

ANALES DE MEDICINA INTERNA

Fundada en 1983
Prof. J. de Portugal y Prof. M. Díaz Rubio

Cartas al Director

Infección mixta por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium malariae*. Valor de las técnicas de diagnóstico molecular

Sr. Director:

Los casos de paludismo importado están aumentando en nuestro país en los últimos años, considerándose una enfermedad emergente (1,2). El incremento de la inmigración procedente desde África subsahariana así como la mayor oferta turística dirigida a países donde la enfermedad es endémica son algunas de las causas de este aumento (1,2). Las infecciones mixtas por *Plasmodium* son consideradas infrecuentes. Presentamos un caso de paludismo con infección mixta por *Plasmodium falciparum* y *P. malariae*.

Un varón de 52 años consultó en nuestro servicio de Urgencias por fiebre y sudoración. No refería alergias medicamentosas ni enfermedades previas de interés. Entre sus antecedentes destacaban numerosos viajes al continente africano en los últimos años. Cinco días antes había regresado de un viaje turístico a Mali que incluyó rutas de senderismo por zonas rurales. Interrogado sobre el uso de profilaxis antipalúdica previa al viaje el paciente refirió no haberla realizado debido a que en ocasiones anteriores había presentado molestias digestivas importantes. Durante su estancia en Mali el paciente presentó un cuadro diarreico, sin productos patológicos en heces, que respondió a la administración de loperamida. El agua que había consumido era envasada, pero refirió múltiples picaduras de insectos. Desde entonces presentaba fiebre elevada (hasta 39,5 °C), en picos, acompañada de sudoración profusa sin otra sintomatología. En la exploración física destacaba una temperatura de 37,8 °C, una frecuencia cardíaca de 96 lpm, sudoración fría y presencia de múltiples lesiones en miembros en relación con picaduras de insectos. Entre las exploraciones complementarias destacaba hipertransaminemia leve (GOT 44 U/l, GPT 66 U/l). El resto de la bioquímica sérica, así como el hemograma, electrocardiograma, sedimento urinario y radiografía de tórax eran normales. Se realizó una gota gruesa y frotis finos para detección de hemoparásitos, demostrándose una citomicroscopía positiva para *Plasmodium falciparum* con una parasitemia inicial del 1%. La detección inmunocromatográfica de la LDH parasitaria (OptiMAL, DiaMed) fue positiva única-

mente para *Plasmodium falciparum*. A causa de su estancia en un área de resistencia a cloroquina, se inició tratamiento con sulfato de quinina y doxiciclina que se acompañaron de náuseas, vómitos y dispepsia y respondieron a la administración de procinéticos, inhibidores de la bomba de protones e hidratación. A pesar del tratamiento el paciente permaneció febril y con incremento de las parasitemias (hasta un 8%, en el segundo día) hasta el quinto día de tratamiento a partir del cual se produjo la defervescencia. Las muestras enviadas al Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda, Madrid) para confirmación y detección de infecciones mixtas por *Plasmodium* mediante PCR (reacción en cadena de polimerasa) múltiple semianidada, demostraron una infección mixta por *P. falciparum* y *P. malariae*. Los coprocultivos y hemocultivos realizados resultaron negativos. El paciente fue dado de alta al sexto día de ingreso y en controles posteriores se encuentra asintomático.

La frecuencia de infecciones mixtas por *Plasmodium* es muy superior a la admitida tradicionalmente (3). En los países desarrollados su frecuencia oscila entre el 2 y el 12% (4) pero en algunos países endémicos, como Tailandia, las técnicas de PCR han demostrado que las infecciones mixtas pueden representar más del 30% de los casos de paludismo (5). En estos países, los estudios longitudinales de seguimiento de pacientes tratados de paludismo por *P. falciparum* demuestran hasta un 30% de parasitemias por *P. vivax*, indicando la existencia de una infección mixta oculta (6).

La frecuencia aparente de las infecciones mixtas depende de los métodos empleados para la detección de los parásitos (5). Estos métodos diagnósticos plantean diversas dificultades. Por un lado la detección microscópica de los parásitos, que continúa siendo la técnica fundamental, alcanza su límite cuando la parasitemia desciende por debajo de 40 hematíes infectados por microlitro (5). Otros factores que limitan su validez son la calidad de la extensión, el volumen de sangre extraído, la dificultad para diferenciar las formas en anillo de las diferentes especies y la experiencia del microscopista. Sobre esta última, un estudio que evaluó a los microscopistas de 262 laboratorios encontró que la precisión variaba de un 64 a un 95% dependiendo del observador (7). Las técnicas rápidas no microscópicas para la detección de diferentes antígenos parasitarios son baratas y fáciles de emplear, pero su sensibilidad disminuye con parasitemias inferiores a 100 parásitos por microlitro. A estos problemas se añade que el diagnóstico del paludismo

importado recae sobre equipos médicos y laboratorios de áreas no endémicas, menos habituados a enfrentarse a esta enfermedad, lo que puede conllevar retrasos en el diagnóstico y un aumento de la morbimortalidad, como han planteado algunos autores (8). Por tanto, la disponibilidad de métodos diagnósticos de alta sensibilidad y especificidad es muy importante.

Actualmente se dispone de varias técnicas diagnósticas para detectar *Plasmodium* basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR): PCR anidada (nested), PCR múltiple y PCR en tiempo real (9,10). Esta última ha demostrado ser la más fiable con una sensibilidad y especificidad próximas al 100%. El límite de detección con estos procedimientos es de un parásito por microlitro. Estas técnicas son caras y requieren de laboratorios dotados y personal bien entrenado, lo cual no es factible en muchos países en vías de desarrollo.

Por lo tanto, ante un caso de paludismo debe contemplarse la posibilidad de que se trate de una infección mixta. Es esencial distinguir entre las diferentes especies de *Plasmodium* para garantizar un tratamiento correcto. En nuestro caso, el tratamiento empleado fue suficiente para erradicar ambas especies; sin embargo, si se tratase de *P. ovale* o *P. vivax*, probablemente se produciría una recaída al no haber incluido primaquina (cura radical).

Agradecimientos

Al Dr. José Miguel Rubio (Servicio de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid) por su colaboración en la realización de las técnicas de PCR.

J. Campos Franco, J. Llovo Taboada¹, R. López Rodríguez, N. Mallo González, S. Cortizo Vidal¹, R. Alende Sixto

Servicios de Medicina Interna y ¹Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña

- Bartolomé M, Balanzo X, Roca C, Ferrer P, Fernández JL, Daza M. Paludismo importado: una enfermedad emergente. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 372-4.
- Cervera Miguel JI, Navarro Ibáñez V, Calabuig Muñoz E, Pemán García J. Paludismo. Análisis de 31 casos (1993-2002). *Rev Clin Esp* 2004; 204: 317-9.
- Mayxay M, Pukrittayakamee S, Newton PN, White NJ. Mixed-species malaria infections in humans. *Trends Parasitol* 2004; 20: 233-40.
- McKenzie FE, Smith DL. Mixed-species malaria infections in travelers. *J Travel Med* 2006; 123: 1995.
- Zimmerman PA, Melotra RK, Kasehagen LJ, Kazura KW. Why we need to know more about mixed Plasmodium species infections in humans? *Trends Parasitol* 2005; 20: 440-7.
- Looareesuwan S, White NJ, Chittamas S, Bunnag D, Harinasuta T. High rate of Plasmodium vivax relapse following treatment of falciparum malaria in Thailand. *Lancet* 1987; 2: 1052-5.
- Milne LM, Kyi MS, Chiodini PL, Warhurst DC. Accuracy of routine laboratory diagnosis of malaria in the United Kingdom. *J Clin Pathol* 1994; 47: 740-2.
- Singh K, Wester WC, Trenholme GM. Problems in the therapy for imported malaria in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2027-30.
- Boonma P, Christensen PR, Suwanarusk R, Price RN, Russell B, Lek-Uthai U. Comparison of three molecular methods for the detection and speciation of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum. *Malaria J* 2007; 6: 124.
- Rubio JM, Benito A, Berzosa PJ, Roche J, Puente S, Subirats M, et al. Usefulness of seminested multiplex PCR in surveillance of imported malaria in Spain. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3260-4.

Trombosis axilar y embolismo pulmonar tras implantación de marcapasos

Sr. Director:

La implantación de un marcapasos definitivo es una medida terapéutica cada vez más habitual en la práctica clínica, pero no por ello carente de complicaciones. Los fenómenos tromboembólicos relacionados con la misma son bien conocidos, pudiendo afectar a más de la mitad de estos pacientes (1), si bien en la mayoría de los casos cursan de forma asintomática (2,3). Creemos de interés presentar un caso de trombosis venosa axilar y embolismo pulmonar (EP) sintomáticos que siguieron a la implantación de un marcapasos definitivo.

Se trata de una mujer de 81 años con antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial a la que se había implantado un marcapasos definitivo tipo VVIR un mes antes por presentar bloqueo auriculoventricular de primer grado y hemibloqueo anterior sintomáticos. Acude por presentar disnea progresiva con oliguria y edemas, refiriendo además entumecimiento y pérdida de sensibilidad del tercer, cuarto y quinto dedos de la mano izquierda. A la exploración destacaba TA 196/81, edemas con fovea bimaoleares y sobre todo tumefacción de todo el brazo y antebrazo izquierdos, sin signos flogóticos. En la Rx de tórax se observaba cardiomegalia leve y mínimo derrame pleural bilateral. Se realizó ecografía doppler de miembro superior izquierdo que mostró trombosis repermeabilizada a nivel de vena axilar izquierda. En la ecocardiografía se observaba dilatación de cavidades derechas, insuficiencia mitral ligera e hipertensión pulmonar severa sin otros hallazgos. Ante la sospecha de EP en relación con la trombosis axilar e implantación de marcapasos se inició anticoagulación con enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/12 horas y se solicitó gammagrafía pulmonar que confirmó la existencia de un defecto de perfusión a nivel de pulmón izquierdo, compatible con EP. Tras iniciar anticoagulación la paciente mejoró de su sintomatología y disminuyó la tumefacción a nivel de brazo izquierdo, siendo dada de alta con acenocumarol oral y no presentando complicaciones posteriores.

Los fenómenos tromboembólicos secundarios a la implantación de un marcapasos presentan una incidencia que oscila entre el 5 y el 64% según las series (4). El EP sintomático es sin embargo muy infrecuente, con una incidencia menor al 4% (1,2,5). La mayoría de casos de EP asociado a marcapasos están relacionados con trombosis a nivel del cable de marcapasos y con extensión intracavitaria de la misma (6-8). En nuestro caso no se constató trombosis en el electrodo ni en las cavidades cardíacas, sino sólo a nivel de la vena axilar izquierda, relacionado obviamente con el procedimiento de colocación del marcapasos. La existencia de un catéter venoso central, además de ser portador de enfermedades neoplásicas, es el factor de riesgo más invocado para el desarrollo de trombosis venosa y EP en estos pacientes (3-5,9), no existiendo sin embargo aparente relación entre la localización de la trombosis y la probabilidad de sufrir un EP (5). Estos fenómenos tromboembólicos pueden aparecer en cualquier momento tras la implantación del marcapasos (2,5,9), si bien un estudio reciente ha encontrado que la mayoría de casos ocurrieron en los primeros 3 meses desde su colocación (4), al igual que en el caso aportado. El tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades superiores y del EP asociado a la implantación de marcapasos puede requerir diferentes medidas como la anticoagulación convencional, trombolisis, angioplastia o cirugía (2,6-8), si bien las últimas publicaciones sobre el tema aconsejan realizar fibrinólisis (6). En nuestro caso, la estabilidad clínica de la paciente y su elevada edad nos inclinaron hacia un tratamiento más conservador. Algunos autores aconsejan realizar profilaxis de eventos tromboembólicos en los pacientes que van a ser sometidos a la colocación de un marcapasos, sobre todo en aquellos de