

MEDICINA TROPICAL

MALARIA

(Revisión Bibliográfica)

Adriana Arias A. *
Marco A. Soto Bigot **

SUMMARY

The malaria is known as paludismo. It is an infectioned sickness all over the world, it has been present for many years. It is caused by parasitic protozoans in the red blood cells, and it is tramsmited by the bite of an anofheles mosquito whichhas bitten an infected person. This is an endemic in tropical and poor countries. It has been observed during the time an increasing of malaria in the population related to an increasing of drugs resistance antimalarics. Therefore malaria is considered as a heath public problem.

HISTORIA

Antes llamada fiebre del pantano. En 1880 el Dr. Charles Louis Alphonse Laveran Observó por primera vez el parásito *Plasmodium* en los Glóbulos Rojos de pacientes con la enfermedad.

La quinina es uno de los medicamentos más viejos, que proviene del ladrido del árbol del quino en América del Sur. El ladrido del quino fue introducido en Europa en el siglo XVII como tratamiento para “el ague” ⁽¹⁷⁾. El término malaria se origina de el italiano de la edad media: *mala aire*; y se le llamó también *paludismo*, del latín *palud* (pantano).

EPIDEMIOLOGÍA

La malaria es considerada la enfermedad tropical más importante por su alta prevalencia. Se estima que hay alrededor de 300 a 500 millones de casos y 1.5 a 2.7 millones de muertes cada año ⁽¹³⁾. El noventa por ciento de estas muertes se dan en África, y la mayoría de los casos involucra niños menores 5 años, adultos mayores a 70 años y embarazadas ^(13,8,18). En países donde la enfermedad es hiperendémica, las personas sufren reinfecciones durante toda su vida, son los lugares donde se puede considerar la morbimortalidad durante la infancia ⁽²⁾. El *P. falciparum* lo podemos encontrar principalmente en África, Haití, República Dominicana, mientras que *P. vivax*

* Medico General. Hospital Ciudad Neily

** Medico General. Clínica Dr. Solón Núñez Frutos

se localiza en Centro América e India^(13, 2). En Costa Rica tiene un área malárica de 35,436 km², equivalente al 69.5% del territorio nacional con características endémicas desde 1992⁽⁴⁾. Las regiones con mayor afectación son la Huetar Atlántica, Brunca y Huetar Norte⁽⁴⁾.

PATOGENESIS

Se conocen 4 especies de *Plasmodium* infectantes para el hombre las cuales son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*. El ciclo de vida del *plasmodium* se divide en asexual que se realiza en el humano y sexual que se realiza en el mosquito *Anopheles* hembra. El ciclo asexual consta de 2 etapas: Etapa hepática tras la picadura del mosquito, éste inocula el esporozoito existente en su saliva en la sangre del huésped. Los esporozoitos pasan al torrente sanguíneo hasta que llegan a los hepatocitos del hígado aquí se multiplican posteriormente se rompe el hepatocito, apareciendo un nuevo estadio del *Plasmodium*, el merozoito. Las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* una parte de las formas intrahepáticas no se dividen inmediatamente sino que permanecen quiescentes durante meses y años antes de iniciar su reproducción, por lo que puede ser causas de recidivas. Los merozoitos vuelven al torrente sanguíneo, donde penetran en los

eritrocitos. Esta afinidad por los eritrocitos se deben a el antígeno de superficie de dichas células; además, se ha visto de la especie *P. vivax* se relaciona también con los antígenos del grupo sanguíneo Duffy.⁽²⁾ Etapa eritrocítica en los eritrocitos, los merozoitos comienzan a alimentarse de la hemoglobina contenida en éstos, apareciendo entonces el trofozoito. Nuevamente por esquizogénesis se multiplica en el interior de dichas células. También se rompe la célula, en este caso el eritrocito, liberando nuevos merozoitos. La mayoría de los merozoitos continúan con este ciclo infectando nuevos eritrocitos, pero algunos se convierten en gametocitos, masculinos y femeninos.⁽²⁾ El ciclo sexual se da en el mosquito *Anopheles* hembra, el cual adquiere el *Plasmodium* mediante la picadura al humano infectado con gametocitos femeninos y masculinos que se encuentran en el torrente sanguíneo. Estos gametocitos forman un cigoto en el intestino medio del insecto, el cigoto madura hasta formarse un ovocineto que migra a la glándula salival del insecto.⁽²⁾

Manifestaciones Clínicas

Al inicio las manifestaciones son inespecíficas, el 100% refieren fiebre la cual puede ser cíclica repitiéndose cada 48 a 72 horas, dependiendo de la especie y la sincronía de los parásitos en

reproducción, pero no siempre presenta esta periodicidad en la fiebre^(10,2). La fiebre es acompañada de escalofríos, cefalea, debilidad, insomnio, artralgias, mialgias, calambres. Entre los periodos de fiebre el paciente puede cursar asintomático^(10, 6). Al examen físico es inespecífico en el que podemos encontrar palidez, hepatoesplenomegalia. Signos como la ictericia, alteración de la conciencia, convulsiones pueden indicar un cuadro severo. Rara vez se encuentra rash, linfadenopatías o datos de alteración pulmonar^(10,6, 13, 2).

CLASIFICACIÓN

Aguda o no inmune: cuadro febril con tendencia periodicidad con o sin síntomas inespecíficos antes expuestos, en individuos sanos, no inmunes, con nexo epidemiológico.^(13, 10, 4) Crónica o Inmune: esta se presenta en habitantes de zonas endémicas los cuales han presentado la infección en forma repetida. La clínica de estos pacientes es menos severa, (subaguda) la fiebre es poco usual en comparación con la infección aguda, y puede ir acompañada de anemia severa, baja parasitemia, hepatoesplenomegalia.^(4,13) Severa: asociada a *P. falciparum*, y definida por la OMS como aquella persona con parasitemia positiva, con uno o más de los siguientes síntomas⁽¹³⁾: alteración de la conciencia, alteración pulmonar

o edema agudo de pulmón, sangrado anormal, ictericia, hemoglobinuria, anemia severa. Se cree que estas alteraciones se deben por la adherencia del parásito a la microvasculatura cerebral y el proceso inflamatorio que produce en este sitio. ⁽¹⁰⁾

MALARIA CEREBRAL

El coma es la manifestación típica y de mal pronóstico en malaria falciparum, ya que tiene una tasa de mortalidad 20% a pesar del tratamiento. Se manifiesta como una encefalopatía simétrica difusa en las que hay alteraciones de la conciencia en diferentes grados hasta el coma. El 15% de los pacientes presenta hemorragias retinianas. Las convulsiones son generalizadas y frecuentes, por lo general sin secuelas neurológicas posteriores, al menos que curse con anemia grave o hipoglucemia importante ^(2, 6, 10, 13).

HIPOGLICEMIA

Es una complicación frecuente e importante y de mal pronóstico. Esta se debe a una insuficiencia en el metabolismo de la glucosa, asociado al incremento en el consumo en el hospedero y el parásito. Esto muchas veces es complicado por la administración de quinina, ya que este medicamento produce insuficiencia hepática. ^(2, 6)

Edema pulmonar no cardiogénico: puede presentarse incluso días después de haber iniciado el tratamiento. Tiene una tasa de mortalidad mayor al 80% y también se puede observar en el paludismo por *P. vivax*. ^(2, 6)

Insuficiencia Renal: por lo general se ve en adultos y no en niños, se cree que el secuestro de eritrocitos interfiere en la microcirculación renal y en el metabolismo regional. Este síndrome es similar a la necrosis tubular aguda. ^(2, 6)

Embarazo: en zonas de transmisión estables puede cursar asintomática. Mientras que en zonas de transmisión inestables pueden presentar infecciones graves y son particularmente vulnerables a una parasitemia, anemia, hipoglicemia y edema agudo de pulmón. Entre los factores de riesgo a complicaciones son ser primigesta, adolescente o múltipara. Las principales complicaciones son el sufrimiento fetal, parto prematuro y el aborto, y el bajo peso al nacer. ⁽²⁾ El paludismo congénito se presenta en menos del 5% de las madres infectadas y se relaciona directamente con la carga de parásito presente en la sangre y placenta. ^(2, 6)

DIAGNÓSTICO

En la actualidad se cuenta con varias opciones diagnósticas. El diagnóstico clínico es muy inexacto

incluso en áreas endémicas, ya que tiene una especificidad (20 a 60%) en comparación con la microscopía ⁽⁸⁾. La microscopía es el estándar de oro ^(7, 13) en el diagnóstico de la malaria. Se pueden realizar extensiones de sangre fina y gruesa; de las cuales la última tiene la ventaja de que concentra los parásitos (20 a 40 veces más que las extensiones finas) ^(1, 2, 10). Para realizar la microscopía las extensiones se tiñen con Giemsa, la cual permite observar las manchas de Schüffner típicas de la infección en especial por *P. vivax* ⁽⁴⁾. La microscopía permite el diagnóstico de infecciones mixtas y cuantificación del parásito, por lo que permite monitorizar el tratamiento ⁽¹¹⁾. La desventaja de esta técnica es que requiere experiencia y tratamiento por parte del personal que la realiza ^(2, 13). Hay estudios que demuestran que para realizar la gota gruesa la muestra de sangre se puede obtener por digitopunción o por punción venosa sin alterar los niveles de parasitemia o el diagnóstico ⁽¹⁴⁾. Hay otros métodos diagnósticos que no se utiliza por su complejidad o por su alto costo. La prueba rápida (RDT'S) determina anticuerpos, en unas tiras en forma simple, solo permite identificar al *P. falciparum* y *P. vivax* ^(2, 10). No permite cuantificar la parasitemia y se cree que es subóptima en recuentos bajos del parásito ^(7, 13). Tiene una sensibilidad del 92,7%

y una especificidad de 99,2% para *P. falciparum* en zonas endémicas⁽¹¹⁾. La tensión fluorescente con naranja de acridina detecta el parásito en sangre aún con parasitemia bajas⁽²⁾. Tienen una sensibilidad del 92,5% y una especificidad de 99,2% para *P. falciparum* en zonas endémicas⁽¹¹⁾. PCR realiza una amplificación de los genes del parásito (plásmidos)⁽⁷⁾. Es sensible (90%) y muy específica (casi 100%)^(4,13).

PREVENCIÓN

Erradicar el mosquito *Anopheles* de zonas tropicales es difícil, por lo que se ha establecido diferentes medidas para evitar la malaria. Evitar la exposición en las que suele picar el mosquito (amanecer y atardecer)^(2,6,9). El uso de repelente con N-N-diethyl-3-metilbenzamida (DDT) al 50% es de uso seguro, aún en embarazadas^(6,9,13). Toldos en camas impregnados de insecticidas. La profilaxis va depender de los patrones locales de sensibilidad farmacológica del *Plasmodium*⁽⁴⁾. El uso de este no es 100% seguro⁽²⁾. Esta se debe iniciar una semana antes de viajar a zonas endémicas y 4 semanas posterior a dicho viaje. La primera opción es la Cloroquina en zonas de *P. falciparum* sensibles. Su resistencia ha ido en aumento inclusive con el *P. vivax*⁽²⁾. Es el único medicamento seguro para el embarazo^(2,4,9,13,15). La mefloquina

es la primera opción en especies resistentes a la Cloroquina^(2,4,9,13). Su uso es seguro en el II y III trimestre del embarazo^(9,13). La doxiciclina es una buena alternativa pero puede producir diarrea y no se debe administrar en menores de 8 años ni en embarazadas⁽²⁾. Aun no se le conoce resistencia⁽⁹⁾. La vacuna se ha intentado desarrollar desde hace más 30 años, y aún no hay un ensayo efectivo. Debido a que el parásito presenta múltiples estadios evolutivos, es la principal limitante que se ha presentado. Se ha establecido diferentes propuestas sin efectividad comprobada en estudios^(5,8). Lo último desarrollado son vacunas polivalentes usando el ADN⁽⁶⁾ de diferentes estadios evolutivos, obteniendo muchas ventajas. Esta vacuna actúa destruyendo el hepatocito infectado y fortaleciendo la inmunidad celular y humoral^(5,13).

Diagnóstico diferencial

La malaria al tener una variedad de síntomas inespecíficos, su diagnóstico siempre debe de estar presente ante un cuadro febril; debe ser considerada en pacientes con historia de viaje reciente sobre todo en áreas endémicas, posterior a transfusiones, trasplantes de órganos. Ningún antimalárico utilizado como profilaxis puede garantizar protección absoluta en la actualidad. Algunas entidades con las que se debe realizar el

diagnostico diferencial son: hepatitis virales, citomegalovirus, Epstein Barr Virus, Leptospirosis, dengue, fiebre amarilla entre otros⁽⁶⁾.

Tratamiento

Régimen de tratamiento para el *p. vivax*: La Cloroquina a una dosis de 25mg base por kilogramo de peso dado por periodo de 3 días, asociado a la primaquina a una dosis de 0.25 a 0.5mg base por kilogramo de peso. Ambos medicamentos son efectivos para evitar parásitos en fase latente en el hígado y para prevenir recaídas.^(3,16,18) Alternativas de tratamiento como la amodiaquina, la cual tiene una efectividad para *p. vivax* resistente a la Cloroquina, con una frecuencia de curación mayor del 90%. (WHO) Dosis bajas de primaquina de 0.5 a 0.75 por kilogramo de peso por periodo de 15 días en asociación con la Cloroquina o cualquier otro antimalárico efectivo, es esencial para prevenir recaídas. Dosis altas de primaquina 0.75 mg de base por kilogramo de peso, una dosis por semana por 8 semanas se recomienda para evitar recaídas por *p. vivax* y *p. ovale* en pacientes con deficiencia G6PD. Tratamientos para el *P. falciparum*. El tratamiento de pacientes con hiperparasitemia sin signos de enfermedad severa⁽¹⁸⁾ Los derivados de la artemisina, deben ser dados por un curso

de tratamiento de 5 a 7 días: La Artesunata con una dosis carga de kilogramo de peso de 4mg seguida por una dosis de 2mg por periodo de 4 a 6 días más la mefloquina a una dosis de 25 mg por kilogramo de peso.

Los derivados de la artemisina se recomiendan para el tratamiento de *P. falciparum* en el segundo y tercer trimestre del embarazo. ⁽¹⁵⁾

RESUMEN

La malaria también conocida como paludismo es una enfermedad infecciosa con amplia distribución mundial, y que ha estado vigente por muchos años. Es producida por el protozooario *Plasmodium*, el cual se trasmite por el mosquito *Anopheles*. Esta enfermedad es endémica en poblaciones con clima tropical y en países pobres. Se ha observado con el paso del tiempo un incremento de malaria en la población que se acompaña de un aumento de la resistencia a diferentes esquemas antimalaricos. Ante

esta perspectiva es considerada, la malaria, un problema de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alger J, Diagnostico Microscópico de la Malaria Gota Gruesa y extendido Fino, Revista Medica Hondureña, Volumen 67, numero 3, 1999.
2. Bruncwald, E; et al. Harrison: Principios de Medicina Interna. 15° Edición. Editorial Mc Graw Hill. México. 2002 Vol. I. pág. 1417-1428.
3. Carmona J, New treatments for malaria in Colombia 2006, Acta Medica Colombiana, vol. 32, no. 3, pág. 157-163, 2007.
4. Castro Sancho J, et al. Malaria: una actualización. Acta médica costarricense, sep. 2002, vol.44, no.3, p.107-112.
5. Chinchilla Misael, Vacuna contra la malaria: una sinopsis. Acta Médica Costarricense, Apr. 1999, Vol. 13, no. 2.
6. Cohen J, et al. Infectious Diseases. Segunda edición. Editorial Mosby. 2004. Capítulo 166.
7. González C, et al, Eficacia de una prueba rápida para el diagnóstico de *Plasmodium vivax* en pacientes sintomáticos de Chiapas, México. Salud Pública de México, 2005, vol.47, n. 4.
8. Guerin, Philippe J; et al. Malaria: Current Status of Control, Diagnosis, Treatment, and a proposed agenda for research and development. The Lancet Infectious Diseases set. 2002, vol. 2, no. 2.
9. Magill, Alan J. The prevention of malaria. Primary Care: Clinics in office practice, dec. 2002, vol. 29, no. 4.
10. Mandel G; et al. Principles and Practice of Infectious Disease. Sexta edición. Editorial Churchill Livingstone. 2005. Capítulo 272.
11. Ochola, LB; et al. The reliability of diagnostic techniques in the diagnosis and management of malaria in the absence of a gold standard. The Lancet Infectious Diseases, sep. 2006, vol. 6, no. 9.
12. Pérez, Hilda A. La malaria por *Plasmodium vivax* (Grassi y Feletti 1890) en los trópicos y los retos de la cura radical. Interiencia, sep. 2004, vol. 29, no. 9, p.490-495.
13. Such Kathrin N; et al. Malaria. Canadian Medical Asociation Journal May. 2004, vol. 170, no. 11.
14. Solari L, et al. Comparación de las densidades parasitarias en gota gruesa de sangre venosa versus digitopunción en el diagnóstico de Malaria Vivax. Revista Médica Herediana, oct./dic. 2002, vol.13, no.4, p.140-143
15. Ward, Stephen A; et al. Antimalarial drugs and pregnancy: safety, pharmacokinetics and pharmacovigilance. The Lancet Infectious Diseases, Feb. 2007, vol. 7, no. 2.
16. Wintanley, Peter. Modern Chemotherapeutic options for malaria. The Lancet Infectious Diseases, nov. 2001, vol. 1, no. 4.
17. Wongsrichanalai C; et al. Epidemiology of drug-resistant malaria. The Lancet Infectious Diseases, Apr. 2002, vol. 2, no. 4.
18. World Health Organization. Guidelines for treatment of malaria, Ginebra, Suiza: WHO; 2006.
19. [http:// es.wikipedia.org/wiki/Ague](http://es.wikipedia.org/wiki/Ague)