

MALARIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH: SERIE DE CASOS EN UN HOSPITAL PERUANO

Juan José Montenegro-Idrogo^{1,2,a}, Renzo Vargas-Gonzales^{3,a}, Moisés Sihuincha^{4,a}

RESUMEN

Las manifestaciones clínicas de la malaria en pacientes con VIH pueden ser variables dependiendo del estado inmunológico del paciente. La evidencia en relación a la coinfección es escasa a nivel nacional. Se describen cuatro casos procedentes de un hospital de Iquitos-Perú con diagnóstico de infección por VIH y examen de sangre positivo para malaria. De estos pacientes, dos tenían infección por *Plasmodium falciparum* y dos por *Plasmodium vivax*. Un paciente se encontraba en estadio sida con mala adherencia a la terapia antirretroviral combinada (TARVc) y el resto se encontraba en estadios tempranos sin recibir TARVc.

Palabras clave: Malaria; VIH; Paludismo; Coinfección (fuente: DeCS BIREME).

MALARIA IN HIV-INFECTED PATIENTS: A SERIES OF CASES IN A PERUVIAN HOSPITAL

ABSTRACT

The clinical signs of malaria in HIV patients may vary depending on the immunological status of the patient. Nationally, evidence regarding co-infection is scarce. This research describes four cases from a hospital in Iquitos, Peru, of patients diagnosed with HIV infection and a positive blood test for malaria. Two of these patients had *Plasmodium falciparum* infection, and two had *Plasmodium vivax* infection. One of the patients was in the AIDS stage with poor adherence to combination antiretroviral therapy (cART), and the other three were in the early stages and not receiving cART.

Keywords: Malaria; HIV; Paludisme; Coinfection (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La presentación clínica de malaria en pacientes con VIH puede ser variable dependiendo del estado inmunológico del paciente⁽¹⁻⁴⁾. En regiones de África, donde las prevalencias de malaria e infección por VIH suele estar entre 10 a 20% en promedio⁽⁴⁻⁶⁾, la profilaxis con cotrimoxazol puede prevenir la malaria^(4,5). La manifestación más evidente de esta coinfección es la anemia^(7,8). La coinfección VIH y malaria es diferente en zonas de alta y baja endemicidad, siendo en las primeras más frecuente coinfección por *Plasmodium falciparum*^(5,9,10). Existe controversia por los resultados de diferentes estudios en relación al estado inmunológico^(3,11), profilaxis con antimaláricos^(4,5,11), uso de terapia antirretroviral

combinada (TARVc)⁽¹²⁾ y la presentación clínica de esta coinfección; además, de su severidad y mortalidad^(2,3,7,9).

El Perú es considerado como una zona de baja endemicidad para la transmisión de la malaria y no existe evidencia previa de esta coinfección. En la Amazonía peruana (región Loreto), las provincias El Tigre, Alto Nanay y el Pastaza son consideradas de alto riesgo para transmisión de malaria por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) y por *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*)⁽¹³⁾.

El presente estudio describe cuatro casos de pacientes con malaria e infección con VIH atendidos en un hospital de una zona de baja endemicidad para malaria en Iquitos, Loreto, Perú.

¹ Centro de Investigaciones Tecnológicas, Biomédicas y Medioambientales. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Servicio de Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

³ Hospital Regional Antonio Lorena. Cusco, Perú.

⁴ Hospital de Apoyo Iquitos César Garayar García. Iquitos, Perú.

^a Médico infectólogo

Recibido: 13/03/2019 Aprobado: 03/07/2019 En línea: 31/07/2019

Citar como: Montenegro-Idrogo JJ, Vargas-Gonzales R, Sihuincha M. Malaria en pacientes con infección por VIH: serie de casos en un hospital peruano. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2019;36(3):520-4. doi:<http://dx.doi.org/10.17843/rpmpes.2019.363.4370>.

REPORTE DE CASOS

Se realizó una búsqueda retrospectiva de los registros de pacientes con coinfección de malaria y VIH en un hospital peruano de una zona de baja endemicidad de malaria en Iquitos, Perú, durante el periodo 2011-2016, que fueron atendidos por presentar síndrome febril. Encontramos cuatro pacientes que presentaron diagnóstico de infección por VIH y resultado positivo para malaria por examen de sangre periférica (gota gruesa).

Todos los pacientes eran adultos, la mayoría (3/4) estaban en estadio no sida, nunca se habían tratado con antirretrovirales (naive) y procedían o presentaban estancia en zona de transmisión de malaria. Sólo uno recibía TARVc con mala adherencia y en estadio sida. De los pacientes naive, dos presentaron infección por VIH como debut de la enfermedad, estos fueron positivos para *P. vivax* (uno con compromiso del sistema nervioso central con probable malaria cerebral) (Tabla 1).

Dos pacientes recibieron terapia antimalárica endovenosa (Caso 2 y 3) con artesunato y clindamicina por malaria grave, un paciente con infección por *P. falciparum* no complicada recibió artesunato más mefloquina y el paciente con infección por *P. vivax* no complicada recibió cloroquina más primaquina por vía oral.

Sólo el paciente con malaria por *P. falciparum* y en estadio C (Caso 2) presentó alta densidad parasitaria con negativización de las formas asexuadas en el tercer día y de las formas sexuadas en el sexto día en el examen de gota gruesa posterior a la terapia antiparasitaria. El resto de los pacientes obtuvieron negativización de las formas asexuadas y sexuadas en la primera muestra control posterior al día de inicio de la terapia antimalárica. El otro paciente con infección por *P. falciparum* (Caso 1) con hemoglobina de 9 gr/dl inició TARVc con zidovudina, lamivudina y efavirenz durante el episodio de malaria sin complicaciones posteriores en los controles mensuales.

DISCUSIÓN

La presente serie describe una baja frecuencia de presentación de malaria en pacientes con VIH reportados en un hospital que atiende pacientes procedentes de zonas de baja endemicidad para malaria. Las frecuencias de malaria y VIH varían dependiendo de la región.

Un metaanálisis que incluyó 23 estudios con elevada heterogeneidad y sesgo de publicación describió una prevalencia combinada de 19% de coinfección de malaria y VIH, siendo mayor en adultos y menor en gestantes y niños⁽⁸⁾.

En Ghana, en 220 pacientes con malaria se reportó una prevalencia de coinfección con VIH de 15,5%, todos con niveles de CD4 bajos⁽⁶⁾. En 761 pacientes infectados con VIH de un hospital en Nigeria la prevalencia de coinfección con malaria fue 27,7% y cerca de la totalidad por *P. falciparum*⁽⁵⁾. En otro estudio realizado en Nigeria la frecuencia de malaria en personas no VIH fue de 25,8%, mientras que en personas con VIH la frecuencia de coinfección fue cerca del 50%⁽¹⁰⁾.

El Sureste asiático es considerada como una zona de baja endemicidad para la malaria; en la frontera entre Tailandia y Myanmar se examinaron a 867 personas encontrándose una prevalencia de 1,8% para malaria y tasas de coinfección con VIH de 0,8% para *P. falciparum* y 1,0% para *P. vivax*⁽⁷⁾. En 858 personas de Gabón que fueron tamizadas para malaria la prevalencia de parasitemia asintomática fue de 13,5%, menor en personas con VIH (7,1%)⁽⁴⁾. En una cohorte de 336 personas con malaria por *P. falciparum* en Soweto, Sudáfrica se encontró una coinfección con VIH de 33,0% y mayor desarrollo de malaria grave en pacientes con VIH no inmunes a malaria⁽²⁾. Sudamérica es considerada como zona de baja endemicidad para malaria y presenta poca evidencia de esta coinfección⁽¹⁴⁾, se menciona que la infección por VIH se relaciona con la severidad de la malaria dependiendo del estado inmunológico o estadio clínico del VIH⁽¹⁵⁾.

De los casos descritos, dos presentaron diagnóstico de VIH como debut del episodio de malaria (ambos por *P. vivax*); cabe mencionar que en ambos pacientes ninguno presentó estadio clínico tardío (sida) y los diagnósticos se realizaron por tamizaje y por descarte de presentación inusual de la enfermedad (paciente con malaria grave por compromiso neurológico). Los otros dos pacientes tenían diagnóstico previo de VIH (ambos presentaron malaria por *P. falciparum*), uno presentó diagnóstico de VIH meses previos al episodio de malaria, el otro tenía el diagnóstico de VIH un año previo con progresión a estadio sida, con estigmas de inmunosupresión severa, con mala adherencia a la TARVc y con mayor demora en el aclaramiento parasitológico de las muestras de sangre. Ninguno de ellos recibió profilaxis con cotrimoxazol.

Se menciona que el estado inmunológico predispone a una mayor coinfección de malaria y VIH; así, niveles bajos de CD4 se relacionan a mayor presentación de malaria^(2,4,6); además, la coinfección de malaria y VIH puede relacionarse a una disminución de los niveles de CD4⁽⁵⁾, lo que aumenta el riesgo y gravedad de la infección, la carga parasitaria y facilita la tasa de transmisión. La infección por malaria también se asocia con una fuerte activación de las células CD4+ y una regulación positiva de las citocinas proinflamatorias, proporcionando un microambiente ideal para la propagación del virus entre las células CD4+ y una rápida replicación del VIH, y con ello un aumento en la progresión de la enfermedad⁽³⁾.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de diagnóstico de los pacientes con coinfección malaria-VIH en un hospital de Iquitos. Iquitos, Perú

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	55	30	35	43
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino
Procedencia	Iquitos	Punchana, Iquitos	Iquitos	Iquitos
Historia de viajes	Putumayo, Yaraví, Caballococha (Loreto)	No	No	No
Trabajo	Policía	Leñador	Labor doméstica	Desconocido
Tiempo diagnóstico VIH (meses)	12	5	Episodio actual (debut)	Episodio actual (debut)
CD4 (células/mm ³)	204	80	350	-
Carga viral (copias/mm ³)	3 203 967	346 141	105 000	-
Estadio clínico (OMS)	B	C	A	A
Historia previa de TARVc	No	AZT+3TC+EFV (No adherente)	No	No
Profilaxis	No	No	No	No
Historia previa de malaria	No	No	No	No
Antecedentes médicos (incluye tuberculosis)	No	No	No	No
Características clínicas				
Inicio de síntomas (días)	11	6	6	7
Manifestaciones generales	Fiebre + escalofríos	Fiebre + diaforesis	Fiebre + escalofríos	Fiebre + diaforesis
Síntomas respiratorios	No	Disnea	No	No
Síntomas neurológicos	Cefalea	No	Cefalea + trastorno de sensorio Convulsiones+ Glasgow 6/15	Cefalea leve
Síntomas abdominales	Dolor epigástrico, hepato-esplenomegalia	Diarrea crónica	Dolor epigástrico, diarrea aguda	Dolor abdominal, diarrea aguda
Exámenes de laboratorio				
Hemograma				
Hemoglobina (g/dL) / Hematocrito (%)	9,0 / 26,3	- / 15,0	10,5 / 33,0	14,1 / -
Leucocitos (A, S, L)	2900 (0, 35, 56)	5300 (4, 62, 30)	7720 (0, 43, 40)	4670 (-)
Plaquetas (unidades/ml)	133 000	419 000	176 000	67 000
Tiempo Protrombina (s)	16	12	-	-
Perfil Hepático				
Albúmina	2,4	2,8	3,9	-
Transaminasas AST/ALT	91/56	9/7	-	-
Bilirrubina total (mg/dL)	0,36	0,45	-	-
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,16	0,20	-	-
Perfil Renal				
Creatinina (mg/dL)	1,0	1,1	0,89	0,87
Urea (mg/dL)	21,0	33,0	-	-
Complicaciones condicionantes	No	No	Sistema nervioso central	No
Diagnóstico de malaria	<i>P. falciparum</i> (++) (Quinto día de hospitalización)	<i>P. falciparum</i> (+++) (Primer día de hospitalización)	<i>P. vivax</i> (++) (Dos días antes de la admisión)	<i>P. vivax</i> (+) (En la admisión)
Tratamiento	Artesunato+ mefloquina SMX -TMP + clindamicina Ceftriaxona Transfusión de eritrocitos	Artesunato+clindamicina Ceftriaxona Transfusión de eritrocitos	Artesunato+clindamicina Ceftriaxona	Cloroquina + primaquina
Inicio TARVc	AZT+3TC+EFV (Sexto día hospitalización)	Previo a la hospitalización	No en hospitalización	No en hospitalización
Evolución Parasitológica	Negativo en muestras control	Segundo día tratamiento: F (+++) Cuarto y quinto día: Fg (15 y 5) Sexto a décimo día: negativo	Negativo en muestras control	Negativo en muestras control
Evolución clínica	Afebril y alta el día 14 luego de hospitalización	Afebril y alta el día 11 luego de hospitalización	Mejoría neurológica (día 3) Afebril y alta el día 7 luego de hospitalización	Alta el día 2 luego de hospitalización
Serología				
Dengue	-	-	IgM (-)	IgM (-)
Hepatitis B	NR	-	-	-
Leptospirosis	IgM (-) / IgG (-)	-	IgM (-)	IgM Indeterminado
Otros	No	No	Raquicentesis: pleocitosis mononuclear, proteinorraquia*	RPR: NR

A: Abastionados, S: segmentados, L: linfocitos, TARVc: Terapia antirretroviral combinada, F: formas asexuadas, Fg: formas gametocíticas, AZT: zidovudina, 3TC: lamivudina, EFV: efavirenz; RPR: serología sífilis, SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprima (cotrimoxazol), NR: no reactivo
 * Líquido cefalorraquídeo: leucocitos: 22 células/mm³ por campo (L: 70%), proteínas: 163 md/dL, glucosa: 63 mg/dL, gram, Ziehl Neelsen y tinta china negativos, guión: dato no disponible

Algunos estudios refieren que el uso de TARVc evidencia menores tasas de infección por malaria en pacientes con VIH ^(5,12), en nuestra serie los pacientes con diagnóstico previo de VIH (ambos con malaria por *P. falciparum*) recibieron TARVc en el episodio actual de malaria (El caso 2 refería mala adherencia y no control virológico con estadio clínico C, el caso 1 inició al sexto día de hospitalización). El caso 2 evidenció retraso en aclaramiento parasitológico en relación a los otros casos, y el caso 1 no presentó mayores complicaciones, posterior al inicio de TARVc. En ambos, el esquema que recibieron fue zidovudina, lamivudina y efavirenz.

El uso de la profilaxis es discutible, se ha evidenciado que en regiones endémicas la profilaxis con cotrimoxazol reduce la presentación e incidencia de malaria en personas con VIH ^(4,5). Un subanálisis del estudio COSTOP en adultos ugandeses con VIH con CD4 \geq 250 células/ μ l y que recibían TARVc evaluó grupos para continuar o suspender la profilaxis con cotrimoxazol se evidenció que la incidencia de malaria fue de cuatro episodios/100 años-persona en los tratados con cotrimoxazol y 14 episodios/100 años-persona en tratados con placebo ⁽¹⁾. En nuestra serie, ningún paciente recibió profilaxis previa con cotrimoxazol, pero en el manejo hospitalario todos reportaron su uso, inclusive al alta. En el seguimiento ambulatorio no se evidenció recidiva a los seis meses. Una revisión en gestantes con VIH no encontró inferioridad en el riesgo de malaria placentaria en los grupos que usaron profilaxis con cotrimoxazol solo, en relación con aquellas que usaron, además, mefloquina; en estos últimos se evidenció una reducción de la carga parasitaria placentaria sin diferencia en la incidencia o complicaciones. No obstante, la evidencia es limitada y los efectos de la administración son mayores en el grupo que utilizó mefloquina ⁽¹¹⁾.

Las características de mayor severidad son la anemia ^(6,7,10) y la alta carga parasitaria ^(4,7) dependiente del estado inmunológico o de la condición de VIH que es usualmente descrita; en nuestra serie el paciente en estadio clínico C evidenció dos días de demora en el aclaramiento parasitario de formas asexuadas, además, de la mayor severidad de anemia; a diferencia de los demás pacientes cuyos valores de anemia fueron moderados con aclaramiento parasitario en el primer control de primer día postratamiento.

Esta es la primera serie de casos de esta coinfección en una zona de baja endemidad de malaria de la Amazonía peruana. Es posible la existencia de un subregistro de casos de coinfección VIH-malaria, ya que usualmente en pacientes con malaria no se realiza tamizaje para VIH. La presentación en la mayoría de los pacientes fue en estadios no sida, el estado de inmunosupresión puede presentarse con severidad del cuadro de malaria y con prolongación del tiempo de aclaramiento parasitico posterior al tratamiento. No se describe preferencia según el tipo de *Plasmodium*; sin embargo, *P. falciparum* se presentó en pacientes con diagnóstico previo de VIH y *P. vivax* se presentó en pacientes cuyo debut de la enfermedad fue por VIH.

Criterios éticos: No se aplicó el consentimiento informado por ser una serie de casos retrospectiva. El estudio cuenta con el permiso del servicio del hospital donde se realizó el estudio.

Contribuciones de autoría: JMI, MSM y RVG han participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Fuentes de financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kasirye R, Grosskurth H, Munderi P, Levin J, Anywaine Z, Nunn A, et al. Longitudinal effect of CD4 by cotrimoxazole use on malaria incidence among HIV-infected Ugandan adults on antiretroviral therapy: a randomized controlled study. *Malar J*. 2016;15:361. doi: 10.1186/s12936-016-1426-z.
- Cohen C, Karstaedt A, Freaun J, Thomas J, Govender N, Prentice E, et al. Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2005;41(11):1631-7.
- Alemu A, Shiferaw Y, Addis Z, Mathewos B, Birhan W. Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression. *Parasit Vectors*. 2013;6:18. doi: 10.1186/1756-3305-6-18.
- Bouyou Akotet MK, Koumba Lengongo JV, Ondounda M, Kendjo E, Mongo Delis A, Essomeyo Mebale M, et al. Burden of asymptomatic malaria, anemia and relationship with cotrimoxazole use and CD4 cell count among HIV1-infected adults living in Gabon, Central Africa. *Pathog Glob Health*. 2017;2:1-9. doi:10.1080/20477724.2017.1401760.
- Jegade FE, Oyeyi TI, Abdulrahman SA, Mbah HA, Badru T, Agbakwuru C, et al. Effect of HIV and malaria parasites co-infection on immune-hematological profiles among patients attending anti-retroviral treatment (ART) clinic in Infectious Disease Hospital Kano, Nigeria. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174233. doi: 10.1371/journal.pone.0174233.
- Tagoe DN, Boachie J. Assessment of the impact of malaria on CD4+ T Cells and haemoglobin levels of HIV-malaria co-infected patients. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(9):660-63.
- Rattanapunya S, Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rueangweerayut R, Na-Bangchang K. Prevalence of malaria and HIV coinfection and influence of HIV infection on malaria disease severity in population residing in malaria endemic area along the Thai-Myanmar border. *Acta Trop*. 2015;145:55-60. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.02.001.
- Naing C, Sandhu NK, Wai VN. The Effect of Malaria and HIV Co-Infection on Anemia: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3205. doi: 10.1097/MD.0000000000003205.
- Rattanapunya S, Chaijaroenkul W, Kuesap J, Rueangweerayut R, Na-Bangchang K. Preliminary investigation on the prevalence of malaria and HIV co-infection in Mae Sot District, Tak

Province of Thailand. *Asian Pac J Trop Biomed.* 20155(5):361-3.

10. Sanyaolu AO, Fagbenro-Beyioku AF, Oyibo WA, Badaru OS, Onyeabor OS, Nnaemeka CI. Malaria and HIV co-infection and their effect on haemoglobin levels from three health-care institutions in Lagos, southwest Nigeria. *Afr Health Sci.* 2013;13(2):295-300. doi: 10.4314/ahs.v13i2.14.

11. Denoed-Ndam L, Zannou DM, Fourcade C, Taron-Brocard C, Porcher R, Atadokpede F, *et al.* Cotrimoxazole prophylaxis versus mefloquine intermittent preventive treatment to prevent malaria in HIV-infected pregnant women: two randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(2):198-206. doi:10.1097/QAI.000000000000058.

12. Kasirye RP, Grosskurth H, Munderi P, Levin J, Anywaine Z, Nunn A, *et al.* Effect of antiretroviral therapy on malaria incidence in HIV-infected Ugandan adults. *AIDS.*2017;31(4):577-582.

13. Ministerio de Salud del Perú, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Caso de malaria 2013-2018 [Internet]. Lima: MINSA; 2018 [citado 02 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2108/SE03/malariapdf>

14. Bastos FI, Barcellos C, Lowndes CM, Friedman SR. Co-infection with malaria and HIV in injecting drug users in Brazil: a new challenge to public health? *Addiction.* 1999;94(8):1165-74.

15. Karp CL, Auwaerter PG. Co-infection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal pathogens. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1208-13.

Correspondencia: Juan José Montenegro Idrogo
Dirección: Av. Arnaldo Marquez 579 Int 507.
Lima, Perú
Teléfono: (511) 961072186
Correo electrónico: montenegroidrogo@gmail.com


PERÚ
Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Salud

Inclusión social en salud: acercando el diagnóstico de dengue a las poblaciones afectadas



KIT PARA EL DIAGNÓSTICO DE DENGUE
“TARIKI - DENGUE IgM”



Investigar para proteger la salud