta profiláctica. Entre los casos en sujetos no inmigrantes, ninguno de ellos realizó profilaxis, no disponiéndose de información sobre si no recibieron consejo al viajero o si se les recomendó profilaxis pero la desestimaron.

Con respecto al tratamiento antipalúdico, se administraron diferentes pautas siendo la más empleada la combinación de quinina y doxiciclina (64,7%). En la tabla 3 se especifican otras combinaciones terapéuticas que se utilizaron. Se dio un empleo erróneo del tratamiento en 9 pacientes (17,6%), siendo el error más frecuente la duración más prolongada de lo recomendado (8 pacientes) y la administración de doxiciclina a tres niños menores de 8 años; un paciente con diagnóstico de *P. vivax* recibió quinina pudiendo haber recibido cloroquina, pero en ningún caso se prescribió cloroquina habiendo indicación de quinina.

El tratamiento inicial se completó con primaquina en seis pacientes.

DISCUSIÓN

Aproximadamente 13 millones de personas viajan cada año en España y de estas cerca de un millón lo hacen a regiones tropicales. Además, el incremento en el número de inmigrantes procedentes de zonas donde la malaria es endémica es un hecho patente. Todo ello ha llevado a que nos encontremos con pacientes que sufren una enfermedad ya erradicada en nuestro país y de la que había escasos casos importados hasta hace pocos años. En nuestra revisión, y a pesar del aumento del número de inmigrantes en la Región de Murcia en estos años (de 22.995 en el año 2000 a 241.865 en el año 2010)⁴, no hemos apreciado un incremento paralelo en el número de casos de malaria que requieren ingreso (figura 1). Aunque en este sentido una limitación de nuestra cohorte es que no incluye pacientes que no requirieron hospitalización, la causa más probable de este fenómeno es el origen de la población inmigrante en nuestra región: la mayor parte proceden de Marruecos (país declarado libre de malaria por la OMS), de América del Sur (Bolivia y Ecuador, de zonas libres de malaria o donde la especie predominante es y por tanto puede permanecer en estado latente durante años *P. vivax* y cursar con una menor sintomatología clínica) o de países del este (en los que no hay malaria), y tan sólo un 3% procede de África subsahariana (Nigeria y Senegal sobretodo); además, la situación en España de este último colectivo (frecuentemente "sin papeles") les impide ir de visita a su país de origen. No obstante, en los últimos años se ha descrito una tendencia creciente en todos los países europeos al descenso en el número de casos de malaria importada, probablemente en relación a cambios epidemiológicos en el país de origen en el que el paludismo es endémico^{5,6}. Hemos observado también variaciones en el número de pacientes con malaria ingresados según la época del año, constatando una mayor concentración de casos en los meses

Tabla 2 Características clínicas y analíticas más frecuentes de los pacientes diagnosticados de paludismo

	N (%)
Síntomas	
Fiebre	48 (94,1)
Escalofríos	27 (52,1)
Cefalea	23 (45,1)
Vómitos	9 (17,6)
Diarrea	6 (11,7)
Signos	
Hepatomegalia	8 (15,7)
Esplenomegalia	7 (13,7)
Hepato-esplenomegalia	6 (11,7)
Alteración analítica	
Trombocitopenia (<150 x 10 ⁹ /L)	35 (68,6)
Anemia (hemoglobina <12 g/dL)	22 (43,1)
Leucopenia (<4,5 x 10 ⁹ /L)	10 (19,6)

Tabla 3 Pautas de tratamiento empleadas en los 51 pacientes ingresados con malaria importada

	N	%
Quinina + doxiciclina	33	64,7
Quinina + clindamicina	6	11,7
Primaquina*	6	11,7
Cloroquina	5	9,8
Quinina	4	7,8
Atavacuona-proguanil	2	3,9
Quinina + sulfadoxina-pirimetamina	1	1,9

*en un segundo tiempo tras cloroquina en 3 casos y tras quinina en 3 casos. Prescrito tras el alta del paciente.

de septiembre-octubre (figura 1). Estos datos coinciden con los aportados en otras revisiones⁷ y reflejan un mayor número de casos tras un mayor número de desplazamientos en esta época del año. Además, este periodo coincide con la época de lluvias en muchos países donde la malaria es endémica, lo que determina una mayor presencia del vector (Anopheles) y por tanto mayor probabilidad de infección.

La clínica de los pacientes en el momento de acudir a la puerta de urgencias suele ser variable e inespecífica, tal y como se describe en los textos médicos, siendo el único síntoma casi constante la fiebre (94%). Este hecho revela la importancia de incluir de forma preferente la sospecha de malaria en el diagnóstico diferencial inicial de todos los pacientes inmigrantes

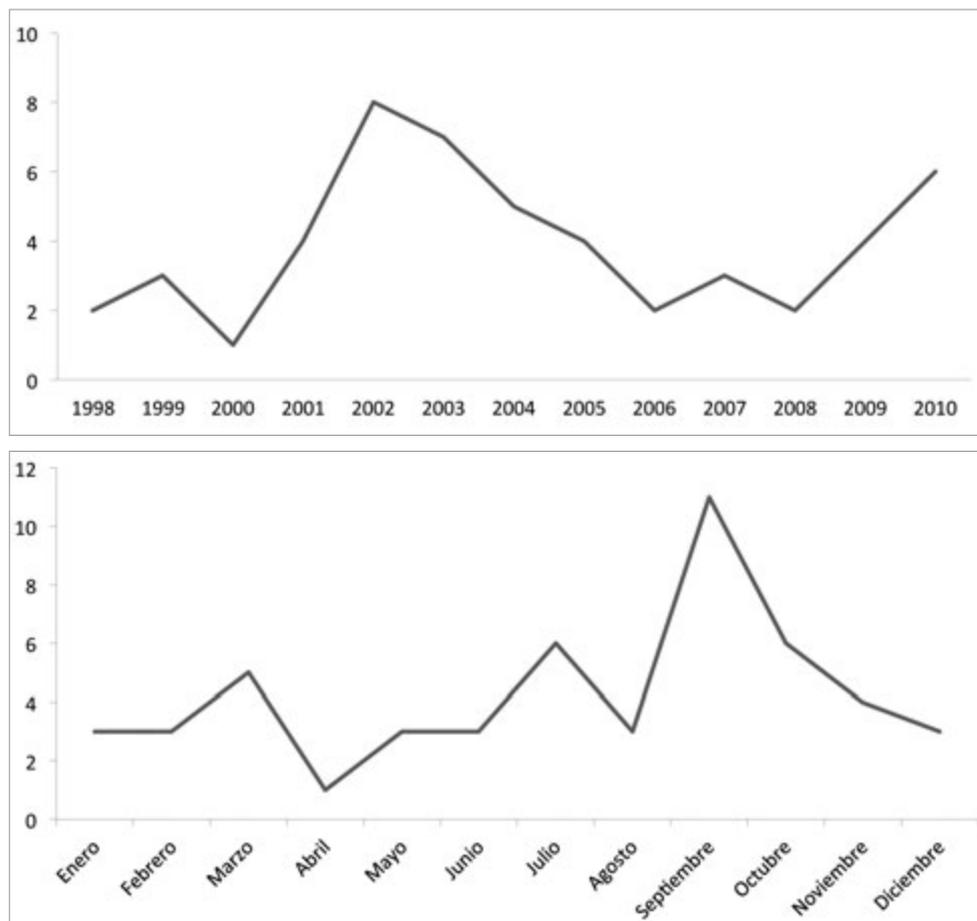


Figura 1 Distribución de los meses y años donde se realizó el diagnóstico de malaria

o con antecedente de estancia reciente en zonas endémicas para malaria y que consultan por fiebre, ya que los demás síntomas y signos asociados suelen ser totalmente inespecíficos o incluso evidenciar una cierta focalidad respiratoria o digestiva; incluso en viajeros con fiebre, no existe ningún hallazgo clínico o biológico lo suficientemente sensible y específico para predecir la enfermedad⁸. En cuanto a los datos de laboratorio en nuestra cohorte, las alteraciones en el hemograma son las habituales en los pacientes con malaria, destacando la trombocitopenia y la anemia secundaria a la propia parasitación. En nuestra serie un 23,5% de los pacientes presentaron complicaciones graves, a pesar de lo cual no hubo ningún fallecimiento, dato similar al de otras publicaciones españolas⁹.

En España, se estima que sólo al 20-40% de los viajeros a zonas endémicas se les recomienda profilaxis antimalárica, y este porcentaje es aún menor en los inmigrantes que viajan a sus países de origen para visitar a sus familias¹⁰. Además, según la literatura, el cumplimiento terapéutico durante el viaje sólo es correcto y completo en 6-10% de los casos^{11,12}. En nuestra cohorte tan sólo 4 niños habían recibido indicación de profilaxis pero la realizaron durante un periodo inadecuado; este dato es superponible al de otras series españolas¹². La inmunidad adquirida por las personas

que nacen y viven en zonas donde esta enfermedad es endémica no es permanente, disminuyendo progresivamente tras la pérdida de contacto con el parásito después de meses o años de vivir en zonas no endémicas¹³. Los niños, especialmente los hijos de inmigrantes que visitan sus países, están en situación de alto riesgo y sujetos al desarrollo de complicaciones; no obstante, sus padres, nacidos en zonas endémicas, desconocen en muchas ocasiones este hecho o la posibilidad de realizar profilaxis. Así, los niños representan el 10-20% del total de casos de malaria importada en occidente, siendo mayor la frecuencia en inmigrantes que en adoptados o en niños viajeros. En nuestra cohorte 11 pacientes eran menores de 14 años y una mujer estaba embarazada; tres de los niños y la mujer embarazada eran inmigrantes recién llegados a España, 6 niños vivían en España y volvían de visitar a sus familiares en Guinea Ecuatorial, y dos eran niños viajeros. Es por tanto evidente que deben realizarse campañas de salud especialmente dirigidas a la población inmigrante (sobre todo mujeres embarazadas y niños, por la potencial mayor gravedad de la enfermedad en estos colectivos) y que insistan en la importancia de realizar y completar correctamente la profilaxis farmacológica en caso de ir de vacaciones a sus países de origen; se debe también aconsejar el uso de repelentes y telas mosquiteras¹⁴.

Uno de los problemas en el tratamiento de los pacientes con paludismo importado en nuestro estudio es el desconocimiento de la especie de *Plasmodium* en el momento del diagnóstico inicial (49% de los pacientes). Esta deficiencia en el diagnóstico de laboratorio se observa principalmente en los casos anteriores al 2007 (datos no mostrados) fecha en la que se creó la Unidad de Medicina Tropical y a partir de la cual se cuenta con microbiólogos con experiencia en parasitología. Actualmente existen múltiples guías para el tratamiento de la malaria pero las recomendaciones están generalmente basadas en opiniones de expertos más que en evidencias obtenidas a partir de estudios clínicos^{2,15,16}. En España no existe una guía nacional de tratamiento y este depende de diferentes factores entre los que destaca el acceso a los antimaláricos específicos. Algunos de ellos se obtienen a través del departamento de Medicamentos Extranjeros (Ministerio de Sanidad y Consumo) y muchos hospitales no disponen más que de quinina. En nuestra revisión, el tratamiento más empleado fue la quinina (84%) en combinación con doxiciclina (64,7%) o clindamicina (11,7%), posiblemente en relación con que en muchos casos no se disponía del diagnóstico de especie. El tratamiento fue incorrecto de una manera u otra en el 17,6% de los casos de nuestra cohorte, porcentaje superior al estimado en estudios previos en realizados en Italia (8,6%)¹⁷ y Canadá (11%)¹⁸ pero inferior a los reportados en otros dos estudios realizados en Estados Unidos (26,5%)¹⁹ y Canadá (27%)²⁰. El tratamiento inadecuado tiene especial importancia en los casos de *P. falciparum* ya que a diferencia de las otras especies puede ser potencialmente letal y resistente a algunos de los fármacos antimaláricos, y en el caso de pacientes no inmunes existe un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves y muerte. Sin embargo, en nuestra serie ninguno de los casos de inadecuación se debió al uso de cloroquina cuando estaba indicada quinina y ninguno de los errores pueden considerarse graves, ya que se limitaban a la duración del tratamiento, a excepción de la administración de doxiciclina a tres niños menores de ocho años, antibiótico contraindicado por el riesgo de hipoplasia dental y decoloración permanente de los dientes. Disponer de datos sobre la especie de *Plasmodium* así como conocer el área geográfica donde se adquirió la infección proporcionan una importante información sobre la probabilidad de resistencias y ofrecen la posibilidad de elegir el fármaco o combinación de fármacos más adecuados.

En conclusión, la mayoría de los casos de malaria que ingresan en nuestro hospital son inmigrantes que viajan a sus países para estancias cortas y sin realizar profilaxis alguna, aumentando así considerablemente su riesgo de sufrir malaria. Este hecho remarca la necesidad de fomentar el uso de medidas preventivas y quimioprofilaxis en este colectivo. Así mismo, la realización de estudios retrospectivos ayuda a identificar errores e introducir medidas correctivas para mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con malaria.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo en la realización de este trabajo al ISCIII (PS09/01956) y a la RICET (RD06/0021/1007).

FINANCIACIÓN

El trabajo no ha sido presentado en ninguna reunión o congreso y no ha recibido financiación de ningún organismo público o entidad privada.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. World Malaria report 2008. Ginebra: WHO, 2008.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria (Guidelines for clinicians). http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment_clinicians.html
3. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 (Suppl. 1).
4. Instituto Nacional de Estadística. Avance del Padrón municipal a 1 de enero de 2011. [Consultada 1 octubre 2011]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np648.pdf>
5. Van Rijckevorsel G, Sonder G, Geskus R, Wetsteyn J, Lightelm R, Visser L, et al. Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000-2007. *Malar J* 2010; 9:300.
6. García-Villarrubia M, Millet JP, García de Olara JP, Gascón J, Fumado V, Gómez I Prat J, et al. Epidemiology of imported malaria among children and young adults in Barcelona (1990-2008). *Malar J* 2011; 10:347.
7. Fuentes Soriano MI, Ruiz-Giardin JM, Sanz J. Paludismo: un diagnóstico emergente. Estudio descriptivo de 25 casos. *Rev Clin Esp* 2006; 206:491-4.
8. Ansart S, Pérez L, Thellier M, Davis M, Bricaire F, Caumes E. Predictive factors of imported malaria in 272 febrile returning travelers of imported malaria seen as outpatients. *J Travel Med* 2010; 17:124-9.
9. Cervera Miguel JI, Navarro Ibañez E, Calabuig Muñoz E, Pemán García J. Paludismo. Análisis de 31 casos (1993-2002). *Rev Clin Esp* 2004; 204:317-9.
10. Van Herck K, Van Damme P, Castelli F, Zuckerman J, Nothdurft H, Dahlgren AL, et al. Knowledge, attitudes and practices in travel-related infection disease: the European Airport Surveillance. *J Travel Med* 2004; 1:3-8.
11. Bartolomé Regué M, Balanzó Fernández X, Roca M, Ferrer Argelles P, Fernández Roure JL, Daza López M. Paludismo importado: una enfermedad emergente. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:372-4.
12. Velasco M, Gascón J, Valls ME, Vilella A, Corachan M. Paludismo importado de Senegal: a propósito de 17 casos en el año 2000. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:19-21.
13. Struik SS, Riley EM. Does malaria suffer from lack of memory? *Inmunol Rev* 2004; 201:268-70.
14. Weekly epidemiological record, N°51-52, WHO 2008; 83:461-464.
15. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd Ed Switzerland. World Health Organization, 2010.
16. Lallo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 2007; 54:111-21.
17. Antinori S, Cigardi B, Galimberti L, Orlando G, Schifanella L, Milazzo L, et al. Diagnosis and therapy for hospitalized imported malaria in adults in Italy. *J Travel Med* 2011; 18:378-85.

18. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkod TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995; 155:861-8.
19. Singh K, Wester WC, Trenholme GM. Problems in the therapy for imported malaria in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163:2027-30.
20. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:142-9.