



CARTA AL EDITOR

Anemia hemolítica tardía secundaria al tratamiento con artesunato por vía intravenosa



Delayed haemolytic anemia due to intravenous artesunate

Sr. Editor:

Se presenta el caso de una paciente de 5 años nacida en España, previamente sana, que acude a Urgencias 24 h tras volver de Mali, donde ha permanecido durante 2 meses, por un cuadro de fiebre de hasta 38 °C de 4 días de evolución asociada a dolor abdominal. Ha recibido profilaxis de malaria con mefloquina, con cumplimiento irregular, ya que presentaba vómitos con su administración. El hemograma inicial no muestra alteraciones pero se objetivan datos de hemólisis con LDH hasta 767 U/l y bilirrubina 3,2 mg/dl, elevación de creatinina hasta un máximo de 0,8 mg/dl y coagulopatía con actividad de protrombina del 53%, por lo que precisa una dosis de vitamina K. Se realiza gota gruesa que objetiva parasitemia del 17%. Ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de malaria grave según criterios de la Organización Mundial de la Salud¹. Se inicia tratamiento con artesunato (2,4 mg/kg a las 0, 12, 24 h, posteriormente diario hasta cumplir 7 días) y clindamicina (40 mg/kg/día repartido cada 8 h, durante 7 días) por vía intravenosa, disminuyendo la parasitemia en 48 h a 0,01%. En las primeras 48 h, presentó ligera anemia hasta hemoglobina 10,6 g/dl y trombocitopenia de 60.000/mm³, siendo dada de alta a los 6 días del diagnóstico. A los 12 días del inicio de tratamiento con artesunato, acude nuevamente a consulta por reaparición de la fiebre y coluria. En el hemograma se objetiva anemia grave con hemoglobina 5,6 g/dl, LDH 1.571 U/l y bilirrubina 2,7 mg/dl, con haptoglobina indetectable y elevación de reticulocitos hasta el 17%, compatible con anemia hemolítica. El test de Coombs es negativo. Se solicita nuevamente gota gruesa, que es negativa, y frotis de sangre periférica, que muestra reticulocitosis. Se transfunde concentrado de hematíes y se inicia hiperhidratación como tratamiento de la anemia hemolítica, que mantiene durante 7 días, con disminución progresiva de los datos de hemólisis e incremento de los niveles de hemoglobina hasta su norma-

lización 14 días tras la aparición de la hemólisis tardía. Se descartó deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.

El artesunato por vía intravenosa es el tratamiento de elección de los pacientes con malaria grave, ya que ha demostrado mayor eficacia antiparasitaria, así como aumento de la supervivencia en comparación con el tratamiento con quinina, tanto en niños como en adultos, además de mayor seguridad a corto plazo^{2,3}.

Sin embargo, diversos estudios han demostrado una mayor incidencia de hemólisis tardía (pasados 7 días desde la primera infusión) en los pacientes tratados con artesunato, siendo el pico máximo de incidencia en la tercera semana^{3,4}. Inicialmente, se describió en visiting friends and relatives pero recientemente se ha descrito también en niños de área endémica⁴⁻⁶. La causa no está clara; se cree que existe una predisposición individual, como en los pacientes con mayor riesgo de hemólisis (rasgo falciforme [descartado en nuestra paciente por cribado neonatal] o deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) o por distinto metabolismo del fármaco, ya que no todos los individuos que reciben artesunato presentan esta complicación. Es más frecuente en los pacientes que presentan mayor grado de parasitemia⁴. Se ha propuesto un posible mecanismo inmunitario, ya que en algunos de los pacientes que han presentado este efecto el test de Coombs fue positivo⁵.

Se trata de una complicación hemolítica distinta de la denominada fiebre hemoglobinúrica asociada al tratamiento con quinina, que se desarrolla a las 24 h de iniciar el tratamiento⁷.

El tratamiento es de soporte, con transfusión de hematíes en los casos graves o sintomáticos, ya que la anemia puede llegar a ser muy importante e incluso comprometer la vida del paciente.

Todos los pacientes que reciben tratamiento con artesunato deben realizar un seguimiento estrecho con el fin de diagnosticar esta complicación, por su frecuencia y potencial gravedad, y establecer de forma precoz medidas de soporte.

Bibliografía

1. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94:51–90.

2. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005967>.
3. Rolling T, Wichmann D, Schmiedel S, Burchard GD, Kluge S, Cramer JP. Artesunate versus quinine in the treatment of severe imported malaria: Comparative analysis of adverse events focusing on delayed haemolysis. *Malar J*. 2013;15:241.
4. Rolling T, Agbenyega T, Issifou S, Adegnikaa AA, Sylverken J, Spahlinger D, et al. Delayed hemolysis after treatment with parenteral artesunate in african children with severe malaria —a double-center prospective study. *J Infect Dis* 2014;209:1921-8.
5. Kreeftmeijer-Vegter AR, van Genderen PJ, Visser LG, Bierman WF, Clerinx J, van Veldhuizen CK, et al. Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malar J*. 2012;11:102.
6. Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, Gjorup I, Richter J, Hugo-Persson M, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travelers. *Europe Emerg Infect Dis*. 2011;17:771-7.
7. Tran TH, Day NP, Ly VC, Nguyen TH, Bethell DB, Dihn XS, et al. Blackwater fever in southern Vietnam: A prospective descriptive study of 50 cases. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1274-81.

N. Domínguez-Pinilla^{a,b,*}, M.R. del Fresno-Valencia^a, V. Pérez-Alonso^{a,b} y L.I. González-Granado^{a,b,c}

^a *Departamento de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España*

^b *Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España*

^c *Unidad de Inmunodeficiencias, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nere.mdc@gmail.com

(N. Domínguez-Pinilla).