

# Paludismo, Endemia Rural Venezolana del Pasado y del Presente

Ana G. Angulo, Erika De Pablos, Pedro Navarro, Yetzenia Haro, María A. de la Parte, Nathalie Chacón

Cátedra de Medicina Tropical. Instituto de Medicina Tropical Félix Pifano. Universidad Central de Venezuela. Ciudad Universitaria. Los Chaguaramos. Caracas. Venezuela

Correo: anagraciela79@hotmail.com

## Resumen

La malaria o paludismo es una enfermedad infecciosa causada por protozoarios del género *Plasmodium*. La mayoría de los casos los ocasiona el *Plasmodium vivax*, aunque los de mayor gravedad son a causa de *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium knowlesi*. Se calcula que durante 2010, en el mundo, se produjeron unos 216 millones de casos de paludismo, de los cuales, aproximadamente 81% (174 millones de casos), se registraron en África. En Venezuela, en el año 2011 se produjeron 45.743 casos. La patogenia está fundamentada en la invasión y rompimiento de manera cíclica de los eritrocitos, lo cual conduce a la generación de paroxismos maláricos consistentes en escalofríos, fiebre y sudoración y a cambios hemodinámicos que, en el peor de los casos pueden terminar en rotura esplénica si se trata de infección por *Plasmodium vivax* o malaria grave si es por *Plasmodium falciparum*. Para el diagnóstico de certeza el estándar de oro sigue siendo un extendido y gota gruesa de sangre periférica. La prevención consiste fundamentalmente en evitar la inoculación del vector que transmite la malaria, mediante el uso de repelentes y mosquiteros, entre otros. La enfermedad presenta un resurgimiento en Venezuela y motivados por la conmemoración del centenario de Félix Pifano, pionero de la Medicina Tropical, hemos actualizado la enfermedad, por considerar que esta endemia fue evaluada y atendida con gran dedicación por el maestro tropicalista. Hoy como ayer, cuando la malaria diezmará a los ejércitos patriota y libertador durante la independencia bolivariana, la enfermedad continúa con su último resurgimiento afectando a la población venezolana.

**Palabras Clave:** Malaria, Plasmodium, Venezuela.

## Abstract

### MALARIA, ITS PAST AND PRESENT AS AN ENDEMIC DISEASE IN VENEZUELA

Malaria is a protozoan infectious disease caused by parasites of *Plasmodium* genus. Most cases are caused by *Plasmodium vivax*, although the more severe clinical features are observed by *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium knowlesi* infection. Worldwide estimation of malaria cases during 2010 was of 216 million persons infected, approximately 81% of them (174 million cases) were recorded in Africa. In Venezuela, there were 45,743 malaria cases in 2011. Pathogenesis of the disease is based on the cyclic invasion and rupture of erythrocytes, which leads to the generation of malarial paroxysms, comprising chills, fever, sweating and hemodynamic changes that could evolve in worst cases to splenic rupture in *Plasmodium vivax* infection, or during severe malaria due to *Plasmodium falciparum* infection. The gold standard diagnostic procedure remains the thick and thin stained blood smears. The major preventive measure is to avoid mosquito bites, the vector, through the use of repellents, mosquito nets, and other measures. The disease is presenting a resurgence in Venezuela and the commemoration of the centenary of Professor Félix Pifano, MD, a pioneer of Tropical Medicine studies, we considered important to update this endemic disease that was assessed and studied with great dedication by Professor Pifano. Nowadays, as happen in past years, when malaria decimated patriot and royalist armies, during Bolivar independence war, malaria continue presents a resurgence, affecting the Venezuelan population.

**KEY WORDS:** Malaria, Plasmodium, Venezuela.

## Introducción

La malaria (paludismo) es una enfermedad febril aguda de origen infeccioso, considerado un problema internacional y nacional de salud por su amplia repercusión en diferentes aéreas geográficas;<sup>1</sup> en los textos de medicina antiguos se le denominaba enfermedad de los pantanos, del latín (palus=pantano) y malaria, del italiano (mal-aire).<sup>2-4</sup>

Se calcula que 40% de la población del planeta se encuentra en riesgo de contraerlo en las regiones tropicales y subtropicales.<sup>1,4</sup>

Se estima que de 200 a 300 millones de personas anualmente adquieren esta enfermedad infecciosa y fallecen dos millones, 90% de ellos niños en África subsahariana.<sup>4</sup>

El número de casos ha aumentado progresivamente a pesar de las medidas de organismos internacionales y nacionales por controlarla.

La malaria en los años 30 del siglo XX comprometía un tercio de la población venezolana, con una tasa de letalidad de 110 por cada 100.000 habitantes. La cruzada antimalárica iniciada en el país por Arnoldo Gabaldón a mediados de siglo XX permitió su erradicación en varios focos endémicos y su control en el territorio nacional.<sup>5</sup> Pero a principios de los años 80 del mismo siglo, se inicia un resurgimiento con 4.000 casos y un aumento progresivo que no ha podido controlarse 6 llegando a 45.743 casos durante 2011 una de las cifras mas elevadas de los últimos treinta años.<sup>1,6,8</sup>

La conmemoración del centenario del nacimiento de

Félix Pifano, el primero de mayo del año que transcurre, profesor emeritus de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela<sup>1,9,10</sup> motivó a estudiantes y profesores de la Cátedra de Medicina Tropical a actualizar el conocimiento sobre malaria uno de los temas de sus clases magistrales. Recordemos al maestro con gratitud. El abordaje de las manifestaciones clínicas, su razonamiento diagnóstico y terapéutico son necesarios para todo médico venezolano en formación y aquellos que ejercen la profesión en países afectados por esta enfermedad milenaria o quienes atienden enfermedades del viajero.<sup>1,11</sup> Esta revisión actualiza aspectos etiológicos, epidemiológicos, patogénicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y preventivos de esta enfermedad tropical; así como su resurgimiento en Venezuela.<sup>1,6,12,13</sup>

### ETIOLOGÍA

La enfermedad es ocasionada por parásitos unicelulares del orden *Eucoccidii*, familia *Plasmodiidae* del género *Plasmodium*,<sup>14</sup> *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* y la última especie descrita *Plasmodium knowlesi*, responsable de casos esporádicos en Malasia.<sup>15</sup> En áreas endémicas es frecuente la infección mixta, en el sur de Venezuela es causada por *P. vivax* y *P. falciparum*.<sup>1</sup>

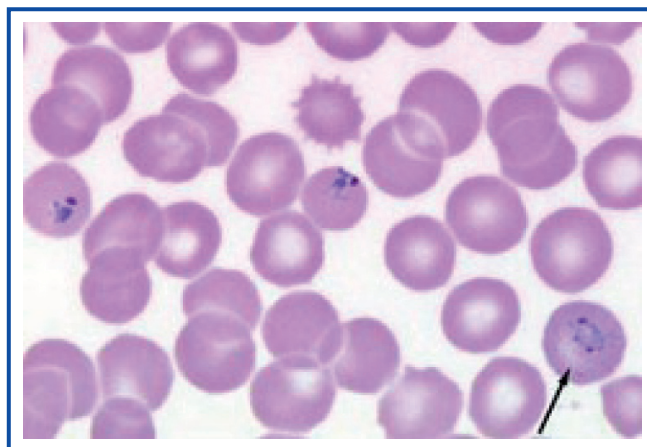
*P. falciparum* se encuentra en distintas formas en sangre periférica; es importante resaltar que el eritrocito no sufrirá cambios en cuanto a su morfología. Entre otras cosas es común la infección múltiple de varios parásitos en un mismo eritrocito. No es posible observar trofozoitos adulto y esquizontes, a menos de que se trate de infecciones graves. Los trofozoitos jóvenes son pequeños y ocupan 1/6 parte del eritrocito. Los gametocitos tienen formas en semiluna o "salchicha" y hay presencia escasa de pigmento malárico que invade todos los estadios del eritrocito.<sup>14</sup>

*P. vivax* modifica la morfología del glóbulo rojo, el cual se aprecia agrandado y en su superficie aparecen las granulaciones llamadas de Schüffner. Invade eritrocitos jóvenes. El esquizonte se divide y suele contener 12 o más merozoítos distribuidos irregularmente por el hematíe. La parasitemia es escasa.

*Plasmodium ovale* es muy similar al *P. vivax* y si solo se observan un pequeño número de parásitos, puede que sea imposible distinguir las dos especies solo en base a su morfología. No hay diferencias entre el tratamiento clínico de *P. ovale* y *P. vivax*, y por ello, en los resultados de laboratorio basta con indicar "*P. vivax/ovale*". Los gránulos de Schüffner se ven sobre la superficie de los glóbulos rojos parasitados, aunque tienen una apariencia más grande y oscura que *P. vivax*, llamados a veces puntos de James" (Figura 1).

Figura 1

ERITROCITOS. GRÁNULOS DE SCHÜFFNER.  
INFECCIÓN *P. VIVAX*



*Plasmodium malariae* no modifica el tamaño del glóbulo rojo, el parásito toma una forma en banda y en la superficie se suelen observar las granulaciones de Ziemann. Suele parasitar los eritrocitos viejos. El esquizonte de *P. malariae* tiene hasta 8 merozoítos dispuestos generalmente en forma radiada y en la parte central se distingue el pigmento malárico, lo que le da un aspecto de roseta o margarita. Los gametocitos de *P. malariae* y *P. vivax* son redondeados y ocupan todo el hematíe.<sup>15</sup>

*Plasmodium knowlesi* es una especie agresiva que se encuentra normalmente sólo en los monos macacos de cola larga y cola de cerdo. Al igual que *P. falciparum*, *P. knowlesi* puede ser mortal para cualquier persona infectada. Aparece en zonas boscosas de Asia Sudoriental.<sup>16</sup> Es el paludismo adquirido como zoonosis.

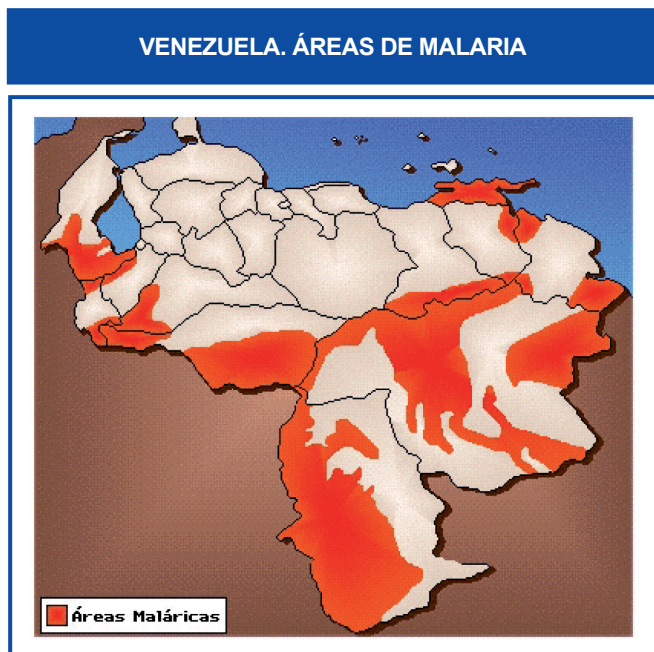
### EPIDEMIOLOGÍA

Desde tiempos remotos de la humanidad, la malaria ha persistido como endemia parasitaria en las regiones tropicales y subtropicales de los continentes africano, asiático, americano y oceánico (Papúa-Nueva Guinea y el Pacífico Sur) y se ha dispersado como epidemia en los desplazamientos poblacionales del humano (cruzadas, guerras de conquistas de griegos, romanos y persas) exploraciones de descubrimiento y conquistas americanas y australianas. En la actualidad cruza los océanos con los medios de comunicación masivos, presentándose en países no endémicos como infección del viajero.<sup>1,11</sup>

La transmisión malárica en Venezuela se ubica en tres aéreas endémicas: foco oriental (estados Monagas, Sucre, Anzoátegui y occidente de Delta Amacuro), por el *Anopheles emilianus* o *acuasalis* como vector responsable; foco occidental (estados Barinas, Mérida, Portuguesa, occidente de Apure, Yaracuy, Zulia, Trujillo y Táchira) con el *Anopheles nuñeztovari* (de comportamiento exófito) y

el foco meridional (estados Bolívar, Amazonas, Oriente y Sur de Delta Amacuro y Oriente de Apure) con el *Anopheles darlingi* como vector relevante (Figura 2).

**Figura 2**



El agente infeccioso predominante en la geografía nacional es *P. vivax* con más del 80% de los casos, seguido por *P. falciparum* con 18%; el mixto y *malariae* completan el 100%. Los desplazamientos poblacionales en el país se explican por el resurgimiento de los mineros ilegales, desplazamientos indígenas impulsados por la pobreza y el desarrollo agropecuario en áreas endémicas.<sup>17,18</sup> Se observó un aumento de la incidencia de 1,3% al año, que terminó con 45.155 casos en 2010 y 45.743 en 2011.<sup>19</sup>

Los grupos etarios afectados se comportan de la manera siguiente: 0-9 años (16%), 10-19 años (20%), 20-29 años (24%), 30-39 años (19%) y 40 años en adelante (22%). La incidencia parasitaria anual IPA (determinada en la población expuesta a riesgo) fue de 8/1.000 habitantes.<sup>20</sup>

**Reservorio.** El hombre es la única fuente de infección importante de paludismo. Los primates no humanos pueden presentar infecciones naturales por especies maláricas como *P. cynomagali*, *P. brasilianum*, *P. imui*, *P. schwtzi*, *P. knowlesi* y *P. simium* que pueden infectar accidentalmente al humano pero su transmisión es rara.

**Modo de Transmisión.** Se efectúa por la inoculación de una hembra anofelina infectada con el parásito. Casi todas las especies venezolanas (nuñez-tovari, emilianus y darlingi) se alimentan al atardecer y en la aurora. También puede adquirirse como infección nosocomial por trans-

fusiones sanguíneas y sus derivados de personas infectadas, por inyectoras contaminadas durante la administración de medicamentos y<sup>21</sup> también puede ocurrir entre drogadictos que usan la vía endovenosa.<sup>8</sup>

**Periodo de incubación.** El lapso que transcurre entre la inoculación del vector y la aparición de los síntomas es de 7 a 14 días para *P. falciparum*, de 8 a 15 días para *P. vivax* y *P. ovale* y de 30 días para *P. malariae*.<sup>22</sup> En áreas templadas, el *P. vivax* puede aparecer de 8 a 10 meses después en drogadictos dependiendo del inóculo. El uso de antibióticos también puede retrasarlo.

### PATOGENIA

El vector, al inocular al susceptible, introduce la forma infectante del Plasmodium - el esporozoíto - a la sangre y en pocos minutos alcanza el hígado, donde se multiplica por reproducción asexual, produciendo merozoítos (mecanismo de esquizogonia pre-eritrocítica); luego de esta fase de ampliación, se liberan los merozoítos que rompen la célula hepática y pasan nuevamente al torrente circulatorio e invaden los glóbulos rojos (fase eritrocítica).

La entrada del parásito al glóbulo rojo establece el inicio de la infección sanguínea malárica aguda y severa. Los múltiples pasos de entrada dependen de proteínas que se encuentran en la membrana del merozoíto (proteínas de superficie del merozoíto - MSP por sus siglas en inglés). Un pequeño número de estas proteínas, ha mostrado adherencia a los eritrocitos sanos, cuando se liberan al plasma. Su fijación está mediada también por receptores ubicados en la membrana plasmática de los eritrocitos; en el caso de *P. vivax*, este receptor se relaciona con los antígenos Fya y Fyb del grupo sanguíneo Duffy; es de esperar que grupos de personas sin este antígeno (como los africanos y sus afrodescendientes) presenten una resistencia al paludismo por *P. vivax*,<sup>14</sup> lo cual podría explicar el predominio en África de las infecciones por *P. falciparum* sobre las de *P. vivax*, en regiones determinadas.

Al final del ciclo de vida intra-eritrocitario de 48 horas (72 h para *P. malariae*), el parásito ha consumido casi toda la hemoglobina y crecido hasta ocupar la totalidad de la célula sanguínea. Es relevante destacar, que cada especie tiene preferencia por un tipo de eritrocitos en particular, por ejemplo, *P. vivax* tiene preferencia por los jóvenes, mientras que *P. malariae* por los eritrocitos viejos y *P. falciparum* no hace distinción alguna, siendo más grave su infección. Así, en la progresión de la enfermedad, con cada nuevo ciclo eritrocitario, los hematíes se rompen, disminuyen en número y contribuyen a ocasionar la anemia.

Los mecanismos que determinan la anemia en la malaria son los siguientes:

a) Hemólisis y secuestro: ruptura de glóbulos rojos para-



sitados (GR). La pérdida de su elasticidad e incremento de la fragilidad de los GR parasitados contribuye a su hemólisis y secuestro en órganos del sistema reticuloendotelial.

b) Fagocitosis: de eritrocitos parasitados o no, por parte de macrófagos activados.

c) Autoinmunidad: auto-anticuerpos que determinan hemólisis del GR por activación del complemento.

Las vías de señalización del eritrocito también juegan un papel; la vía beta 2-AR promueve la producción de AMPc que conlleva a un aumento de la adhesividad del eritrocito.<sup>23</sup> Merece una especial mención la infección por *P. falciparum*, en cuyos eritrocitos infectados se han descrito pequeñas protuberancias electrodensas conocidas como *knobs* (uno de los principales antígenos expresados sobre la superficie del GR llamada proteína de membrana del eritrocito: PfEMP1). Estas proteínas median citoadherencia a las moléculas expresadas en la superficie de las células endoteliales (entre ellas, la molécula intracelular de adhesión ICAM-1; el CD36, la molécula de adhesión leucocitaria endotelial ELAM-1 y la molécula de adhesión celular vascular VCAM-1). Estos receptores endoteliales, actúan sinérgicamente, ICAM-1 y ELAM-1 incrementan la subsecuente adhesión de CD36. La citoadherencia podría activar vías de señales intracelulares que determinan a su vez, la expresión de mediadores tipo citoquinas, que podrían modificar el curso de la infección. Los órganos blanco donde se han estudiado experimentalmente estos fenómenos de adherencia son el cerebro y la placenta. La citoadherencia, estimulada por citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), determina que eritrocitos y plaquetas, infectadas como no infectadas, formen complejos de auto-aglutinación o rosetas respectivamente, con la consecuencia inmediata de un secuestro de estos eritrocitos por órganos reticuloendoteliales, principalmente el bazo, conduciendo también, a la generación de anemia grave y trombocitopenia.

Una de las citoquinas más involucrada en los eventos patogénicos de la infección por *P. falciparum*, es el óxido nítrico (ON), producido por varias células activadas como por los macrófagos. El ON, será el responsable de la hipotensión, la acidosis metabólica y la malaria cerebral.<sup>23,24</sup>

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las vísceras tienden a pigmentarse de color oscuro por el almacenamiento del pigmento malárico en su interior, siendo más sobresaliente en el sistema fagocítico-mononuclear.

El bazo está aumentado de tamaño, es de consistencia blanda y de color rojo oscuro. Al microscopio se pueden observar los sinusoides distendidos por los eritrocitos, éstos se encuentran adheridos a los capilares. En casos más severos la cápsula sobredistendida y el tamaño lo hacen propenso a rotura, que es la complicación más severa de paludismo por *P. vivax*.<sup>20</sup> El hígado generalmente

está poco aumentado de tamaño, congestivo y pigmentado. Se observa hipertrofia e hiperplasia de las células de Küpffer y los espacios porta.<sup>14</sup> Se aprecia también necrosis focal.

El *Plasmodium falciparum* produce compromiso del sistema nervioso central, evidenciándose congestión marcada (microtrombosis capilar), hemorragias petequiales perivasculariales y edema; en etapas más tardías aparece gliosis.

La afección renal ocurre en infecciones por *P. falciparum* y *P. malarie*; el primero produce glomerulonefritis con congestión, edema y aumento de tamaño; microscópicamente hay engrosamiento de la membrana basal y formación de complejos inmunes. En *P. malarie* se observa síndrome nefrótico con una glomerulopatía proliferativa y expansión del mesangio.

En los pulmones se presenta edema, congestión y pigmento malárico. El edema también se relaciona con sobrehidratación del paciente.<sup>14</sup> Otros órganos afectados son la médula ósea con hiperplasia normoblástica, el miocardio y en embarazadas la placenta.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *Plasmodium* inducen un amplio espectro de síntomas en el humano, desde manifestaciones muy moderadas hasta enfermedades severas con resultados letales. *P. vivax*, *P. ovale* (fiebres tercianas benignas) y *P. malariae* (fiebre cuartana) causan con frecuencia las enfermedades menos riesgosas. Prácticamente casi toda la mortalidad en el planeta se vincula con *P. falciparum* (fiebre terciaria maligna). Las manifestaciones clínicas iniciales de infecciones palúdicas son los síntomas típicos de un resfriado común, acompañado de fiebre y escalofríos que ocurren cada 48 horas. Se produce como consecuencia de la lisis de los eritrocitos infectados, al final del ciclo eritrocítico.

La tríada clínica característica del paludismo consiste en anemia, esplenomegalia y el clásico paroxismo febril palúdico, con sus etapas de escalofríos, fiebre y sudoración profusa.<sup>1</sup> La complicación más severa causada por *P. vivax* es la ruptura esplénica, mientras que *P. falciparum* causa malaria grave.<sup>25</sup> La esplenomegalia y anemia moderada son comunes a todas las variedades agudas de malaria, pero las evidencias de fallas multiorgánicas se ven en *P. falciparum*, se inician con fiebre durante varios días y con signos inespecíficos que pueden estar asociados a:

**a) Malaria cerebral.** Muy bien definida por presencia de coma en un paciente con paludismo por *P. falciparum*, aunque las alteraciones de conciencia también deben alertar. En muchas áreas del planeta, la malaria cerebral es la manifestación más severa de la enfermedad, particularmente en niños. También, puede manifestarse con alteraciones neurológicas focales o generalizadas; las convulsiones ocurren sobre todo en niños y contribuyen al coma, las que deben diferenciarse de otras manifesta-

ciones agudas de convulsiones como las meningitis bacteriana.

**b) Insuficiencia renal aguda.** Se presenta en pacientes adultos residentes en áreas endémicas y se caracteriza por necrosis tubular aguda; algunos pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal hemoglobinúrica (fiebre de aguas negras). También se le asocia a la administración de primaquina en personas con deficiencia de glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa y con el uso de quinina en pacientes severamente afectados.

**c) Edema pulmonar agudo.** Es una complicación muy severa con una elevada letalidad y es clínicamente similar al distress respiratorio del adulto; ocasionalmente la malaria por *P. vivax* puede desencadenar edema pulmonar.

**d) Hipoglicemia.** Los niveles de glicemia disminuyen en las infecciones severas, como resultado de la demanda aumentada del paciente y los parásitos, junto a una disminución de la gluconeogénesis. Ocurre en 8% de pacientes adultos con este paludismo, en 30% en niños y en 50% en mujeres embarazadas. Se puede acompañar con acidosis láctica. La quinina estimula la secreción pancreática de insulina y es una causa relevante de hipoglicemia en embarazadas.

**e) Anemia y trombocitopenia.** Puede ser muy severa si el hematocrito disminuye aceleradamente por incremento de la hemólisis de los eritrocitos parasitados y por una alteración de la eritropoyesis de la médula ósea. La trombocitopenia es frecuente en todas las variedades de paludismo. Si la enfermedad es muy severa las plaquetas disminuyen considerablemente. El diagnóstico diferencial es con dengue.

**f) Infecciones bacterianas.** Los pacientes con paludismo severo son particularmente vulnerables a infecciones bacterianas, tales como neumonías por aspiración y sépsis espontánea por bacterias Gram negativas, preponderantemente por *Salmonellas*.<sup>26,27</sup>

Los criterios médicos en la atención del paludismo son:

**Clínicos:** trastornos del sensorio, convulsiones a repetición (>3/24h), insuficiencia respiratoria, hemorragias, insuficiencia renal y shock.

**Laboratorio:** Insuficiencia renal aguda con creatinina mayor a 3 mg/dL, acidosis con bicarbonato < a 15 mmol/L, ictericia con bilirrubina total > a 2,5 mg/dL, hiperlactinemia (ácido láctico mayor a 45 mg/dL), hipoglicemia (< a 40 mg/dL), elevación de la ALT y PO<sub>2</sub> disminuida (< a 60mmHg).

**Parasitológicos:** parasitemia elevada (> 250.000/uL) y neutrófilos con pigmento malárico en sangre > 5%.<sup>26</sup>

## DIAGNÓSTICO

Se inicia con un diagnóstico presuntivo y termina con otro de certeza. El diagnóstico presuntivo lo constituyen el diagnóstico clínico y el diagnóstico epidemiológico.

El enfermo consulta al médico con sus síntomas y signos que identifican la entidad clínica y corresponde al médico interpretar su significado. Los pacientes acuden con escalofríos, fiebre intermitente y sudoración profusa (paroxismo malárico), palidez cutáneo-mucosa y esplenomegalia (la fiebre, la anemia y la esplenomegalia constituyen la tríada clínica clásica de la malaria). Una vez razonado el diagnóstico clínico, se ubica al paciente en su lugar de procedencia (residente o viajero de área endémica) y en el tiempo en el cual permaneció en ese espacio geográfico a fin de calcular el período de incubación, lo cual define al diagnóstico epidemiológico. Así tenemos: diagnóstico presuntivo = diagnóstico clínico + diagnóstico epidemiológico. El diagnóstico de certeza corresponde al etiológico que se efectúa con la demostración de parásitos maláricos mediante la gota gruesa y el extendido de sangre periférica, coloreados mediante el método de Giemsa, todo lo cual permite confirmar la presunción diagnóstica de paludismo.

**Caso clínico.** Se describe un caso de malaria para ilustrar la metodología recomendada. Una estudiante universitaria de Medicina, de 21 años de edad, residente en la ciudad de Caracas, presentó fiebre intermitente, un día de por medio, con escalofríos y sudoración profusa posterior, de seis días de evolución; palidez cutáneo mucosa generalizada y esplenomegalia dolorosa.

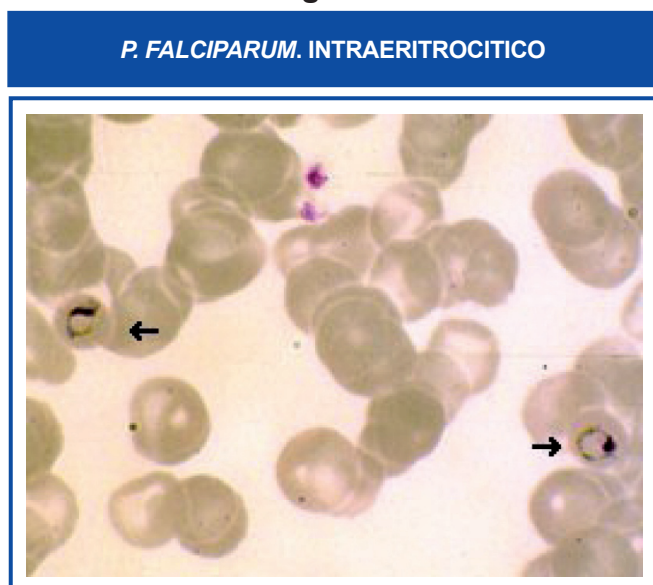
**Antecedente epidemiológico:** Estudiante del 6o año de la carrera de medicina en pasantía en el medio rural del estado Amazonas, por internado rotatorio del pregrado médico. Referencias de penetración por motivos laborales en área selvática del estado, con innumerables picaduras de insectos.

**Exámenes bioanalíticos:** Hemoglobina: 9,3 g/dL, Hematocrito: 36 vol %, leucopenia moderada con linfomonocitosis, plaquetas: 90.000/mm<sup>3</sup>. En gota gruesa y extendido de sangre periférica teñidos con Giemsa, se evidenciaron diversos estadios evolutivos de *Plasmodium vivax*. Recibió cloroquina y primaquina, como recomienda el Ministerio de Salud. La fiebre cedió a las 24 horas y la parasitemia desapareció después de la intervención del tratamiento. Una semana después la paciente se encontraba asintomática y sin parasitemia. **Discusión.** El diagnóstico definitivo de paludismo se efectuó por la presencia de *P. vivax* y la administración del tratamiento oportuno que se inició rápidamente al valorar la fiebre intermitente (terciaria benigna de malaria, junto al paroxismo malárico), la palidez cutáneo-mucosa generalizada (anemia) y la esplenomegalia dolorosa, tríada clínica de malaria (fiebre intermitente, anemia y esplenomegalia). El diagnóstico epidemiológico refuerza el diagnóstico clínico al tomar en cuenta la permanencia de la estudiante como viajera ocupacional en el estado Amazonas, un área endémica conocida de la parasitosis. La paciente no había recibido profilaxis antimalárica, lo cual es necesario

en viajeros que acuden a áreas endémicas. La fiebre en un viajero durante su permanencia en un área endémica de malaria o posterior a su regreso en su lugar de residencia es determinante para la identificación de la parasitosis y aligerar el diagnóstico de certeza en la identificación del agente infeccioso. La destreza del profesional de salud en reconocer y resolver una enfermedad infecciosa parasitaria adquirida por un viajero en áreas del trópico es de gran relevancia ya que la morbilidad y la letalidad, en muchas ocasiones, van a depender de la terapéutica oportuna y adecuada, como se demuestra en el caso descrito previamente.<sup>25</sup> Para llegar al diagnóstico de certeza o etiológico, es necesario realizar una serie de estudios parasitológicos que consisten en el uso de los extendidos de sangre periférica y gota "gruesa" coloreados con Giemsa. Esta última ofrece una sensibilidad diagnóstica mayor, al aumentar 40 a 100 veces más que el extendido el grado de concentración de los parásitos.<sup>1</sup>

Al observar las láminas de gota gruesa y extendido de sangre periférica se puede evidenciar, para *P. falciparum*: glóbulos rojos jóvenes y maduros parasitados, no hay hipertrofia eritrocítica, se observan manchas de Maurer, hiperparasitismo frecuente, se observan anillos y gametocitos, los macro y microgametocitos tienen forma de media luna. Para *P. vivax*: reticulocitos y glóbulos rojos jóvenes, hipertrofia globular, se observan granulaciones de Schuffner, hiperparasitismo raro, se observan todas las formas evolutivas de parásito, los macro y microgametocitos en forma redondeada.<sup>30</sup>

**Figura 3**



Se han introducido pruebas rápidas y sencillas que detectan mediante métodos colorimétricos anticuerpos específicos del parásito; la proteína rica en histidina 2 es

una de ellas y permite detectar específicamente a *P. falciparum*. Al agregar otro antígeno se puede hacer la diferenciación de este último con otras especies. Son relativamente útiles en el caso de paludismo grave en zonas con alta transmisión que han recibido antipalúdicos y han eliminado la parasitemia periférica,<sup>31</sup> pero según estudios realizados en Colombia, métodos de detección rápida como el Now ICT malaria Pf/Pv® no son una herramienta diagnóstica útil porque su sensibilidad para *P. vivax* es muy deficiente (no alcanzó el 70%). Esta interpretación concuerda con las conclusiones generales de la OMS sobre el estado de desarrollo de las pruebas diagnósticas rápidas para malaria.<sup>32</sup> La prueba de PCR ofrece alta sensibilidad para el diagnóstico de malaria.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la malaria se basa en los medicamentos antimaláricos específicos y medidas de soporte.<sup>33</sup>

El tratamiento para las infecciones maláricas causadas por *P. vivax* busca eliminar tanto los estadios del parásito en sangre como los que se alojan a nivel hepático. En Venezuela el tratamiento convencional con cloroquina combinado con primaquina, es bien tolerado y efectivo. Las pautas nacionales de tratamiento son las siguientes:

#### *P. vivax*

Cloroquina: dosis total: 25 mg base por Kg peso, para administrar en tres (3) días.

Primaquina: dosis total: 3,5 mg base por Kg peso, para administrar en catorce (14) días consecutivos, a razón de 0,25 mg /Kg/ Peso por 14 días (**Tabla 1**).

**Tabla 1**

TRATAMIENTO DE PALUDISMO POR <i>P. VIVAX</i>				
	Días	Día 1	Día 2	Día 3
<b>Cloroquina</b>	3	10 mg/Kg peso	10 mg/Kg peso	5 mg/Kg peso
<b>Primaquina</b>	14	0,25 mg/Kg peso	0,25 mg/Kg peso	Hasta el día 14: 0,25 mg/Kg peso/día

#### *P. falciparum*

Primera Línea: Se indica como pauta terapéutica de primera línea para infecciones por *P. falciparum* la combinación de artesunato de sodio, mefloquina clorhidrato y primaquina.

Artesunato de sodio: dosis total: 12 mg por Kg peso, para administrar en tres (3) días.

Mefloquina clorhidrato: dosis total: 25 mg por Kg peso, para administrar en dos (2) días.

Primaquina: dosis única total: 0,75 mg base por Kg peso, para administrar en dosis única (**Tabla 2**).

Alternativa: Quinina: 10 mg/kg peso c/8 horas x 7 días + doxiciclina 100 mg 2 veces al día por 7 días.<sup>34</sup>



Tabla 2

**TRATAMIENTO DE PALUDISMO POR *P. FALCIPARUM*.  
(DOSIS SEGÚN PESO CORPORAL)**

Medicamento	N° Días	Días		
		Día 1	Día 2	Día 3
Artesunato	3	4 mg/kg	4 mg/kg	4 mg/kg
Mefloquina	2	-	15 mg/kg	10 mg/kg
Primaquina	1	0,75 mg/kg	-	-

La artemisinina y sus derivados, medicamentos desarrollados en China, han mostrado ser altamente efectivos en el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*, incluyendo las infecciones por cepas multi-resistentes. Se recomienda el uso de terapia combinada para las infecciones no complicadas debidas a *P. falciparum*.<sup>18</sup> La terapia combinada mefloquina más artesunato o artemether-lumefantrina por tres días es la más recomendada y forma parte de las políticas medicamentosas de los países amazónicos.

### PREVENCIÓN

La malaria en residentes en áreas endémicas y viajeros es prevenible, pero no todos los regímenes quimioprolácticos son 100% efectivos y en caso de presentar fiebre durante o después de un viaje, especialmente dentro de los dos meses después de regreso deben buscar atención médica inmediata. En áreas endémicas debe evitarse realizar actividades al aire libre al anochecer y al amanecer para disminuir la exposición a la inoculación del mosquito. Se debe usar ropa adecuada. Un mosquitero impregnado con permetrina es recomendado si el medio ambiente no está libre de mosquitos.<sup>35</sup> Las mujeres embarazadas y los niños menores de cinco años deberían utilizar mosquiteros como una prioridad, pues son los más vulnerables. Rociar las paredes interiores de las casas con insecticidas.<sup>17</sup> Los repelentes de insectos que contienen DEET (N, N-diethyl-toluamida) deben ser aplicados en la piel expuesta especialmente al anochecer y al amanecer.<sup>36</sup> En lo que respecta a quimioprofilaxis, se recomienda para las áreas en las que no hay resistencia a cloroquina, 300 mg una vez a la semana, iniciando una semana previa al viaje a la zona endémica, durante su permanencia y cuatro semanas posteriores al regreso. Los otros medicamentos indicados son: doxiciclina (100 mg/día) y mefloquina (Larian); para individuos de más de 45 Kg. de peso: 250 mg. semanales (1 comprimido) comenzando 2 días antes de llegar a la zona de riesgo, durante todo el período de estadía y durante 4 semanas después de abandonar la zona endémica.<sup>37</sup> Se deben identificar los esquemas de quimioprofilaxis más apropiados y definir la eventual conveniencia de auto-tratamiento (terapia "stand by"), advirtiendo sobre los efectos colaterales potenciales y su manejo.<sup>38</sup>

### Referencias

- Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Reyes Barrios H. Paludismo. Medicina Tropical e Infecciones del viajero I. 1era edición. 2001. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Universidad Central de Venezuela. Pág.: 175-221. Caracas.
- White N, Breman J. Paludismo. En: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jamenson L, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. Vol I 17ªed. México: Mc Graw Hill; 2009. Pág.:1280-1294.
- Tutsch, Boss N, Wangerim G, Bertschinger. Malaria y paludismo. ROCHE LEXION MEDICIN. Edición Española del Diccionario Médico ROCHE 1993. Ediciones Doyma S.A. Pág.: 1135 y 1347. Barcelona. España.
- Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S. Malaria Diagnosis: A brief Review. Lugar: Korean J Parasitol. 2009;47:93-102.
- Gabalón A. Malaria eradication in Venezuela doctrine, practice and achievement after Twenty years. Am J Trop Med Hyg. 1983;32:203-211.
- Navarro P, Vega L, Medina I. Paludismo en Venezuela: resurgimiento de un problema de salud. Rev Fac Med Caracas. 1991;14:71-72.
- Boletín Epidemiológico (Venezuela); Ministerio del Poder Popular para la Salud. Boletín Semana Epidemiológica 52;2011:1-2
- Navarro P, Betancourt A, Paullini H, Medina I, Domínguez M, Núñez MJ. Malaria causada por Plasmodium falciparum como infección nosocomial. Bol Ofic Sanit Panam. 1987;103:476-482.
- Navarro P, Safar ML. Félix Pifano: la historia viviente de la Medicina Tropical Venezolana. Rev Fac Med. Caracas. 2003;26:6-7.
- Navarro P. Félix Pifano: la leyenda de la Medicina Tropical Venezolana. Antibióticos e Infección. 2011;17:3
- Thompson MJ, White NJ, Jong EC. Malaria diagnosis and treatment In: Jong EC, McMullen R. The Travel and Tropical Medicine Manual Third Edition. Elsevier Science 2003. pp:269-288. Philadelphia
- Navarro P, Reyes H, Jakowlew A, Safar ML. Enfermedades infecciosas bacterianas en la enseñanza de la Medicina Tropical. Antibióticos e Infección 2002;10:69-73.
- Navarro P, Reyes H, Rosas MM, Rolera D, Rueda A, de la Parte M, Navarro Ortiz PA. La docencia en Medicina centrada en el estudiante. Rev Fac Med. Carcas 2010;33:15-21.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 4ªed. Corporación para investigaciones biológicas; 2003; p. 164. Medellín. Colombia
- Atías A. Parasitología Médica. 1ª ed. Publicaciones Técnicas Mediterráneo; 2001; pp. 230-231. Santiago de Chile.
- Vythilingam I. Plasmodium knowlesi in humans: a review on the role of its vectors in Malaysia review paper. Trop Biomedicine. 2010; 27:1-12.
- Organización Mundial de la Salud [en línea] Informe Mundial sobre el Paludismo 2011. 2011; [accesado el 7 de enero de 2012] Disponible en [http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2011/es/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/es/index.html)
- Villegas L, Sandoval M, Carvajal A, Hernández N, Orihuela R, Rivera M, Rivera M. Consenso malaria. VI Congreso Venezolano de Infectología Puerto Ordaz. Octubre 2006. Libro de resúmenes de la Sociedad Venezolana de Infectología.
- Malavé L. Malaria: Reaparecen enfermedades olvidadas. Diario el Nacional 2012. Cuerpo C Pág.: 1 Caracas 6 de enero de 2012.
- Delgado L, Camardiel A, Martínez N, Ramos S. Variables socio-económicas, antropogénesis y malaria, caso estudio: El estado Bolívar, Venezuela. Rev. Copérmico. 2006;5:53-60.
- Warren E, Mahmud A. Malaria. En: Tropical and Geographical Medicine. Hill Book Campan. pp: 138-146. New York.
- Organización Panamericana de la Salud. Paludismo. En: Control de las enfermedades transmisibles. 2011. David L Heymann, Editor. Décimo novena edición pag.: 485-505. Washington. DC
- Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.[en línea] 2009; pp.87-93; [accesado el 23 de diciembre de 2011] disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933134/pdf/nihms216235.pdf>
- Malaria. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Dirección de Salud Pública. [en línea] 2000; [accesado el 7 de enero de 2012]. Disponible en <http://190.25.230.149:8080/dspace/bitstream/123456789/516/1/malaria.pdf>.
- Navarro P, Silvia M, Garrido E, Coronado N, Kaswan E. Malaria:

- Complicaciones médicas y quirúrgicas. *Bol Chil Parasitol.* 1989;44:17-23.
26. Thompon MJ, White NJ, Jon EC. Malaria Diagnosis and treatment. In: Jong-Mc Mullen. *The travel tropical medicine manual 2003*. 1era edición Saurters CA. Philadelphia. pp: 263-288
27. Reyes H, Navarro P. Paludismo. En: *Manual de Infecciones Parasitarias*. Editorial Disilimed 1998. pp: 107-117. Caracas
28. Navarro P, Baez A, Vera Y, Figueira I, Garrido E, Martín A. Paludismo como infección del viajero en el estado Sucre. *Rev Fac Med.* Caracas 2003;26:34-38
29. Navarro P, Colmenares LA, Chacón N, Martín A, Montero R, Garrido E, Mendoza I, Coraspe V. El diagnóstico presuntivo en enfermedades infecciosas parasitarias: casos clínicos relevantes. *Informe Médico.* 2011; 13:13-21
30. MPPS/DGSA/DEA/CLEMP/LM. Actualización en el Diagnóstico Parasitológico de Malaria. Disponible en: <http://www.orasconhu.org/documentos/Anexo%2012o%20INFORME%20VENEZUELA.pdf>  
Acceso el 15 de enero de 2012.
31. Boletín epidemiológico semanal (Venezuela); Ministerio del Poder Popular para la Salud. semana 39. [en línea] Venezuela: 2007 [accesado el 23 de diciembre de 2011] <http://www.mpps.gob.ve>
32. Carmona-Fonseca J, Franco A, Arango E, Agudelo O, Maestro A. Now ICT malaria Pf/Pv® frente a microscopía (gota gruesa-extendido) para diagnóstico de malaria en Urabá (Colombia).
33. Chassaigne JA. Malaria y fármacos antimaláricos. *Rev Soc Ven. Microbiol.* 2001;2185-88.
34. Marzuola C. Reaparecen enfermedades endémicas. *Rev. Veneconomía Hemeroteca - en línea-* 2004; Disponible en: [http://www.veneconomy.com/site/files/articulos/artEsp3516\\_2441.pdf](http://www.veneconomy.com/site/files/articulos/artEsp3516_2441.pdf). Acceso 15 Enero 2012.
35. Vidal L. A sesenta años de la aplicación del DDT en la lucha contra la malaria en Venezuela. Editorial. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2005;25:61.
36. Velázquez A, Álvarez F, Zavala C. Paludismo: reporte de un caso y revisión de la literatura. México: Fundación médica sur 2006; Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2006/ms063c.pdf>. Acceso el 15 de enero de 2012.
37. Torres J, Mondolfi A, Noya O, Sandoval M, Ruiz R, Marcano C, et al. Profilaxis antimalárica y tratamiento de la malaria grave y resistente en Venezuela. Consenso de expertos [en línea] 2004; Disponible en: [http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE\\_2662.pdf](http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_2662.pdf). Acceso el 15 de enero de 2012.