



IX

Jornadas de
Actualización
en Vacunas

Fiebre, vómitos y cefalea

Elena Cobos Carrascosa

Francisco Giménez Sánchez

Miguel Sánchez Forte

C. H. Torrecárdenas
Unidad de Infectología
Almería 2012

Anamnesis



- ❧ Pacientes de 3 y 6 años de edad, hermanos, que consultan por presentar fiebre diaria de 8 días de evolución junto con vómitos y cefalea.
- ❧ **AF:** padres de origen nigeriano. Un hermano de 4 años. Sin antecedentes de interés.
- ❧ **AP:** No enfermedades previas de interés.
 - ❧ Nacidos en España.
 - ❧ Vacunación correcta para su edad.
 - ❧ Viaje a Nigeria durante 8 meses. Vuelta 3 días previos del inicio de la clínica.

Exploración Física



- ❧ Buen estado general, bien hidratados, nutridos y perfundidos, no exantemas ni petequias, no estigmas de picaduras. No signos meníngeos. Palidez cutaneo-mucosa. Buen relleno capilar.
- ❧ ORL: normal. Otoscopia: normal.
- ❧ ACR: normal, no distrés respiratorio.
- ❧ Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación, no masas, no hepatomegalia, **polo de bazo**.
- ❧ Neurológico: normal.

Pruebas complementarias

	Paciente de 6 años	Paciente de 3 años
Hb (g/dl)	6,3	8,2
Leucocitos (mm ³)	4720	5770
Plaquetas	89.000	62.000
PCR (mg/dl)	10,36	14,91
GOT/GPT (U/l)	42/20	32/14
Glucosa (mg/dl)	99	94
Urea (mg/dl)	24,5	14
Creatinina (mg/dl)	0,59	0,35
Inmunocromatografía	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>
Parasitemia	45%	25%

Diagnóstico



MALARIA COMPLICADA

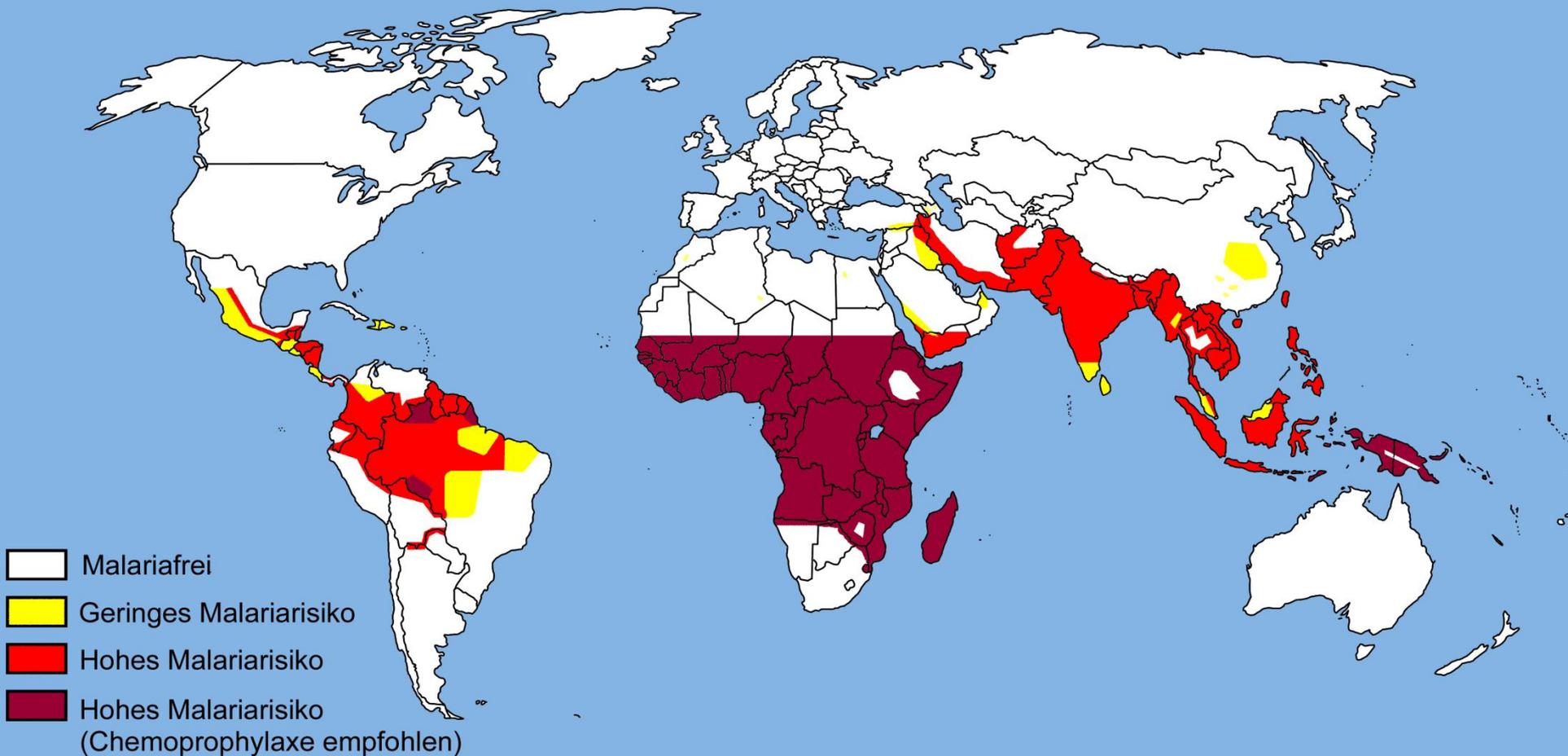


Epidemiología



	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Geografía	Trópico. África subsahariana	Trópico. Asia y Oceanía	África occidental, Oceanía	África subsahariana, Asia, Amazonas	Malasia, Indonesia, Filipinas.
P.I.	8-25 días	10-30 días	10-20 días	15-25 días	Incierto
Diferencias clínicas	Más graves. Malaria cerebral	Pulmonares. Rotura esplénica	Raramente grave	Leves y crónico. Sd nefrótico	Clínica diversa
Gravedad	+++	++	+	+/-	+
Recurrencias	No	Sí (quiescentes en hígado)		Sí (quiescentes en eritrocitos)	No
Resistencia cloroquina	Sí	Sí	No	Rara	No

Malaria. Epidemiología



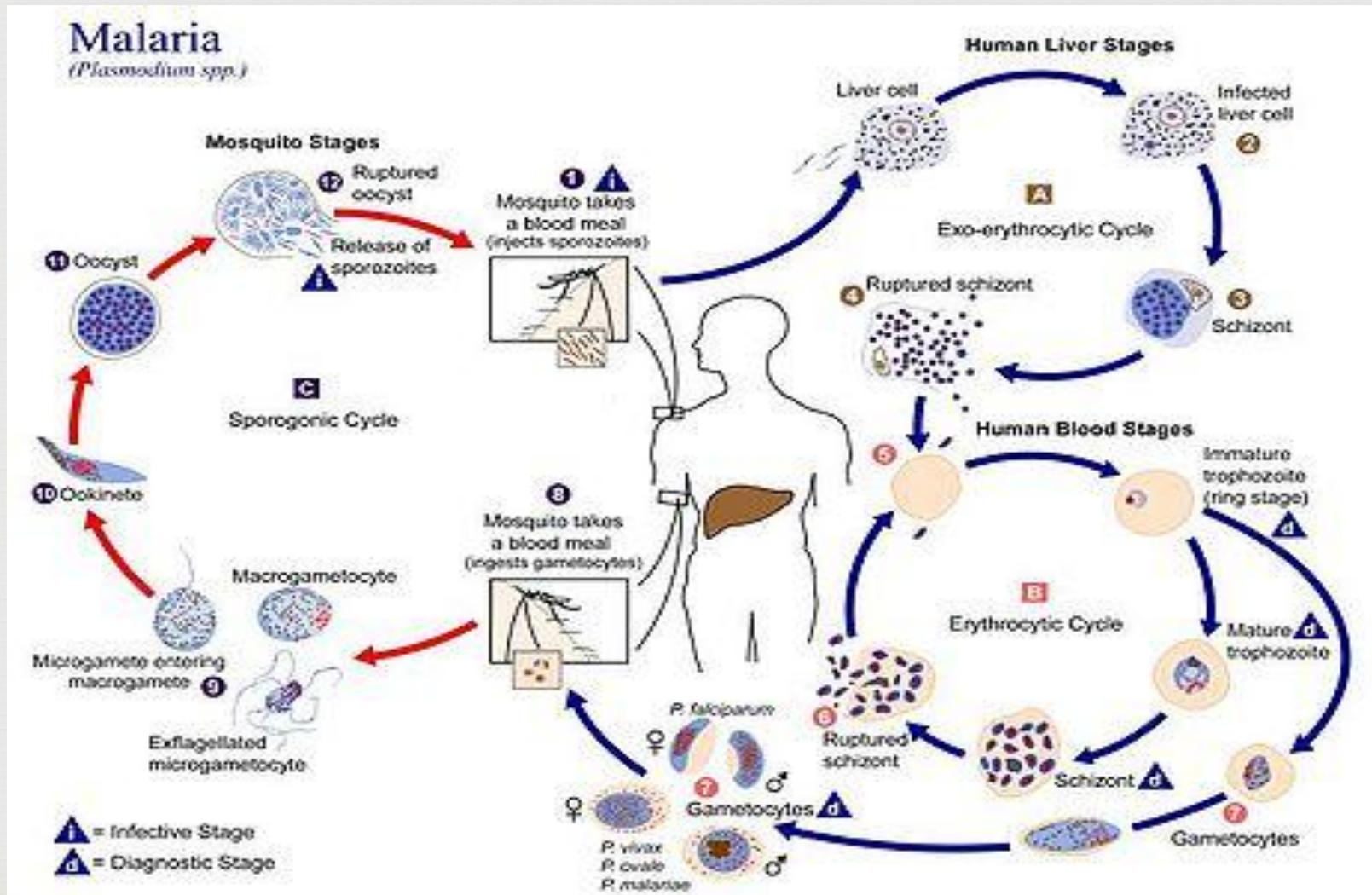
Malaria. Epidemiología



HUESCA



Malaria. Patogénesis



Clínica



❧ Fiebre paroxística:

❧ *P. falciparum* y *P. vivax*: fiebre terciana.

❧ *P. ovale*: fiebre cuartana.

❧ Sudoración profusa y asintomático hasta nuevo paroxismo.

❧ **Otros síntomas:** cefalea, mialgias, vómitos, dolor abdominal, diarrea, palidez e ictericia.

Debe sospecharse en cualquier paciente con fiebre que haya viajado a zonas endémicas en el último año.

Clínica



∞ Malaria complicada:

Clínica	Laboratorio
<ul style="list-style-type: none">- Postración- Pérdida de conciencia (glasgow < 11)- Distrés respiratorio- Convulsiones múltiples- Shock compensado- Edema pulmonar- Sangrado anormal- Ictericia- Hemoglobinuria	<ul style="list-style-type: none">- Anemia severa (Hb < 5 g/dl)- Hipoglucemia (< 55 mg/dl)- Acidosis (EB -3,3 mmol/L)- Insuficiencia renal (urea > 10 mmol/L, diuresis < 0,5ml/kg/h)- Hiperlactemia- Hiperparasitemia (> 4-5% ó > 100.000 parásitos/μl)- Parasitemia asexual > 10%

Uno o más de los hallazgos clínicos o de laboratorio

Diagnóstico



CLINICOS	EPIDEMIOLOGICOS
<ul style="list-style-type: none">- Historia de episodio malárico en el último mes.- Fiebre actual o reciente- Paroxismos de escalofríos, fiebre y sudoración.- Cefalea, mialgias, síntomas gastrointestinales.- Anemia- Esplenomegalia	<ul style="list-style-type: none">- Antecedentes exposición, en los últimos 15 días, en áreas con transmisión activa de la enfermedad.- Nexo epidemiológico con personas que hayan sufrido malaria.- Antecedentes de hospitalización y transfusión sanguínea.- Antecedentes de medicación antimalárica en las últimas 4 semanas.

Diagnóstico Laboratorio



- ❧ **Gota gruesa:** más difundido, 1ª opción. Mayor sensibilidad que frotis sangre periférica.
- ❧ **Extensión sangre periférica:** forma y estadios parásito. Diagnostica el género y la especie. Más específico. Útil valorar respuesta terapéutica y pronóstico.
- ❧ **Inmunocromatografía:** más sensible que anteriores. De elección en urgencias:
 - ❧ *P. falciparum*
 - ❧ *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*
 - ❧ Mixta
- ❧ **PCR** (reacción en cadena de la polimerasa): Alta sospecha clínica y técnicas anteriores negativas.
- ❧ **Serologías:** no útil.

Diagnóstico diferencial



Enfermedad	PI	Transmisión	Clínica	Laboratorio
Dengue	3-14 días	Anopheles	Fiebre, cefalea, dolor mov oculares, erupción	IgM antidengue +, leucopenia+linfocitosis
Leptospirosis	4-19 días	Contacto orina ratones	Súbito, fiebre, mialgias, anorexia, vómitos	Leucocitosis con neutrofilia, Eosinopenia.
Fiebre amarilla	3-6 días	Aedes aegypti	Súbito, fiebre, deshidratación, dorsalgia	IgM antiamarílica +, leucopenia+neutropenia
Chagas	7 días	Tripanosom a cruzi	Fiebre, edema parpebral unilateral, ICC, hepatomegalia, chagoma	Parásitos en examen en fresco
Rickettsiosis	3-14 días	Piojo, pulga, garrapata	Fiebre, cefalea, hiperemia conjuntival, exantema, mialgia	Serología
Brucelosis	10-21 días	Leche, directo	Fiebre ondulante, pérdida peso, astenia, hepatoespleno	Serología

Tratamiento



œ En nuestro caso...:

œ **Artesunato iv:** 2,4 mg/kg/dosis. 0,12 y 24 horas.

+

œ **Clindamicina iv:** (20 mg/kg / día) cada 8 horas.

œ A las 24 horas, mejoría clínica y buena tolerancia oral:

œ **Sulfato de quinina** (10 mg/kg/dosis) cada 8 horas durante 7 días.

+

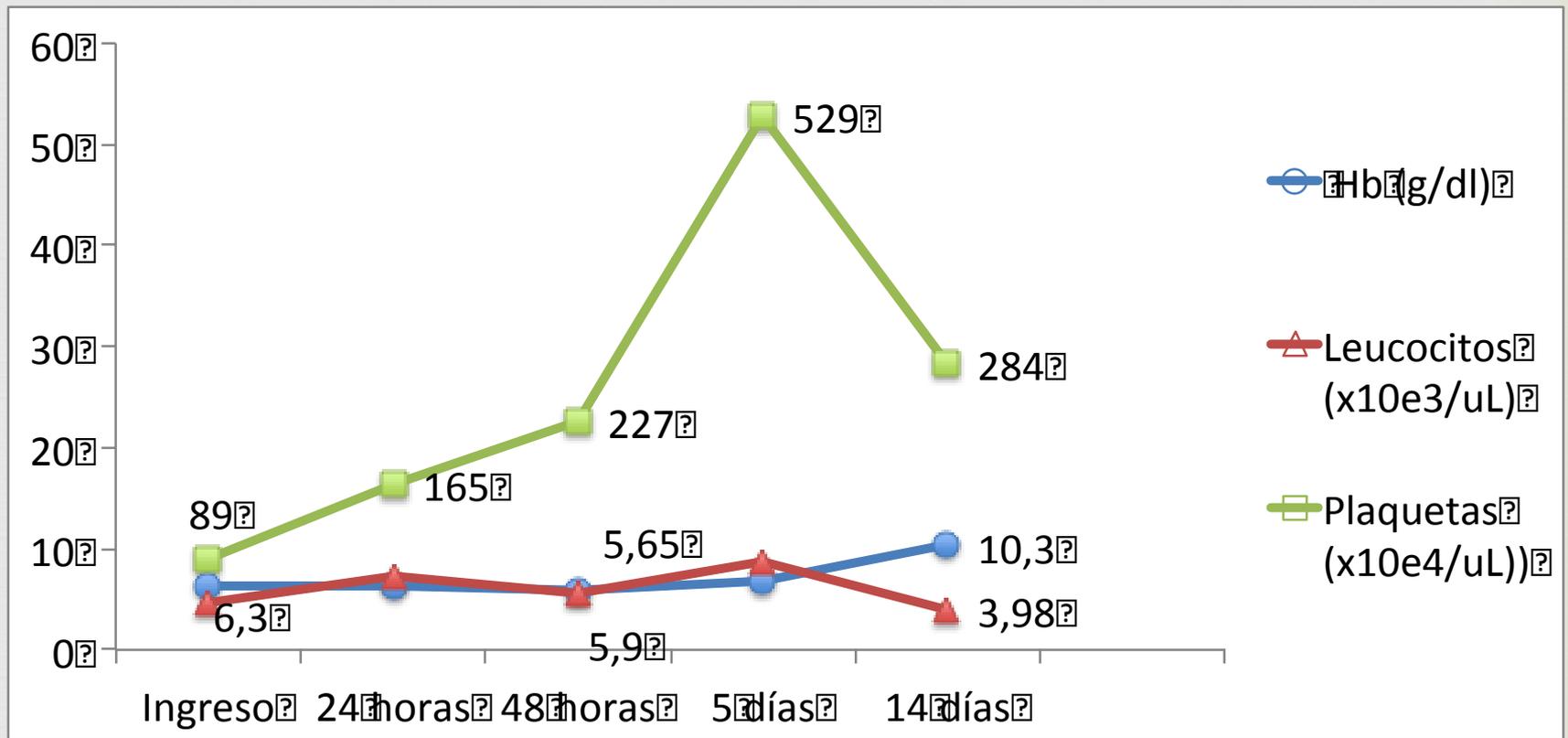
œ **Clindamicina oral,** misma dosis.

Evolución

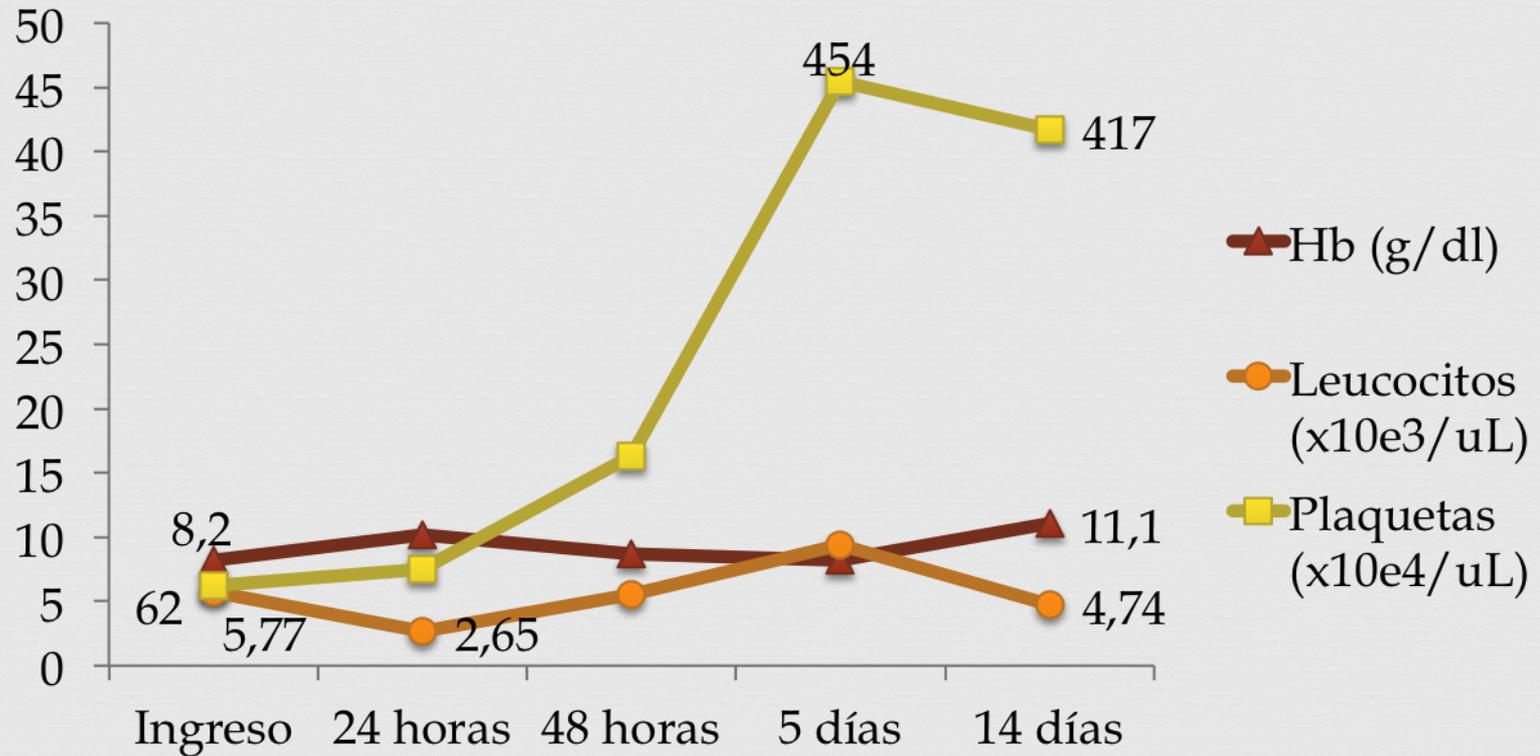


- ❧ Afebriles y asintomáticos desde el 3º día de tratamiento.
- ❧ **Al alta: (7º día)**
 - ❧ Parasitemia: 0,2% en frotis de sangre periférica. Persistía anemia y neutropenia.
- ❧ **En consultas externas (2 semanas después):**
 - ❧ Normalización de niveles de Hb
 - ❧ Aumento de cifras de neutrófilos (aunque persistía neutropenia leve).
 - ❧ No visualización de parásitos.

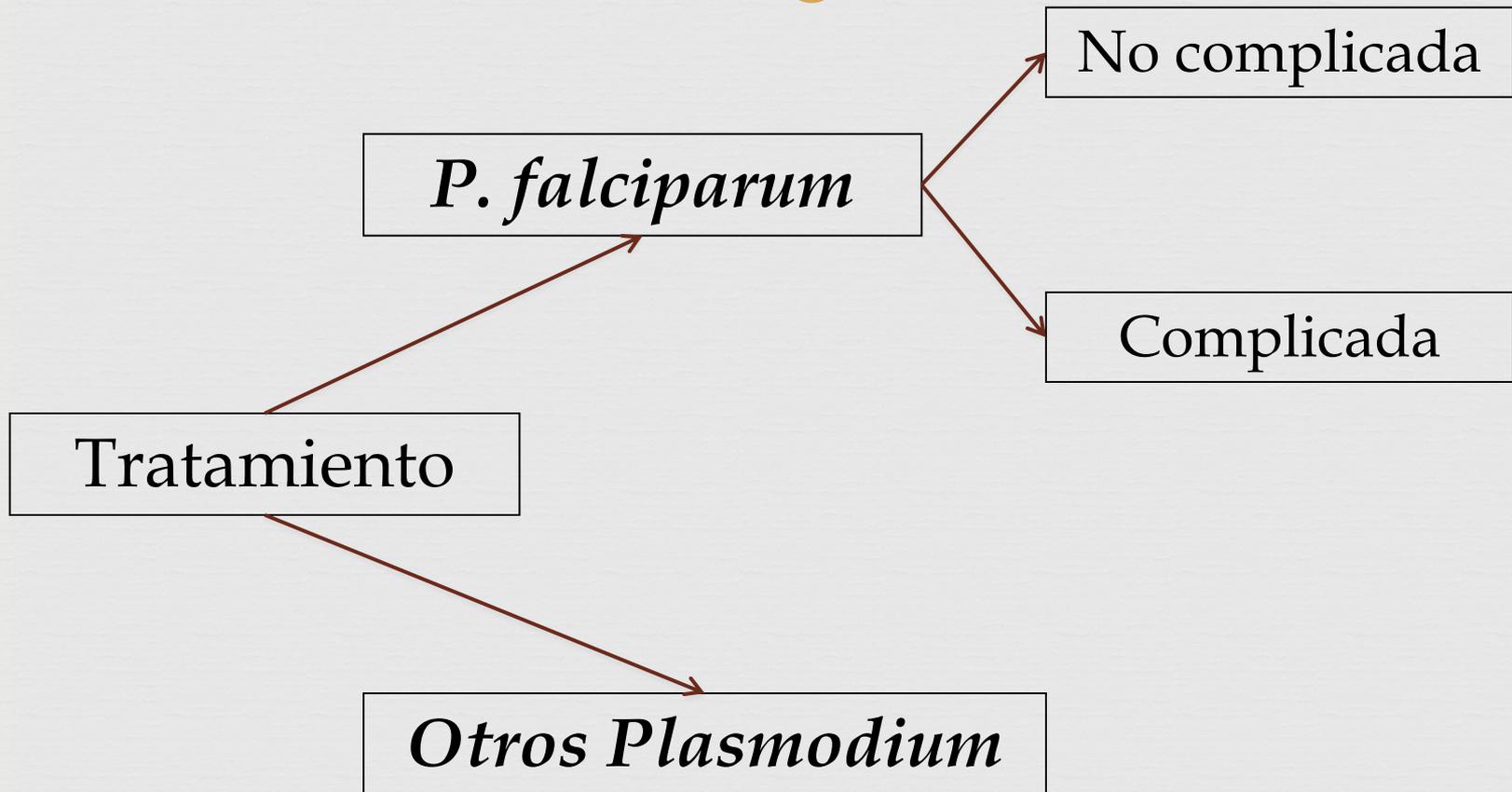
Paciente 6 años



Paciente de 3 años



Tratamiento



Tratamiento M. no complicada por *P. falciparum* o mixtas

Tratamiento de elección		
Principio activo	Dosis	Observaciones
Arteméter-lumefantrina (Riamet), comp 20mg/120mg	6 dosis en 3 días (0,8,24,36,48 y 60 horas) 5-14 kg: 1 comp 15-24 kg: 2 comp 25-34 kg: 3 comp > 35 kg: 4 comp	- Administrar con alimentos grasos. - Si vómitos en la hora siguiente, repetir dosis.
Alternativas		
Sulfato quinina + Doxiciclina o Clindamicina	Quinina (base): 25 mg/kg/día (3 dosis), 5-7 días Doxi: 4mg/kg/d (2 dosis), 7 días. Clinda: 20 mg/kg/d (2-4 dosis), 7 días.	- Equivalencia: sulfato quinina: 300 mg=250 mg de quinina base. - Doxi en > 8 años.
Atovaquona-proguanil (malarone)	1 dosis/día (3 días) 5-8 kg: 2 comp ped 9-10 kg: 3 comp ped 11-20 kg: 1 comp adulto 21-30 kg: 2 comp adultos 31-40 kg: 3 comp adultos > 40 kg: 4 comp adultos	
Primaquina	0,75 mg/kg dosis única (3º día)	En > 2 años.

Tratamiento M. Grave *P. falciparum*

Tratamiento de elección		
Principio activo	Dosis	Observaciones
Artesunato iv o im (vial 60mg)	2,4 mg/kg/dosis (0,12 y 24 horas) Si tolera vía oral: arteméter-lumefantrina 3 días o artesunato vo.	Diluir con SG5% (10mg/ml) en bolus. No en < 6 meses.
Alternativas		
Gluconato quinina (quinimax) + Doxiciclina o clindamicina	<ul style="list-style-type: none"> - Quinina (base): carga: 6,25 mg/kg (10 mg/kg sal) en 2 horas. Mantenimiento: 0,0125 mg/kg/min (0,02 mg/kg sal) perfusión continua. - Doxi: 4mg/kg/d (2 dosis), 7 días. - Clinda: 20 mg/kg/d (2-4 dosis), 7 días. 	<ul style="list-style-type: none"> - Equivalencia: gluconato quinina: 267 mg=166 mg de quinina base. - Doxi en > 8 años.
Diclorhidrato quinina	<ul style="list-style-type: none"> - Bolo de 20 mg/kg a pasar en 4 horas. - Mantenimiento: 10 mg/kg/dosis/8 horas en 4 horas. 	

Tratamiento *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*

Principio activo	Dosis	Observaciones
Cloroquina (Resochin)	Inicial: 10 mg (base)/kg Posteriormente: 5 mg base/kg/dosis (6,24 y 48 horas)	Equivalencia: cloroquina bifosfonato 250 mg=cloroquina base 155 mg
Primaquina (primaquine phosphate)	0,25-0,5 mg base/kg/día, 14 días	Equivalencia dosis: primaquine phosphate 13 mg=primaquina base 7,5 mg.

Efectos adversos fármacos



- ❧ **Artesunato**: bradicardia, artralgias, cefalea, vómitos.
- ❧ **Cloroquina**: Retinopatía y trastornos auditivos, GI, cefalea, convulsiones.
- ❧ **Artemeter**: Arritmias, GI, cefalea, tos.
- ❧ **Clindamicina**: leucopenia, GI, rash, hepatotoxicidad.
- ❧ **Quinina**: cinchonismo: vértigo, cefalea, tinnitus, alt visuales. Hipoglucemia, arritmias.
- ❧ **Atovacuona-proguanil**: GI, tnos psiquiátricos, alt hepáticas.
- ❧ **Primaquina**: GI, anemia hemolítica en déficit G6PD.

Complicaciones

Complicaciones	Criterios OMS
Malaria cerebral	Glasgow < 11 o Convulsiones generalizadas (al menos 1 en 24 horas).
Hemoglobinuria	Orina roja oscura con combur test + para mioglobina y hemoglobina.
Insuficiencia renal	Creatinina sérica > 1,5 mg/dl, Diuresis < 0,5 ml/kg/hora.
Complicación pulmonar	Taquipnea o disnea con Rx compatible con SDRA o edema pulmonar.
Shock	TAs < 50 mmHg, signos asociados.
Hematológicas	Anemia grave= Hb< 5 g/dl, Trombopenia grave= < 20.000 plaquetas/ μ l.
Medio interno	Acidosis met: HCO ₃ < 15, EB > - 10. Hipoglucemia: < 40 mg/dl
Esplenomegalia hiperreactiva malárica	Sobreproducción IgM x infecciones repetición en malaria crónica.

Prevención



- ⌘ Prevención picadura: mosquiteras impregnadas en permetrina, ropa clara, repelente insectos con DEET.
- ⌘ Quimioprofilaxis:

Fármaco	Indicaciones	Dosis
Cloroquina fosfato	<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. falciparum</i> sensibles a cloroquina	8,3 mg/kg (5 mg/kg base), 1 x semana.
Mefloquina	<i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina	< 15 kg: 5 mg/kg 15-19 kg: ¼ tableta 20-30 kg: ½ tableta 31-45 kg: ¾ tableta
Atovacuona -proguanil	<i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina o mefloquina	11-20 kg: 1 comp ped 21-31 kg: 2 comp ped 31-40 kg: 3 comp ped > 40kg: 1 comp adulto

First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children

The RTS,S Clinical Trials Partnership*

BACKGROUND

An ongoing phase 3 study of the efficacy, safety, and immunogenicity of candidate malaria vaccine RTS,S/AS01 is being conducted in seven African countries.

METHODS

From March 2009 through January 2011, we enrolled 15,460 children in two age categories — 6 to 12 weeks of age and 5 to 17 months of age — for vaccination with either RTS,S/AS01 or a non-malaria comparator vaccine. The primary end point of the analysis was vaccine efficacy against clinical malaria during the 12 months after vaccination in the first 6000 children 5 to 17 months of age at enrollment who received all three doses of vaccine according to protocol. After 250 children had an episode of severe malaria, we evaluated vaccine efficacy against severe malaria in both age categories.

RESULTS

In the 14 months after the first dose of vaccine, the incidence of first episodes of clinical malaria in the first 6000 children in the older age category was 0.32 episodes per person-year in the RTS,S/AS01 group and 0.55 episodes per person-year in the control group, for an efficacy of 50.4% (95% confidence interval [CI], 45.8 to 54.6) in the intention-to-treat population and 55.8% (97.5% CI, 50.6 to 60.4) in the per-protocol population. Vaccine efficacy against severe malaria was 45.1% (95% CI, 23.8 to 60.5) in the intention-to-treat population and 47.3% (95% CI, 22.4 to 64.2) in the per-protocol population. Vaccine efficacy against severe malaria in the combined age categories was 34.8% (95% CI, 16.2 to 49.2) in the per-protocol population during an average follow-up of 11 months. Serious adverse events occurred with a similar frequency in the two study groups. Among children in the older age category, the rate of generalized convulsive seizures after RTS,S/AS01 vaccination was 1.04 per 1000 doses (95% CI, 0.62 to 1.64).

CONCLUSIONS

The RTS,S/AS01 vaccine provided protection against both clinical and severe malaria in African children. (Funded by GlaxoSmithKline Biologicals and the PATH Malaria Vaccine Initiative; RTS,S ClinicalTrials.gov number, NCT00866619.)

Conclusiones



- ✧ En todo paciente con fiebre que haya viajado en el último año a zonas endémicas debe sospecharse malaria.
- ✧ El frotis de sangre periférica es capaz de diagnosticar género y especie.
- ✧ El tratamiento de elección depende de la resistencia a cloroquina, del tipo de *Plasmodium* filiado y de la gravedad.
- ✧ La prevención es la clave ya que no puede erradicarse el mosquito en zonas endémicas.



Muchas Gracias