

Carta al Director

Hemolisis tardía tras tratamiento con artesunato IV, con certificación de Good Manufacturing Practice, en malaria severa

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;3:187-188

Fecha de recepción: 14/01/2015 - Fecha de aceptación: 17/04/2015

GÓMEZ-SAYAGO L¹, MARTÍN MORENO S², CRIADO MT¹

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Medicina Interna

Hospital General de Segovia (España)

RESUMEN

Caso de un varón que ingresa con afectación cerebral por malaria severa y que tras ser tratado con artesunato intravenoso presenta hemolisis tardía. Analizamos si la

causa está relacionada con el proceso de fabricación del fármaco, como reporta la literatura, contactando con el laboratorio responsable. No encontramos relación.

Palabras clave: **Hemolisis, artesunato, GMP.**

Delayed hemolytic anemia after treatment with intravenous artesunate, with GMP, for severe malaria

SUMMARY

Case report of male admitted with cerebral complication for severe malaria and after being treated with in-

travenous artesunate has delayed hemolysis. We analyze if the cause is related to the manufacturing process of

the drug, as reported by the literature, contacting with the responsible laboratory. We found no relationship.

Key Words: **Hemolysis, artesunate, GMP.**

Correspondencia:

Leonor Gómez-Sayago
Hospital General de Segovia
(Servicio de Farmacia)
C/ Miguel Servet, s/n
40002 Segovia

Correo electrónico: lgomezs@saludcastillayleon.es

Sr. Director:

Varón de 46 años español residente en Camerún que 5 días previos al ingreso comienza con fiebre y malestar general por lo que comienza a tomar por su cuenta medicación antimalárica (quinidina 600 mg cada 8 horas y Coartem® (artemether 20 mg + lumefantrín 120 mg) cada 12 horas según costumbre local.

48 horas después su estado empeora y acude a la Clínica Médica de Camerún donde es diagnosticado, mediante gota gruesa, de malaria por *Plasmodium falciparum* manteniendo la medicación pautada.

El paciente decide regresar a España y acude directamente a nuestro hospital. En Urgencias se objetiva mal estado general, desorientado en el tiempo e ictericia generalizada y severa. Ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de malaria severa, con insuficiencia renal y trastornos hematológicos y afectación hepática secundarios a la malaria: (Hb 7,9 g/dL, 15.800 leucocitos/ μ L, 24% segmentados, 22% cayados, 15% metamielocitos, 3% mielocitos, 47.000 plaquetas/ μ L, creatinina 4,4 mg/dL, bilirrubina 35 mg/dL, bilirrubina directa 23 mg/dL, GOT 390 U/L, GPT 122 U/L, GGT 104 U/L, LDH 2656 U/L).

Al ingreso en la UCI se le trata con Artesun® (artesunato) IV 180 mg/12 h (2 dosis) que posteriormente se pasa a tratamiento oral con Riamet® (el equivalente en Europa a Coartem®), gestionados por el Servicio de Farmacia a través de Medicamentos Extranjeros de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), cloroquina, doxiciclina y ciprofloxacino ante la persistencia de fiebre y de manera profiláctica para cubrir salmonelosis. Se inició tratamiento con fluidoterapia y con perfusión de noradrenalina para conseguir estabilidad hemodinámica.

Se confirmó por la prueba de gota gruesa la existencia de gametocitos y trofozoitos de *Plasmodium falciparum*. A los 4 días y en los controles posteriores, la prueba de la gota gruesa ya fue negativa.

El paciente evoluciona favorablemente y a los 5 días de ingreso se traslada al Servicio de Medicina Interna (MI) en el que permanece ingresado 4 días más.

Durante todo el ingreso del paciente en el Hospital, recibe 6 concentrados de hematíes en total (transfundidos los días 2, 4 en UVI y día 7 del ingreso en MI). Al alta, tras ocho días de ingreso la analítica mostraba: Hb 8,4 gr/dL, Hcto 24,7%, 6.100 leucocitos/ μ L, 176.000 plaquetas/ μ L, creatinina 1,4 mg/dL, bilirrubina 8 mg/dL, GOT 72 U/L, GPT 39 U/L, GGT 399 U/L, LDH 388 U/L.

A los 7 días tras el alta, en los controles posteriores, se objetiva que el paciente ha presentado una anemia hemolítica severa (Hb 4,7 g/dL, con 118 reticulocitos por mil hematíes), 10.000 leucocitos/ μ L, 700.000 plaquetas/ μ L, elevación de la LDH (1.011 U/L) y Coombs directo negativo. Se sospecha que el paciente padece una anemia hemolítica en probable relación con el tratamiento con artesunato. Se transfundieron tres concentrados de hematíes con una hemoglobina postransfusional de 7,1 g/dL.

A los 17 días del alta, tras observación clínica y nuevos controles analíticos: Hb 11 g/dL, Hcto 33,6%, VCM 104 fL, leucocitos 11.000/ μ L, plaquetas 375.000/ μ L, y parámetros bioquímicos dentro de la normalidad (bilirrubina 1,3 mg/dL, GOT 21 U/L, GPT 13 U/L, GGT 29 U/L, LDH 175 U/L), se considera resuelto el cuadro de hemólisis retardada.

En el análisis de causalidad según el algoritmo de Naranjo, estableció como posible dicha reacción adversa con artesunato. El cuadro de hemólisis tardía tras tratamiento con artesunato es bien conocido y descrito en la literatura¹⁻³. Se ha postulado que la hemólisis probablemente esté relacionada con falta de calidad⁴ en el proceso de fabricación del artesunato no fabricado en EEUU, pues el artesunato fabricado en EEUU (por la U.S. Army Medical Materiel Development Activity) es el único que tiene el certificado de GMP5 (Good manufacture practice).

El artesunato del cual disponemos en España se gestiona a través de Medicamentos Extranjeros de la AEMPS y se fabrica en Guangxi (China) por Guilin Pharmaceutical. Solicitamos al laboratorio chino la acreditación GMP y tanto el laboratorio, la AEMPS como el distribuidor de artesunato en España nos indicaron que sí disponen de certificación de GMP.

El objetivo de nuestra comunicación es poner en conocimiento que nuestro paciente cursó con anemia hemolítica tardía relacionada con el tratamiento con artesunato, a pesar de cumplir el fármaco con todos los estándares de calidad, lo cual contradice las afirmaciones previas referentes a que las hemólisis son motivadas por un proceso de fabricación inadecuado^{4,5}.

La reacción adversa fue notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia y a la AEMPS.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rolling T, Schmiedel S, Wichmann D, Wittkopf D, Burchard GD, Cramer JP. Post-treatment haemolysis in severe imported malaria after intravenous artesunate: case report of three patients with hyperparasitaemia. *Malar J.* 2012 May 17;(11):169.
2. 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 focussing on delayed haemolysis. *Malar J.* 2013 Jul 15;(12):241.
3. Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, Gjørup I, Richter J, Hugo-Persson M, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2011 May 17;(5):771-7.
4. Caramello P, Balbiano R, De Blasi T, Chiriotta M, Deagostini M, Calleri G. Severe malaria, artesunate and haemolysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Aug; 67(8):2053-4.
5. Published Reports of Delayed Hemolytic Anemia After Treatment with Artesunate for Severe Malaria-Worldwide, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013 Jan 11;62 (1):5-8.