

NOTAS CLÍNICAS

Continúa la controversia: exanguinotransfusión para pacientes con malaria grave

[Ongoing controversy: exchange transfusion for patients with severe malaria]

VIVIANA CHEDIACK,^{A*} PAULA V. CINI,^B ROSANA GREGORI SABELLI,^A PABLO SAÚL,^A ELEONORA CUNTO,^A CARLOS A. GONZALEZ^B

^A Departamento de Terapia Intensiva - DAIPIC, Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^B Servicio de Hemoterapia, Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

* Correspondencia: vchediack@hotmail.com

Recibido: 18 diciembre 2023. Aceptado: 14 febrero 2024

Resumen

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal, causada por un parásito del género *Plasmodium*. La Argentina es un país libre de malaria y anualmente se diagnostican millones de casos en el mundo. La hiperparasitemia es un factor de gravedad que aumenta el riesgo de fracaso terapéutico. Se presenta el caso de un paciente con malaria grave importada e hiperparasitemia, que fue tratado, en forma conjunta, con fármacos, sostén extracorpóreo y exanguinotransfusión. La parasitemia se redujo con rapidez y la evolución fue favorable. No hay criterios estrictos para la indicación de la exanguinotransfusión. No está recomendada como terapia coadyuvante, pero podría ser una opción, especialmente en casos de hiperparasitemia. En nuestro paciente, la exanguinotransfusión fue una terapéutica coadyuvante segura.

Palabras clave: Malaria grave; exanguinotransfusión; tratamiento.

Abstract

Malaria is a potentially fatal disease caused by a parasite of the genus *Plasmodium*. Argentina is a malaria-free country and millions of cases are diagnosed annually worldwide. Hyperparasitemia is a serious factor that increases the risk of therapeutic failure. We present a case of severe imported malaria with hyperparasitemia, in which pharmacological treatment, extracorporeal organ support and exchange transfusion were performed together, with rapid reduction of parasitemia and favorable evolution. There are no strict criteria for the indication of exchange transfusion, it is not recommended as adjuvant therapy, but it could be an option, especially in cases with hyperparasitemia. In our patient, exchange transfusion was a safe adjuvant therapy.

Keywords: Severe malaria; exchange transfusion; treatment.

Introducción

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal, causada por un parásito del género *Plasmodium* que se transmite por la picadura de hembras infectadas del mosquito *Anopheles*. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2020, casi la mitad de la población mundial estuvo expuesta al riesgo de padecer malaria.¹ Se diagnosticaron 241 millones de casos y 627.000 de ellos fueron fatales. Sin tratamiento médico, la malaria por *Plasmodium falciparum* puede provocar un cuadro clínico grave y la muerte.

Si bien los fármacos antipalúdicos son el pilar del tratamiento, estos pueden ser ineficaces si la carga parasitaria circulante es muy alta o son administrados tardíamente.

La Organización Mundial de la Salud define la hiperparasitemia como >10% de glóbulos rojos parasitados en entornos de baja transmisión; los viajeros a áreas endémicas con parasitemia $\geq 3\%$ corren un alto riesgo de mala evolución, deben ser hospitalizados y sometidos a un seguimiento estrecho.¹ En la Argentina, país libre de malaria, las guías consideran hiperparasitemia por *P. falciparum* a >2% de glóbulos rojos parasitados (>100.000 parásitos/ μl).² La hiperparasitemia es un marcador de gravedad que se asocia a un aumento del fracaso terapéutico, la resistencia a agentes antipalúdicos^{1,3} y una tasa de mortalidad más alta.

Desde 1974, la exanguinotransfusión ha sido beneficiosa para pacientes con malaria grave. No hay consenso sobre su mecanismo de acción, la estandarización del método y el impacto sobre la tasa de mortalidad,¹ ni evidencia sólida de su utilidad, ya que los estudios son retrospectivos y estadísticamente no significativos.^{3,4}

En algunos reportes, se ha llegado a la conclusión de que la exanguinotransfusión realizada junto con el tratamiento farmacológico antiparasitario reduce rápidamente la parasitemia cuando se la compara con la farmacoterapia sola, y que la supervivencia mejora.⁵⁻¹⁵

Teniendo en cuenta la prevalencia y la escasez de recursos en las diferentes zonas del planeta, realizar una exanguinotransfusión tendría gran implicancia como terapia coadyuvante.

Se describe el caso de un paciente con malaria grave que respondió al tratamiento farmacológico y a la exanguinotransfusión seguidos de sostén extracorpóreo de órganos, lo que implicó un tratamiento multidisciplinario entre cuidados críticos y hemoterapia.

Caso clínico

Paciente de 36 años que ingresó en la Unidad de Terapia Intensiva con síndrome febril de 7 días de evolución, en diciembre de 2021. Tenía antecedentes

de viaje a Nigeria, sin profilaxis, y diagnóstico de malaria grave, síndrome de insuficiencia de múltiples órganos (renal, hematológica, pulmonar y hepática), mala perfusión periférica (acidosis metabólica, hiperlactacidemia) e hipoglucemia.

El examen físico reveló un paciente febril, normotenso, mal perfundido, taquipneico, con requerimiento de oxigenoterapia, ictericia universal, que evolucionaba con mayor deterioro de la función renal, sobrecarga de volumen y encefalopatía con un score de Glasgow 14 puntos. El frotis de gota gruesa fue positivo, con parasitemia de 136.000 parásitos/ μl por *P. falciparum*.

Se indicó artesunato por vía intravenosa y clindamicina, se administró una exanguinotransfusión luego sostén extracorpóreo de órganos (hemodiafiltración veno-venosa continua, plasmafiltração acoplada con adsorción y terapia de reemplazo renal continua). La exanguinotransfusión se realizó en un paciente de grupo sanguíneo AB, 86 kg, volemia de 6020 ml. Se procedió al recambio de 6400 ml equivalente al 106% de la volemia a una velocidad de 33,3 ml/min con dos equipos de plasmaféresis manual; el reemplazo incluyó 12 concentrados de glóbulos rojos, 12 plasmas y 12 concentrados de plaquetas. En los frotis de gota gruesa de control, la parasitemia había disminuido significativamente (Figura 1), y resultó negativa el día 4. Se cambió el artesunato a artemeter/lumefantrina. La evolución fue favorable y el paciente fue dado de alta el día 20 de internación.

Discusión

La exanguinotransfusión se ha utilizado como un tratamiento adyuvante en pacientes con malaria según la hipótesis de que la infusión de sangre no infectada resulta en la reposición de eritrocitos no parasitados y la reducción de toxinas celulares del parásito. Sus ventajas teóricas son: reducir rápidamente la parasitemia, eliminar antígenos parasitarios, mejorar la oxigenación tisular y corregir la anemia. Sus desventajas son: la inestabilidad hemodinámica, la necesidad de cambiar la volemia y las reacciones adversas.

Estas ventajas teóricas justificarían su uso en pacientes con hiperparasitemia, malaria grave o complicada, o que no responden a la terapia convencional. No hay criterios estrictos para su indicación o sobre cuándo iniciarla, debe imperar el cuadro clínico del paciente.⁵

Los artículos publicados son heterogéneos, ya que han empleado diferentes volúmenes sanguíneos para la exanguinotransfusión, que oscilan entre una volemia parcial (40 ml/kg) y doble volumen (160 ml/kg). En general, la proporción del volumen intercambiado se expresa en porcentaje de la volemia; el promedio utilizado fue del 118%. Puede reducirse la parasite-

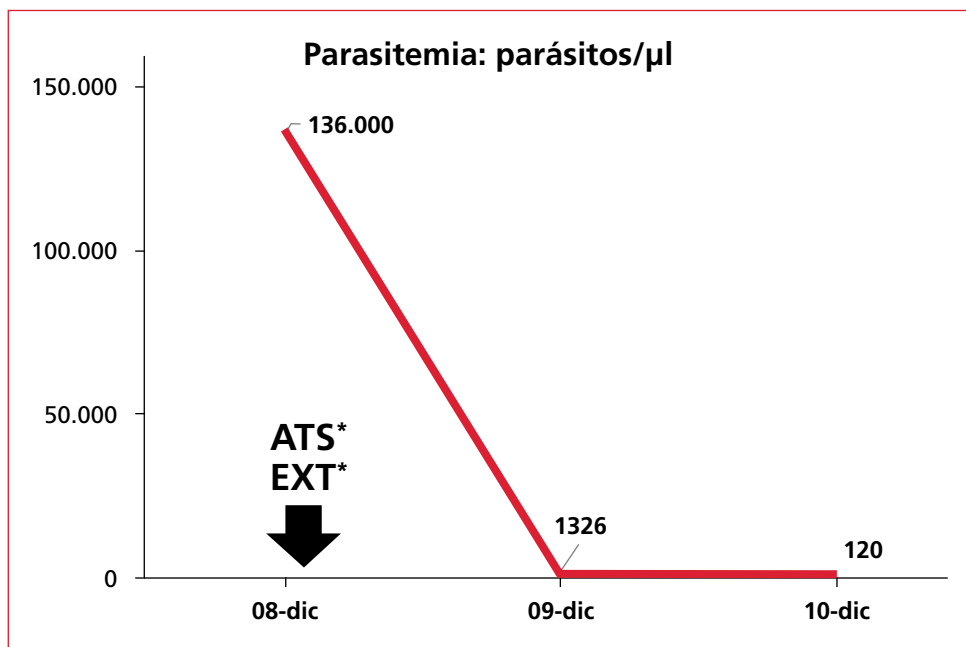


Figura 1. Evolución de la parasitemia.

* Inicio de artesunato y exanguinotransfusión.

mia hasta un 80%, independientemente del recuento anterior al intercambio.

Aunque la exanguinotransfusión ha generado gran expectativa, todavía está lejos de ser aceptada de manera uniforme, principalmente porque no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico controlado aleatorizado y bien diseñado, solo se dispone de series de casos. Por lo tanto, a pesar de su uso frecuente, sigue siendo controvertido.

En cuanto a la eficacia hay pruebas limitadas de que tales intervenciones mejoren la supervivencia de los pacientes tratados junto con artesunato.⁴⁻¹³ Por el contrario, en series de casos^{6,8} y un metanálisis más reciente (que incluyó 8 estudios), no se pudo demostrar una mejoría en la supervivencia de los pacientes con malaria grave que recibieron una exanguinotransfusión.¹⁵

En la actualidad, algunos centros recomiendan la exanguinotransfusión cuando la parasitemia es $\geq 10\%$ en un paciente con infección por *P. falciparum*; sin embargo, si el paciente está en coma, o tiene insuficiencia renal o síndrome de dificultad respiratoria del adulto, se la recomienda independientemente del nivel de parasitemia.¹²

Conclusión

Esta terapéutica para pacientes con malaria grave está lejos de ser una práctica habitual en las áreas endémicas y lo publicado debe ser interpretado con

precaución. Requiere mano de obra calificada y podría reservarse para los casos de malaria complicada con hiperparasitemia en instituciones que dispongan de hemocomponentes suficientes y cuidados intensivos. Si bien, según la opinión actual de los expertos, la exanguinotransfusión tiende a no recomendarse como terapia coadyuvante, podría ser una opción. En nuestro paciente, la exanguinotransfusión resultó una terapéutica coadyuvante segura.

Agradecimiento

Al Grupo de Trabajo Malaria Grave Muñiz: Silvana González, Reinaldo Aguayo Alarcón, José Fernández, Luis Buscemi, Mirta Quinteros, German Astudillo, Susana Cáceres, Natalia Campagnucci, Yesica Lamberto, Norberto Chacón.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. Guideline for Malaria. Treatment of severe falciparum malaria. Geneva: World Health Organization; 2021:95-107.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Guía para el manejo clínico de casos de paludismo en Argentina en contexto de eliminación. Coordinación Nacional de Control de Vectores. Informe Técnico. República Argentina. Julio, 2018.

3. White NJ, Pongtavornpinyo W, Maude RJ, et al. Hyperparasitaemia and low dosing are an important source of anti-malarial drug resistance. *Malar J* 2009; 8: 253. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-253>
4. Gilles HM. The malaria parasites. En: Gilles HM, Warrell DA (eds). *Bruce-Chwatt's Essential Malariology*. London, Boston, Melbourne, Auckland: Edward Arnold; 1993: 12-34.
5. Chung HS, Peck KR, Kim DW. Two case reports of successful therapeutic erythrocytapheresis as an adjunctive therapy in severe falciparum malaria. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 230-233. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00754.x>
6. Mordmüller B, Kremsner PG. Hyperparasitemia and blood exchange transfusion for treatment of children with falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 1998; 26(4): 850-852. <https://doi.org/10.1086/513926>
7. Watanaboonyongcharoen P, Park YA, Poisson JL, Brecher ME. Rapid increases in parasitemia following red cell exchange for malaria. *J Clin Apher* 2011; 26: 315-319. <https://doi.org/10.1002/jca.20309>
8. Burchard GD, Kröger J, Knobloch J, et al. Exchange blood transfusion in severe falciparum malaria: Retrospective evaluation of 61 patients treated with, compared to 63 patients treated without, exchange transfusion. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 733-740. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1997.d01-375.x>
9. Habeeb H, Ripper JR, Cohen A, Hinfey PB. A case of imported severe plasmodium falciparum malaria in the emergency department and the current role of exchange transfusion treatment. *J Emerg Med* 2013; 44: e211-e215. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.02.051>
10. Kreeftmeijer-Vegter AR, Melo M de M, de Vries PJ, Koelewijn R, van Hellemond JJ, van Genderen PJ. Manual blood exchange transfusion does not significantly contribute to parasite clearance in artesunate-treated individuals with imported severe Plasmodium falciparum malaria. *Malar J* 2013; 12: 115. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-115>
11. Barman H. Exchange transfusion in complicated pediatric malaria: a critical appraisal. *Indian J Crit Care Med* 2015; 19: 214-219. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.154554>
12. Clark IA, Budd AC, Alleva LM, Cowden WB. Human malarial disease: A consequence of inflammatory cytokine release. *Malar J* 2006; 5: 85. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-5-85>
13. Calvo-Cano A, Gomez-Junyent J, Lozano M, et al. The role of red blood cell exchange for severe imported malaria in the artesunate era: a retrospective cohort study in a referral centre. *Malar J* 2016; 15: 216. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1264-z>
14. Tan KR, Wiegand RE, Arguin PM. Exchange transfusion for severe malaria: evidence base and literature review. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 923-928. <https://doi.org/10.1093/cid/cit429>
15. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 34(9): 1192-1198. <https://doi.org/10.1086/339810>

Cómo citar este artículo: Chediack V, Cini PV, Gregori Sabelli R, et al. **Continúa la controversia: exanguinotransfusión para pacientes con malaria grave.** RATI. 2024;41:e903.14022024.

