

Paludismo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Los síntomas clásicos del paludismo son fiebre alta, escalofríos, espasmos musculares, sudores y cefalea que pueden surgir en paroxismos. Si no se emprende el tratamiento apropiado, la fiebre y los paroxismos pueden surgir en un perfil cíclico. Con base en la especie del plasmodio infectante la fiebre surge cada 48 o 72 horas. Otras manifestaciones incluyen náuseas, vómitos, diarrea, tos, artralgias y dolor abdominal y dorsal. La anemia y la trombocitopenia son frecuentes y a veces hay palidez e ictericia causada por hemólisis. Puede haber hepatosplenomegalia.

La infección por *Plasmodium falciparum* puede ser letal y muy a menudo origina una enfermedad febril, inespecífica, similar a influenza sin signos de localización. Sin embargo, en el caso de enfermedad más grave, la infección por dicho plasmodio puede manifestarse por alguno de los síndromes clínicos que se indican a continuación:

- *Paludismo encefálico* que puede incluir manifestaciones neurológicas variables como convulsiones, hipertensión intracraneal, confusión y evolución al estupor, coma y muerte.
- *Hipoglucemia* que a veces acompaña a la administración de quinina y que obliga a corrección urgente.
- *Edema pulmonar no cardiógeno*, difícil de tratar y que puede ser letal (raro en los niños).
- *Insuficiencia renal* causada por necrosis tubular aguda (rara en niños menores de ocho años).
- *Insuficiencia respiratoria y acidosis metabólica* sin edema pulmonar.
- *Anemia profunda* atribuible a la intensa parasitemia y a la hemólisis que origina.
- *Colapso vascular y choque* que se acompañan de hipotermia e insuficiencia suprarrenal.

Las personas con asplenia que se infectan de plasmodios están expuestas a un gran peligro de muerte.

Los síndromes que surgen predominantemente por la infección con *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* son:

- Anemia atribuible a la parasitemia aguda.
- Hiperesplenismo con peligro de que tardíamente se rompa el bazo.
- Recidiva incluso tres a cinco años después de la infección primaria, atribuible a la permanencia del plasmodio en forma latente en el hígado.

Los síndromes causados por infección por *Plasmodium malariae* incluyen:

- *Parasitemia asintomática crónica* incluso años después de la última exposición.
- *Síndrome nefrótico* por depósito de complejos inmunitarios en el riñón.

Rara vez surge *paludismo congénito* como consecuencia de la transmisión perinatal. Casi todos los casos de tipo congénito han sido provocados por *P. vivax* y *P. falciparum*; *P. malariae* y *P. ovale* originan menos de 20% de los casos mencionados. Las manifestaciones pueden asemejarse a las de sepsis neonatal, que incluyen fiebre y síntomas inespecíficos, como inapetencia, irritabilidad y letargia.

CAUSA: El género *Plasmodium* incluye especies de parásitos intraeritrocíticos que infectan a animales, aves y reptiles de muy diverso tipo. Las cuatro especies que infectan a los seres humanos son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS: El *paludismo o malaria* es endémico en las zonas tropicales de todo el planeta y se adquiere por la picadura de la hembra de la especie de mosquito *Anopheles* que se alimenta durante la noche. La mitad de la población

mundial vive en zonas en que es fácil la transmisión. A nivel mundial se sabe que cada año hay 300 a 500 millones de casos y que mueren 1.5 a 2.7 millones de personas. Gran parte de los pacientes que fallecen son niños de corta edad. La infección palúdica conlleva riesgos sustanciales para las embarazadas y su feto, y puede ocasionar aborto espontáneo y muerte del producto. Quienes corren más peligro de contraer el paludismo son las personas que viajan a países subsaharianos, Papua Nueva Guinea, las islas Salomón y Vanuatu; el riesgo alcanza nivel intermedio en Haití y el subcontinente Indio, y es reducido en gran parte del sureste asiático y América Latina. La transmisión es posible en climas más templados que incluyen zonas de Estados Unidos donde prevalecen especies de *Anopheles*. Los mosquitos en aeroplanos que provienen de países de climas tropicales han sido el punto de partida de casos ocasionales en personas que trabajan o viven cerca de los aeropuertos internacionales. Sin embargo, prácticamente los 1 200 casos anuales notificados en Estados Unidos son consecuencia de infección adquirida en países extranjeros. Otros mecanismos menos frecuentes de transmisión del paludismo son el congénito, por sangre transfundida o por uso de agujas o jeringuillas contaminadas.

Plasmodium vivax y *P. falciparum* son las especies más comunes a nivel mundial. El paludismo por *Plasmodium vivax* prevalece en el subcontinente indio y en América Central. La enfermedad por *P. falciparum* prevalece en África, Haití y Papua Nueva Guinea. El paludismo atribuible al ataque de *P. vivax* y *P. falciparum* es común en el sur y el sureste de Asia, en Oceanía y en América del Sur. *Plasmodium malariae*, si bien mucho menos común, tiene una distribución amplia. El paludismo por *Plasmodium ovale* aparece más a menudo en África Occidental, aunque se le ha señalado en otras áreas.

En el caso del paludismo por *P. vivax* y *P. ovale* puede haber recaídas, por la etapa persistente de infección hepática (hipnozoítos). La infección por *P. falciparum* y *P. malariae* se recrudece cuando una parasitemia persistente (reducido número de parásitos) hace que reaparezcan los síntomas de la enfermedad. En áreas hiperendémicas de África y Asia, la reinfección en personas con inmunidad parcial origina una prevalencia alta de parasitemia asintomática.

La propagación de cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina en todo el mundo ha adquirido importancia cada vez mayor. En la actualidad se advierte resistencia a otros antipalúdicos en muchas zonas en que los fármacos se usan ampliamente. Se han señalado en Indonesia, Papua Nueva Guinea, Islas Salomón, Myanmar, India y Guyana cepas de *P. vivax* resistente a cloroquina.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: El diagnóstico definitivo depende de identificar el parásito en extensiones teñidas de sangre. Hay que analizar las extensiones de gota gruesa y fina. La extensión de gota gruesa permite la concentración de la sangre para detectar los parásitos que pudieran estar en número reducido, en tanto que la gota fina es más útil para la identificación de especie y también para valorar el grado de parasitemia (el porcentaje de eritrocitos que tienen parásitos en su interior). Si los primeros frotis de sangre no señalan la presencia de especies de *Plasmodium*, pero subsiste la posibilidad de paludismo, habrá que repetir el frotis cada 12 a 24 h en un lapso de 72 horas.

En áreas hiperendémicas, detectar paludismo en un frotis de sangre no constituye prueba concluyente de la enfermedad como causa de las manifestaciones clínicas, dado que a veces se sobreañaden otras infecciones a la parasitemia (corto número de parásitos) en niños con inmunidad parcial.

La confirmación y la identificación de la especie de los plasmidios en el frotis de sangre es importante para orientar el tratamiento. Los métodos serológicos por lo

común no son útiles, excepto en encuestas epidemiológicas. Las pruebas diagnósticas nuevas que están en fase de refinamiento, incluidas las de la reacción en cadena de polimerasa, sondas de DNA e identificación del RNA ribosómico del plasmodio, quizá permitan que en lo futuro el diagnóstico sea rápido y preciso.

TRATAMIENTO: La quimioterapia antipalúdica se elige con base en la especie infectante, posible resistencia a fármacos y gravedad de la enfermedad (véase “Fármacos antiparasitarios”, sección 4). El paludismo grave se define como la parasitemia mayor de 5% de parásitos en eritrocitos, signos del sistema nervioso central o ataque de otro órgano terminal, choque, acidosis, hipoglucemia o todas estas manifestaciones juntas. Los niños con paludismo grave necesitan cuidados intensivos y tratamiento parenteral hasta que el número de parásitos disminuye a menos de 1% y el paciente tolera la terapia por vía oral. Puede estar justificada la exsanguinotransfusión si la parasitemia excede de 10% o si hay manifestaciones de complicaciones (ataque cerebral palúdico), con un número menor de parásitos. Están en estudio otras terapias coadyuvantes, como la quelación de hierro, pero no se recomiendan. El caso de sujetos con paludismo por *P. falciparum*, conviene para vigilar el tratamiento y la práctica seriada de frotis de sangre para calcular la parasitemia porcentual. Están en fase de estudio en seres humanos nuevos antipalúdicos para combatir y evitar el paludismo.

AISLAMIENTO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO: Se recomienda seguir las precauciones estándar.

MEDIDAS PREVENTIVAS: Son eficaces medidas como las campañas contra las poblaciones de mosquitos de la especie *Anopheles*, el tratamiento de personas infectadas y la quimioprofilaxia de viajeros que van a zonas endémicas. Son beneficiosas las medidas para evitar el contacto con los mosquitos, en particular del atardecer al amanecer (porque la hembra de *Anopheles* acostumbra alimentarse por la noche con sangre) por medio de mosquiteros impregnados con insecticidas, repelentes que contengan dietiltoluamida (DEET) y ropas protectoras, y es necesario optimizar estas medidas. En Estados Unidos se puede obtener la información actualizada sobre peligros específicos de cada país, resistencia a fármacos y recomendaciones para viajeros, de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) Malaria Hotline (770-488-7788).

Quimioprofilaxia para viajeros que van a áreas endémicas.* El régimen quimioprofiláctico adecuado depende del peligro de que el viajero contraiga paludismo en las zonas que visitará y también el peligro de exposición a especies de *P. falciparum* resistentes a cloroquina. Las indicaciones para la profilaxia en niños son idénticas a las que se aplican a adultos.

La quimioprofilaxia debe comenzar una semana antes de que el viajero llegue a la zona endémica (excepto doxiciclina y atovacuona-proguanil, cuya administración se comenzará uno a dos días antes de la llegada al punto de destino), y así se contará con tiempo para obtener una concentración sanguínea adecuada del fármaco y para valorar cualquier reacción adversa a él.

* Para obtener más datos sobre las formas de evitar el paludismo en los viajeros véase la publicación anual de US Public Health Service, *Health Information for International Travel*, 2001-2002. Atlanta, GA: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases, Division of Quarantine; 2001 o visitar la página Web de CDC (www.cdc.gov/travel/malinfo.htm).

Los viajeros que acuden a zonas en que no se ha notificado la aparición de especies de plasmodio resistentes a cloroquina deben ingerir dicho fármaco una vez a la semana, y comenzarán una semana antes de exponerse, durante todo lo que dure la exposición y en un lapso de cuatro semanas después que hayan salido del área endémica.

Las personas que viajarán a zonas en que existen especies de *P. falciparum* resistentes a cloroquina deben ingerir clorhidrato de mefloquina, doxiciclina y atovacuona-proguanil.

- La mefloquina se ingerirá una vez por semana y se comenzará una semana antes del viaje para continuar con la administración semanal durante el tiempo del mismo y cuatro semanas después que ha concluido el recorrido (véase “Fármacos antiparasitarios”, sección 4). En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado el uso de mefloquina para niños que pesan menos de 5 kg o que tienen menos de seis meses. Sin embargo, recomendaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud y los CDC sugieren que puede considerarse el uso de dicho antipalúdico en los niños, independientemente de las restricciones de peso o edad cuando es imposible evitar los viajes a zonas en que hay *P. falciparum* resistente a la cloroquina. Está contraindicada la administración de mefloquina en personas con hipersensibilidad sabida a dicha sustancia o individuos con depresión o antecedente de psicosis o convulsiones. Las indicaciones del fabricante advierten sobre el empleo concomitante de bloqueadores beta, pero la revisión de datos publicados sugiere que puede utilizarse mefloquina en personas que reciben conjuntamente bloqueadores beta, si no tienen arritmia primaria. No se recomienda el uso de la mefloquina por personas con anormalidades de conducción del corazón. También se tendrá gran cuidado en el caso de viajeros que realizan tareas que exigen coordinación motora fina y discriminación espacial. En caso de ser ineficaz la profilaxia con mefloquina, el niño debe ser vigilado con gran detenimiento en el caso de recibir quinidina o sulfato de quinina porque uno u otro pueden exacerbar los efectos adversos sabidos de la mefloquina.
- La administración diaria de doxiciclina se comienza uno a dos días antes de la exposición, todo el tiempo que ella dure y en un lapso de cuatro semanas después de haber salido del área endémica. Conviene advertir a los viajeros que reciben tal antibiótico de la necesidad de cumplir fielmente con la administración diaria, la conveniencia de ingerir el medicamento después de haber ingerido alimentos y los posibles efectos adversos como diarrea, fotosensibilidad y un mayor peligro de vaginitis monilíásica. Es mejor que las embarazadas y los niños menores de ocho años no consuman la doxiciclina por el peligro de las manchas en los dientes (véase “Antimicrobianos y fármacos similares”, sección 4).
- En Estados Unidos se ha aprobado el uso de atovacuona-proguanil para evitar y tratar el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. El medicamento aprobado se ingiere diariamente y su uso comienza un día antes de la exposición, se continúa durante todo el tiempo que ésta dure y por un lapso de una semana de haber salido del área endémica. En Estados Unidos se cuenta con una presentación para niños pero no se ha aprobado para aquellos que pesen menos de 11 kg. La atovacuona-proguanil está contraindicada en embarazadas.

Los niños que no pueden recibir mefloquina y doxiciclina pueden ser tratados con atovacuona-proguanil. Es mejor que ellos no viajen a zonas en que hay especies de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, salvo que reciban un fármaco muy eficaz como mefloquina, doxiciclina o atovacuona-proguanil.

Profilaxia durante el embarazo. El paludismo que ataque a embarazadas puede ser más grave que el que afecte a mujeres no gestantes. La enfermedad puede agravar el peligro de resultados adversos del embarazo, como premadurez, aborto espontáneo y muerte del feto. Por las razones anteriores y por el hecho de que ningún régimen quimioproláctico es totalmente eficaz, las embarazadas o las mujeres con posibilidades de embarazarse no deben viajar a áreas en que podían contraer el paludismo. Las mujeres que acuden a zonas donde no se han señalado especies de *P. falciparum* resistentes a fármacos pueden recibir profilaxia con cloroquina. No se han demostrado efectos nocivos para el feto si dicho fármaco se administra en las dosis recomendadas para la profilaxia antipalúdica. Por lo tanto, el embarazo no constituye una contraindicación para dicha estrategia preventiva con cloroquina.

Según las instrucciones del fabricante no se recomienda utilizar la mefloquina en embarazadas. Sin embargo, la revisión de datos de estudios clínicos y notificaciones del uso inadvertido del medicamento en embarazadas sugiere que su consumo no ocasiona resultados adversos para el feto o el embarazo, como sería defectos congénitos, muerte del feto y abortos espontáneos, si se ingiere en dosis profilácticas durante toda la gestación. Por tal razón, la mefloquina es el medicamento más indicado para la profilaxia en embarazadas o mujeres que podrán embarazarse, si es inevitable la exposición a especies de *P. falciparum* resistente a cloroquina.

Los viajeros que no puedan recibir mefloquina, doxiciclina o atovacuona-proguanil pueden recibir la combinación de cloroquina y azitromicina dihidratada, que es una mezcla inocua durante el embarazo. Sin embargo, los agentes mencionados son menos eficaces que la farmacoterapia habitual contra el paludismo persistente a cloroquina. Los viajeros deben considerar la posibilidad de portar consigo atovacuona-proguanil o sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar, Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ) para utilizar como supuesto autotratamiento en caso de surgir un cuadro febril mientras reciben quimioprolaxia con disminución sabida de la eficacia. En zonas del Sureste Asiático y la Cuenca Amazónica se ha sabido de casos de resistencia a la sulfadoxina-pirimetamina, por lo que no se les usará para combatir el paludismo adquirido en tales áreas. Los CDC también señalan a varios países del este de África en que hay especies de plasmodios resistentes a la sulfadoxina-pirimetamina (Kenia, Uganda, Malawi, África del Sur, Mozambique y Tanzania) en su página web (www.cdc.gov/travel). Hay que señalar a los viajeros que el autotratamiento no sustituye el auxilio médico inmediato. Es importante no ingerir como medio profiláctico habitual la sulfadoxina-pirimetamina, y no la consumirán los pacientes con intolerancia identificada a uno u otro medicamentos o a otras sulfonamidas, o pequeños menores de dos meses de vida o embarazadas a término, salvo si las circunstancias sugieren que los posibles beneficios rebasan el posible peligro de hiperbilirrubinemia en el lactante.

Se aconsejará a los viajeros que si surge cualquier fiebre o cuadro similar a influenza en término de 90 días de haber salido del área en que es endémico el paludismo, se necesitará valoración inmediata, incluida la práctica de extensiones de sangre, para descartar paludismo.

Prevención de recaídas. Para evitar las recaídas de la infección por *P. vivax* o *P. ovale*, una vez que la persona ha salido de las áreas en que ambas especies son endémicas habrá que pensar en el uso de fosfato de primaquina. El fármaco en cuestión causa hemólisis en personas con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato y por ello habrá que buscar en todos los pacientes dicha deficiencia antes de emprender la administración de primaquina.

Medidas de protección personal. Es importante recomendar a todas las personas que viajan a áreas en que es endémico el paludismo, el uso de medidas de protección personal como las siguientes: 1) durante el sueño utilizar mosquiteros impregnados con insecticidas; 2) permanecer en zonas perfectamente protegidas con malla fina de alambre; 3) usar ropas protectoras, y 4) utilizar repelentes que contengan dietiletiltoluamida (DEET). Para ser eficaces, los repelentes en cuestión necesitan ser aplicados frecuentemente. Ante la posibilidad de reacciones adversas, que incluyen encefalopatía tóxica, convulsiones y erupciones señaladas con el empleo de DEET en grandes concentraciones en niños, dicho repelente debe usarse conforme a las instrucciones del fabricante. Será importante recomendar a los viajeros, y en particular a los niños, que no usen productos con grandes concentraciones de DEET (más de 35%) aplicados directamente a la piel. El peligro de que surjan reacciones adversas graves es muy reducido si el repelente se usa con base en las instrucciones del fabricante, aprobadas por la *Food and Drug Administration*.

Papiloma humano, virus

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Muchas de las infecciones por el virus de papiloma humano (*human papillomavirus*, HPV) no originan lesiones ni se manifiestan por signos clínicos. Sin embargo, los virus en cuestión producen tumores epiteliales (verrugas) de la piel y las mucosas y se acompañan de displasia anogenital y cáncer. Las verrugas cutáneas no congénitas incluyen las comunes en la piel, las que están en la planta del pie, las planas, las filiformes y la epidermodisplasia verruciforme. Las verrugas también aparecen en las mucosas incluidas las zonas anogenital, bucal, nasal y conjuntival, así como las vías respiratorias, en que aparece papilomatosis.

Las **verrugas comunes** en la piel tienen forma redondeada y prolongaciones cónicas que dan a su superficie una imagen “irregular”. Por lo común son asintomáticas y múltiples y aparecen más bien en las manos y alrededor de las uñas o debajo de ellas. Al sufrir trombosis los vasos dérmicos finos aparecen puntos negros en las verrugas. Las verrugas en la planta del pie pueden ser dolorosas y se caracterizan por hiperqueratosis notable, a veces con puntos negros.

Las **verrugas planas o “juveniles”** aparecen a menudo en la cara y las extremidades de niños y adolescentes. Por lo regular son pequeñas, múltiples y planas; rara vez presentan papilomatosis y casi no ocasionan dolor. Las verrugas filiformes aparecen en la cara y el cuello, y las cutáneas son benignas.

Las verrugas anogenitales, llamadas también **condilomas acuminados**, son deformaciones del color de la piel con una superficie similar a la de una coliflor cuyo tamaño varía de milímetros a centímetros. En los varones aparecen a veces en el pene, en el escroto y en las zonas anal y perianal. En las mujeres pueden identificarse en la vulva o áreas perianales y con menor frecuencia en la vagina o en el cuello uterino. Las verrugas anogenitales suelen ser múltiples y atraen la atención por su aspecto. Por lo común no causan dolor, aunque a veces originan prurito, ardor, dolor local o hemorragia.

La infección anogenital por HPV puede acompañarse de lesiones displásicas no manifiestas clínicamente en particular en el aparato genital de la mujer (cuello uterino o vagina). Se les puede resaltar si se aplica ácido acético en 3 a 5% a la superficie mucosa y se le examina por medio de un dispositivo de amplificación. Los tipos de HPV que se vinculan con tales displasias también guardan relación con cánceres en las vías anogenitales. Desde el punto de vista etiológica el virus de papiloma humano participa en 90% de los cánceres cervicouterinos y en una proporción sustancial de los cánceres de vulva, ano y pene.