

# Paludismo. Profilaxis específica

G. Moles Hernández\*

J. C. Castillo García\*\*

L. Robles López de Dicastillo\*\*

## RESUMEN

El paludismo constituye un tema de gran actualidad en nuestro medio, debido al elevado número de casos importados que están apareciendo en los últimos años.

En el presente trabajo se realiza una aproximación a la problemática que plantea a nivel mundial y se prescriben normas de comportamiento en cuanto a la profilaxis del individuo sano en zonas con endemia palúdica.

## SUMMARY

Malaria has become an actuality subject for a high number of imported cases are appearing in recent years.

This work is an approach to the world wide problems giving rules for prophylactic measures of healthy individuals in endemic areas.

## INTRODUCCION

El paludismo constituye actualmente un grave problema a nivel mundial debido a su recrudescencia en aquellos países del trópico donde estaba controlado y a su aparición en otros donde había sido erradicado, así como a la presentación de resistencias a los tratamientos habituales.

En España —país tradicionalmente endémico de paludismo, donde se consideró erradicado en 1964—, el problema se presenta de máxima actualidad, constituyendo una amenaza potencial debido a su situación geográfica, a la persistencia del antiguo vector de la enfermedad y al incremento del turismo y de nuestras relaciones con los países africanos de fuerte endemia palúdica.

Hasta la fecha los casos declarados de la enfermedad son todos importados, si bien se está produciendo un incremento considerable desde el año

1970, último año libre de paludismo. Según datos del «Boletín Epidemiológico Semanal» del Ministerio de Sanidad y Consumo, en 1983 se han declarado 101 casos importados de paludismo, que suponen un incremento del 2,47 por 100 respecto al año anterior, siendo la especie predominante el *Plasmodium falciparum* (47,06 por 100), seguido de *Plasmodium vivax* (38,24 por 100), con un cociente de 1,23/1 (BES 8/1984). Durante el primer semestre de 1984 el número de casos declarados ha sido de 62, lo que supone un incremento del 24 por 100 con respecto al mismo período del año anterior, confirmándose de este modo la tendencia creciente observada en los últimos años con una relación falciparum/vivax similar (BES 32/1984).

Los dos problemas principales con los que se enfrentan las autoridades sanitarias internacionales con respecto al paludismo son el desarrollo de resistencias por parte del mosquito *Anopheles* a los insecticidas y la resistencia del *Plasmodium* a los quimioterápicos usados hasta el momento.

La resistencia del *Anopheles* a los insecticidas organoclorados, aparecida en 1953, truncó el programa de erradicación del paludismo, basado inicialmente en la lucha contra el mosquito a base de insecticidas remanentes (DDT, HCH). La sustitución de estos insecticidas por otros más caros, pero con capacidad de actuación frente al mosquito, así como la prevalencia de la enfermedad en los países más atrasados del mundo, hacen que este tipo de lucha haya disminuido mucho e incluso que se haga imposible en algunas regiones para especies que son resistentes a todo tipo de insecticidas, como es el caso del *Anopheles albimanus* en América Central, responsable de la reanudación epidémica en Nicaragua (1).

Más importante que la resistencia del *Anopheles* a los insecticidas es la resistencia del *Plasmodium* a los quimioterápicos. Desde la aparición de los primeros *Plasmodium falciparum* cloroquinorresistentes en 1960 (1, 2) el problema se ha ido incrementando, aumentándose el número de países con resistencias a la cloroquina, así como

\* Teniente Coronel Médico.

\*\* Capitán Médico.

Instituto de Medicina Preventiva «Capitán Médico Ramón y Cajal». Madrid.

a las demás drogas, incluso a las de nueva síntesis.

En España, el primer caso de paludismo importado resistente a la cloroquina fue el de un misionero procedente de Malawi (Africa), que había realizado profilaxis antipalúdica con cloroquina. Fue ingresado en un centro hospitalario en el mes de abril de 1984, siendo diagnosticado de paludismo a *P. falciparum*, hallándose una resistencia grado II en el Centro Nacional de Majadahonda (BES 25/1984).

Según la recopilación de Peters (3) basada en el grupo científico de la OMS (1967) los tres grados de resistencia se pueden definir:

- RI: «Desaparición de la parasitemia asexual durante los siete primeros días del tratamiento, que irá seguida de recrudescencia».
- RII: «Notable disminución de la parasitemia, pero sin eliminarla».
- RIII: «No hay disminución en la parasitemia».

Actualmente se deben realizar tests *in vitro* para objetivar el grado de sensibilidad del *P. falciparum* a los diversos fármacos esquizotomicidas, habiendo dosificado previamente los niveles de cloroquina en sangre a fin de confirmar el nivel óptimo de la misma. Las alteraciones en la dosificación así como en la absorción de la cloroquina hacen que resistencias *in vivo* no sean confirmadas posteriormente, por estar los niveles séricos más bajos de lo que corresponde (4, 5).

El término de «resistencia» no debe ser interpretado como sinónimo de ineficacia total del producto pues en la RI y RII el riesgo de evolución grave a corto plazo es bajo (6).

## PROFILAXIS ESPECIFICA

La actuación sobre el tercer eslabón de la cadena epidemiológica —los sujetos susceptibles— se dirige a los viajeros ocasionales o residentes no inmu-

nes de zonas endémicas. Se basa en la quimioprofilaxis y tiende principalmente a impedir el desarrollo intra-eritrocitario de los esquizontes en el individuo.

La necesidad de prevenir el paludismo estriba en la existencia para la especie *P. falciparum* de formas graves, casi siempre mortales sin tratamiento específico rápido. El medicamento de elección son las 4-aminoquinoleínas que resulta eficaz para la profilaxis del *P. vivax*, el *P. malariae* y el *P. ovale*, así como contra el *P. falciparum* sensible a la cloroquina.

No se deben desechar todos aquellos métodos que intentan evitar una infección mediante la ausencia de contacto con el mosquito; en caso de zonas con fuertes resistencias a los quimioterápicos este tipo de lucha es primordial. El uso de ropas ligeras con mangas y pantalones largos, mosquiteros en las habitaciones, insecticidas ahuyentadores o repelentes del tipo del M-1960, dimetilfitalato, dietil-m-toluamida (DEET) son algunas de las medidas que se deben adoptar.

Ante la instauración de una profilaxis específica antipalúdica hay que tener presentes las siguientes consideraciones:

1. Estudio previo de las zonas con resistencia comprobada del *P. falciparum* a la cloroquina y riesgo de que la zona que vamos a visitar sea cloroquinorresistente.

2. En el caso de prescribir cloroquina para hacer la profilaxis, no confundir la dosificación de la sal de cloroquina (difosfato de cloroquina) con la del producto base sobre la que se apoyan los libros de texto (7, 8). La presentación en el mercado es en forma de difosfato de cloroquina, 250 mgr., que equivale a 150 mg. de producto base. La confusión en este punto puede acarrear consecuencias desagradables al estar esos individuos mal protegidos o tratados (8).

3. El medicamento debe tomarse con absoluta regularidad, tanto si es en tomas diarias o semanales, haciendo coincidir su toma incluso a la misma hora. Una sola omisión hará disminuir su efecto protector, incluso anularlo.

4. En toda mujer embarazada (9) el tratamiento es necesario, incluso en embarazadas semi-inmunes, debido a que el embarazo interfiere con los mecanismos inmunes contra el paludismo. En el embarazo pueden usarse cloroquina, amodiaquina, proguanil o clorproguanil. En casos de resistencia a la cloroquina hay discusión sobre el uso de las asociaciones pirimetamina y

dapsona, así como pirimetamina y sulfadoxina; la pauta más usada es la asociación de cloroquina con proguanil o clorproguanil.

5. La profilaxis debe instaurarse unos diez días antes de partir hacia el país endémico, con objeto de adaptarse y poder cambiar el medicamento en caso de que surja alguna intolerancia. Después de abandonar la zona palúdica, la quimioprofilaxis debe continuarse durante seis semanas.

6. Ninguno de los medicamentos utilizados en la profilaxis antipalúdica carece de efectos secundarios, lo que lleva a mantener un control sobre cada individuo sujeto a profilaxis.

En la cloroquina a las dosis recomendadas los síntomas que pueden aparecer son raros y leves, del tipo de trastornos gastrointestinales (vómitos), dermatológicos (prurito) o neurológicos (cefaleas). En tratamientos prolongados se debe de realizar un control oftalmológico cada doce meses, ya que pueden producirse opacidades corneales o retinopatías irreversibles, especialmente cuando la dosis total excede de 100 g. La hemólisis, sobre todo cuando hay déficit de G6PD, no es frecuente; si lo es, sin embargo, en el tratamiento con primaquina y con sulfonas, donde se debe de tener en cuenta. Las sulfonas pueden producir agranulocitosis.

En el tratamiento con pirimetamina hay que tener presente la deficiencia de ácido fólico que produce.

La profilaxis específica depende de dos variables, del grado de resistencia del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina y del tiempo de permanencia en el lugar endémico.

— Países sin resistencia a la cloroquina. El medicamento elegido será la cloroquina a dosis de 300 mg. de producto base una vez a la semana, tomándola el mismo día. La pauta francesa (6) aconseja la toma de un comprimido de 100 mg. por día, seis días sobre siete, en un adulto. La amodiaquina constituye una alternativa a la cloroquina, pero se prefiere esta última.

— Países con resistencia a la cloroquina baja o moderada. La profilaxis se realizará con cloroquina a las mismas dosis anteriores, asociándola con proguanil, 200 mg. de producto base, una vez al día o con clorproguanil, 20 mg. de producto base, una vez clorproguanil a la semana. En caso de presentar un acceso febril durante este tiempo y no poder realizarse un examen de laboratorio, usar una dosis terapéu-

tica de pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar)<sup>®</sup>.

— Países con fuerte resistencia a la cloroquina. Seguir la pauta anterior o tomar el Fansidar<sup>®</sup> (pirimetamina, 25 mg + sulfadoxina, 500 mg.) o Malo-prim<sup>®</sup> (pirimetamina, 12,5 mg. + dapsona, 100 mg.), un comprimido una vez a la semana, el mismo día, bien solos o asociados a cloroquina. Si está disponible, usar mefloquina (6) a la dosis de un comprimido de 250 mg. por semana o dos comprimidos cada quince días. Aunque se han detectado resistencias a la mefloquina (10, 11), hoy se considera uno de los mejores fármacos para las zonas de alta resistencia, debido a su larga vida media y el ser muy activo frente a casi todas las cepas de *Plasmodium falciparum*.

En zonas endémicas al *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* se debe de tratar al individuo a la vuelta a su país de origen con fosfato de primaquina, 26,3 mg. (15 mg. de base) al día durante catorce días, estas dos semanas corresponderán con las dos últimas de profilaxis con cloroquina. La razón de esta profilaxis añadida se debe a que los accesos de *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale*, sobrevienen meses o años después del contagio debido a un acantonamiento hístico secundario

(«hipnozoítos»), que sólo es resuelto de forma radical por la primaquina (8-aminoquinoleína).

En los sujetos con largos períodos de permanencia en lugares endémicos se presenta el dilema de si tratar con algún antipalúdico, fundamentalmente cloroquina, o hacer una profilaxis estacional durante el período de principal transmisión de la enfermedad. Esta última alternativa parece buena, debiendo ser acompañada de tratamiento en el caso de que aparezca fiebre durante los meses de baja transmisión.

Las dosis que aquí se exponen son referidas a individuos adultos entre 50 y 70 kg. En niños y en pesos fuera de este margen se deben ajustar las dosis.

### CONCLUSIONES

De lo expuesto anteriormente podemos afirmar que el panorama futuro del paludismo es incierto, ya que no hay esquema del profilaxis ideal, tanto porque ningún medicamento está exento de efectos secundarios como por la gran cantidad de resistencias que están apareciendo a todos ellos. No obstante, el medicamento de elección y base de la profilaxis —bien sola o asociada con algún otro—, sigue siendo la cloroquina, que es activa total o parcialmente en varias regiones del mundo. Asegura protección total en Africa central y del oeste, quizá por poco tiempo, frecuente en Africa del este y América del sur y parcial en países del Extremo Oriente.

Para un próximo futuro las esperanzas están puestas en una vacuna que sustituya a la quimioprofilaxis. La puesta a punto de esta vacuna parece que no será posible a corto plazo; sin embargo, las investigaciones se llevan

a cabo con tres tipos de vacunas (12, 13): frente a formas extraeritrocitarias (antiesporozoito), frente a formas intraeritrocitarias y frente a formas sexuadas (antimicrogametocito).

Parece ser que la vacuna con más posibilidades inmediatas es la vacuna antiesporozoito de Nussenzweig, que es la específica de especie y de estadio y su protección es de corta duración. El segundo tipo de vacunas, empleando merozoítos, tienen el inconveniente de no brindar protección adecuada si no son incorporadas junto a auxiliares y éstos, por el momento, son tóxicos; la vacuna también es específica de especie y de estadio. El tercer tipo, la vacuna antigameto, es, desde un punto de vista técnico, más difícil, pero tendría gran trascendencia epidemiológica al interrumpir el ciclo de transmisión en la comunidad.

Lo ideal sería la mezcla de por lo menos dos de estas vacunas, pero por ahora esto es sólo una esperanza.

Desde un punto de vista práctico, hay que concienciar a los médicos de que el paludismo es una realidad que hay que tener presente, sobre todo cuando se está frente a un sujeto con fiebre que ha realizado viajes a países presuntamente palúdicos en los dos últimos años, de ahí que se deba de incluir en la historia clínica del enfermo, la pregunta de lugares visitados (14, 15).

Para terminar, señalemos que en el año 1971 es incluida como enfermedad bajo vigilancia epidemiológica internacional y que actualmente, y por desgracia, sigue teniendo vigencia el lema del Día Mundial de la Salud de 1960: «La erradicación del paludismo, un reto al mundo», pero cambiando el término erradicación por el más modesto de lucha (OMS, 1968).

### BIBLIOGRAFIA

- Gentilini, M.; Monchet, J., y Druilhe, P.: «Actualité du Paludisme. Pathologie tropicale». *R. P.*, 34, 37, 1957-1970, 1984.
- Corachan, M.: «Paludismo resistente a la cloroquina: un problema para los años 80». *Enf. Infec.*, 1: 98-101, 1983.
- Peters, W.: «Drug resistance in malaria, a perspective». *Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg.*, 63: 25-39, 1969.
- Bergquist, V.; Dameij-Byberg, B., y Hellstroem, L.: «Proceedings Medical Congress of the Swedish Society of Physicians», 238, 1976.
- Faehlmann, M.; Rombo, L., y Hedman, P.: «Serum concentrations of Chloroquine in a patient with a late recrudescence of Kenyan Plasmodium falciparum malaria». *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 75: 362-369, 1981.
- Coulaud, J. P.; Mechali, D.: «Prévention du Paludisme». *Gazete Medicale*, 91: 23, 1984.
- Covachan, M.: «Errores en la profilaxis antipalúdica con cloroquina». *Enf. Infec.*, 2: 58-59, 1984.
- Pérez Trallero, E.; Ortega Vega, J., y Aramburu Soraluze, V.: «Plasmodium falciparum resistente a la cloroquina». *Enf. Infec.*, 1: 280, 1983.
- Zulaica, D.; Iribarren, J. A.; Martín, L.; Artetxe, J. M.; Aramburu, V., y Mendia, J.: «Tratamiento actual del paludismo. Profilaxis». *Jano*, 635: 31-51, 1984.
- Boudreau, E. F.; Kyle, H.; Pavanaud, K., Tsosingha, L.: «Type II mefloquine resistant in Thailand». *Lancet*, 2: 1335, 1982.
- Bygbjerg, I. C.; Schapira, A.; Flachs, M.; Gomme, G., y Jepsen, S.: «Mefloquine resistance of falciparum malaria from Tanzania enhanced by treatment». *Lancet*, 1: 774-775, 1983.
- Bouza Santiago, E.: «Malaria: fin de una quimera». *Med. Clin. (Bac.)*, 82: 314-319, 1984.
- Peters, W.: «Malaria Vaccination: Two steps forward, one backward». *Br. Med. J.*: 287: 1089-1090, 1983.
- MacGraith, B.: «¿Unde venis?». *Lancet*, 1: 401-404, 1963.
- Corachan, M.: «Actitud frente a un síndrome febril de procedencia tropical». *Enf. Infec.*, 1: 44-45, 1983.