

## Reseñas distinguidas

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Reseñas distinguidas tienen una extensión promedio de dos páginas.

### 4 - Diarrea en los Ancianos: Etiología y Características Clínicas

Faruque AS, Malek MA, Khan AI y colaboradores

Clinical Sciences Division, ICDDR,B: Centre for Health and Population Research, Dhaka, Bangladesh

[Diarrhoea in Elderly People: Aetiology, and Clinical Characteristics]

Scandinavian Journal of Infectious Diseases 36:204-208, 2004

---

*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* enterotoxigénica y *Shigella* fueron los patógenos más importantes como causa de enfermedad diarreica entre los pacientes ancianos residentes en Bangladesh.

---

#### Introducción

La diarrea continúa siendo un importante problema de salud pública, especialmente en países de Asia, África y Latinoamérica. En las naciones en desarrollo la mayoría de los episodios de diarrea se deben a diversos agentes infecciosos como bacterias, virus y parásitos como *Vibrio cholerae* O1, *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), *Shigella*, *Campylobacter*, rotavirus, especies de *Cryptosporidium* y *Giardia lamblia*. Los lactantes, los niños en edad preescolar, los ancianos, los sujetos desnutridos o inmunocomprometidos presentan riesgo mayor de infecciones intestinales. En la población anciana de los EE.UU., el infarto y la insuficiencia orgánica constituyen complicaciones comunes de la deshidratación secundaria a diarrea y el 85% de las muertes totales por esta causa se producen en este grupo etario. Desde el punto de vista de la salud pública, la gastroenteritis es un problema principal y potencialmente mortal, no bien reconocido, entre las personas mayores del mundo desarrollado.

Por otro lado, si bien en los países en vías de desarrollo la morbimortalidad de la diarrea está bien establecida en los niños, se desconoce la carga por esta enfermedad, así como la epidemiología y la distribución de los patógenos entéricos en los ancianos. Los autores diseñaron este estudio para definir la etiología y características clínicas de la diarrea entre personas mayores (60 años o más) atendidas en un centro para el tratamiento de enfermedades diarreicas en Dhaka, capital de Bangladesh.

#### Material y métodos

El estudio se realizó en el hospital de ICDDR,B de Dhaka, que cuenta con un sistema de vigilancia de la enfermedad diarreica que recoge información sobre las características clínicas, epidemiológicas y demográficas de un 2% de la muestra sistemática de todos los pacientes atendidos en ese centro. El sistema permite el monitoreo de la aparición de nuevos patógenos entéricos o de la reemergencia de los patógenos convencionales, el análisis de la sensibilidad antimicrobiana de las bacterias entéricas comunes, el mantenimiento de una base de datos para la realización de ensayos epidemiológicos, la validación de los resultados de los estudios clínicos efectuados en el hospital y la asistencia en la identificación y desarrollo de nuevas áreas de investigación.

El personal de salud entrevistó a los pacientes o a sus acompañantes y recolectó la información referente al estado socioeconómico y las características demográficas de los individuos, las condiciones ambientales y del hogar, las prácticas alimentarias (especialmente en lactantes y niños pequeños), características de la enfermedad actual y el uso de drogas o hidratación antes del ingreso al hospital. Al momento de la admisión, el médico realizó un examen físico que incluyó la valoración del estado de hidratación.

Se efectuaron exámenes microbiológicos de las muestras de materia fecal o de hisopado rectal de los pacientes (microscopia, cultivo y ELISA) a fin de identificar los patógenos principales y la sensibilidad antimicrobiana de las bacterias implicadas. Los especímenes se cultivaron para *V. cholerae*, *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*, se examinaron microscópicamente para *Giardia*, amebas, *Cryptosporidium* y otros parásitos y se analizaron mediante ELISA para la búsqueda de rotavirus; también se efectuaron pruebas para la detección de otros patógenos tales como ETEC, EPEC (*E. coli* enteropatogénica) y EaggEC. Además, se registró la información relativa al diagnóstico, tratamiento y resultados. Los datos se ingresaron en computadoras personales y para el análisis se eligieron aquellos vinculados con la edad, género, agente etiológico de la diarrea, duración de la diarrea, frecuencia de vómitos y diarrea en las últimas 24 horas, antecedentes de ingesta de sales de rehidratación oral (SRO) y uso de drogas antimicrobianas/antidiarreicas antes del ingreso hospitalario, el estado de hidratación, las características de la materia fecal, los requerimientos al ingreso, la duración de la hospitalización, la naturaleza y tipo de tratamiento y la derivación a otros centros de atención.

En cuanto a la metodología estadística, luego de la creación de tablas de distribución se generaron tablas

cruzadas y los datos se resumieron para las comparaciones de grupo. El significado de las diferencias en las proporciones se evaluó mediante la prueba de la chi cuadrado y se aplicó la prueba exacta de Fisher cuando fue apropiado. Se consideró estadísticamente significativa una probabilidad  $< 0.05$ .

### Resultados

Se analizaron los datos de todos los pacientes enrolados (niños menores de 5 años, sujetos entre 15 y 59 años y mayores de 60 años) en el sistema de vigilancia de la enfermedad diarreica ( $n = 13\ 782$ ) durante enero de 1996 y diciembre de 2001, para identificar los individuos de 60 años o más (4%,  $n = 478$ ). Al menos un patógeno se aisló en el 50% de las personas mayores; *V. cholerae* O1 fue el más común (20%), seguido por ETEC (13%), *Shigella* (11%), *V. cholerae* O139 (10%), *Campylobacter jejuni* (5%), *Salmonella* (3%), EPEC (2%), rotavirus (4%), *E. histolytica* (2%), EaggEC (4%) y *Giardia* ( $< 1\%$ ). En ninguno de los pacientes se detectó *Cryptosporidium*. En comparación con los enfermos entre 15 y 59 años, las tasas de aislamiento de *V. cholerae* O139 y *Shigella* fueron significativamente mayores en los ancianos (10% versus 6%,  $n = 0.004$ ) y 11% versus 7%,  $n = 0.001$ , respectivamente). En comparación con los individuos de 15 a 59 años, una mayor proporción de personas mayores presentaron sangre visible en materia fecal (8% versus 5%,  $p = 0.002$ ), requirieron mayor tiempo de estadía en la unidad de observación en guardia para terapia de rehidratación oral o endovenosa (86% versus 82%,  $p = 0.02$ ) y derivación a otros hospitales por complicaciones tales como insuficiencia renal (1% versus  $< 1\%$ ,  $p = 0.02$ ). El 57% de los ancianos comunicaron el uso de medicinas y el 89% de terapia de rehidratación oral antes del ingreso hospitalario. Ninguna de las personas mayores falleció en el centro de atención. De modo similar a lo observado en los otros tres grupos etarios, el pico de episodios diarreicos se produjo en verano y otoño.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que en su estudio los principales agentes causales de enfermedad diarreica en los ancianos fueron las bacterias, especialmente *V. cholerae*, ETEC y *Shigella*. De modo que las personas mayores en Bangladesh y en otros países en desarrollo requieren mejores estrategias terapéuticas para la shigellosis, como terapia de rehidratación oral y endovenosa para la corrección del déficit hidroelectrolítico o el mantenimiento de su equilibrio y el ingreso a tiempo para el tratamiento o la derivación a centros apropiados en caso de complicaciones. En los EE.UU., *Clostridium difficile*, *E. coli* O157:H7 y *Salmonella* son los principales patógenos bacterianos en las diarreas infecciosas. Al igual que lo que ocurre en otros órganos, la función del sistema gastrointestinal está alterada en los ancianos, de modo que hay un incremento en la sensibilidad a las infecciones gastrointestinales. La diarrea puede asociarse con disminución en las funciones inmunes (reducción en el número y función de las células T ayudantes, disminución de la IgA mucosa y del potencial para la formación de anticuerpos e incremento en las bacterias

coliformes intestinales con la edad avanzada). La gravedad de las infecciones por *Shigella* (reflejada por la duración de la diarrea, fiebre y duración de la internación) también aumenta con la edad. En comparación con los niños, en las personas mayores se encuentran más frecuentemente leucocitosis, aumento de la uremia y anomalías hepáticas. Los individuos mayores de 65 años tienen un riesgo mayor de bacteriemia por *Shigella* y muerte, así como de salmonelosis invasiva con bacteriemia. Los factores predisponentes para gastroenteritis en los ancianos incluyen cirugía gástrica previa, hipoclorhidria, atrofia gástrica, enfermedades sistémicas degenerativas, neoplasias, enfermedad cardiopulmonar crónica y el uso de medicaciones que inhiben la secreción gástrica, tales como los antagonistas de los receptores de protones. La población de este estudio difirió de la de EEUU en que la mayoría de los casos de diarrea se produjeron en pacientes que vivían con su familia, mientras que en aquel país ocurrieron principalmente en los residentes en geriátricos.

En conclusión, *V. cholerae*, ETEC y *Shigella* fueron los agentes etiológicos principales de enfermedad diarreica entre los pacientes ancianos residentes en Bangladesh. Las personas mayores presentaron, en comparación con aquellas de 15 a 59 años, sangre visible en materia fecal y mayores porcentajes de ingreso a la unidad de observación de guardia o derivación a otros hospitales. Es necesaria la elaboración de estrategias preventivas efectivas (higiene de manos, seguridad en el suministro de agua y alimentos), junto con un sistema que permita la observación estrecha, la rehidratación oral en forma adecuada y precoz, la institución de terapia antibiótica cuando esté indicada y un eficiente seguimiento nutricional. También son beneficiosas las medidas de control de infecciones para evitar la diseminación de las infecciones entéricas dentro de las instituciones (hospitales o geriátricos).

## 5 - Virus Herpes Simple Transmitido Sexualmente

Jonsson MK y Wahren B

Department of Virology, Swedish Institute for Infectious Disease Control, Microbiology and Tumour Biology Centre, Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia

[Sexually Transmitted Herpes Simplex Viruses]

Scandinavian Journal of Infectious Diseases 36(2):93-101, 2004

---

*El aumento de la promiscuidad contribuye al incremento en la prevalencia de infecciones genitales por virus herpes simple y favorece también el contagio de otras enfermedades de transmisión sexual entre las poblaciones de riesgo.*

---

### Manifestaciones de la enfermedad por virus herpes simple

La prevalencia de infección por virus herpes simple 2 (VHS-2) es muy baja entre individuos menores de 18 años, lo que sugiere una fuerte asociación del virus con el inicio de la actividad sexual. La forma más grave de enfermedad genital es la primoinfección sintomática, si bien cerca de las 2/3 partes de dichas infecciones son asintomáticas, es más probable que las infecciones genitales por VHS-1 sean sintomáticas en comparación con las debidas al VHS-2. Las máculas y pápulas causadas por el VHS son de transición, y son reemplazadas sucesivamente por vesículas y úlceras con duración promedio de 3 semanas. Generalmente se producen signos y síntomas sistémicos como fiebre, cefalea, mialgias, dolor y secreción local. Cuando la primoinfección por VHS tiene lugar tempranamente en la vida, un hallazgo común es la faringitis asociada con síndrome mononucleósico.

El herpes genital recurrente es generalmente una enfermedad leve de 7 a 10 días de duración, con número limitado de vesículas que aparecen en el pene del hombre o como irritación vulvar en la mujer. El VHS-2 predomina en las lesiones genitales, si bien recientes estudios muestran una tendencia al incremento de la prevalencia de las úlceras genitales debidas a VHS-1, especialmente entre mujeres jóvenes.

Los individuos inmunocomprometidos pueden desarrollar formas atípicas de herpes genital con lesiones grandes y crónicas, así como foliculitis herpética por VHS-1 en el área de la barba. La incidencia de infección sintomática por VHS en las personas HIV positivas se incrementa con la disminución del recuento de linfocitos CD4, y las erosiones herpéticas genitales aumentan el riesgo de adquirir la infección por HIV.

Los virus herpes, al igual que el papiloma humano (HPV) se han relacionado con la patogenia del cáncer de cuello uterino y otras neoplasias genitales, y si bien

el HPV tiene una relación causal, el VHS-2 juega un papel importante como virus de tránsito hacia la neoplasia.

### Vigilancia poblacional

La vigilancia en los países industrializados se dirige principalmente hacia grupos específicos de la población general, tales como mujeres embarazadas en las clínicas de maternidad o que concurren a los servicios de enfermedades de transmisión sexual.

En la década de 1970, cuando la prevalencia era baja, el rastreo citopatológico por medio del extendido de Papanicolaou de muestras cervicales y el aislamiento del virus a partir de especímenes cervicovaginales demostraron que la prevalencia entre las mujeres sanas de la infección genital por VHS variaba entre 0.09% y 0.24%. Los índices de infección genital en individuos que consultaban en servicios de enfermedades de transmisión sexual variaban según la población estudiada, el índice más alto era del 7%.

Estudios serológicos recientes de detección de anticuerpos contra VHS-2 en población femenina general seleccionada muestran gran discrepancia en la prevalencia, que varía desde el 1% en las adolescentes suecas, pasando por el 22% en individuos de los EE.UU., hasta el 72% en la población de Uganda. Por lo tanto, es aconsejable analizar las poblaciones investigadas al mismo tiempo y por el mismo autor.

### Diferencias de sexo

La prevalencia de anticuerpos contra VHS-2 es generalmente mayor entre las mujeres en cohortes comparativas, las tendencias geográficas epidemiológicas difieren marcadamente, desde menos del 2% en Japón hasta más del 70% en Uganda. En un estudio sueco, la frecuencia de infección tiende a incrementarse más entre los 20 y los 30 años, y la mayoría de las mujeres seropositivas para VHS-2 parecen haber adquirido la infección hacia la edad de 40 años, entre los hombres es algo más tardía.

La explicación sugerida para la diferencia en la prevalencia fue la selección de la pareja, ya que era más probable que las adolescentes tuvieran parejas de mayor edad, y a la vez más probablemente seropositivos para VHS-2, que los adolescentes varones. El mayor índice de infección entre las mujeres puede también estar relacionado con la mayor superficie de la mucosa del tracto genital femenino.

### Poblaciones con alto riesgo

Los factores que se ha encontrado que influyen en la adquisición de VHS-2 no solamente incluyen edad y sexo sino también etnia, situación conyugal, lugar de residencia, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual previas, prostitución, nivel educacional, abuso de drogas, así como inmunosupresión o seropositividad para HIV.

El número de parejas sexuales también influye en la adquisición de la infección; una población de muy alto riesgo para seroprevalencia de VHS-2 son las mujeres en edad reproductiva de Uganda, en las que llega al 70%.

Otro factor de riesgo lo constituyen las preferencias sexuales de los hombres, estudios recientes entre homosexuales varones encontraron seroprevalencia

del 34% para VHS-2 en individuos HIV negativos, en comparación con el 46% entre los seropositivos para el retrovirus.

### **Herpes genital y embarazo**

Se ha sugerido que la infección primaria durante el tercer trimestre del embarazo produce riesgo del 50% para la transmisión vertical de VHS. En un estudio alemán, el 21% de las mujeres gestantes eran negativas para anticuerpos contra VHS y, por lo tanto, con riesgo de adquirir infección primaria genital.

### **Virus herpes y HIV**

Se ha observado relación entre la infección por VHS y la adquisición, transmisión y progresión de la infección por HIV. Debido a que los individuos infectados con HIV están inmunosuprimidos, son considerados más susceptibles a las infecciones por VHS. Los factores que influyen en la adquisición de HIV-1 son la ruptura de la superficie epitelial y el reclutamiento de células CD4 activadas en las lesiones reactivadas por VHS-2, por lo que estas infecciones son consideradas como un gran factor de riesgo independiente para la infección por HIV. Por otro lado, los pacientes inmunodeprimidos, con enfermedades subyacentes o malnutrición se encuentran con riesgo incrementado de infecciones graves por VHS. Los primeros informes sobre el síndrome de inmunodeficiencia adquirida fueron seguidos por observaciones acerca de la gravedad de la enfermedad clínica por VHS en huéspedes gravemente inmunocomprometidos, que presentaban infección primaria más grave y reactivaciones clínicas y subclínicas más frecuentes.

Se cree que las lesiones genitales provocadas por el VHS-2 facilitan la transmisión de HIV, en varios estudios se ha detectado HIV-1 en los exudados provenientes de úlceras genitales.

### **VHS-1 en el tracto genital y su influencia en la infección por VHS-2**

Varios informes aseguran que actualmente la infección por VHS-1 es más frecuente que la del VHS-2 como causa de primoinfección por herpes, especialmente entre las mujeres jóvenes. El VHS-1 produce infección primaria menos grave y recurre menos frecuentemente y en forma más leve que una infección latente por VHS-2. Debido a que el virión VHS-1 puede ser secretado en la saliva, su principal vía de transmisión parece ser la orogenital más que la intergenital. Los mecanismos potenciales sugeridos incluyen los cambios en las prácticas sexuales, con incremento del contacto orogenital así como edad más temprana de primer contacto sexual y la disminución de la tasa de anticuerpos contra VHS-1 en los niños.

Se ha considerado que la respuesta inmunitaria al VHS-1 proporciona cierto grado de protección contra la infección por VHS-2, un informe estadounidense sugiere que la falta de anticuerpos contra VHS-1 es un predictor independiente de seropositividad para VHS-2, si bien otros estudios no lo aseguran.

Por otra parte, algunos autores sugirieron que los individuos con anticuerpos contra ambos virus pueden presentar menor grado de eliminación viral asintomática.

### **Eliminación viral y enfermedad asintomática**

La infección por VHS permanece latente en forma indefinida en el huésped y es la causa de aumento del índice de infección con la edad, ya que penetra en los nervios sensoriales a través de las membranas mucosas. En una pequeña cantidad de neuronas el virus es reactivado permanentemente y la infección viral se transporta nuevamente hacia los tejidos periféricos por medio de los axones, generalmente hasta las células cercanas al sitio de la infección inicial. De acuerdo con la respuesta inmunitaria del huésped, las lesiones variarán considerablemente en su gravedad, desde pequeñas vesículas visibles hasta enfermedad local grave o diseminada entre los individuos inmunocomprometidos. Una infección en un paciente con anticuerpos preexistentes puede provocar síntomas menos graves y curar más rápidamente que en un individuo sin infección previa por VHS-1. La recurrencia parece estar siempre relacionada con la gravedad de la infección primaria, ya que cuanto más grave es dicha infección, más frecuentes serán las infecciones recurrentes, si bien falta la evidencia experimental que apoye esta teoría, comentan los autores. Esta idea se desarrolló básicamente a partir de la gran cantidad de virus detectados en las infecciones herpéticas primarias clínicamente reconocidas, y la mucho menor cantidad en los casos asintomáticos y frecuentemente no detectados.

En estudios llevados a cabo a finales de 1960 y comienzos de 1970 el riesgo para las mujeres susceptibles de contraer VHS a partir de hombres infectados se estimó en 80% luego de un único contacto. Estudios recientes indican riesgo mucho menor, con índice de transmisión de hombre a mujer del 20% anual en una relación de tipo monógama. Si la mujer estaba previamente infectada con VHS-1, el riesgo se redujo al 15%. La transmisión de la mujer al hombre se ha informado como mucho mayor de lo que realmente se creía, con riesgo anual del 50%, si bien cae al 5% si el hombre está previamente infectado con VHS-1.

Se había asumido que los individuos con infección asintomática por VHS-2 tenían reactivaciones virales menos frecuentes que aquellos con formas sintomáticas. Sin embargo, la eliminación viral genital estudiada en una cohorte de individuos sin antecedentes de herpes genital se comparó con una cohorte similar de pacientes con infección sintomática por VHS-2. El índice de eliminación viral subclínica fue en realidad similar entre las dos cohortes, y las lesiones herpéticas típicas se informaron en 62% de los individuos sin antecedentes de herpes genital. Estos pacientes presentaban menor frecuencia y menor duración de las recurrencias.

### **La mayoría de las infecciones son asintomáticas**

Entre los pacientes examinados por autores previos en una clínica de enfermedades de transmisión sexual, sólo el 34% de los individuos interrogados conocían la posibilidad de la eliminación viral asintomática. En mujeres australianas de la población general con edades entre 18 y 23 años, los antecedentes de herpes genital se informaron

solamente en el 1.1%. Las parejas de pacientes con infección por VHS-2 en dos estudios suecos tenían antecedentes de herpes genital en sólo el 15% al 20% de los casos, mientras que la positividad serológica fue cercana al 50%.

Entre hombres homosexuales reclutados para un estudio estadounidense con el criterio de que eran seropositivos para el VHS-2, el 73% de los individuos HIV positivos informaron antecedentes clínicos de infección anogenital por VHS, y el 44% antecedentes de lesiones orales por VHS.

Por lo tanto, se espera que las personas con infección genital por VHS-1 o VHS-2 sufran reactivaciones esporádicas con infecciones silenciosas y no detectadas, con fuerte aumento del riesgo de mayor transmisión viral.

### Protección

La incidencia de herpes genital está en aumento y las lesiones incrementan la susceptibilidad de adquisición y facilitan la transmisión del HIV, independientemente de lesiones reconocibles y del comportamiento sexual. Se deben realizar todos los esfuerzos posibles para prevenir las infecciones por VHS, si bien frecuentemente los médicos fracasan en diagnosticar correctamente los pacientes con herpes genital.

Las precauciones primarias incluyen evitar el sexo orogenital si existen vesículas, y el recordatorio de que la única forma de prevenir la infección mucocutánea por el VHS es evitar el contacto con secreciones infectadas. No existen terapias efectivas preexposición o posexposición viral ni vacunas.

Las drogas antivirales locales o sistémicas tales como aciclovir, famciclovir y valaciclovir pueden utilizarse para tratar el herpes genital. La terapia del primer episodio reduce la gravedad y duración de los síntomas, así como el tiempo de curación de la lesión, incluso la cesación de la eliminación viral en los episodios recurrentes puede ser inducida por la terapia diaria supresora. Estos fármacos han probado ser seguros y eficaces, aun cuando sean administrados durante largos períodos de tiempo para tratar y eliminar el VHS genital, con efectiva disminución de la eliminación de virus.

Durante los últimos 5 años se aumentaron los esfuerzos para desarrollar una vacuna contra las infecciones por VHS, centrados en la inmunización con las glucoproteínas gB y gD de la cubierta del virus. Los datos obtenidos indican buena inmunogenicidad de las vacunas basadas en las glucoproteínas del VHS-2, aunque no un efecto claramente protector. Debido al reciente incremento de las infecciones genitales por VHS-1, se debería prestar atención al desarrollo de vacunas dirigidas contra este tipo viral, concluyen los autores.

## 6 - Tratamiento del Paludismo Grave por *Plasmodium falciparum*

Njuguna PW y Newton CR

Centre for Geographic Medicine Research-Coast, Kenya Medical Research Institute, Kilifi, Kenya

[Management of Severe Falciparum Malaria]

Journal of Postgraduate Medicine 50(1):45-50, Mar 2004

---

*La malaria grave por Plasmodium falciparum es causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. El reconocimiento precoz del paludismo grave mejora su evolución y pronóstico.*

---

*Plasmodium falciparum* es la causa más frecuente de paludismo grave que pone en peligro la vida. Afecta a personas de todas las edades pero la mortalidad varía sustancialmente en los distintos grupos etarios y en relación con la inmunidad, complicaciones clínicas y disponibilidad de asistencia médica. La mortalidad por malaria es mayor en adultos pero los niños africanos presentan secuelas neurológicas más frecuentemente luego de patología grave. La posibilidad de asistencia ventilatoria y hemodiálisis reduce considerablemente el riesgo de mortalidad. En este artículo, los autores comunican los criterios diagnósticos del paludismo grave y las estrategias terapéuticas de las complicaciones en países con escasos recursos económicos.

Las manifestaciones clínicas de la malaria grave difieren según los pacientes sean niños de regiones endémicas o adultos no inmunizados. En áreas en las cuales la transmisión de la enfermedad es elevada, el paludismo grave afecta esencialmente a los niños de menos de 5 años. En otras regiones, todos los individuos están predispuestos a presentar malaria grave. El diagnóstico de malaria grave siempre debe tenerse en cuenta en viajantes e inmigrantes que ingresan a regiones endémicas. Además de la transmisión por insectos, el paludismo puede contagiarse por transfusiones o agujas contaminadas. La malaria grave que pone en peligro la vida es consecuencia de la falla de múltiples órganos o del tratamiento inadecuado. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció criterios diagnósticos y pautas de tratamiento.

### **Diferencias en la presentación clínica del paludismo grave en niños y adultos**

En lactantes que viven en regiones endémicas, la enfermedad grave se caracteriza por compromiso del sistema nervioso con alteración de la conciencia o convulsiones recurrentes, distrés respiratorio (acidosis) o anemia sintomática. La OMS define la malaria cerebral (MC) como el estado comatoso en presencia de parásitos asexuales y luego de descartar otras posibles causas de encefalopatías. Sin embargo,

cualquier niño con trastorno de conciencia debe ser tratado por MC. Las complicaciones metabólicas incluyen hipoglucemia, acidosis metabólica, elevación del ácido láctico y alteraciones en la concentración de electrolitos. Los niños de corta edad son más propensos a presentar anemia grave más que MC. Si bien los adultos pueden presentar las mismas complicaciones, es más común que tengan edema pulmonar e insuficiencia renal que se asocian con riesgo elevado de mortalidad.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la detección de las formas asexuales del parásito en el frotis de sangre periférica, coloreado con Giemsa o con tinción de Field. Cuando no hay posibilidad de realizar un estudio de laboratorio se considera que el antecedente de exposición en el año previo –particularmente en las últimas 10 semanas– en presencia de un cuadro clínico compatible es suficiente para iniciar el tratamiento. El reconocimiento de las formas graves es esencial para derivar al enfermo a unidades de cuidados intensivos. Septicemia, fiebre tifoidea, pielonefritis, neumonía, hepatitis viral, meningitis y encefalitis son algunos de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta.

### **Tratamiento del paludismo grave**

Para la estabilización inicial del enfermo debe valorarse la funcionalidad de los sistemas respiratorio y circulatorio. Debe establecerse rápidamente la concentración de hemoglobina, hematocrito, glucemia y grupo sanguíneo. La hipoglucemia debe ser corregida; la conciencia debe evaluarse con escalas apropiadas según la edad del enfermo: escala Glasgow en adultos y escala Blantyre en niños. En todos los enfermos con alteración de la conciencia debe colocarse una sonda nasogástrica y debe efectuarse punción lumbar para eliminar la posibilidad de meningitis bacteriana. Este último procedimiento debe postergarse en pacientes con signos de elevación de la presión intracraneana. El tratamiento antipalúdico (y antiviral si es posible) debe iniciarse antes de tener los resultados definitivos.

### **Tratamiento antimalárico**

Es la única estrategia que se asocia con reducción de la mortalidad. Las drogas antipalúdicas deben administrarse por vía parenteral.

### **Quinina**

Puede administrarse por vía intravenosa, oral o intramuscular. Las sales de dihidrocloruro de quinina representan la primera línea de tratamiento en la mayor parte del mundo. Actúan solamente sobre los trofozoítos maduros. La droga tiene una biodisponibilidad del 85% cuando se la aplica por vía intramuscular, incluso en niños pequeños. Una dosis de carga permite que se alcancen las concentraciones parasiticidas con rapidez. En adultos de Asia, región en la cual los parásitos son menos sensibles a la quinina en comparación con los niños en África, suele indicarse dosis de carga más alta a intervalos más cortos.

Debido al gusto desagradable de la quinina pueden utilizarse otras drogas para acortar el tratamiento con quinina. Por ejemplo, en adultos de Asia se suele emplear un curso de 7 días de tetraciclina o doxiciclina,

mientras que en niños o en mujeres embarazadas puede usarse clindamicina. En África es común indicar una única dosis de sulfadoxina-pirimetamina (S/P). Aun así, es prudente realizar tratamiento con quinina al menos durante 5 a 7 días.

La quinina es un fuerte estimulante de la secreción de insulina por el páncreas, por lo que puede aparecer hipoglucemia, especialmente en mujeres embarazadas. Aunque la dosis que frecuentemente se usa no es cardiotoxica se recomienda el monitoreo continuo durante la parte inicial del tratamiento. Los efectos adversos –tinnitus, alteración de la audición, náuseas y vómitos– se asocian con escaso cumplimiento de la terapia. Aunque la quinina puede originar contracciones uterinas sigue siendo la droga de elección durante la gestación.

### **Quinidina**

Es el d-isómero de la quinina. Aunque es más eficaz que la quinina también es más cardiotoxico, frecuentemente se asocia con hipotensión y con alargamiento del QTc. Se usa principalmente en los Estados Unidos y muy poco en otras partes del mundo.

### **Derivados de artemisinina**

El artemeter y artesunato son cada vez más usados en pacientes con malaria. El tratamiento se inicia con una dosis de carga seguida de la administración de la droga una vez por día. Estos preparados eliminan el parásito de la sangre más rápidamente que la quinina debido a que destruyen todas las formas parasitarias. Sin embargo, los estudios que compararon quinina y artemeter no encontraron diferencias en la mortalidad, frecuencia o gravedad de las secuelas neurológicas. Los derivados de artemisinina se asocian con pocos efectos adversos pero se han registrado algunas reacciones alérgicas graves. El recuento de reticulocitos puede caer en forma marcada en la primera semana de tratamiento. Estos agentes no parecen ser neurotóxicos. Deben usarse en forma combinada con otros antipalúdicos para reducir la aparición de resistencia.

### **Otros antimaláricos**

Halofantrina, mefloquina, atavaquone, doxiciclina, SP y tetraciclina no están recomendadas como primera línea de tratamiento en malaria grave con complicaciones. Cuando se las utiliza en forma aislada inducen resistencia. Pueden emplearse en las fases terminales del tratamiento para reducir el período de terapia parenteral.

### **Terapias de sostén**

Son de extrema importancia ya que más de una tercera parte de los enfermos fallece durante las primeras 12 horas de internación, antes de que los antipalúdicos ejerzan su acción. Están destinadas a revertir o suprimir los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan las complicaciones fatales.

### **Antibióticos**

En 7% a 14% de los enfermos, los hemocultivos son positivos. La septicemia por *Salmonella* no tifoidea es la forma más común de infección simultánea en niños. En

pacientes con alteración de la conciencia deben indicarse antibióticos de amplio espectro hasta que se descarte meningitis bacteriana.

### **Anticonvulsivos**

Las convulsiones son comunes en niños con malaria grave por *P. falciparum*. En cambio, la complicación es menos frecuente en adultos. Aunque la patogenia aún no se conoce es posible que obedezca al secuestro de parásitos en el cerebro, a la hipoglucemia o a la hiperpirexia. Las convulsiones pueden pasar clínicamente indetectables, particularmente en niños con MC. En enfermos con convulsiones que duran más de 5 minutos deben indicarse anticonvulsivos, esencialmente benzodiazepinas. Estas drogas pueden, sin embargo, inducir depresión respiratoria.

### **Transfusión**

La transfusión de sangre puede salvar la vida en pacientes con anemia grave. En las regiones endémicas, los niños con un nivel de hemoglobina por debajo de 4 g/dl y distrés respiratorio o con parasitemia superior al 10% y hemoglobina entre 4 y 5 g/dl deben recibir transfusiones. En adultos bien hidratados, un hematocrito inferior al 20% es indicación de transfusión. Los diuréticos de asa en dosis bajas pueden ser útiles para evitar la sobrecarga de fluidos.

### **Transfusión de recambio**

Se pensó que podría ser útil en enfermos con elevado recuento de parásitos. Permite la remoción de los eritrocitos infectados, reduce la carga parasitaria y antigénica, remueve los metabolitos y toxinas derivados del parásito y corrige la anemia. En pacientes no inmunizados, la parasitemia superior al 30%, independientemente de las manifestaciones clínicas, es indicación de transfusión de recambio. Sin embargo, se considera que en presencia de patología grave o en casos refractarios al tratamiento la medida puede aplicarse cuando la parasitemia es superior al 10%. Lo mismo se aplica a enfermos de edad avanzada, cuando hay factores de pronóstico adverso y en presencia de parásitos en estadios tardíos (esquizontes) en sangre periférica. Los pacientes con anemia y sobrecarga líquida pueden beneficiarse con esta estrategia. Cabe destacar, añaden los autores, que un metaanálisis no mostró beneficio en relación con la transfusión de recambio.

### **Diálisis**

Las indicaciones de diálisis son iguales a las de la insuficiencia renal de otra etiología. La mortalidad en estos enfermos, en ausencia de diálisis, es de 50% a 75%. La elevación rápida en el nivel de creatinina es el indicador más sensible de la necesidad de diálisis. La diálisis peritoneal reduce la mortalidad pero la hemofiltración es más eficaz y se acompaña de mejor evolución.

### **Fluidos, tratamiento con agentes inotrópicos y corrección de la hipoglucemia**

El papel de los fluidos es controvertido y difiere en niños y adultos. La evidencia indica que los niños

africanos con malaria grave pueden estar hipovolémicos y presentar distrés respiratorio por acidosis. Rara vez tienen edema pulmonar. En cambio, en adultos los fluidos deben indicarse con cautela ya que el riesgo de edema de pulmón y de sobrecarga circulatoria es más alto. Debe mantenerse la concentración adecuada de electrolitos. La sangre fresca mejora la acidosis. En adultos con malaria grave y *shock*, la dopamina parece ser un mejor inotrópico que la adrenalina.

La hipoglucemia es una complicación frecuente, especialmente en niños y mujeres embarazadas. A menudo es indetectable clínicamente por lo que se requieren controles sanguíneos periódicos, particularmente en sujetos con alteración de la conciencia. La corrección con dextrosa al 50% es segura en adultos.

### **Elevación de la presión intracraneana; ventilación**

El aumento de la presión intracraneana es una complicación común en niños africanos con MC; estudios recientes en India sugirieron que el edema cerebral es una complicación común en adultos. El tratamiento es controvertido: aunque el manitol reduce la presión no hay evidencia de que la estrategia se asocie con reducción de la mortalidad o de las secuelas.

La ventilación mecánica puede salvar la vida. El síndrome de distrés respiratorio del adulto, la neumonía por aspiración, el edema pulmonar agudo y el coma profundo son indicaciones de asistencia ventilatoria mecánica. La PaCO<sub>2</sub> debe mantenerse por debajo de 4.0 ya que su elevación aumenta la presión intracraneana y precipita el fallecimiento.

### **Terapias no recomendadas**

El papel de los antipiréticos es controvertido. El ibuprofeno parece más eficaz que el paracetamol en malaria no complicada pero debe evitarse en individuos con alteraciones de la coagulación. Los corticoides no son beneficiosos en MC. No hay evidencia que avale el uso de dextrán de bajo peso molecular, adrenalina, ciclosporina A y suero hiperinmune en pacientes con MC. El dicloroacetato y los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa no son de utilidad para prolongar la supervivencia.

### **Embarazo**

La malaria, sintomática o asintomática, puede ocasionar elevada morbilidad y mortalidad en madres y fetos. Las mujeres primigrávidas de áreas endémicas y las embarazadas no inmunes (particularmente durante el segundo y el tercer trimestre) tienen mayor riesgo. Las mujeres embarazadas con malaria son más vulnerables a presentar hipoglucemia, edema de pulmón y anemia.

### **Conclusiones**

La malaria grave por *P. falciparum* es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. El reconocimiento precoz del paludismo grave mejora su evolución y pronóstico. Las terapias de sostén son esenciales al igual que el tratamiento antipalúdico temprano.