

PALUDISMO POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* ADQUIRIDO EN AFRICA SUBSAHARIANA

RICARDO DURLACH, VIVIANA E. RODRIGUEZ, CECILIA EZCURRA, CRISTINA FREULER

Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología Hospitalaria. Hospital Alemán, Buenos Aires.

Resumen El objetivo de este trabajo es presentar los casos de paludismo por *Plasmodium falciparum* ocurridos en viajeros provenientes del África tropical, atendidos en el Hospital Alemán. Se definió paludismo de origen africano como la infección adquirida en un país del África subsahariana, diagnosticado y tratado en la Argentina. El diagnóstico se realizó por la clínica y la microscopía óptica en frotis de sangre periférica coloreados con Giemsa. Se revieron las historias clínicas de 11 pacientes adultos –cinco turistas y seis marineros mercantes– no oriundos de área endémica, sin condición inmunosupresora, ni morbilidad asociada, internados entre 1993 y 2007. El rango de edad fue de 21 a 48 años; nueve hombres y dos mujeres. Los pacientes fueron clasificados retrospectivamente en malaria grave (seis) o no grave (cinco) según cumplieran con uno o más de los criterios de gravedad de la Organización Mundial de la Salud. Todos presentaron fiebre como signo más significativo. Como complicaciones graves se observaron casos de insuficiencia renal, epistaxis, hemoglobinuria, hipoglucemia, edema pulmonar, acidosis y coma. Tres pacientes requirieron internación en la unidad de terapia intensiva. Todos sobrevivieron y solamente tres habían recibido la quimioprofilaxis correcta antes de viajar. El tratamiento se realizó con una o más de las siguientes drogas: mefloquina, quinidina, clindamicina y cotrimoxazol.

Palabras clave: paludismo, *Plasmodium falciparum*

Abstract *Plasmodium falciparum malaria acquired in Sub-Saharan Africa.* The purpose of this paper is to present the cases of malaria caused by *Plasmodium falciparum* in travelers coming from tropical Africa, who were treated at the *Hospital Alemán* (Buenos Aires). African malaria was defined as an infection acquired in any country within Africa, diagnosed and treated in Argentina. Diagnostic tools included clinical features and optic microscopy with Giemsa stained peripheral blood films. We reviewed the medical records of 11 adult patients –five tourists and six sailors– with no history of malaria, immunosuppressive condition or associated morbidity, admitted from 1993 to 2007. The age ranged from 21 to 48 years old, nine of them were males and two females. The patients were retrospectively classified into severe malaria –six of them– or mild malaria –five of them– according to severity criteria established by the World Health Organization, within the first three days of the beginnings of the symptoms. All patients presented fever; severe complications included encephalitis, renal failure, bleeding, haemoglobinuria, hypoglycemia, and pulmonary edema. Three patients required admission at the intensive care unit; no patient died. Only three off them had received properly chemoprophylaxis before traveling; all received treatment with at least one of the following drugs: mefloquine, quinidine, clyndamicine and cotrimoxazol.

Key words: malaria, *Plasmodium falciparum*

El paludismo o malaria es una enfermedad que en la Argentina se presenta sólo en viajeros provenientes de regiones donde la infección es endémica. Aproximadamente 100 países con malaria endémica son visitados por 125 millones de viajeros internacionales por año¹. El paciente no inmune que transita por ellos, sobre todo en la época en que el clima condiciona la abundancia de

población de mosquitos, tiene un riesgo de enfermarse estimado en 1-357 por 100 000, dependiendo de la magnitud de la endemia en la región.

La enfermedad en humanos está causada por cinco especies de *Plasmodium*, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*; las tres primeras tienen al hombre como único reservorio, *P. malariae* también puede infectar chimpancés. *Plasmodium knowlesi* se describió en el año 2004, presente en el sudeste asiático². África tropical contribuye con más del 90% de la incidencia de la enfermedad y con la mayoría de las 1.5 a 2.7 millones de muertes que causa en el mundo, principalmente en niños menores de cinco años. En personas no inmunes

Recibido: 8-V-2008

Aceptado: 10-XI-2008

Dirección postal: Dr. Ricardo Durlach, Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, 111 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4827-7000, e-mail: radurlach@yahoo.com.ar

y sin tratamiento específico puede ser fatal. El tiempo estimado de aparición de la enfermedad es de 10 días, calculado a partir del momento en que se deja el área endémica, según un estudio francés sobre 4500 casos de malaria importada en 2004¹.

Los criterios que definen la gravedad de la enfermedad por *Plasmodium falciparum* y sus complicaciones fueron establecidos en 1990 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y revisados en el año 2000³.

El objetivo del trabajo fue la presentación de los casos de paludismo por *P. falciparum* ocurridos en viajeros provenientes del África tropical, atendidos en el Hospital Alemán de Buenos Aires.

Materiales y métodos

El paludismo de origen africano se definió como infección adquirida en un país de África subsahariana, diagnosticada y tratada en la Argentina. El diagnóstico se efectuó con el cuadro clínico y microscopía óptica (100X) en frotis de sangre periférica, con coloración Giemsa. Las características morfológicas de los diferentes estadios de maduración del *Plasmodium* y la presencia de más de un trofozoito por he-

matí fueron criterios para el diagnóstico de *P. falciparum*. El porcentaje de parasitemia se calculó de acuerdo al número de glóbulos blancos parasitados.

Once adultos sin antecedentes de enfermedad previa fueron internados en el período 1993-2007, con diagnóstico de paludismo.

Los enfermos fueron clasificados retrospectivamente en malaria grave o no grave según cumplieran, dentro de los tres días de comenzado el cuadro, con uno o más de los 10 criterios de gravedad de la Organización Mundial de la Salud, a saber 1) Coma con un índice de Glasgow de 9 o menor; 2) Anemia con un valor de la hemoglobina menor a 5 g/dl; 3) Insuficiencia renal aguda con creatinina mayor a 265 µmol/l; 4) Síndrome de distrés respiratorio agudo; 5) Hipoglucemia, valor de glucemia menor a 2.2 mM; 6) Choque circulatorio con tensión arterial sistólica menor a 80 mm Hg después de corregido el déficit de volumen; 7) Hemorragia espontánea o coagulopatía intravascular diseminada; 8) Acidosis metabólica con pH menor a 7.25 o bicarbonato menor a 15 mM; 9) Hemoglobinuria macroscópica; 10) Convulsiones generalizadas y repetidas³ (Tabla 1).

Resultados

Nueve de los pacientes eran hombres y dos mujeres (no embarazadas), el promedio de edad fue 32.5 años, con

TABLA 1.- Paludismo por *Plasmodium falciparum*. Hallazgos clínicos, complicaciones, profilaxis y tratamiento

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Edad y sexo	25/ M	48/ M	21/ F	28/ M	27/ M	39/ M	30/ F	40/ M	38/ M	36/ M	25/ M	
Nacionalidad	Filipina	Francés	Argentina	China	Filipina	Holandés	Alemana	Alemana	Filipina	Filipina	China	
Profesión	Marinero	Viajero	Viajera	Marinero	Marinero	Viajero	Azafata	Viajero	Marinero	Marinero	Marinero	
País	Camerún	Chad	Kenia	Costa Marfil	Costa Marfil	Mozambique	Gambia	Costa Marfil	Camerún	Camerún	Camerún	
Días de internación	13	1	9	21	18	6	10	2	22	22	4	
<i>Signos y síntomas</i>												
Fiebre °C	39	39	39	40.5	40	39	38.7	39	42	39.8	39.8	
Días de fiebre	11	7	4	8	29	8	3	5	6	2	3	
Cefalea	no	no	sí	no	sí	sí	sí	no	sí	sí	sí	
Ictericia	sí	no	sí	sí	sí	sí	sí	no	sí	sí	no	
Coluria	sí	no	sí	no	sí	sí	sí	no	sí	sí	no	
Náuseas	no	sí	no	sí	sí	no	sí	no	no	no	sí	
Vómitos	no	sí	no	sí	sí	no	no	no	no	no	no	
Epigastalgia	no	sí	no	sí	no	sí	no	no	sí	sí	no	
Hepatomegalia	sí	no	no	sí	sí	sí	no	no	no	no	no	
Esplenomegalia	sí	no	sí	no	no	sí	no	no	no	no	no	
Diarrea	sí	no	no	sí	sí	no	no	no	no	sí	no	
Astenia	sí	no	no	no	sí	no	sí	no	sí	sí	no	
<i>Complicaciones</i>												
Encefalitis	no	no	sí	no	sí	no	no	no	no	no	no	
Insuf. renal aguda	sí	no	sí	no	no	no	no	no	no	no	no	
Edema pulmonar	no	no	sí	no	no	no	no	no	no	no	no	
Hepatitis	sí	no	no	sí	no	no	no	no	no	no	no	
Pleuresia	no	no	sí	sí	no	no	n	no	no	no	no	
Epistaxis	no	no	no	no	no	no	no	no	sí	no	no	
Plaquetopenia	no	no	no	no	no	no	no	no	sí	sí	no	
Profilaxis	no	Proguanil	Cloroquina	no	no	Proguanil	no	Atovaquone	no	no	no	
Tratamiento	Meflo- quina Quinidina Clindamicina	Meflo- quina Quinidina Clindamicina	Meflo- quina Quinidina Clindamicina	Meflo- quina Quinidina	Meflo- quina Quinidina	Meflo- quina Clindamicina	Quini- dina Clindamicina	Meflo- quina Clindamicina	Meflo- quina Clindamicina	Meflo- quina Clindamicina	Meflo- quina Clindamicina	Cloro- quina Cotri- moxazol

un rango entre 21 y 48 años. Todos fueron HIV negativos, ninguno tenía tratamiento o condición de inmunosupresión o diabetes. De acuerdo al origen de la infección según el país, cuatro procedían de Camerún, tres de Costa de Marfil, uno de Kenia, uno de Chad, uno de Gambia y uno de Mozambique. En seis casos habían estado en África como marineros de barcos mercantes y en los otros cinco como viajeros.

El promedio de internación fue de 11 días, con un rango entre uno y 22 días.

Seis pacientes tuvieron paludismo grave y cinco no grave. Tres pacientes requirieron internación en la unidad de terapia intensiva, con un promedio de días de internación en el área cerrada de 5.6 días. La parasitemia, presente en todos los casos, fue entre <5 y 15%. La fiebre en 11/11, hasta 41 °C, duró en promedio cinco días, con un rango de dos a ocho días. La hiperpirexia, definida como fiebre mayor a 39.5°C axilar o mayor a 40 °C rectal, estuvo presente en cinco pacientes. Las manifestaciones clínicas fueron: cefalea 7/11 (63.6%), ictericia 8/11 (72.2%), coluria 7/11 (63.6%), astenia 5/11 (45%), náuseas 5/11 (45%), vómitos 3/11 (27.2%), diarrea 4/11 (36.3%), hepatomegalia 4/11 (36.3%), esplenomegalia 3/11 (27.2%). Requirieron transfusiones 4/11 (36%).

Ninguno de los enfermos tuvo anemia indicadora de gravedad ni convulsiones. Todos sobrevivieron. Hicieron quimioprofilaxis 4/5 viajeros y ninguno de los seis marineros. En la Tabla 1 se presenta información sobre antecedentes de quimioprofilaxis realizada y sobre las drogas usadas en el tratamiento de cada caso.

En esta casuística podemos advertir que quienes habían cumplido con una profilaxis útil fueron los casos menos complicados, con los tiempos de internación más cortos (Casos 2, 6 y 8).

Discusión

El paludismo por *Plasmodium falciparum*, en no-inmunes, tiene complicaciones graves, el diagnóstico requiere alto nivel de sospecha, ya que los signos y síntomas gastrointestinales, comunes a otras enfermedades frecuentes en viajeros, pueden actuar como factor de confusión. En un estudio reciente, en Suiza, los viajeros que volvieron del Africa presentaron principalmente malaria (OR: 2.9 IC 95% 1.2-7.3) y hepatitis viral (OR: 3.1, IC 95% 1.1-9) seguidas de fiebre tifoidea y tuberculosis, cuando se los comparó con viajeros de otras regiones⁴. La malaria ha sido una de las 3 enfermedades más frecuentes en viajeros llegados a EE.UU. provenientes de cualquier región del mundo. En otro estudio reciente, en viajeros provenientes de África, 622 por mil casos con síndrome febril fueron debidos a malaria⁵.

La sospecha de padecer paludismo en un paciente sintomático surge con el interrogatorio dirigido a las zo-

nas que visitó y la época del año en que lo hizo, considerando si las condiciones estaban dadas para que se cumpla el principio de exposición.

Bruneel y col. han comunicado que en Francia la mortalidad del paludismo africano sobre 93 pacientes internados en terapia intensiva con malaria grave fue del 11%⁶.

El método establecido para el diagnóstico es la microscopía óptica convencional con la observación cuidadosa del preparado de gota gruesa y extendido hemático obtenido por punción digital y coloreado con Giemsa. La muestra equivale a 0.25 µl de sangre. El límite de detección en el ojo de un experto es aproximadamente 10 a 20 parásitos por µl de sangre y corresponde aproximadamente a 0.004% de parasitemia. En condiciones normales de trabajo es de aproximadamente 100 parásitos por µl de sangre³. La observación directa permitió información en cuanto a especie, estadio circulante y densidad.

Las manifestaciones clínicas del paludismo son muy variadas y pueden modificarse por inmunidad parcial adquirida por infección previa o por un tratamiento subcurativo con antimaláricos. Desde el momento de la picadura del mosquito hasta una semana o más, el paciente permanece asintomático. La duración del período de incubación depende de la especie del parásito, el grado de inmunidad adquirida y la cantidad de esporozoítos inoculados. Las manifestaciones en el paludismo por *P. falciparum* aparecen a los 8-10 días post-infección y son precedidas por síntomas inespecíficos: dolores generalizados, cefalea, anorexia, náuseas y otros. El ataque está caracterizado por fiebre, cefalea intensa, náuseas, vómitos y ocasionalmente dolor epigástrico. Se agregan signos clásicos como hepato-esplenomegalia e ictericia. La fiebre es el signo más significativo y es más alta cuando ocurre la ezquizogonia del parásito eritrocítico asexual. En el caso del *P. falciparum* se presenta cada 48 horas y el paroxismo febril ocurre al tercer día (fiebre terciana), y tienen la misma secuencia: frío o chuco, calor o fiebre y sudoración. Es rápido y luego el paciente queda exhausto, afebril y adormecido. Estos paroxismos febriles, si bien son característicos y contribuyen a la sospecha diagnóstica, no son patognomónicos. Si bien la ezquizogonia eritrocítica es de 48 horas, con frecuencia se dan dos o tres camadas cuya segmentación no está sincronizada, de modo que la periodicidad de síntomas en los pacientes tiende a ser irregular. *P. falciparum* invade los glóbulos rojos en cualquier etapa de maduración y la proporción de células infectadas puede exceder el 50%; se estima que cada ooquiste de *P. falciparum* puede producir y liberar alrededor de 1000 esporozoítos. La ezquizogonia ocurre principalmente en el bazo, hígado y médula, más que en sangre periférica. La obstrucción capilar y la isquemia de los órganos producida por los glóbulos rojos infectados son responsables de la evolución clínica. Las

complicaciones incluyen compromiso cerebral, renal, pulmonar, anemia normocítica aguda, hipoglucemia, choque, acidosis, coagulación intravascular diseminada, ictericia, hemoglobinuria y crisis convulsivas³. La hiperparasitemia se observa en pacientes sin antecedentes de infección previa. Altas parasitemias corresponden al 5% con esquizogonias en sangre periférica y son indicación de internación en salas de cuidados críticos. La exsangüínea transfusión se puede considerar si la parasitemia excede el 10%³.

La profilaxis de la picadura del mosquito se hace con repelentes químicos, uso de ropa adecuada y una red que cubra la cama.

Según la OMS, países como Francia, Gran Bretaña y Alemania reciben más de 800 pacientes por año con malaria importada. El Instituto Robert Koch de Alemania es el centro de referencia de los casos de paludismo; así, entre 1993 y 2004 recibió 6964 casos de paludismo por *P. falciparum*, 2371 casos de otras especies y 521 casos de especies no identificadas. Entre ellos 3935 (57%) pacientes no tenían inmunidad por infección previa, el 42% (1581) habían recibido quimioprofilaxis. Ciento dieciséis (3%) pacientes murieron. Un estudio multivariado mostró en los datos ajustados por edad que los pacientes que habían recibido quimioprofilaxis tenían menos chances de morir que los que no la habían recibido⁷ (*Odds ratio*= 0.63; IC 95% 0.40-0.98). Este hallazgo está coincide con la idea que la gravedad de la enfermedad está relacionada con la parasitemia alta. Significa que la quimioprofilaxis no siempre puede evitar la enfermedad pero sí disminuir la gravedad⁷. Este resultado contribuye a entender los beneficios de la quimioprofilaxis en los viajeros. Se consideró con profilaxis adecuada a aquellos que recibieron atovaquone, paludrine® y cloroquina más proguanil, para zonas con moderado nivel de resistencia del plasmodio a la cloroquina. Uno de los viajeros (caso 3) se automedicó con cloroquina para la profilaxis en una región donde el *Plasmodium* es resistente. Otro caso que no recibió profilaxis fue el de una mujer blanca de 30 años, azafata de profesión, que se conocía intolerante a la mefloquina (Caso 7). En alguna ocasión previa le había provocado muchos de los efectos neuropsiquiátricos adversos descriptos⁸. La guía de la OMS incluye a los profesionales de la aviación entre las contraindicaciones para la utilización de la mefloquina (caso 7)⁸. Las drogas útiles para la profilaxis de los viajeros son aquellas que tienen acción esquizotónica: quinina y sus derivados, la quinidina y la mefloquina, artesunato y artemisinina⁹. No todas están disponibles en la Argentina y la mefloquina resulta la droga de elección.

Un segundo grupo de drogas con acción inhibitoria en la formación de folatos son pirimetamina más sulfadoxina, tetraciclina, doxiciclina y clindamicina, que si bien han sido utilizadas para el tratamiento de nuestros pacientes, no deben ser utilizadas como monoterapia.

En el caso de la mortalidad para quienes llegan a la Argentina y tienen acceso a la atención médica, las tasas serían homologables a las presentadas en los países desarrollados, comprendiendo la diferencia para aquellos que han recibido quimioprofilaxis. El riesgo de adquirir la infección, la gravedad y la mortalidad, están incrementados en 2, 3 y 5 veces para los infectados con el HIV, según el área de intensidad de transmisión que visitan y el nivel de CD4¹⁰. En un estudio en Francia sobre los factores que determinaron que la enfermedad por *P. falciparum* tuviera una presentación más tardía de los síntomas a partir del probable momento de infección, la inmunidad previa y la profilaxis con mefloquina encabezaban la lista¹. Nuestros hallazgos sugieren que los médicos deben considerar el diagnóstico de paludismo cuando un paciente proveniente de África presente fiebre, más signos y síntomas gastrointestinales.

Bibliografía

1. D'Ortenzio E, Godineau N, Fontanet A, et al. Prolonged *Plasmodium falciparum* infection in immigrants, Paris. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 323-6.
2. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, et al. A large focus of natural acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* 2004; 363: 1017-24.
3. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 1-90.
4. Fenner L, Weber R, Steffen R, Schlagenhauf P. Imported infectious disease and purpose of travel, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 217-22.
5. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006; 354: 119-30.
6. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit. Report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 684-9.
7. Krause G, Schöneberg J, Altmann D, Stark K. Chemoprophylaxis and malaria death rates. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 447-51.
8. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva, World Health Organization, 2006. En: www.who.int/malaria/docs/treatment/guidelines.2006.pdf
9. Gilles HM. Management of severe malaria: a practical handbook, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2000, 69 p.
10. Korenromp EL, Williams BG, de Vlas SJ, et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, Sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1410-9.