



MINISTERIO DE LA GOBERNACION

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SECCION DE PUERICULTURA, MATERNOLOGIA E HIGIENE ESCOLAR

PALUDISMO EN LA INFANCIA

POR EL DOCTOR

JOSE SELF A

SERVICIO PROVINCIAL DE SANIDAD INFANTIL. VALENCIA

PUBLICACIONES "AL SERVICIO DE ESPAÑA Y DEL NIÑO ESPAÑOL"

NÚMERO 72

FEBRERO 1944

PALUDISMO EN LA INFANCIA

POR EL DOCTOR

JOSE SELF A

Servicio Provincial de Sanidad Infantil. Valencia

La gran frecuencia del paludismo en los primeros años de la vida, las particularidades del cuadro clínico y terapéutico, y el gran aumento de la morbi-mortalidad palúdica en las post-guerra, justifican el empeño de ofrecer una exposición de conjunto, a la luz de las nuevas investigaciones parasitológicas.

La morbilidad palúdica en la infancia es considerablemente superior a la del resto de la vida. El máximo de morbilidad se observa entre uno y cinco años, luego sigue el grupo de cinco a diez años, y, finalmente, los menores de un año. Dentro del primer año la morbilidad es progresiva, menos frecuente en el primer trimestre que en el segundo; es en éste menos frecuente que en los dos últimos trimestres.

PALUDISMO CONGÉNITO Y NEONATAL

Se conocen muy pocos casos de paludismo congénito y neonatal. En el primer caso la infección se ha transmitido a través de la placenta alterada, y en el segundo, se ha adquirido debido a lesiones producidas en la placenta en el acto del parto (Monqueberg y Vergara). Los niños que nacen vivos de madres palúdicas, presentan frecuentemente un retraso estatural y ponderal, que se mantiene durante todo el período de la lac-

tancia. Según Martignetti, presentan dentición y funciones estático-dinámicas retrasadas. Los niños que nacen con paludismo congénito acostumbran a presentar accesos desde muy pronto, a las pocas horas del parto, aunque pueden comenzar en los primeros días o semanas.

Conocemos un caso de paludismo neonatal, que relatamos debido a la rareza de su observación. En zona endémica, una mujer palúdica tuvo accesos típicos los días que precedieron y siguieron al parto.

A los ocho días de nacer una niña, la madre observó que algunas veces se ponía muy pálida, con cianosis en labios y manos, sucediéndole un período febril, que alcanzó los 39.5 grados. Estos accesos de palidez y cianosis le duraban una media hora, repitiéndose diariamente. La niña fué tratada con supositorios de quinina, cediendo sus manifestaciones clínicas. Transcurrido año y medio, apareció una recidiva. La madre tuvo otra recidiva a los dos años del parto.

CUADRO CLÍNICO

La forma ordinaria intermitente de la enfermedad que se observa en el adulto y en los niños mayores, es excepcional en la primera y segunda infancia, ya que habitualmente en estas edades evolucionan con un curso atípico. En general, no cabe esperar de los padres una descripción clásica del acceso palúdico, ya que éste suele tener una duración más corta o puede faltar. La división en estadios apenas es posible. El escalofrío suele estar reemplazado por simple frialdad, palidez y cianosis del rostro y extremidades o bostezos y somnolencia. Otras veces comienza por un estado de agitación, temblores, y no raramente convulsiones. El vómito es un síntoma inicial frecuente. En el estadio hipertérmico pueden persistir los vómitos la lengua tiene un aspecto saburral y existe anorexia. Es de observación frecuente en lactantes la presentación de una diarrea que puede ser profusa. La temperatura suele ser más ele-

vada en el niño que en el adulto, tiende a tomar un curso más irregular y adopta, a veces, incluso en la terciana, un tipo remitente continuo, debido, probablemente, a la presencia de varias series del parásito; otras veces en niños muy pequeños falta la fiebre. Los lactantes presentan durante este estadio somnolencia, o bien los síntomas nerviosos son pronunciados. Se observa agitación, temblores, convulsiones, subsaltos tendinosos y no es raro el delirio. Son frecuentes la cefalea y el dolor en el epigastrio, extremidades o regiones esplénica y hepática. La bronquitis es un síntoma habitual y no es excepcional, especialmente en la primera infancia, cierto grado de congestión pulmonar, que induce al diagnóstico de neumonía.

El estadio sudoral falta o es poco marcado en los niños menores de dos años, y en caso de observarse, suele ir acompañado de prostración considerable.

Al cabo de unos cuantos accesos es muy característico en contrar, sobre todo en lactantes, una esplenomegalia, blanda al principio y luego más consistente, casi siempre sensible a la presión. Durante los intervalos de epilepsia de las infecciones recientes, es inconstante el hallazgo de esplenomegalia, ya que acostumbra a regresar después del acceso febril. Cuando persiste la infección, se desarrollan esplenomegalias grandes, persistentes y difíciles de hacer regresar.

Después de algún tiempo, la piel adquiere un tinte grisáceo o amarillento, que en unión de los anteriores síntomas, tiene cierto valor diagnóstico.

Como hemos dicho anteriormente, un signo especial del paludismo en los niños lo constituyen las convulsiones, que se pueden presentar en los dos primeros estadios, incluso pueden sustituir total o parcialmente el estadio del escalofrío. Se presentan con una mayor frecuencia en los niños menores de cinco años y en los predispuestos, neuropáticos, raquíticos, espasmo filicos, etc. Los accesos espasmódicos pueden ser tónicos o clónicos y, por lo general, limitados al territorio del nervio facial y a los músculos flexores del antebrazo, pero algunas veces

son de tipo epileptiforme, con cianosis, palidez facial, salivación e incontinencia de esfínteres y, excepcionalmente, síntomas de irritación meníngea.

En los niños palúdicos se observan a menudo trastornos nutritivos agudos y crónicos, siendo algunos de etiología palúdica pura, y otros de génesis más compleja. Su aparición es favorecida por anomalías constitucionales, higiene alimenticia defectuosa y temperaturas ambientales elevadas.

Los trastornos dispepticos agudos consisten en vómitos, diarrea, sed, anorexia, pérdida de peso, etc., evolucionando en algunos casos a dispepsia intestinal crónica y descomposición.

Existe un cuadro denominado **perniciosa coleriforme**, de observación muy rara y que sólo se presenta en los primeros períodos accesorios y, por lo mismo, casi siempre en verano u otoño. Los síntomas son: vómitos y diarrea profusa, a veces con heces mucosanguinolentas (forma disenteriforme), deshidratación, respiración acidótica, sed intensa, pérdida brusca de peso, oliguria y fiebre elevada. Este cuadro obedece, algunas veces, a la terapéutica específica, pero en otros se desarrolla la caquexia palúdica después de múltiples recidivas. Llegando algunos tras un empeoramiento progresivo a la muerte o colapso o coma. Estos trastornos digestivos se presentan preferentemente en las infecciones por *plasmodium falciparum*.

Si el paludismo adopta un curso muy recidivante, con frecuentes trastornos digestivos, determina una detención del desarrollo estatural y ponderal del niño. En los casos recientes, mediante un tratamiento adecuado, suele conseguirse una recuperación pronta del peso, pero en los casos antiguos, estos estados distróficos se hacen permanentes.

Algunos trastornos que presentan los niños en zona endémica son debidos a un *paludismo latente*, y son difíciles de diagnosticar, porque faltan los síntomas habituales, incluso la fiebre, recordando tan sólo al paludismo su repetición periódica. Por lo común, se trata de neuralgias supraorbitarias, dentales, cardialgia, ataques de ciática, torticollis periódico o

nna tos pertinaz, que sólo cede a la quinina. Algunas veces, alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos, gastralgias y diarrea periódica, son paludismo larvado. La eficacia de un tratamiento por la quinina no tiene valor definitivo, ya que ésta influye favorablemente en muchas neuralgias. El parásito puede permanecer latente durante meses, sufriendo únicamente el paciente accesos recidivantes de vez en cuando, quizá precipitados por una infección intercurrente, enfriamiento, etcétera.

En los pacientes que han sufrido repetidos accesos de malaria se desarrolla la *caquexia palúdica*, caracterizada por esplenomegalia, anemia acentuada y edema de la piel y de las cavidades serosas. La esplenomegalia del paludismo crónico, como otras esplenomegalias crónicas, pueden ir acompañadas en niños y adolescentes, de un retraso del desarrollo corporal, de los órganos genitales y de los caracteres sexuales secundarios. Todos estos trastornos retroceden muy lentamente.

Puede asociarse el paludismo a otras enfermedades infecciosas (tuberculosis, disenteria, kala-azar, etc.), en cuyo caso cada enfermedad puede considerarse como complicación de la otra, influyéndose entre sí desfavorablemente.

La complicación más importante del paludismo es la fiebre biliosa hemoglobinúrica. Se han referido otras, pero su relación con el paludismo es a menudo problemática; así, por ejemplo, epistaxis, urticaria, gangrena, torticollis, neuritis, hemorragia retiniana, nefritis y varios tipos de parálisis.

DIAGNÓSTICO

De lo anteriormente expuesto se deduce la dificultad de diagnosticar clínicamente el paludismo en el niño. El diagnóstico exacto se fundamenta en la busca del hematozoario o del pigmento palúdico y es definitivo, aunque la sintomatología sea inaparente. La única reserva que puede hacerse es que el cuadro clínico puede depender total o parcialmente de otra afección, pero en este caso el enfermo también será palúdico.

Los dos procedimientos que habitualmente se utilizan en la práctica son: el examen de la sangre en gota gruesa y las extensiones corrientes. La gota gruesa tiene la ventaja fundamental de que ofrece una imagen de concentración, es decir, los parásitos son más abundantes por unidad de superficie. Este procedimiento es útil en las primoinfecciones de los niños, ya que por haber escasos parásitos circulantes, exigirían la observación paciente de muchas extensiones. Cuando surjan dificultades para asentar el diagnóstico de especie, se recomienda apelar a las extensiones. Es aconsejable preparar simultáneamente una gota gruesa y un frotis corriente. Cuando ambos métodos resulten negativos y se sospeche la etiología palúdica de un proceso febril, aconsejamos se repitan pacientemente, y en último extremo, apelar a la observación con sangre centrifugada o sedimentada. Este método se fundamenta en la diferencia de peso específico de los hematíes libres y parasitados. Como los hematozoarios aumentan la densidad de los glóbulos rojos —excepto las formas semilunares que actúan en sentido opuesto— basta centrifugar sangre hecha en incoagulable para obtener dos zonas de sedimentación: una profunda, donde se agrupan los hematíes parasitados, y otra superficial, en la que se acantonan preferentemente los hematíes que contienen semilunares.

Si este examen continúa negativo, puede provocarse un aumento de parásitos en la sangre circulante por diferentes medios: inyectando alguna vacuna (antidiférica o antitífica), proteínas, adrenalina, pituitrina, efedrina, ácido nicotínico, o por medios fisioterápicos: baños calientes o fríos, duchas frías sobre el bazo, radiaciones Roentgen o rayos ultravioleta sobre región esplénica. Estos medios provocadores se aplican preferentemente a los palúdicos latentes o crónicos, y si bien pueden hacer circular hematozoarios, determinan a la vez una verdadera reactivación de la enfermedad. Se explica fácilmente esta posibilidad, ya que estos medios provocadores son asimismo capaces de favorecer la eclosión de recidivas.

El examen de la sangre demuestra, además de los parásitos, una anemia, que es ligera e inconstante en la primoinfección, pero que en los casos recidivantes y en el paludismo crónico alcanza grados de mayor intensidad. En estos casos se encuentran en sangre periférica glóbulos rojos nucleados (normoblastos, megaloblastos, microblastos). Muy características del paludismo son las formas eritrocíticas jóvenes policromáticas, y en la malaria crónica, los eritrocitos con punteado basófilo. Cuando no se encuentran parásitos, Negri concede importancia diagnóstica a este punteado.

El comportamiento de los leucocitos es un reflejo muy interesante y útil de la marcha de infección. Momentos antes del ataque palúdico, los neutrófilos descienden muy por debajo de la cifra normal, y luego en el ataque —proceso de división— se produce un aumento pasajero de neutrofilos, con marcado rejuvenecimiento de la forma nuclear, desviación a la izquierda que persiste durante el intervalo. En el acceso, con la destrucción de eritrocitos, se libera pigmento, produciéndose entonces una monocitosis macrofagocitaria muy pronunciada, que puede alcanzar valores elevados (hasta más del 25 por 100), especialmente en los casos recién tratados. Los leucocitos segmentados también fagocitan pigmento y algunas veces parásitos enteros.

Resumiendo: las alteraciones hematológicas más importantes en la investigación microscópica del paludismo son: aumento relativo de los grandes mononucleares, y policromasia y punteado basófilo en los glóbulos rojos. Estas alteraciones pueden faltar durante el acceso, sobre todo cuando se trata de una primoinfección, pero son extraordinariamente útiles en el paludismo que no presenta accesos, en las formas crónicas y en los parasitados sin fiebre, por haberlo engulado con alguna dosis de quinina.

No poseemos todavía una prueba biológica utilizable para el diagnóstico del paludismo. La reacción de Henry (floculación del suero al añadirle melanina) no proporciona mejores

resultados que la investigación de parásitos en gota gruesa. La especificidad y sensibilidad de esta reacción es la siguiente: es siempre negativa en individuos sanos, es generalmente positiva en el intervalo de los ataques del paludismo agudo y en los casos larvados y crónicos, siendo de gran utilidad, por tanto, cuando no aparecen los parásitos en sangre. En estos casos dudosos, dicho resultado ofrece pocas garantías, ya que en sujetos no palúdicos se ha visto positiva en el 5 a 7 por 100 de los casos. Estas positividades aparecen en el kala-azar, ictericias hemolíticas, leucemias, tifus exantemático, septicemias estreptocócicas, sífilis, cirrosis hepáticas. En sujetos parasitados ha sido negativa en un número que no llegó a alcanzar el 1 por 100.

Respecto a alteraciones químicofisiológicas de la sangre, puede observarse un ligero aumento en el contenido de bilirrubina del suero. Durante la primera infancia, en el líquido cefalorraquídeo puede demostrarse en los casos graves la presencia de globulina y linfocitos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando en una zona endémica se presenta un proceso febril en un niño, máxime si va acompañado de esplenomegalia, convulsiones o trastornos digestivos, debe practicarse una gota gruesa para comprobar si existen parásitos del paludismo. En las primoinfecciones de los niños, la demostración de gérmenes se logra a costa de investigaciones sumamente detenidas, y aun en ocasiones es imposible encontrar plasmodios en la sangre. En tales casos no debe demorarse el tratamiento, ya que los medicamentos antipalúdicos administrados en cantidad suficiente y en forma adecuada producen a los tres o cinco días una apirexia completa cuando se trata de un proceso palúdico. Este criterio terapéutico está sujeto a varias objeciones: cabe la coexistencia de una afección que continúe evolucionando —kala-azar, fiebre recurrente española— y quizás los casos excepcionales de resistencia a la quinina. Por el contra-

rio, el éxito del tratamiento no es definitivo porque puede tratarse de una enfermedad que cure espontáneamente o incluso favorecida por la medicación (pielitis, gripe, etcétera).

El paludismo en los niños puede confundirse con todos los procesos febriles que presentan palidez y esplenomegalia. Queremos destacar aquí los casos de kala-azar diagnosticados de paludismo. En los dos procesos hay anemia, mononucleosis y leucopenia. El hallazgo del *Leishmania infantum* por el examen parasitoscopio del jugo tisular obtenido por punción esplénica o external, aclaran el diagnóstico.

El paludismo parvisintomático, con trastornos gastrointestinales tan frecuentes en los niños, puede simular una dispepsia gástrica febril.

La aparición de convulsiones, acompañadas de una ligera rigidez de nuca, conducen a pensar en una meningitis. La confusión aumenta si en el líquido cefalorraquídeo existe linfocitosis y globulinas.

La sensibilidad en hipogastrio derecho, junto con náuseas y vómitos, hacen sospechar a veces la existencia de apendicitis.

En los lactantes palúdicos, ciertas manifestaciones broncopulmonares de carácter leve, llevan a aducir la existencia de una bronquitis o de una bronconeumonía.

Los procesos supurados pueden tener una estrecha semejanza con el paludismo, ya que se acompañan de fiebre intermitente, con escalofríos y sudores. Sin embargo, en tales procesos, la fiebre sólo transitoriamente es interrumpida por la quinina, y suele existir leucocitosis en lugar de leucopenia. Entre los más frecuentes señalamos los focos purulentos de amígdalas y adenoides, cuya existencia pasa a menudo desapercibida. La pielitis precisa para ser diagnosticada practicar un análisis de orina.

En los niños mayores, los granulomas apicales de piezas dentarias sin vitalidad, producen febrículas y neuralgias de los nervios de la cara, que se interpretan algunas veces como la expresión clínica de un paludismo latente.

Simulan también a veces paludismo —máxime si es debido al *plasmodium falciparum*, y en algunas infecciones mixtas— la tuberculosis, tifoidea, brucelosis y la fiebre periódica de la enfermedad Hodkin.

Las dificultades diagnósticas pueden ser muy grandes en los casos de asociación del paludismo con el kala-azar o fiebre recurrente española. Por lo que se refiere a la asociación con infecciones febriles agudas, se admite que ordinariamente no se presentan accesos palúdicos en el curso febril de la enfermedad asociada; en cambio se pueden observar durante la incubación, prodromos o la convalecencia.

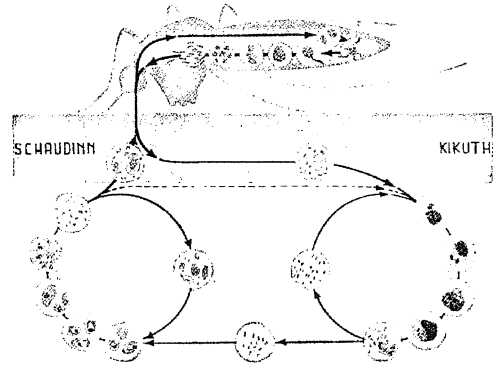
CONCEPCIÓN PATOGENICA

Desde que Schaudinn, en 1902, indicó la transformación inmediata de los esporozoitos en las formas anulares endocititricas, cegó, al parecer, la última laguna que existía todavía en la biología del parásito palúdico.

El desarrollo de dicho parásito, según el concepto mantenido hasta ahora, se realizaba del siguiente modo: por la picadura de un mosquito infeccioso, los parásitos palúdicos son introducidos en el organismo de los vertebrados en forma de esporozoitos, penetrando inmediatamente en los eritrocitos, transformándose en formas anulares. En dichos glóbulos se desarrollan, según ciclos asexuados que varían según la especie del *plasmodium*. Después de una múltiple cariocinesis, al alcanzar un tamaño determinado se produce una desmembración en nuevos parásitos jóvenes, que al alcanzar en la sangre un número suficiente, provocan el cuadro clínico de la infección palúdica, terminando el período incubatorio. Los nuevos gérmenes liberados penetran a continuación en nuevos glóbulos rojos, repitiéndose el ciclo.

Aparte de esta modalidad de multiplicación asexual, aparecen igualmente en los glóbulos rojos, después de transcurrido un cierto tiempo, parásitos maláricos sexualmente diferencia-

dos, los gametocitos masculinos y femeninos, en sí estériles para el organismo humano, pero que están destinados a la reproducción anfigónica en el mosquito transmisor. Después de la absorción de la sangre, se verifica en el estómago del mosquito la fecundación de los gametos femeninos por los masculinos, dando origen al quiste anfíntico u ovociste, que, tras su madurez, se rompe, liberando las formas finales infecciosas,



los llamados esporozoitos, que penetran nuevamente en el organismo superior mediante el acto de la succión, propagando de este modo la enfermedad.

Con estos conocimientos parasitoeconómicos parecían alcanzadas las condiciones para disponer la lucha contra los agentes patógenos del paludismo y contra el mosquito transmisor de la enfermedad.

Bien pronto la realidad de la práctica se encargó de demostrar que el fin no había sido alcanzado. Para la lucha contra los parásitos palúdicos en el organismo humano disponíase de

medicamentos (quinina, atobrina, plasmoquina) que, si bien conseguían eliminar toda la fenomenología aguda de la enfermedad, se mostraban incapaces de obrar en el sentido de un agente profiláctico causal, es decir, de proteger al hombre de la infección. Por otra parte, tampoco mediante una cura antipalúdica óptima se lograban evitar con seguridad las recidivas. Quedaban, pues, sin resolver estos importantes problemas.

Fué James el primero en sospechar que el fracaso de la profilaxis medicamentosa causal y la imposibilidad de evitar las recidivas tendrían un mismo origen, esto es, en la especial evolución de los esporozoitos. Teoría basada en sus propias observaciones y en las realizadas por Yorkes, quien comprobó que en el paludismo experimental producido por esporozoitos la quinina resulta ineficaz al ser administrada durante el período de incubación, mientras que en la enfermedad provocada por transmisión de sangre parasitada se consigue con absoluta seguridad evitarlo. James supuso que esta ineficacia de la quinina frente al paludismo experimental provocado por esporozoitos inoculados era debido a que parte de éstos, inyectados por el mosquito, penetran antes en las células del tejido conjuntivo o del endotelio que en los eritrocitos. En estas células endoteliales permanecerían preservados de la acción del medicamento hasta que al perecer su célula huésped se liberarían, pudiendo así originar las recidivas tardías. Esta hipótesis recogía la vieja concepción Golgi, que supuso basados en sus estudios sobre la fiebre estivo-otoñal romana, que los parásitos palúdicos no solamente sobrevivían en los fagocitos que los habían englobado, sino que incluso podían continuar desarrollándose, encontrándose sus células huésped sustraídas a la acción de la quinina, y que más tarde podrían constituir una causa desencadenante de las recidivas.

En el cuadro clínico del paludismo hay una serie de hechos que difícilmente pueden ser compatibles con la teoría de un tránsito inmediato de los esporozoitos a los eritrocitos.

Los casos de paludismo aparecidos durante nuestra guerra,

con manifestaciones clínicas primeras después de varios meses de residencia en lugares sin anofelismo son de difícil explicación si no las aceptamos como primeras infecciones de prolongada latencia. Este fenómeno es análogo al llamado "paludismo primavera", que se observa en Holanda, Macedonia, Rusia y otros países, que se presentan en una época anterior a que hagan su aparición los anofeles transmisores, por lo que mientras no se trate de recidivas, ha de ser achacado forzosa-mente a las picaduras del mosquito infectante durante el verano u otoño del año anterior.

El distinto comportamiento del paludismo, inducido según sea provocado por inoculación de esporozoitos o por medio de sangre infectada, está asimismo en contra de una penetración inmediata de los esporozoitos en los glóbulos rojos. El curso clínico del paludismo producido por sangre infectada, es muy severo. Los accesos se suceden con intensidad, pero ceden fácilmente al tratamiento quinínico, y raramente hay recidiva. En contraposición a esto, ocurre precisamente todo lo contrario en la infección provocada por esporozoitos. En la terciana natural el curso clínico es más benigno y cura aun sin tratamiento después de unos cuantos accesos, lo que no quita su propensión a las recidivas, a pesar de haber sido tratada energicamente.

Si la quinina y los antipalúdicos sintéticos tienen un efecto indudable y selectivo sobre los parásitos incursos en los eritrocitos, las recidivas tardías del paludismo natural y la ineficacia de los antipalúdicos administrados durante la incubación son de difícil interpretación, de acuerdo con el concepto de la existencia exclusiva del parásito palúdico en los glóbulos rojos.

A estos hechos de la clínica y de la terapéutica se agregan diversos hallazgos experimentales, realizados tanto en el paludismo humano como en el aviar, que hablan en favor de una evolución exocitotrica de los esporozoitos.

Se ha demostrado que en una infección palúdica producida

por esporozoitos su periodo de incubación no puede ser reducido a menos de cierta duración, aunque se utilicen para la infección una cantidad extraordinariamente elevada de esporozoitos. Por el contrario, en los casos de paludismo producido por formas sanguíneas, no se puede hablar de un periodo de incubación como tal, ya que el periodo de latencia que transcurre hasta la demostración microscópica del parásito sanguíneo está condicionado meramente por la proporción entre la cantidad de parásitos inoculados y las dimensiones corporales del organismo operador. Puede ser abreviado en circunstancias experimentales apropiadas de tal forma que la infección en el organismo inoculado evolucione sin interrupción. Esto se expresa también en el hecho de que la sangre de un organismo inoculado con parásitos eritrocíticos vuelve a ser infecciosa inmediatamente para receptores sanos ya después de la inyección. Por el contrario, la sangre de individuos infectados con esporozoitos posee durante la incubación la llamada *fase negativa*, es decir, un periodo durante el cual no se consigue producir una infección palúdica con una sangre de esta naturaleza.

De esta forma quedaba firmemente sentado que el desarrollo inicial de los esporozoitos no podía tener lugar en los eritrocitos, ya que de otra forma sería inexplicable la no infecciosidad de la sangre.

Otros experimentos realizados en el paludismo aviar demostraron que durante la fase negativa de la sangre obtienen éxito las inoculaciones de los órganos más diversos (cerebro, pulmón, hígado, etc., así como la zona de inoculación muscular de los esporozoitos), lo que demuestra que tienen que albergar los esporozoitos o sus estadios evolutivos.

Las primeras pruebas de un desarrollo exoeritrocitario de los plasmodios fueron dadas por los americanos Huff y Bloom en 1934, que demostraron en una forma de paludismo aviar el *Plasmodium elongatum* estadios de reproducción asexual en toda clase de células del sistema hematopoyético con inclusión

de los granulocitos y plasmacellen, aun cuando la mayoría se presente en la serie roja. Raffaele, simultáneamente, observó en una raza italiana de la misma especie que las células huésped de las formas esquizogónicas de este plasmodium, se trata no sólo de grados previos de los eritrocitos, sino principalmente de células del reticuloendotelio. Encontró las formas de partición en mayor número de estas células reticuloendoteliales de los órganos internos que en los eritrocitos de la sangre periférica.

Como caracteres fundamentales y comunes de estos estadios no eritrocíticos se han puntualizado los siguientes: ser apigmentados, es decir, desprovistos de pigmento palúdico, motivado por la falta de hemoglobina en sus células huésped, tendencia a la forma redondeada, aunque en determinadas circunstancias pueden amoldarse a la forma de la célula hospedadora.

Estos estadios pueden desarrollarse en células del sistema reticuloendotelial, en elementos inmaduros de la serie roja —que por su escaso contenido hemoglobínico impide la elaboración de hemozoina— y más raramente en elementos de la serie blanca de la sangre circulante.

Estas formas se conocen con distintas denominaciones: estadios E de Kikuth, ciclo monogónico primario de Raffaele, fase tisular de Vich y Rey, y estadios endoteliales (E. E.) de Schulemann.

Estas investigaciones y la objetivación por Raffaele y otros autores de formas parasitarias apigmentadas en el hombre, han conducido a admitir un tercer ciclo humano. El concepto actual del ciclo evolutivo de los plasmodios, es el siguiente: Por la picadura del mosquito infeccioso, los parásitos que se encuentran en el líquido salival penetran en el organismo humano. Una parte de los esporozoitos efectúa su desarrollo en el punto de la inoculación y otra es arrastrada por el torrente sanguíneo y las vías linfáticas a los órganos internos, en donde efectúan su transformación dentro de las células reticuloendo-

teliales. Los parásitos podrían penetrar en estas células o bien con su propio impulso o porque fuesen englobados por un fenómeno de fagocitosis. Después de un periodo de latencia de varias horas se produce por mitosis una multiplicación de los plasmodios que al cabo de unas treinta y cinco a cuarenta horas conducen a la producción de los primeros merozoitos. Estos nuevos parásitos infectan parcialmente las células endoteliales y parcialmente penetran también en los eritrocitos, por cuyo medio se verifica el conocido ciclo de desarrollo en el torrente sanguíneo. Al comenzar el ciclo esquizogónico endoeritrocitario termina la fase negativa del periodo incubatorio.

El fracaso de conseguir una profilaxis causal por medios quimioterápicos, y el mecanismo de la producción de las recidivas, tienen su aplicación, si sabemos que las formas apigmentadas incluidas en el sistema reticuloendotelial resisten todos los mecanismos defensivos —humorales y celulares— y resisten también la acción no sólo de los antipalúdicos —Quinina, Mebrina, etc.— sino también a las modernas sulfamidas. Por modernos estudios quimioterápicos se supone que la resistencia de la fase tisular es debida a que el parasitismo en el sistema reticuloendotelial no sólo permite el desarrollo del parásito, sino que además lo protege por medio de "interferencias" contra las acciones nocivas de la quimioterapia. Sólo así concebimos la diferencia de acción de los medicamentos sobre formas parasitarias de un mismo ciclo asexual, diferencia que dependerá del tipo de célula —reticuloendotelial o eritrocito— en que se hallen alojados. Únicamente la Plasmoquina posee una cierta acción sobre dichos estadios, por lo que Russel en el paludismo aviar y James Nico, en el humano, han realizado experiencias de profilaxis causal con este medicamento, dando resultados positivos. La dosis alta necesaria para surtir efectos acusados impidió la realización práctica e inofensiva de tal profilaxis.

TRATAMIENTO

En la actualidad, la terapéutica sobre el ciclo eritrocítico y sus formas de resistencia y propagación, los gametocitos, está plenamente conseguida con la asociación quinina o Atebrina con Plasmoquina, mientras que sobre las otras formas apigmentadas o tisulares, capaces de transformarse en merozoitos intraglobulares, no podemos actuar.

La terapéutica moderna del paludismo trata de luchar contra estas formas tisulares, venciendo enormes dificultades, por estar animadas principalmente en las células del sistema reticuloendotelial. El hallazgo de una sustancia capaz de atacar al parásito en esta forma tisular originaría el que pudiera hacerse un tratamiento verdaderamente profiláctico del paludismo.

Los tratamientos antipalúdicos empleados en la infancia son los mismos que en adultos, pero con particularidades que merecen destacarse.

QUININA. Las sales de quinina que tienen interés práctico en Pediatría, son las básicas, insolubles o muy poco solubles, ya que éstas apenas tienen mal sabor.

Las más empleadas son: la equinina (etilcarbonato de quinina), que contiene de 50 a 85 por 100 de alcaloide; la avistoquina o carbonato neutro de quinina, que tiene el 96 por 100; el tanato, que contiene solamente un 30 por 100, es muy adecuado para las curas prolongadas de quinina, y cuando existen trastornos gastrointestinales, tan frecuentes en el niño, mientras el paludismo adquiere carácter epidémico. El sulfato y clorhidrato también son empleados por su alta concentración de alcaloide (74 y 82 por 100 respectivamente) y facilidad de administración por diferentes vías: bucal, parenteral y rectal. Cuando estas sales amargas se emplean por vía bucal hay que añadir un correctivo que casi siempre actúa como vehículo: zumo de limón o de naranja azucarados, café o té muy endulzados, leche azucarada, diversas mermeladas, etc.

Esquemáticamente, las dosis a injerir diariamente son: para niños menores de un año tantos centigramos como meses tenga, sin rebasar nunca la dosis de diez centigramos, en dos veces. Para los niños mayores de un año se darán tantos de cigramos como años, pero sin rebasar la dosis diaria de un gramo.

Hay que tener en cuenta la riqueza en alcaloides de cada sal para dar proporcionalmente las dosis adecuadas. Por ejemplo, como el tanato de quinina tiene el 30 por 100 de alcaloide se puede dar de esta sal el triple de las cifras anteriores, que son válidas para las sales de máxima jerarquía terapéutica: sulfato, clorhidrato, carbonato neutro, etc.

Aunque teóricamente el método más efectivo sería administrar la dosis diaria de una vez, y de tres a cinco horas antes del momento probable del ascenso febril, habitualmente la dosis diaria de quinina se administra fraccionada en tres, cuatro y hasta cinco tomas, a ser posible en los intervalos del acceso.

Si se quiere aplicar un tratamiento exclusivo con quinina, podemos tomar por norma la cura preconizada por Nocht, que se emplea en el Instituto de Medicina Tropical de Hamburgo. Se administra la dosis apropiada de quinina mientras exista fiebre y durante los cinco días consecutivos a la desaparición de la misma, y después, durante tres semanas, administrar tres días quinina y dejar cuatro de descanso. Esta pauta ha sido sancionada por la práctica como muy útil, pero no quiere decir que haya de tomarse como una regla rígida. Últimamente han estado en boga los tratamientos cortos de cinco a diez días todo lo más. Prácticamente es el único que se emplea, ya que los enfermos o sus padres rehuyen el tratamiento una vez han cesado los accesos febriles.

La Comisión de Paludismo de la Sociedad de Naciones, en 1933, se inclinó hacia este último método y recomendó (exceptuando la forma trópica), especialmente para las recidivas de terciana y cuartana, comenzar el tratamiento, siempre que sea

posible, después de varios accesos, dando así tiempo al organismo para que adquiera defensas que colaboren con el tratamiento medicamentoso. Nocht ha hecho notar que una espera de ese tiempo puede conducir a accesos de mayor severidad.

La administración de quinina por vía intramuscular solamente está indicada en casos graves de coma. Las soluciones empleadas por esta vía deben ser muy diluidas y con un p. H. que corresponda sensiblemente al de los tejidos orgánicos.

El biclorhidrato no debe emplearse, a pesar de su gran solubilidad, por tener un índice elevado de acidez (p. H.=3,5), siendo sus inyecciones no solamente dolorosas, sino que a veces producen grandes escaras o erosión locales. Como las sales básicas de quinina no son muy solubles, hay que usar generalmente una solución mediadora, como las de antipirina y uretano.

Las fórmulas aconsejables de soluciones inyectables son las siguientes:

Rp/
Clorhidrato básico de quinina..... 0,25 gramos }
Antipirina..... 0,125 " } p. H. 8,5.
Agua destilada, c. s. para..... 1 " }
Para una ampolla.

Rp/
Clorhidrato básico de quinina..... 0,50 gramos }
Uretano..... 0,25 " } p. H. 6,1.
Agua destilada, c. s. para..... 1,00 " }
Para una ampolla.

El agua destilada puede aumentarse a dos, cinco o mejor 10 c. c. para los adultos.

Para administrar quinina por esta vía puede utilizarse el preparado Solvochin, que es una solución al 25 por 100 de quinina básica y clorhidrato de quinina, en asociación con antipirina. El p. H. de este preparado es de 7,2 a 7,3, que corresponde al p. H. fisiológico. Para dosificarlo téngase en cuenta que 0,1 c. c. corresponde a 0,925 gramos de quinina: durante el primer año se inyectará de 0,1 a 0,2 c. c. dos veces al día du-

rante cuatro días; si fuere necesario, se vuelve a inyectar después de un descanso de cuatro días hasta que desaparezca la fiebre. A los niños mayores se inyectarán de 0,5 a 1 c. c.

La combinación de quinina y calcio ha sido preconizada recientemente para evitar las recidivas. Puede emplearse la siguiente fórmula:

Gluconato de calcio..... 0,5 gramos }
Gluconato de quinina..... 0,3 " } p. H. 6,5.
Agua destilada..... 5 c. c. }

Esta fórmula es muy bien tolerada, porque se atenúan los efectos secundarios de la quinina debido a la acción antialérgica del calcio.

Prevenimos que después de las inyecciones de quinina, y no solo de las aplicadas en la proximidad del cláctico, sino también en el sitio preconizado en el cuadrante superior externo de la región glútea, se han observado parálisis, atrofas y trastornos de la sensibilidad. Después de la administración de la "Solvoquina", Finkelstein ha observado "shock" con colapso, taquicardia, cianosis, taquipnea y urticaria. Beumer vió desarrollarse una extensa gangrena aguda, que interpreta como consecuencia de espasmos vasculares en un sujeto con idiosincrasia.

En los recién nacidos, y en casos de vómitos y coma, puede recurrirse a la vía rectal, ya que después de los recientes estudios de Bergman se sabe que, aparte de la comodidad de administración, la absorción es rápida.

Pueden utilizarse supositorios de sulfato o clorhidrato de quinina a doble dosis que las señaladas para la vía gástrica. En forma de enemas puede emplearse una solución de clorhidrato de quinina al 0,25 por 100, en mucilago de goma arábica y agua.

La acción de la quinina sobre los parásitos de paludismo varía según la especie de "plasmodium" y según el ciclo del parásito.

Los esporozoitos de cualquier especie y los estudios endoteliales son insensibles al uso de la quinina o de sus sales, no existiendo, por este motivo, una profilaxis química causal ni una profilaxis de las recidivas. En términos generales son sensibles a la administración de la quinina las formas esquizogónicas, y en un tono menor, las formas sexuadas de la terciana y cuartana.

Las formas sexuadas de *plasmodium falciparum*, y, sobre todo, los microgametocitos, son muy resistentes al uso de la quinina, no haciéndolas desaparecer los tratamientos químicos corrientes.

El mecanismo de la acción específica y antiparasitaria es mixto y complejo. Yorke y Macfie, basándose en estudios de parálisis inoculados, admiten el siguiente mecanismo: Una pequeña parte de parásitos son destruidos directamente por la quinina, y sus restos, obrando como antígenos, estimularían el sistema de defensas orgánicas (anticuerpos) que destruirían el resto de los homatozoarios.

ATEBRINA.—La tendencia moderna es tratar a los niños palúdicos con la atebрина, ya que actúa con éxito sobre todos los tipos de paludismo. Los niños, incluso los lactantes, la soportan muy bien, pero debido a su sabor amargo, es frecuentemente rechazada o vomitada. El mejor modo de administrarla es con leche azucarada o mezclada con las papillas o mermeladas. Basado en un gran número de tratamientos, se recomendó para niños la siguiente dosis: hasta un año, 0,05 gramos (media tableta); de uno a cuatro años, 0,1 gramos; de cuatro a ocho años, 0,2 gramos, y por encima de ocho años, 0,3 gramos.

Independientemente de la edad, hay que tener en cuenta el peso y el estado general del niño.

Debido a que la atebрина se acumula, el tratamiento sólo puede durar un corto período de tiempo, cuyos límites extremos son cuatro y diez días.

Por lo general, si después de dos días de tratamiento la temperatura no sobrepasa de 37 grados, es suficiente adminis-

durarla durante cinco días consecutivos; en caso contrario, la duración del tratamiento atebírico será de siete días. Después de una semana de descanso, puede repetirse la cura, si el paludismo adopta una forma severa.

Cuando no se tolera el medicamento por vía bucal, puede utilizarse la vía intramuscular, empleándose el biclorhidrato o el musonato de atebina, a las mismas dosis que las recomendadas por ingestión. El tratamiento ha de ser conducido con suma precaución, porque, especialmente en los lactantes y en los niños decaídos, las inyecciones pueden ir seguidas de convulsiones, y en raros casos, de muerte.

En caso de estar indicada la vía intramuscular, será solamente para comenzar el tratamiento, y después de uno a tres días, se continúa con la atebina bucal.

Por vía intramuscular se aplican tres o cuatro inyecciones, en otros tantos días consecutivos.

La atebina es muy activa sobre las formas esquizogónicas endocitocitarias, y suele ser tanto más eficaz cuanto más joven es la forma asexual.

Su poder destructor sobre los gametos es incompleto, pues siendo sensibles los de la terciana y cuartana, los gametos de *plasmodium falciparum* son insensibles, pero pueden desaparecer después de un tratamiento atebírico, ya sea espontáneamente o porque las semilunas o los hematíes que los contengan lleguen a la vejez. No tiene ninguna acción sobre los esporozoitos ni sobre las formas esquizogónicas apigmentadas.

Resumiendo, y en términos generales, la atebina actúa como la quinina, pero limita un conjunto algo más que ésta la aparición de recidivas, según lo reconoció la Comisión de Paludismo de la Sociedad de Naciones, después de estudios comparativos hechos en diversos países.

La acción específica antiparasitaria de la atebina parece realizarse en forma directa, lesionando los parásitos, en tanto que la destrucción definitiva es secundaria y sólo alcanzada gracias a las defensas del huésped.

La manifestación secundaria más importante a que da lugar la administración de este fármaco consistente en una coloración amarillenta, que, más o menos acusada, se observa en la mayoría de los casos, y que suele localizarse preferentemente en la cara. Esta coloración se halla condicionada por un depósito de medicamento en la piel, dolores abdominales y ciertas manifestaciones de excitación mental se observan en algún caso.

PLASMOQUINA.—La importancia de la plasmocina estriba en su acción gametocida sobre todo tipo de formas sexuales, incluso de los procedentes de la malaria trópica. La plasmocina hace desaparecer de la circulación a los gametos en un plazo que varía de dos a diez días. Con la desaparición de los gametos de la sangre, se imposibilita la infección de los mosquitos, evitándose la propagación del mal. Para este fin basta con la administración, como dosis total, de 0,05 a 0,1 gramos del medicamento en dosis refractas diarias de 0,0025 a 0,03 gramos, según edad. Dosis menores del preparado —0,01 a 0,02 administrados en una sola vez— son suficientes para impedir el desarrollo en el mosquito de las formas sexuales de la trópica, que todavía no habían desaparecido de la sangre del enfermo.

La plasmocina posee alguna acción tóxica sobre los estados endoteliales, y admitiendo esta actividad, podría explicarse la acción profiláctica causal obtenida por James, con dosis de plasmocina elevadas y tóxicas, y también la acción obstaculizadora de las recidivas, generalmente reconocidas al medicamento.

La acción sobre esporozoitos es nula, y sobre las formas esquizogónicas no actúa mejor que la quinina y, por lo tanto, no puede sustituir a ésta en el aspecto meramente curativo de desaparición de accesos febriles. Sin embargo, los trastornos de tendencia crónica remiten más acusadamente y con mayor rapidez que con la quinina y la atebina.

De lo expuesto anteriormente, se deduce la conveniencia de

emplear la plasmocina, con tan relevante acción gametocida, en tratamiento combinado con la quinina o la atebina, esencialmente esquizocidas, ya que la acción de ambos medicamentos se complementan.

Desde que en 1926, Mühlens y Schulemann aconsejaron el tratamiento combinado quinina-plasmocina, surgieron nuevos preparados, compuestos del tipo de la "quinoplasmina", que serían suplantados pocos años después al sintetizarse la atebina por el moderno "atepé".

Como la plasmocina se emplea habitualmente asociada a la atebina, vamos a citar la pauta del tratamiento recomendado por Schulemann, ligeramente modificada:

	«ATEBRINA» Tabletas de 0,10 gramos 7 días	«PLASMOQUINA» Tabletas de 0,01 gramos 5 días
0-1 año.....	1/4	1/4 (3 días) de tabletas.
1-2 »	1/2	1/2 » »
2-4 »	1	1 » »
4-8 »	1 1/2	1 1/2 » »
8-10 »	2	2 » »
10 y más años.....	3	3 » »

Los niños toman mejor la plasmocina que la atebina, por ser insípido el preparado.

La administración de dosis terapéuticas altas durante largo tiempo y sin interrupción, provoca la aparición de cianosis en los labios, lengua, paladar y, en ocasiones, en los lóbulos de las orejas, uñas de las manos, etc. Esta cianosis se debe a la formación de metahemoglobina; no produce molestias subjetivas y desaparece al suspender la medicación, sin determinar secuelas nocivas. Para evitar esa acción es preferible hacer un tratamiento discontinuo.

CERTUNA.—En 1938 apareció un nuevo preparado, bajo el nombre de *certuna*, que, lo mismo que la plasmocina, imposi-

bilita el desarrollo de los gametos de trópica en el mosquito. Por el contrario, no ejerce influencia alguna sobre los esquizozotes, no teniendo, por lo tanto, acción curativa sobre el acceso febril agudo. En cambio su administración no parece acompañarse de efectos secundarios.

ANTIPALÚDICOS COMPUESTOS.—Con estos medicamentos se suman las acciones esquizocida de la quinina y atebina con la gametocida y tóxica de los estados endoteliales de la plasmocina. Tienen la ventaja para el práctico de facilitar el tratamiento simultáneo de estos antipalúdicos, pero es aconsejable administrar estos medicamentos por separado, procediendo que, aun siendo más engoroso, tiene la ventaja de prescribir libremente ambos medicamentos en cualquier proporción.

QUINOPLASMINA.—En la Quinoplasmina, el sulfato de quinina y la Plasmocina están en la proporción de 0,3 y 0,01 gramos, respectivamente. También se preparan inyectables de 2 centímetros cúbicos, los cuales contienen 0,6 gramos de clorhidrato de quinina y 0,2 gramos de Plasmocina.

A los niños de uno a cinco años se les administrará de media a una tableta y a los de seis a diez años de una y media a dos tabletas. Cuando se utilice la solución se les inyectará a los niños de uno a cinco años 0,5 c. c., y a los de seis a diez años 1 c. c., una o dos veces al día.

Esta dosis es diaria y se repite durante cinco a siete días, pudiendo continuar en algunos casos el tratamiento durante dos semanas.

ATEPÉ.—Este moderno preparado reúne en una sola fórmula la proporción óptima, en cuanto a eficacia y a tolerancia, de Atebrina y Plasmocina (cada tableta contiene 0,10 gramos de Atebrina y 0,005 gramos de Plasmocina).

La administración deberá hacerse según la pauta de la Atebrina.

Aunque la dosis diaria de Plasmocina es pequeña, suele ser eficaz en cuanto a la prevención de recidivas, en parte por-

que se combina con Atebrina, que hace ya de por sí disminuir la frecuencia de los nuevos periodos febriles.

El Atepé puede ocasionar todas las acciones desfavorables de la Atebrina y de la Plasmoquina.

OTROS MEDICAMENTOS.—La *Sulfanidoterapia* en el paludismo no ha logrado la aceptación que en un principio parecía iba a tomar. Coggeshall, Maier y Best han utilizado la Sulfodiazina en adultos. A la dosis de seis gramos el primer día y cuatro gramos los cinco días siguientes. Saine Mario ha tratado enfermos de terciana benigna con Sulfopiridina, no objetivando después de seis días de tratamiento parásitos en sangre periférica y en bazo. Las sulfonamidas y los metiltiazoles ocasionan una disminución de parásitos pero no desaparecen. A las mismas conclusiones respecto a los tiazoles llega Pakenham-Vals.

Ulrich no ha observado acción alguna con las sulfamidas. Autores como Rogers consideran innecesario estas terapéuticas por ser más caras económicamente, más tóxicas y menos eficaces que la quinina, Atebrina y Plasmoquina.

Las *vitaminas* también han sido estudiadas en relación con el paludismo. Patrono ha señalado a la Atebrina y quinina como productores de hipovitaminosis C, y si a esto añadimos que la anemia malárica se regenera más rápidamente con vitamina C, resulta la necesidad de administrar esta vitamina en todo niño palúdico.

Lotze ha señalado recientemente que en adultos una inyección diaria de ácido ascórbico suprime los escalofríos y la sensación de malestar que acompaña a los accesos febriles palúdicos.

Este tratamiento sintomático del paludismo puede conseguirse con el tio-bismol (Thio-bismol), compuesto que químicamente corresponde a un tioglicolato de bismuto y sodio. Con este preparado inyectado una sola vez antes del escalofrío, han logrado H. M. Cole y Sulzberger y Cope que no se desencadena el acceso, aunque el ciclo del parásito sigue verifican-

do inalterablemente. Este proceder tiene aplicación para suspender los accesos febriles sin despaludizar, en los enfermos que siguen esta terapéutica o en los palúdicos graves cuando está indicado el cese rápido de la fiebre.

TRATAMIENTO NO ESPECÍFICO.—En la infancia, el tratamiento no específico ha de estar principalmente dirigido a combatir los trastornos nutritivos y las infecciones asociadas. Cuando la recuperación del último periodo febril es deficitaria y el estado general del niño es malo, es recomendable un tratamiento no específico con hierro, arsénico, fósforo, vitaminas, etcétera, y aun el traslado del enfermito a una altura media, con lo cual también se evitan las sobreinfecciones.

No se puede negar eficacia antipalúdica a cada uno de los medicamentos enumerados anteriormente. Pero en el orden sanitario el valor terapéutico de los medicamentos antiinfecciosos y antiparasitarios se mide por su acción *plenamente esterilizante*, ya que si la curación clínica de los enfermos es siempre bien estimable, en el orden social pasa a un lugar muy secundario. Con el descubrimiento del ciclo endotelial de los parásitos palúdicos se abre un nuevo motivo de investigación, ya que el encontrar un medicamento antimalárico de acción causal y que al mismo tiempo fuere capaz de evitar las recidivas, sería fundamental en el orden epidemiológico y social.