

PALUDISMO CONGENITO. PRESENTACION DE DOS CASOS Y REVISION DEL TEMA

Se presentan dos casos de paludismo congénito observados en el Departamento del Quindío y se aprovecha para hacer una revisión del tema centrándose en la fisiopatología, presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y aspectos epidemiológicos. Finalmente, se hacen recomendaciones en un esfuerzo por disminuir la rata de morbilidad, mediante incremento en la seguridad del diagnóstico.

INTRODUCCION

En el mundo ocurren cien millones de casos de paludismo al año con una mortalidad del 1% y existen áreas endémicas en Africa, Asia, Centro y Suramérica con una población expuesta de 1.500 millones de habitantes (1,2).

La O.M.S. reconoce un empeoramiento del problema en los últimos 20 años debido a diversos factores: resistencia del mosquito a insecticidas, resistencia del parásito a diferentes fármacos, aumento del área malarica por habilitación de nuevos territorios para proyectos de desarrollo, aumento de inmigrantes y abandono de fumigación entre otros (3).

En Colombia la zona expuesta tiene una superficie de 970.849 km² aproximadamente con 17.590.000 habitantes, una mayor morbilidad en el grupo etáreo de 15 a 44 años y mayor mortalidad en menores de 4 y mayores de 65 años, alcanzando cifras de 1.000 defunciones por año. Sin embargo, la frecuencia del paludismo se ha incrementado en los últimos años, estimándose que en 1982 hubo 400.000 casos clínicos y 2.000 de ellos murieron (4). El costo institucional de la entidad es de cerca de 243 millones de pesos anuales, además del presupuesto del SEM que para 1985 fue de 2.033 millones de pesos (5).

Pese a la situación anterior, el paludismo congénito se presenta o se informa poco. Este trabajo presenta dos casos observados en el Departamento del Quindío y realiza una revisión de la literatura al respecto.

MATERIAL Y METODOS

Caso número uno: Paciente de 20 días de nacido y sexo masculino, quien fue traído por la madre al Hospital San Juan de Dios de Armenia el 19-1-83 porque presentaba ictericia, coluria, fiebre no cuantificada, sudoración y deterioro del estado general desde hacía dos días.

Su parto fue atendido en este Hospital con apgar al primer minuto de 6/10 y a los cinco de 10/10; pesó 2.800 g y midió 48 cm. Los datos del laboratorio al momento del nacimiento fueron: grupo O Rh positivo; hemoglobina 20.2 g% y hematocrito 61% reticulocitos 19.5%; V.D.R.L. no reactivo; bilirrubina total 6.8 mg% con directa de 1.1; coombs negativo. La madre residió en los Llanos Orientales hasta ocho días antes del parto; en el postparto inmediato se le diagnosticó y trató malaria por *plasmodium vivax*. El

bebé presentó ictericia a las 36 horas descartándose incompatibilidad Rh o ABO. La madre solicitó alta voluntaria.

Al examen físico de ingreso se encontró paciente con ictericia de piel y mucosas, llanto fuerte y desarrollo psicomotor normal; el hígado era palpable a 2 cm por debajo del reborde costal con línea medioclavicular y bazo a 1 cm; tenía coluria y temperatura de 38°C.

El 19-1-83 se encontró: hemoglobina 13.9 g%; hematocrito 40%; reticulocitos 0.3%; bilirrubina total 18.5 mg% con directa de 11.1; el estudio de hemoparásitos fue positivo para trofozoitos y esquizontes de *plasmodium vivax*.

Recibió tratamiento con cloroquina, obteniéndose respuestas clínica y de laboratorio satisfactorias; su último control se practicó el 3-III-83.

Caso número dos: Paciente de tres meses de edad y sexo femenino quien fue traída al Hospital La Misericordia de Calarcá el 8-III-84 por presentar fiebre cuantificada, intermitente, de 2 meses de evolución y palidez marcada.

Su parto fue atendido en ese Hospital con apgar al minuto de 8/10 y a los 5 de 10/10; pesó 3.500 g y midió 50 cm. Recibe alimentación materna. Durante el embarazo la madre residió en los Llanos Orientales donde se le diagnosticó paludismo y recibió tratamiento (desconocemos tipo de *plasmodium* y de tratamiento) quedando asintomática en el último mes de embarazo. Ni la madre ni su hija habían salido del área urbana de Calarcá en los últimos tres meses y en esta área no se ha descrito ningún caso de paludismo autóctono desde hace cinco años (7).

Al examen físico se encontró una paciente muy pálida, con 37.9°C de temperatura; frecuencia cardíaca de 160/mm; hígado palpable 2.5 cm por debajo del reborde costal con línea medio clavicular y el bazo a 6 cm, un poco duro. Ingresó con diagnóstico de paludismo congénito y el laboratorio informó: hemoglobina 6.5 g%; hematocrito 20%; 15.900 leucocitos por mm³ con 17% de PMN, 79% de linfocitos, 2% de eosinófilos y 2% de monocitos; sedimentación de 55 mm a la hora, 166.000 plaquetas por mm³; bilirrubina total 2.1 mg% y directa 0.5 mg%; trofozoitos de *plasmodium falciparum* en el estudio de hemoparásitos.

Se inició tratamiento con cloroquina tornándose asintomática; requirió transfusión sanguínea de 70 cc. Se dio de alta el 13-III-84. Su último control por consulta externa se practicó el 14-VI-84 encontrándose recuperada la paciente; desaparecieron las megalias y los hemoparásitos se negativizaron.

DISCUSION

En la literatura encontramos informados 150 casos de paludismo congénito (6) y en Colombia incluyendo los del presente informe, solamente 12 casos (Tabla 1). La escasez de reportes pudiera ser porque no se diagnosticaron tempranamente y luego se consideran como adquiridos; además, en nuestro país los

Tabla 1. *Paludismo congénito en Colombia.*

Autores	Ciudad	Año	Número de casos
González (7)	Villavicencio	1945	3
Caballero (8)	Barranquilla	1954	1
Arbeláez (9)	Medellín	1954	1
Gómez (10)	Bogotá	1980	1
Ulloque (11)	Bogotá	1983	4
Ruiz y Ramírez	Armenia	1985	2

formatos de información del SEM no contemplan la malaria congénita con lo cual se dificulta tener una idea verdadera de la magnitud de este problema.

En un estudio realizado en la República Popular del Congo (12) tomaron en el postparto inmediato gota gruesa del pulpejo de la madre y del cordón umbilical; en 100 casos examinados encontraron en 30 madres y 20 recién nacidos resultados positivos para *Plasmodium falciparum*, parásito predominante en el área. Las madres de los niños con resultado positivo igualmente lo tuvieron, lo que equivale a decir que 66% de las madres con malaria dieron a luz hijos con paludismo congénito.

Otro estudio (13) sobre prevalencia de paludismo congénito en una zona urbana de Senegal, área de baja a mediana endemia, mostró una frecuencia de malaria congénita de 7.8% ; no hubo diferencia en peso entre recién nacidos sanos y enfermos; el índice parasitario nunca fue mayor de 500/mm³ ; no hubo manifestaciones clínicas y la parasitemia desapareció espontáneamente en el primer mes de vida. Esta benignidad se atribuyó a la inmunidad pasiva transmitida por la madre, que se considera protectora durante los primeros seis meses de vida.

Es importante señalar la mayor susceptibilidad de los hijos de madres no inmunes, es decir, inmigrantes a áreas palúdicas, en quienes la incidencia de paludismo congénito es del 10 al 20% (6-12) y sus manifestaciones clínicas más evidentes; esta era la situación de los dos pacientes presentados por nosotros. En cambio para los residentes de la zona la incidencia es de apenas del 0.3% (6).

Se han demostrado anticuerpos tipo IgG e IgM específicos de especie que a pesar de no tener actividad protectora total, sirven para evaluar epidemiológicamente áreas de alta incidencia de malaria y población de mayor riesgo (14). Se considera que para la adquisición de inmunidad *aotus* parcial se requiere un continuo y prolongado contacto entre el parásito y el huésped, porque se sospecha que el *Plasmodium* tenga propiedades inmunosupresoras que hacen necesario un período de exposición entre 5 y 10 años (15). Este hecho explica la escasa presentación de casos agudos y severos en mayores de 10 años en áreas holoendémicas al igual que la baja incidencia del paludismo congénito; en esta última situación, a la inmunidad adqui-

rida vía placentaria para restringir las crisis palúdicas, se agrega la presencia de hemoglobina fetal y la alimentación láctea que priva al parásito de ácido paraaminobenzoico (PABA), elemento necesario para su desarrollo.

La adquisición de esta inmunidad se expresa a nivel sanguíneo por aumento de IgG e IgM, aumento de la sedimentación, factor reumatoideo positivo; anticuerpos antinucleares con patrón moteado y V.D.R.L. reactivo.

Se considera como paludismo congénito la infección palúdica fetal ocurrida en útero, demostrable clínica y microscópicamente desde el momento del nacimiento hasta un período no determinado, dependiendo del área de procedencia de la madre (endémica o no). En esta entidad hay pues, paso del agente a través de la barrera placentaria considerándose que debe haber una desgarro mecánico o hemorragia placentaria para que el parásito ingrese a la sangre fetal (7). Es menos raro el paludismo como consecuencia de mezcla de sangre materna con sangre fetal en el proceso del parto tanto en casos aparentemente normales como en abortos, segundo gemelo o trauma obstétrico (6-16).

Para el diagnóstico del paludismo congénito presentamos los siguientes criterios a tener en cuenta con base en lo relatado por diferentes autores (6, 7, 9-11) y lo hallado por nosotros.

1. Se presenta en hijos de madres con un corto tiempo de estancia en el área endémica, generalmente población migratoria y por lo tanto no inmune.

2. Hay historia materna de paludismo, generalmente tratado, de la misma especie encontrada en el hijo. En otras ocasiones hay historia de quimioprofilaxis.

3. El período de aparición de los síntomas es variable y va desde el primer día de vida hasta un mes, aceptándose que en zona no endémica el cuadro puede encontrarse alrededor de los seis meses, cuando la inmunidad pasiva llega a límites no protectores y por el contrario, en zonas endémicas cuadros que aparezcan después del decimosegundo día deben considerarse adquiridos.

4. Con respecto a los signos y síntomas, en el 100% de los casos se observa fiebre intermitente, palidez y esplenomegalia (Tabla 2). Muy poco frecuentes e ines-

Tabla 2. *Signos y síntomas observados en 11 casos de paludismo congénito en Colombia.*

Hallazgos	Frecuencia %
Fiebre	100
Palidez	100
Esplenomegalia	100
Hepatomegalia	85
Ictericia	65
Irritabilidad	58
Diarrea	38

pecíficos son: taquipnea, cianosis, vómitos, coluria y convulsiones.

El diagnóstico, entonces, se debe basar en la historia epidemiológica, el cuadro clínico sugestivo, la igualdad de especie de *plasmodium* en la madre y el hijo, títulos de inmunofluorescencia indirecta tipo IgG o IgM contra el parásito, hiperbilirrubinemia, anemia y reticulocitosis.

Para el tratamiento la droga de elección es la cloroquina endovenosa a dosis de 5 mg/kg/día por tres días u oral, administrando inicialmente 10 mg/kg y luego 5 mg/kg a las 6, 24 y 48 horas (16). En casos de *falciparum* resistente a la cloroquina se da quinina 20 mg/kg/día en tres dosis, durante 10 días.

RECOMENDACIONES

Considerando la extensión del área en Colombia, nos inclinamos a pensar que la entidad debe ser más común de lo que se encuentra en la literatura, por lo cual sugerimos lo siguiente:

1. Tener en mente la posibilidad de esta entidad especialmente en población migratoria. Los internistas y obstetras, quienes tratan a la madre, deben advertir el riesgo que tiene la población no inmune de concebir hijos con paludismo congénito agresivo.

2. Vigilancia sistemática de las madres e hijos procedentes de áreas endémicas; en los últimos, mínimo durante los seis primeros meses de vida.

3. Investigar hemoparásitos en el momento del parto en la madre, en el cordón umbilical y en la placenta en casos sospechosos.

4. En los formularios de información epidemiológica incluir el aparte referente a malaria congénita.

SUMMARY

Two cases of congenital Malaria seen at the state of Quindío, Colombia, are reported. A review of the pathophysiology, clinical features, diagnosis, treatment and epidemiological aspects is made. The authors emphasize several recommendations for decreasing the morbidity rate of this disease by increasing diagnostic accuracy.

E. DE RAMIREZ
L. A. RAMIREZ

BIBLIOGRAFIA

1. - WYNGAARDEN J B, SMITH LL H. Cecil Textbook of Medicine. 16a. ed. Philadelphia: Saunders Company; 1982: 1715-1724.
2. - YOUMANS G P, PATERSON P, SOMMERS H M. The biologic and clinical basis of infectious diseases. 2a. ed. Philadelphia: Saunders Company; 1980: 707-716.
3. - ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. Programas de erradicación de la malaria en las Américas. Boletín OPS 1981; 91.
4. - RESTREPO A, RESTREPO M, BAENA C, et al. Tratamiento con clindamicina de la malaria por *falciparum* resistente. Acta Med Col 1984; 9: 15-21.
5. - MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA. Diagnóstico de salud, políticas y estrategias. Bol MinSalud 1984; 131-134.
6. - HINDI RD, AZIMI PH. Congenital malaria due to *plasmodium falciparum*. Pediatrics 1980; 6: 977-979.
7. - GONZALEZ, ALC. Algunas observaciones sobre paludismo congénito. Rev Col Ped Puer 1949; 8: 200-212.
8. - CABALLERO MA. Un caso de paludismo congénito. Rev Med Cir Barranq 1954; 21:33-46.
9. - ARBELAEZ MLG. Paludismo congénito. Comentarios y presentación de un caso clínico. Anot Ped Medellín 1954; 1: 15-20.
10. - GOMEZ HH. Un caso de paludismo congénito. Rev Fac Med 1980; 18: 546-49.
11. - ULLOQUE GH, SARMIENTO QF, REY SE. Paludismo neonatal. Presentación de cuatro casos. Temas Ped 1982; 43: 3-10.
12. - DELMONTE RG, TSOUBA B, et al. ¿Paludismo congénito? Rev Cub Ped 1981; 53: 150-153.
13. - DIALLO S, VICTORIUS A, DIR N, et al. Prevalence et evolution du paludisme congenital en zone urbaine: Cas de la Ville de Thiés (Senegal). Dakar Medical 1983; 28: 133-141.
14. - FUNDEMBERG HH, STITES DP, CALDWELL JL, WELLS JJ. Manual de Inmunología clínica. 2a. ed. México D.F: El Manual Moderno; 1980: 747-48.
15. - ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Prospects for development of malaria. Bull Who 1981; 59: 335-355.
16. - FANAROFF AA, MARTIN RJ, MERKATZ IR et al. Enfermedades del feto y del recién nacido. Perinatología-neonatología. 3a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1985: 130-131.

Dra. Emilsen Ruiz de Ramírez: Pediatra, Profesora Servicio Neonatología, Facultad de Medicina; Dr. Luis Alberto Ramírez G: Internista, Jefe Educación Médica; Universidad del Quindío.

Solicitud de separatas a la Dra. Emilsen de Ramírez.

CARTAS AL EDITOR

EFFECTOS DEL KETOCONAZOL SOBRE ANDROGENOS Y CORTISOL

Algunos comentarios son pertinentes al interesante trabajo de Kattah W, Aschner P y Saravia D (1): Los autores encontraron que la disminución de la testosterona corregida 8 h después de 600 mg p.o. de Ketoconazol era más notable que la disminución observada en el cortisol plasmático total (no presentan datos) y

esto los hace pensar que "el efecto del Ketoconazoles más por un bloqueo selectivo de algunas de las enzimas claves en la síntesis de la testosterona que no comprometen la síntesis de glucocorticoides. La 17-20 Desmolasa sería la enzima que llena este requisito".

Sin embargo está bien documentado que el Ketoconazol disminuye el cortisol sérico y amella su respuesta a la infusión de corticotropina en humanos (2, 3) y

hace lo mismo sobre la producción de corticosterona en las rebanadas de suprarrenal de ratas *in vitro*.

También disminuye la testosterona plasmática en humanos y la respuesta de las células de Leydig a la infusión de gonadotropina coriónica en estudios de perfusión en testículos de perros (3-5) y estos hallazgos se explican por una inhibición selectiva de las enzimas P-450 mitocondriales tanto de suprarrenales como de gónadas (6-8).

Además, el Ketoconazol desplaza al estradiol y la dihidrotestosterona de los sitios de unión de las globulinas ligadoras de hormonas sexuales (SHBG), pero no desplaza al cortisol de las proteínas plasmáticas transportadoras (9).

Me pregunto si esto último será pertinente con respecto a la escasa disminución del cortisol total comparada con la de la testosterona observada por los autores, amén del hallazgo de que los efectos sobre el cortisol dependen de la dosis de Ketoconazol y son reversibles 8-16 h después de interrumpida la medicina (10).

Por otra parte, en 22 pacientes con paracoccidiodomicosis estudiados por nosotros (11), tratados con ketoconazol por 6 meses (200 mg/día), aunque tuvieron remisión clínica, la función suprarrenal postratamiento estaba más comprometida que antes de empezar: o el Ketoconazol no alivia la infección suprarrenal por esta micosis, o sus efectos sobre la síntesis hormonal de la suprarrenal impiden su recuperación funcional.

La testosterona sérica se reduce post-Ketoconazol por la misma razón y en la misma medida que lo hace el cortisol ya que la actividad de la 17, 20 desmolasa y de la 17 alfa hidroxilasa esta combinada (12).

A. ABAD

BIBLIOGRAFIA

- 1.- KATTAH W, ASCHNER P, SARAVIA D. Efectos del Ketoconazol en mujeres normales y con hirsutismo. Acta Med Col 1985; 10: 245-250.
- 2.- PONT A, WILLIAMS PL, LOOSE DS, et al. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. Ann Int Med 1982; 97: 370-372.
- 3.- PONT A, GRAYBILL JR, CRAVEN PC, et al. High dose Ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. Arch Int Med 1984; 144: 2150-2153.
- 4.- KOWAL L. The effect of Ketoconazole on steroidogenesis in cultured mouse adrenal cortex tumor cell. Endocrinology 1983; 112: 1541-1543.
- 5.- SCHURMEYER TH, NIESCHLAG E. Effect of Ketoconazole and other Imidazole fungicides on testosterone biosynthesis. Acta Endocrinol 1982; 105: 275-280.
- 6.- PONT A, WILLIAMS PL, AZHAR S, et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. Arch Int Med 1982; 142: 2137-2160.
- 7.- LOOSE DS, KAN PB, HIRST MA, et al. Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P 450-dependent enzymes. J Clin Invest 1983; 71: 1495-1499.
- 8.- SANTEN RJ, VAN DER BOSSCHE H, SYMOENS J, et al. Site of action of low dose Ketoconazole on androgen biosynthesis in men. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 732-736.
- 9.- GROSSO DA, BOYDEN TW, PAMENTER RX, et al. Antimicrobial agents. Chemother 1983; 23: 207-212.
- 10.- DISMUKES WE, STAMM A, GRAYBILL JR, et al. Treatment of systemic mycosis with Ketoconazole: Emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients. Ann Int Med 1983; 98: 13-20.
- 11.- ABAD A, GOMEZ I, VELEZ P, RESTREPO A. Adrenal function in paracoccidiodomycosis: A prospective study in patients before and after Ketoconazole therapy. Infection - MMV Medizin (En prensa).
- 12.- PETERSON RE, IMPERATO-McGINLEY J, GAUTIER T, et al. Male pseudo-hermaphroditism due to multiple defects in steroid-biosynthetic microsomal mixed-function oxidases: A new variant of congenital adrenal hyperplasia. New Engl J Med 1985; 313: 1182-1191.

Dr. Alberto Abad Cock: Laboratorio de Endocrinología, ClínicaSoma, Medellín.