

COMUNICACIONES BREVES

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL PALUDISMO

Antonio D'Alessandro, M. D., Ph. D
Profesor Visitante de la Universidad del Valle

La seccional de Cali del Servicio de Erradicación de Malaria (SEM) ha suministrado los siguientes datos correspondientes al mes de Abril de 1971, y que se refieren solo al valle geográfico del río Cauca en el Departamento del Valle. De 3190 gotas gruesas de sangre recibidas se encontraron 21 casos positivos, 9 de los cuales habían adquirido la infección en los siguientes lugares: Jamundí y Tuluá, 3 casos de Plasmodium falciparum; Candelaria, Andalucía, Zarzal, Florida y La Victoria, 6 casos de Plasmodium vivax.

La existencia de casos autóctonos indica la presencia de mosquitos antropofílicos del género Anopheles vectores de plasmodios y la existencia de casos humanos con parasitemia suficientemente alta como para poder infectar a esos vectores. Este hallazgo es de suma importancia ya que algunos de los lugares mencionados son muy cercanos a la ciudad de Cali, donde además de casi un millón de habitantes hay también mosquitos del género Anopheles que pueden establecer el ciclo de la infección malarica dentro de la ciudad. Por ejemplo, estudios entomológicos hechos por la Sección de Virus de la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle demostraron huevos, larvas, pupas y adultos de Anopheles pseudopunctipennis y A. triannulatus en el barrio San Fernando. En el Carmelo, en las inmediaciones del aeropuerto Internacional de Cali, además de estas especies se han hallado sistemáticamente otros anofelinos también buenos vectores de malaria.

El SEM ha comenzado nuevamente el rociado de casas con DDT con el objeto de disminuir la población de Anopheles y ha solicitado la cooperación del cuerpo médico para diagnosticar y tratar prontamente todo caso de malaria. Además desea conocer la distribución de todos los casos con el objeto de tomar las medidas preventivas apropiadas.

Con el fin de cooperar al rápido control de esta alarmante situación se preparó esta nota para actualizar algunos conceptos prácticos sobre el ciclo biológico, diagnóstico, prevención y tratamiento de la malaria.

Ciclo biológico

Cuando una hembra de Anopheles infectada pica al hombre inyecta junto con la saliva esporozoitos de plasmodios que colonizan en las células parenquimatosas del hígado donde el parásito se transforma en esquizonte, el cual da origen al cabo de 7 a 8 días a miles de merozoitos. Este primer ciclo se llama exoeritrocítico ó pre-eritrocítico. La entrada de

merozoitos exoeritrocíticos en los hematíes origina la segunda fase llamada eritrocítica. Los merozoitos, que al entrar en los hematíes toman el nombre de trofozoitos, crecen y producen esquizontes eritrocíticos, cada uno con el número de merozoitos característico de la especie de plasmodio. La ruptura del esquizonte eritrocítico permite que sus merozoitos penetren a nuevos hematíes comenzando así otro ciclo de reproducción asexual.

En la infección aguda por P. falciparum ordinariamente se ven en la circulación periférica los trofozoitos jóvenes (anillos) ya que las otras formas asexuadas se desarrollan en la sangre visceral; en cambio, si se debe a las otras especies se observan todas las formas asexuales en sangre periférica. El tiempo requerido para completar un ciclo asexual, después de que la infección hemática se establece bien, varía con las especies: para P. vivax, 48 horas, para P. malariae, 72 horas y para P. falciparum de 36 a 48 horas; éste último tiene una periodicidad menos marcada que los dos primeros. Luego de algunas multiplicaciones asexuales aparecen en la sangre las formas sexuadas, que ingeridas por las hembras de Anopheles cumplen la fase de multiplicación sexual que origina los esporozoitos en las glándulas salivares del mosquito.

La fase exoeritrocítica del P. falciparum parece tener solo un ciclo; la infección residual es mantenida por los parásitos hemáticos por corto tiempo, generalmente entre uno y dos meses, durante los cuales puede haber una recrudescencia. En cambio en vivax y malariae la fase exoeritrocítica continúa paralelamente al ciclo hemático (por eso también se la llama para-eritrocítica) y puede originar las recidivas que aparecen hasta muchos años después de que se haya abandonado una zona malarica. En el falciparum por otro lado, no hay recidivas de este tipo ya que no posee fase para-eritrocítica.

Diagnóstico clínico

La descripción clásica del ataque malarico periódico con escalofríos, fiebre y sudoración es muy conocida. Sin embargo, el período inicial de un paludismo, sobre todo en personas sin inmunidad previa, no es tan claro ya que la fiebre suele ser continua o irregular. La cefalea es un signo muy constante y además hay malestar general, dolores musculares, náuseas, etc; generalmente hay leucopenia por lo cual muchos paludismos son diagnosticados como fiebre tifoidea. El período de incubación habitual oscila entre 8 y 37 días siendo el de falciparum el más corto y el de

malariae el más largo; a veces puede prolongarse por semanas o meses.

Antes del comienzo de la Campaña Antimalárica era común decir que en Colombia cualquier cuadro clínico febril en una persona que viviera por debajo de los 1.800 metros (límite de la distribución de los Anopheles vectores) podía ser malaria y exigía realizar un estudio parasitológico para descartarla. Hoy, muchos años después del comienzo de la campaña, que hizo desaparecer o redujo enormemente el número de casos de malaria en muchas zonas del país, los médicos parecen haber olvidado la existencia de esta grave parasitosis que sigue produciendo muertes por falta de diagnóstico y tratamiento adecuado. El P. falciparum es el más peligroso y el responsable de la gran mayoría de las muertes por paludismo.

Diagnóstico parasitológico.

El único diagnóstico seguro en malaria es el parasitológico, es decir, la demostración de los plasmodios en la sangre. Generalmente se descubren todos los casos de malaria si se realizan varias gotas gruesas al día, por ejemplo una cada 8 horas, por varios días. Algunos aconsejan tomar las muestras durante el alza febril pero esto parece no ser necesario.

El método indicado es el de la gota gruesa, que es mejor que el del extendido ya que los parásitos se concentran en la gota gruesa cerca de 20 veces más. El Dr. A. J. Walker, Consultor de Parasitología de la Oficina Sanitaria Panamericana en Bogotá por varios años, presentaba las siguientes comparaciones usando simultáneamente sangre del mismo individuo infectado con P. falciparum: a) parásitos en 100 campos microscópicos: en extendido 1 y en gota gruesa 16; b) parásitos encontrados en dos minutos: 1 vs 22; c) tiempo requerido para encontrar parásitos: 23 minutos vs 1 minuto.

La presencia de anillos y no de otras formas evolutivas en una muestra o mejor en varias muestras, hace el diagnóstico de P. falciparum, aunque no se encuentren gametocitos con su característica forma de banano. En casos muy avanzados se ven todas las formas en la sangre periférica.

Como el diagnóstico microscópico de malaria no es fácil, debe ser realizado por una persona entrenada y por supuesto, antes de comenzar el tratamiento*. En casos de duda diagnósticas es aconsejable indicar tratamiento curativo.

Tratamiento

Las drogas antimaláricas (ver apéndice) pueden ser usadas con los siguientes fines: I tratamiento curativo, II supresión

* Este servicio es ofrecido por el SEM, Calle 31A No. 7-49; Tel. 431106 y por la Sección de Parasitología de la Facultad de Medicina, Universidad del Valle; Edificio de Microbiología, Tel. 561151.

de los ataques maláricos, III interferencia en el ciclo de transmisión, IV tratamientos alternativos en casos de P. falciparum resistentes a las drogas habituales.

I- Tratamiento curativo.

A. P. falciparum, Las drogas más comunes y eficientes son las siguientes:

- (1) Cloroquina 250 mg, 4 tabletas iniciales, 2 a las 6 horas y luego 2 diarias por dos días. En algunos casos graves puede prolongarse hasta 10 días.
- (2) Amodiaquin 250 mg, 3 tabletas iniciales y luego 2 diarias por 2 a 4 días.

Estas drogas mejoran en poco días las manifestaciones clínicas del paciente, a no ser que se trate de una cepa de falciparum resistente. Ver IV. La malaria por falciparum, o la de cualquiera de las otras especies producto de una transfusión o una inyección (es decir sin intervención de esporozoitos y por lo tanto sin ciclo exoeritrocítico) son generalmente curadas completamente con uno de estos tratamientos.

B. P. vivax y P. malariae, Dado que ni la cloroquina ni el amodiaquin destruyen las formas para-eritrocíticas, para evitar recaídas se recomienda que se complemente el tratamiento con primaquina en la siguiente forma:

- (3) Dar cloroquina o amodiaquin como se describió en (1) y (2) agregando a partir del segundo día 1 tableta de 26 mg de primaquina, repitiéndola diariamente hasta completar 14. Esta droga no debe usarse cuando se toman acridinas ya que estas aumentan su toxicidad; tampoco se recomienda en niños menores de 6 años. A estas dosis la primaquina raramente es tóxica (crisis hemolíticas).

Tratamiento curativo parenteral de emergencia. Cuando no se puede administrar la medicación por vía bucal por estar el paciente en coma o con muchos vómitos, se recomienda lo siguiente por vía parenteral:

- (4) Solución inyectable de cloroquina que contiene 40 mg de cloroquina base por ml; para un adulto de 65 kg se aconsejan de 300 a 400 mg por vía intramuscular hasta completar 900 mg de la base en 24 horas. Debe cambiarse la medicación parenteral por la oral lo antes posible. La dosis total del tratamiento parenteral y oral generalmente es de 1500 mg de cloroquina base. Esta también se puede dar por vía endovenosa lenta deluída en 150 ml

de solución salina glucosada. Si la cepa de falciparum es resistente a la cloroquina puede utilizarse la quinina parenteral. (Ver 13).

II. Supresión de los ataques maláricos. Se habla incorrectamente de profilaxis ya que no hay drogas eficientes contra los esporozoitos. Se puede utilizar una de las siguientes drogas:

- (5) Cloroquina, 2 tabletas una vez por semana.
- (6) Amodiaquin, 2 tabletas una vez por semana.
- (7) Pirimetamina, 1 tableta una vez por semana.

Estas drogas deben tomarse durante todo el tiempo de permanencia en la zona malárica, comenzando la medicación de ser posible, una o dos semanas antes de partir. Se aconseja continuar con la droga de 4 a 6 semanas después de abandonar el área endémica para obtener la cura definitiva del falciparum, ya que este no tiene la fase para-eritrocítica y la permanencia de los parásitos en la sangre generalmente no pasa de ese lapso. Como durante el período en que se toman drogas supresivas se puede adquirir también una infección por P. vivax y P. malariae, y ninguna de las drogas aconsejadas tiene acción sobre la fase para-eritrocítica de estos parásitos, debe emplearse la primaquina para evitar ataques agudos retrasados o recidivas. Se toma así :

- (8) Primaquina, 1 tableta diaria por 14 días.

III. Interferencia en el ciclo de la transmisión. La primaquina como en (8), destruye los gametocitos de todas las especies y la pirimetamina los hace no infecciosos para el mosquito.

IV. Drogas alternas en caso de P. falciparum resistente al tratamiento. La eficiencia de la cloroquina y del amodiaquin fueron clasificadas por WHO (1967) así: (1) los parásitos desaparecen de la sangre dentro de los siete días de tratamiento y no hay recrudescencias clínicas (generalmente aparecen dentro del mes); (2) la desaparición de los parásitos se acompaña de recrudescencia (es la más común); (3) hay reducción marcada de la parasitemia pero no desaparece; (4) no hay marcada reducción de la parasitemia. El grado (2) de la resistencia puede ser controlada por aumento de dosis. La mayoría de los casos responden al tratamiento con quinina. Se indica así:

- (9) Sulfato de quinina, 650 mg cada 8 horas por 10 días y simultáneamente 6 dosis de 1 tableta de pirimetamina cada 12 horas. Los efectos tóxicos de la quinina se agrupan bajo el nombre de cinchonismo, un síndrome que puede incluir: nistagmus, sordera, mareos, ambliopia, fotofobia, diplopia, cefalea, malestares gástricos, náuseas, vómitos, diarrea, urticarias.

Si este tratamiento no es efectivo o no se consigue la quinina se aconseja:

- (10) Sulfometoxipiridoxina 500 mg, 2 tabletas diarias durante 3 días al mismo tiempo que 2 tabletas de pirimetamina el primer día y luego una diaria por 2 días.

- (11) Sulfodoxina 500 mg, 2 tabletas al mismo tiempo que 2 tabletas de pirimetamina.

- (12) Diaminodifenisulfona (DDS), 25 mg 3 veces diarias por 5 días.

Para uso parenteral, en casos de resistencia a la cloroquina o si ésta no se consigue, se puede utilizar la quinina así :

- (13) Biclohidrato de quinina 650 mg en solución salina estéril, por vía endovenosa lenta, a razón de 65 mg de droga por minuto. Se puede repetir a las 6 horas y se aconseja no dar más de tres dosis diarias. El tratamiento por vía oral debe iniciarse lo antes posible. Esta droga no se consigue en Colombia.

En áreas geográficas donde se conoce la existencia de cepas de falciparum resistentes a la cloroquina se puede utilizar, conjuntamente con una de las drogas supresivas indicadas en (5), (6) y (7) lo siguiente:

- (14) Diaminodifenilsufona (DDS), 1/4 de tableta diaria durante el tiempo de permanencia en la zona malárica.

También se han ensayado con éxito drogas inyectables de absorción lenta, entre ellas el pamoato de cicloguanil (CI-501, Camolar, de Parke, Davis). Clyde (1969) revisó el tema y concluyó que dosis únicas de 16 mg/kg en niños hasta dosis de 8 mg/kg en adultos dieron protección por 4 a 5 meses en áreas donde los plasmodios no eran resistentes al proguanil ni a la pirimetamina. Este producto no ha llegado todavía a Colombia.

Las dosis indicadas hasta ahora son para adultos. La formula siguiente es útil para calcular dosis para niños menores de 12 años de peso normal.

$$\text{Dosis de adulto X } \frac{\text{Edad próximo cumpleaños}}{\text{Edad} + 12}$$

Además del tratamiento antimalárico específico, la mayoría de los casos requieren reposo en cama y tratamiento sintomático, para mejorar la cefalea, sedación, etc. La mejor forma de reducir la fiebre es con los antipalúdicos pero puede aliviarse al paciente con esponjas y bolsas frías. Para más detalles se aconseja consultar Faust et al. (1970.)

Agradecimientos. Se agradece la colaboración al Dr. Guillermo Sarmiento, Jefe de la Campaña de Erradicación de la Malaria en Cali, por proporcionar datos inéditos suministrados para este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

Barreto, P. Cali Virus Laboratory, Cali, Colombia. Combined 1965, 1966 Report
 Bruce-Chwatt, L. J. Malaria and blackwater fever. In Diseases of Children in the Subtropics and Tropics. Editor D.B. Jelliffe, 2a. edición. E. Arnold, Londres, 1970.
 Clyde, D.F. Field trials of repository antimalarial compounds. J Trop Med & Hyg 72: 81-85, 1969
 Clyde, D. F., Miller, R. M., Du Pont, H. L. y Hornick, R. B. Treatment of falciparum malaria caused by strain resistant to quinine. JAMA 213: 2042-2045, 1970.
 Faust, E. C., Russell, P. F. y Jung, R. C. Craig and Faust's Clinical Parasitology. 8a. edición, Lea & Febiger, Filadelfia, 1970.

Faust, E. C., Beaver, P. C. y Jung, R. C. Animal Agents and Vectors of Human Disease. 3a. edición, Lea & Febiger, Filadelfia, 1968.
 Neva, F. A. Malaria. Recent progress and problems. New England J Med 277: 1241-1252, 1967.
 Organización Panamericana de la Salud, Manual del diagnóstico microscópico de la malaria. Publicación científica No. 46, Washington, 1960.
 Peters, W. Drug resistance to malaria. A perspective. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 63: 25-45, 1969
 Walker, A. J. y López Antunano, F. J. Response to drugs of South American strains of *Plasmodium falciparum*. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 62: 654-667, 1968
 World Health Organization. Chemotherapy of Malaria. Tech Rept Res - No. 375, Ginebra, 1967

APENDICE

LISTA ALFABETICA DE LOS PRODUCTOS MENCIONADOS EN EL TEXTO CON SUS NOMBRES COMERCIALES Y FORMA DE PRESENTACION EN COLOMBIA.

Nombre genérico	Nombre comercial	Laboratorio	Presentación		
			mg	mg base	forma
<u>4-aminoquinoleínas</u>					
Cloroquina	Aralen	Winthrop	250	150	tableta
Cloroquina	Aralen	Winthrop	50/ml	40/ml	ampollas 1 y 3ml
Cloroquina	Cloroquina MK	McKesson	250	150	tableta
Cloroquina	Resochin	Bayer	250	150	tableta
Amodiaquin	Camoquin	Parke,Davis	200	200	tableta
<u>8-aminoquinoleínas</u>					
Primaquina	Neo-quipenyl	Winthrop	26	15	tableta
<u>Diaminopirimidinas</u>					
Pirimetamina	Daraprim ^a	B. Wellcome	25		tableta
Pirimetamina	Bilkinase N.F.	Remo	25		tableta
<u>Quinina</u>					
Sulfato de quinina	Sulfato de quinina MK	McKesson	500		tableta
<u>Sulfamidas y Sulfonas</u>					
Sulfometoxipiridoxina	Sulfometoxipiridoxina	McKesson	500		tableta
Sulfadoxina	Fanasil ^b	Roche	500		tableta
Diaminodifenilsulfona (DDS)	Dapsone B.F. ^c	Antigen	100		tableta

a - En existencia en el SEM

b - Próximamente en venta en Colombia.

c - Distribuido por Unicef para tratamiento de lepra. En existencia en SEM.