

MALARIA POR PLASMODIUM FALCIPARUM

*Pedro Navarro**
*Ana Carvajal***
*Bianca Apollonia****

RESUMEN

Se estudiaron, en forma prospectiva, 44 pacientes con malaria por *P. falciparum* hospitalizados en los Servicios de Enfermedades Infecciosas y de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas, enfatizando la importancia de los diagnósticos epidemiológicos, clínico y de certeza, para el diagnóstico adecuado de la malaria.

Se evaluaron las diferentes drogas antimaláricas utilizadas, tanto para el tratamiento supresivo como para el curativo.

SUMMARY

Forty-four patients with malaria from *P. falciparum* hospitalized at the Service of Infectious Diseases and Infectious Medical Pediatrics of the University Hospital of Caracas were studied, in a prospective manner, emphasizing the importance of the epidemiological, clinical and certainty diagnoses for the complete diagnosis of the malaria.

The different anti-malarial drugs which were used were evaluated in the suppressive treatment as well as in the curative treatment.

* Infectólogo y Tropicalista — Servicio de Enfermedades Infecciosas y de Pediatría médica infecciosa — Hospital Universitario-Caracas — Venezuela.

** Residente de Post-grado de Infectología - Hospital Universitario Caracas.

*** Profesora Asistente - Adjunta del Servicio de Pediatría Médica Infecciosa.

Se registraron las respuestas terapéuticas de los pacientes y su evolución clínica.

Finalmente, se sugieren medidas terapéuticas y profilácticas para pacientes provenientes de áreas endémicas de malaria y para pacientes en quienes se sospeche malaria como infección hospitalaria.

The therapeutical responses of the patients and their clinical evolution were recorded.

Finally, therapeutic and prophylactic measures were suggested for patients coming from endemic areas of malaria and for patients in whom malaria is suspected as nosocomial infection.

INTRODUCCION

La malaria es una infección parasitaria que se manifiesta como endémica o epidémica en las regiones tropicales y subtropicales (1) (2), donde ocasiona una alta morbilidad en todos los grupos etarios (3), principalmente en la población económicamente activa, por lo que se le debe considerar como una enfermedad ocupacional (4).

Su mortalidad es considerable si la especie implicada es *Plasmodium falciparum*, particularmente cuando la población afectada es la infantil, y cuando la infección no se diagnostica y trata a tiempo (5).

En el año de 1984 se registraron en Venezuela 12.300 casos de paludismo, apreciándose un incremento de 2.300 casos en relación a 1983 (6). La mortalidad registrada fue de 18 defunciones, que representa un ascenso numérico de 6 muertes en relación con el año anterior (7).

Lo que nos indujo a realizar el presente estudio fue el hecho de que la malaria ocasionada por *Plasmodium falciparum* produce en la población susceptible el mayor porcentaje de mortalidad y el mayor número de complicaciones médicas, en relación con las tres especies implicadas en la malaria humana.

Plasmodium falciparum representa casi la mitad de todos los casos de malaria diagnosticados en el país durante el repunte actual de la enfermedad.

Se analizan casos de paludismo por esta especie de *Plasmodium* y se revisa la literatura.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo con 44 pacientes con malaria por *P. falciparum*, hospitalizados en los Servicios de Enfermedades Infecciosas y de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas, durante el período comprendido entre febrero de 1983 y julio de 1985.

Se elaboró un protocolo de trabajo en el cual se recolectó la información relacionada con el diagnóstico epidemiológico, clínico y de certeza, así como el tratamiento indicado, la evolución y las complicaciones observadas en dichos pacientes.

El diagnóstico de certeza se efectuó mediante gota gruesa y extendido de sangre periférica, coloreados por el método de Giemsa.

Para analizar los resultados utilizamos la metodología de la estadística descriptiva (8).

RESULTADOS

De los pacientes estudiados, 31 (72%) pertenecían al sexo masculino y 12 (28%) al femenino. La población económicamente activa* fue la más afectada, totalizando 37 pacientes (84%), y la población inactiva fue de 7 pacientes (16%).

En relación a procedencia, la mayoría de los pacientes había permanecido en área endémica conocida para malaria por *P. falciparum* (9), antes de ingresar al hospital.

CUADRO N° 1

PACIENTES HOSPITALIZADOS CON MALARIA POR *P. falciparum*, SEGUN PROCEDENCIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. FEBRERO 1983-JULIO 1985.

Procedencia	Pacientes	%
Estado Bolívar	27	61
Distrito Federal	8	18
Territorio F. Amazonas	7	16
Exterior °	2	5
TOTAL	44	100

° Los pacientes provenientes del exterior adquirieron la malaria en La India (1) y en Brasil (1).

* Se define como "población económicamente activa" aquella comprendida entre 16 y 60 años.

CUADRO N° 2

PACIENTE HOSPITALIZADOS CON MALARIA POR *P. falciparum*, SEGUN OCUPACION. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. FEBRERO 1983-JULIO 1985.

Ocupación	Pacientes	%
Obreros y Técnicos	13	31
Miñeros	9	20
Oficios del Hogar	9	20
Comerciantes	5	11
Profesionales	3	7
Otros*	5	11
TOTAL	44	100

* En otros se incluyen: estudiantes (2), religiosos (1), lactante menor (1) y desempleado (1).

En relación con las manifestaciones clínicas, el 100% de los pacientes presentó fiebre; escalofríos y sudoración, más del 90% de los casos (Cuadros N° 3 y N° 4; Gráfico N° 1).

CUADRO N° 3

PACIENTES HOSPITALIZADOS CON MALARIA POR *P. falciparum* PRINCIPALES SINTOMAS. FRECUENCIA Y PORCENTAJE. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. FEBRERO 1983-JULIO 1985.

Síntomas	Frecuencia	%
Fiebre	44	100
Escalofríos	43	98
Sudoración	40	91
Cefalea	37	84
Dolor Abdominal	26	59
Vómitos	25	57
Diarrea	18	41
Artralgias	2	5

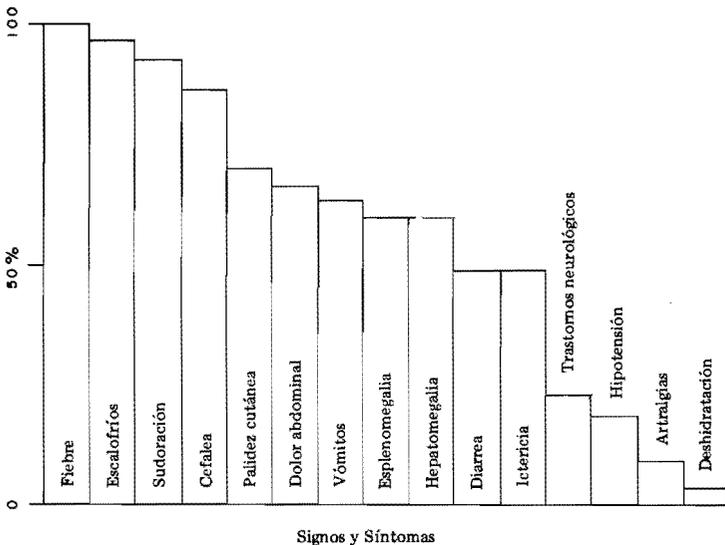
CUADRO N° 4

PACIENTES CON MALARIA POR *P. falciparum*. PRINCIPALES SIGNOS. FRECUENCIA Y PORCENTAJE. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. FEBRERO 1983-JULIO 1985.

Signos	Frecuencia	%
Palidez cutáneo-mucosa	27	61
Esplenomegalia	24	54
Hepatomegalia	24	54
Ictericia	18	41
Trastornos neurológicos	8	18
Hipotensión	6	14
Deshidratación	1	2

GRAFICO N° 1

SINTOMAS Y SIGNOS EN 44 PACIENTES CON MALARIA POR *P. falciparum*. SEGUN PORCENTAJES. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. FEBRERO 1983-JULIO 1985.



En relación con las pruebas de laboratorio practicadas, el hallazgo más constante fue la monocitosis (43%), seguida de anemia y de alteración de las transaminasas.

CUADRO N° 5

ALTERACIONES DE LABORATORIO EN 44 PACIENTES HOSPITALIZADOS CON MALARIA POR *P. falciparum*. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. FEBRERO 1983-JULIO 1985.

Pruebas de laboratorio	Frecuencia	%
Monocitosis	19	43
Anemia	18	41
Transaminasas ↑	18	41
Linfocitosis	14	32
Creatinina ↑	13	30
Leucopenia	13	30
Urea ↑	12	27
Proteinuria	12	27
Bilirrubina total ↑	11	25
Cayados	10	23
Bilirrubina indirecta ↑	9	20
Eosinofilia	6	14
Neutrofilia	4	9
Bilirrubina directa ↑	2	5

De los 44 pacientes hospitalizados con malaria por *P. falciparum*, 19 recibieron profilaxia antes de adquirir la enfermedad: 17 con cloroquina, 1 con Fansidar (piremetamina más sulfadoxina) y 1 con Maloprin (piremetamina más sulfona). Casi todos los pacientes que hicieron profilaxia antimalárica, la efectuaron antes de llegar al área endémica y durante su permanencia en ella, pero la discontinuaron al abandonar la zona.

CUADRO N° 7

EVOLUCION DE LOS 44 PACIENTES CON MALARIA POR *P. falciparum* TRATADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. FEBRERO 1983-JULIO 1985.

Evolución	N° pacientes	%
Curación	42	95
Resistencia a la cloroquina	17	39
Complicaciones *	7	16
Reacciones medicamentosas**	3	7
Mortalidad	2	5
Reinfección	1	2

* Las complicaciones más frecuentes fueron: insuficiencia renal aguda (5 pac.), anemia (4), malaria cerebral (3), coagulación intravascular diseminada (2) y síndrome nefrótico (1).

** Hipoacusia (2) y disminución reversible de la agudeza visual (1).

CUADRO N° 8

TRATAMIENTO INDICADO EN 44 PACIENTES CON MALARIA POR *P. falciparum*. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. FEBRERO 1983-JULIO 1985.

Tratamiento	Frecuencia	%
Cloroquina	37	84
Primaquina	35	80
Quinina	18	41
Tetraciclina*	14	32
Sulfas**	6	14
Piremetamina	5	11
Clindamicina	2	5
Trimetoprim-sulfa	1	2

* Sulfas incluyó: Sulfametoxipiridazina y sulfadoxina.

** La tetraciclina utilizada fue la doxiciclina, a la dosis de 200mgs/día.

Solamente en 32 pacientes se efectuó el registro de la curva térmica, observándose una defervescencia promedio de 3,1 días, con un rango de 1 y 7 días. Se presentaron dos defunciones, lo que representa una letalidad del 4,5%.

DISCUSION

Esta muestra de 44 casos de malaria por *P. falciparum* estuvo constituida principalmente por casos procedentes del foco endémico meridional de paludismo (Estado Bolívar y Territorio Federal Amazonas), de donde refieren los pacientes con complicaciones o con problemas de resistencia a la cloroquina. También incluyó pacientes residentes en el área metropolitana de Caracas, con permanencia temporal en la zona endémica meridional; pacientes con malaria inducida, adquirida como infección hospitalaria (10) o por drogadicción parenteral; y malaria adquirida en el exterior (Brasil e India).

El 82% de los casos adquirió la enfermedad por su permanencia en área endémica conocida, al ser picados por el zancudo anofelino hembra infectado con *P. falciparum*; ésta es la transmisión natural de la infección.

Existe también la malaria adquirida de manera inducida, como sucedió en el 18% de nuestros casos.

Estas son las dos formas clásicas de adquirir la infección, por lo que insistimos en la importancia del diagnóstico epidemiológico en la presunción de la malaria (11).

En la distribución por sexo, la mayoría de los casos (72%) correspondió al masculino, lo que probablemente esté más en relación con el tipo de ocupación de los pacientes que con una probable predilección por sexo.

La mayor incidencia de casos correspondió a personas en edades de mayor productividad económica, tal como ha sido descrito por otros autores (4) quienes consideran al paludismo como una enfermedad ocupacional.

El diagnóstico clínico de malaria se pudo realizar con bastante precisión en la mayoría de los pacientes. Todos presentaron fiebre al ingreso, y en más del 90% de los casos se observó la tríada sintomática clásica de la malaria, constituida por: escalofríos, fiebre y sudoración profusa. La hepatomegalia estuvo presente en más del 60% de los casos, y la diarrea fue referida por un 40% de los pacientes.

Teniendo en consideración que al *P. falciparum* se le implica como un agente etiológico importante del síndrome diarreico (12), es necesaria su investigación en toda diarrea aguda de origen desconocido, que se presente en el trópico.

El laboratorio clínico general orientó en algunos casos hacia el diagnóstico presuntivo de la malaria; monocitosis (43%), anemia (41%), transaminasas elevadas (41%), linfocitosis (32%) y leucopenia (30%) fueron las constantes biológicas más alteradas.

En el diagnóstico de certeza es necesario insistir sobre la conveniencia de realizar la gota gruesa (para la identificación del género *Plasmodium*) y del extendido de sangre periférica (identificación de especie *falciparum*) en los pacientes provenientes de área endémica conocida y en todo paciente en quien se sospeche malaria como infección hospitalaria (10) (13).

La mayoría de los pacientes (84%) fueron tratados inicialmente con cloroquina base, a la dosis de 600 mgs. diarios, variándose la vía de administración según la tolerancia gástrica, junto con primaquina oral, a razón de 15 mgr/día, según el esquema recomendado por la Dirección de Malariología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (14) (15).

Cuando a las 36 horas de haberse iniciado el tratamiento con cloroquina se presenta en los pacientes una parasitemia igual o mayor que al ingreso, se considera que hay una Resistencia R_{III} a la cloroquina (16). Esto fue observado en 17 de nuestros pacientes, y en ellos se substituyó el medicamento por sulfato o biclorato de quinina, según la tolerancia digestiva del paciente y el estado de gravedad, a razón de 500 mgs. de sulfato VO cada 8 horas, o de 600 mgs. de biclorato diluidos en 400 cc de solución fisiológica, administrados en dos horas.

Combinamos la quinina con doxiciclina, a razón de 200 mgr. diarios, durante 7 días, en catorce pacientes; con sulfato de clindamicina, a razón de 600 mgs. IV cada 8 horas, por 5 días, en dos pacientes; y con trimetoprim, a 160 mgs., más sulfametoxasole, a 800 mgs., cada 12 horas, por cinco días, en un paciente (17) (18).

La asociación de múltiples drogas antimaláricas se realiza con frecuencia en áreas endémicas con resistencia a la cloroquina y cuando la gravedad del paciente hace prever un mal pronóstico (19); siempre utilizamos quinina como droga principal, asociada con otro medicamento.

Los dos pacientes que fallecieron fueron tratados con la combinación de quinina + clindamicina. Creemos que el retraso en el inicio de la terapéutica antimalárica, más que un probable fracaso de la combinación quinina + clindamicina, fue la razón por la cual se presentaron complicaciones irreversibles en esos pacientes.

Los cinco pacientes a quienes se les administró piremetamina junto con sulfametoxipiridoxina, evolucionaron satisfactoriamente. Se recomienda esta combinación para malaria por *P. falciparum* resistentes a cloroquina, en pacientes sin complicaciones.

El alto porcentaje observado de resistencia a la cloroquina (39%), se explica porque el hospital es un centro de referencia nacional y recibe pacientes enviados de otras instituciones, en las cuales ha fallado la terapéutica inicial con cloroquina o cuando el estado de gravedad de los casos amerita tratamientos especializados, como diálisis renal o cuidados intensivos.

El porcentaje de resistencia encontrado no refleja la situación real del país; lo que sí es cierto es que existen cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina en el sur del país.

Se necesitarán estudios epidemiológicos de prevalencia y estudios parasitológicos cuidadosos para determinar la magnitud del problema.

En los aparentes fracasos de la profilaxia con cloroquina se determinó que no siempre esta profilaxia fue adecuada; la mayoría de los pacientes recibió la droga antes de llegar al área endémica y durante su permanencia en ella, pero la discontinuaron al abandonar la zona. Para una efectiva profilaxia con cloroquina, ésta debe continuarse por lo menos durante cuatro semanas después de regresar del área endémica(20), por lo que el fracaso de la profilaxia no debe atribuirse exclusivamente a cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina.

La administración profiláctica de Fansidar y Maloprim, que fue utilizada en cinco de los pacientes, fue adecuada en dosis y duración. Mc Larty D y cols. (21) han registrado porcentajes elevados de fallas profilácticas con Fansidar y Maloprim; en nuestra serie podríamos estar en presencia de un fracaso similar.

Solamente 19 pacientes acudieron al control programado, y su evolución clínica y parasitológica fue adecuada. Se recomienda el seguimiento y control de los pacientes egresados para determinar formas de resistencia tardía o recrudescencias.

La insuficiencia renal aguda fue la complicación más frecuentemente observada; se sugiere investigar malaria por *P. falciparum* en pacientes provenientes de áreas endémicas conocidas, que presenten insuficiencia renal de origen desconocido.

Los resultados obtenidos no son definitivos; quizás podamos llegar a nuevas conclusiones en el transcurso de los próximos meses, en la medida que vaya ampliándose la muestra con la llegada de nuevos casos.

Mientras esperamos la ansiada vacuna antimalárica y la llegada de nuevas drogas antipalúdicas, tales como Mefloquine o Quighausu (19) (22) (23) para el control de esta enfermedad, lo aconsejable es seguir utilizando las viejas armas antimaláricas que tanto éxito han logrado en el pasado, a saber: intensificación de la vigilancia epidemiológica sobre el parásito, reporte de los casos nuevos, profilaxia con cloroquina y control físico, químico y biológico de los vectores (2) (24), tanto para el tratamiento supresivo como para el curativo.

Se registraron las respuestas terapéuticas de los pacientes y su evolución clínica. Finalmente se sugieren medidas terapéuticas y profilácticas para pacientes provenientes de áreas endémicas de malaria y para pacientes en quienes se sospeche malaria como infección hospitalaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 STRICKLAND, T. (1984): *Hunter's Tropical Medicine*. W. B. Saunders Company. Sixth Edition. Philadelphia.
- 2 WYLER, D. (1983): Malaria-Resurgence, Resistance and Research. *N. Engl. J. Med.* 308: 875-878.
- 3 GILLES, H. (1981): The Six Disease of W.H.O. *Br. Med. J.* 283: 1382-1385.
- 4 WERNSDORFER, WH. (1980): The importance of malaria in the world. In: Kreier JP, ed. *Malaria*. Vol. 3: Academic Press, Inc. London.
- 5 HALL, A. (1976): The treatment of severe falciparum malaria. *Trans R. S. Trop. Med. Hyg.*: 367-378.
- 6 Dirección de Malariología y Endemias Rurales (1984): Programa Erradicación de la Malaria. *Semana Epidemiológica* 52: 1-2.
- 7 DOMINGUEZ, M. (1985). Zona X de Malariología. División de Endemias Rurales y Malariología. Comunicación personal. Caracas.
- 8 QUEVEDO, L. (1979): *Estadística Médica*. Segunda edición: 7-40. Imprenta Universitaria, U.C.V. Caracas.
- 9 Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental (1983): El Programa Erradicación de la Malaria. *Boletín Epidemiológico Semanal* 42: 1-3.
- 10 NAVARRO, P.; BETANCOURT, A. (1984): Malaria como infección hospitalaria. *XXXI Asamblea de la Sociedad Venezolana de Salud Pública*. Mimeografiado 12 pp. Cumaná.
- 11 Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental (1983): El Diagnóstico del Paludismo. *Boletín Epidemiológico Semanal* 35: 1-3.
- 12 ROHDE, J. (1984): Strategies for control of diseases in the developing world. XV Acute Diarrhea. *Rev. Infect. Dis.* 6: 840-854.
- 13 NAVARRO, P.; SILVA, M. (1984): Malaria en el Hospital Universitario. *I Jornadas Nacionales de Insectología*. Mimeografiado, 13 pp. Caraballeda.
- 14 Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental (1983): El tratamiento del Paludismo Agudo. *Boletín Epidemiológico Semanal* 43: 1-3.
- 15 GABALDON, A. (1984): Tratamiento adecuado de la malaria. *Revista de la Fundación J. M. Vargas* 31: 194-195.
- 16 RIVERA, D.; Lara, T. (1982): Treatment of falciparum Malaria with Clindamycin. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 24: 70-75.
- 17 COLWELL, E.; HICKMAN, T. (1972): Minocycline and Tetracycline treatment of acute falciparum malaria in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 21: 144-149.
- 18 CABRERA, B.; RIVERA, D. (1982): Study on Clindamycin in the treatment of falciparum malaria. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 6: 62-69.
- 19 LI, G.; GUO, X. (1984): Randomised Comparative Study of Mefloquine, Qinghaosu, and Pyrimethamine-Sulfadoxina in patients with falciparum malaria. *Lancet* 2: 1360-1363.
- 20 Public Health Laboratory Malaria (1983): Malaria Prophylaxis. *Br. Med. J.* 286: 787-789.
- 21 MCLARTY, D.; WEBBER, R. (1984): Chemoprophylaxis of malaria in non-immune residents in Dar ES SALAAM, Tanzania. *Lancet* 2: 656-658.
- 22 JIANG, B. (1982): Antimalarial activity of Mefloquine and Qinghaosu. *Lancet* 2: 285-288.
- 23 BRUCE-CHWATT, L. (1982): Qinghaosu: a new antimalarial. *Br. Med. J.* 284: 767-768.

24 NAJERA-MORONDO, J., (1979): A suggested approach to malaria control in the Americas. *Bull Pan Am Health Organ.* 13: 223-233.

Agradecimiento:

Al Dr. Manuel Domínguez, quien suministró las drogas antimaláricas a través de la Zona X de Malariología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.