

ACTUALIZACIONES EN MEDICINA TROPICAL

PATOGENESIS DE LAS ACCIONES DEL VENENO BOTHROPICO

J. J. SILVA

INTRODUCCION

El conocimiento de la histopatología y de la patogénesis de las lesiones causadas por las toxinas, de naturaleza enzimática, del veneno de los bothrops, permite comprender el origen de los síntomas y signos del síndrome bothrónico.

En términos generales, el veneno bothrónico, de cualesquiera de las especies descritas en la América del Sur, Central y México, es principalmente coagulante e histolítico. Una primera clasificación de los venenos ofídicos, de las serpientes *Crotalidae* y *Elapidae*, de la América del Sur, considerando, fundamentalmente, las acciones fisiopatogénicas causadas por los componentes tóxicos, fue hecha por Rosenfeld G, (1960); Nahas L, Rosenfeld G, y colaboradores (1966); Rosenfeld G, (1965-1971). Con el propósito de facilitar el diagnóstico etiológico del accidente y establecer una terapéutica adecuada, Rosenfeld G. clasificó los venenos desde el punto de vista fisiopatológico, en venenos proteolíticos y coagulantes, para las serpientes de los géneros *Bothrops* y *Lachesis*; venenos neurotóxicos, hemolítico y coagulantes para los *Crotalus* de Suramérica y venenos neurotóxicos puros del de los *Micrurus*.

INCIDENCIA Y MORBIMORTALIDAD

En el territorio de la Comisaría del Amazonas se atienden entre 30 a 40 pacientes con accidente bothrónico por año. En la década comprendida entre 1978 a 1987 se consultaron y trataron 356 pacientes. La tendencia de la morbilidad registrada en la década señalada muestra un aumento de 7 a 8 casos anuales, en el período de tiempo ya señalado. El mayor número de accidentes ocurridos en un año, durante el período estudiado, se registraron en 1987, con un total de 73 casos, lo cual corresponde a un incremento de 11 casos, con respecto al año anterior (1986). La Figura señala gráficamente la tendencia del accidente bothrónico en el territorio de la Comisaría del Amazonas. En general, la tasa de incidencia del accidente bothrónico, en el territorio de la comisaría del Amazonas, oscila en 2,3 y 2,6 casos anuales, una población de 31.700 habitantes.

MATERIAL Y METODOS

En la década comprendida entre 1978 y 1987 se realizó un estudio detallado de los pacientes con accidentes. La mortalidad ha permanecido baja durante el decenio de 1978-1987, apenas con un deceso institucional, lo cual representa 0,27%.

dentado bothrónico ocurridos en el territorio del Amazonas. Mediante un protocolo de historia clínica elaborado para la investigación epidemiológica y semiológica, se recolectó una adecuada información de cada paciente. Durante los diez años se consultaron y trataron un total de 356 casos. A todos los pacientes se les practicó examen clínico detenido, y se llevó a cabo un registro de los síntomas encontrados; se anotó la hora del accidente y el tiempo transcurrido entre éste y la consulta médica y se obtuvieron datos sobre las características morfológicas de la especie que causó el accidente. A cada uno de los pacientes se le efectuaron tomas de sangre y orina para la realización de exámenes rutinarios, además se practicaron pruebas de coagulación para determinar las concentraciones de fibrinógeno, protrombina, T. de coagulación, T. de sangría, tiempo parcial de tromboplastina y recuento plaquetario; frotis de sangre y coloración de ésta, investigación de las alteraciones morfológicas de los eritrocitos.

ACCION COAGULANTE

El veneno bothrónico es un poderoso coagulante de la sangre tanto "in vivo" como "in vitro". Los efectos tóxicos (coagulación, histólisis y hemorragias tisulares) son producidos por la acción de varias sustancias activas (Enzimas) que entran en la composición del veneno. Expondremos, iniciando por la acción hemocoagulante, la fisiopatogénesis de las diferentes lesiones causadas por la inyección accidental del veneno en el hombre y la observada por la inoculación experimental en varias especies animales.

La acción hemocoagulante del veneno bothrónico, así como la de otros venenos, de diferentes especies, de los géneros: *Vipera*, *Agkistrodon*, *Crotalus*, *Lachesis* y otros, ha sido estudiada por muchos investigadores, desde comienzo del siglo XVIII. Los venenos más estudiados son de los géneros *Vipera* (Europa, Asia y Africa), *Crotalus Agkistrodon* de Norteamérica. Los venenos de las serpientes del género *bothrops* más investigados, tanto del punto de vista de su composición química, como de los aspectos farmacológicos y fisiopatogénicos, han sido los de las especies *B. atrox* y *B. jararaca*.

La primera acción tóxica de los venenos ofídicos (serpientes *Viperidae* y *Crotalidae*) estudiada en su mecanismo fisiopatológico fue, quizá, la capacidad para coagular la sangre, tanto "in vivo" como "in vitro", ésta última previamente hecha incoagulable con diferentes anticoagulantes.

El primer investigador en observar y publicar los efectos hemocoagulantes de la *Vipera russelli* fue

Dr. Juan José Silva Haad: Hospital Regional de Leticia, Amazonas.

Felice Fontana 1720-1805). Este investigador italiano señaló que la sangre de los animales muertos por la mordedura de la *Vípera*, permanecía incoagulable; a la vez que observó, en las disecciones post-mortem, abundantes coágulos que obstruían los troncos venenosos del corazón y los vasos pulmonares.

Posterior a la observación de Fontana, David Brainard de Norteamérica (1854), realiza múltiples trabajos investigativos con los venenos de los *Crotalus* de esa área. El citado investigador señaló que en las venas de los animales muertos por la picadura de las diferentes especies de *Crotalus* de Norteamérica, se encontraban coágulos taponando los grandes troncos venenosos; también observó que la sangre de los animales mordidos por un crotalus era incoagulable antes de morir.

Wier Mitchell y Reicher E. T. (1814-1829) describieron las alteraciones de la coagulación por acción de los venenos de los *Crótalus* de Norteamérica, y las lesiones de las paredes de los capilares de los pequeños vasos venenosos y arteriales del mesenterio, por aplicación local del veneno. Mitchell señaló la destrucción de la "fibrina" como la causa de las hemorragias que se presentaban en el accidente crotálico; sin embargo, no pudo reconocer adecuadamente los mecanismos fisiopatológicos de la acción coagulante y anticoagulante del veneno.

Los trabajos de Martin C. J. (1983) demuestran los efectos coagulantes de algunos venenos ofídicos. El investigador australiano comprueba que al inyectar, por la vía intravenosa, 0,00015 gr de veneno de las especies *Pseudechis porphyriacus* y *Notechis scutatus*, se desencadenaba una coagulación intravascular masiva con la muerte rápida de los animales; pero cuando el veneno se inyectaba en pequeñas cantidades se producía una primera fase de incremento de la coagulabilidad plasmática, y siguiendo a ésta, la sangre se tornaba incoagulable. Indicó además la presencia de trombosis en las venas, causadas por la acción de los venenos empleados. Desde los trabajos de Fontana hace dos siglos, y los de Brainard y Martin hace 133 años, muchos investigadores se han dedicado a la tarea de establecer los mecanismos fisiopatológicos por los cuales los venenos de las serpientes *Viperidae* y *Crotalidae* coagulan o también, como hacen algunas especies, incoagulan la sangre totalmente o el plasma. Investigaciones sucesivas, con el propósito de demostrar la interacción de los diferentes factores de la coagulación sanguínea, con los venenos de las serpientes *Crotalidae* y *Viperidae*, han sido realizado por múltiples investigadores. Se utilizaron variados sistemas coagulantes artificiales empleando, además, plasma humano deficiente en factores V, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII logrando esclarecer los mecanismos patogénicos por los cuales el veneno bothrópico coagula el plasma hecho incoagulable previamente, o el fibrinógeno puro, diluido en solución salina normal. Como resultado de tales trabajos investigativos se han considerado seis mecanismos fisiopatológicos por los

cuales los venenos desarrollan la actividad coagulante a saber:

1. venenos de acción trombínica y activadores de la trombina y factor X a Xa;
2. venenos de acción trombínica y activadores del factor X a Xa;
3. venenos de acción trombínica y activadores de la protrombina a trombina;
4. activadores de la protrombina a trombina y factor X a Xa;
5. activadores de la protrombina y acción anti Xa y
6. acción trombínica pura.

Por lo anteriormente expuesto se deduce que los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el veneno bothrópico causa la coagulación de la sangre, in vivo, son más complejos que la simple acción de convertir el fibrinógeno puro en fibrina en un tubo de ensayo.

Un hecho comúnmente observado en el estudio de la farmacodinamia de los venenos de las diferentes especies de *Bothrops* es el de que la mayoría de los venenos con acción histológica poseen además actividad coagulante; sin embargo, varios venenos histolíticos (serpientes *Viperidae*) no son coagulantes.

La experiencia clínica obtenida por nosotros en dos décadas, en el estudio y manejo de pacientes con accidente bothrópico, tratados en el Hospital Regional de la ciudad de Leticia (Amazonas, Colombia), nos permite señalar que los *bothrops* que presentan un veneno con mayor poder coagulante, son poco necrosantes. Ejemplo, la especie *B. bilineatus smaragdinus*, *Lachesis muta muta* y *B. castelnaudi*, tienen venenos muy coagulantes pero con bajo poder histolítico.

Los varios tipos de hemorragias que presentan algunos pacientes, como hematemesis, melenas, hematurias, gingivorragias y equimosis, tienen diferentes grados de severidad. Los pacientes que presentan severo consumo del fibrinógeno y otros factores de coagulación, tienen la posibilidad de desarrollar sangrados masivos que ponen en peligro la vida. Las pérdidas de sangre pueden iniciarse por erosiones de la mucosa intestinal, por parásitos, también por las erosiones y heridas superficiales de la piel y caries dentales. Las rupturas de los capilares arteriales y venosos por acción vasculotóxica del veneno bothrópico (Hemorraginas) es un mecanismo que explica la génesis de las hemorragias súbitas del aparato digestivo y sistema nervioso central en los pacientes con accidente bothrópico, lachésico o crotálico.

ACCION HISTOLITICA (PROTEOLITICA)

La necrosis de los tejidos orgánicos producidos por la inoculación experimental en animales, o accidental en el hombre, del veneno bothrópico. es la lesión más severa desde el punto de vista médico. El daño tisular, en el sitio de la inoculación del veneno, se caracteriza por necrosis hemorrágica de los diferentes tejidos: mionecrosis, liponecrosis, lisis de las paredes vasculares (citólisis capilar), además edema intersticial e intra celular.

El veneno de varias especies de serpientes de la familia *Viperidae* y *Crotalidae* y específicamente, en este trabajo, el de los individuos del género bothrópico.

contienen, por lo menos dos tipos de enzimas proteolíticas, los cuales por sus acciones semejan la función digestiva de la tripsina sobre las proteínas y los péptidos. Las enzimas proteolíticas también se denominan proteosas o proteinasas.

El poder histolítico del veneno bothrópico es variable de acuerdo con la especie. Las observaciones clínicas realizadas en 16 años, en más de 600 pacientes, picados por diferentes bothrops y tratados en el Hospital Regional de Leticia. Amazonas, nos permitió comprobar que la especie que posee el veneno con mayor potencia histolítica es el *B. atrox*.

Otras especies con gran actividad necrosante del veneno son: *Bothrops brazili* y *Bothrops hyoprurus*. La extensión y severidad de la necrosis también guardan relación directa con la cantidad del veneno inyectado. Los ejemplares adultos del *B. atrox* y *B. brazili* son, entre todas las especies de Bothrops que se ven en la región amazónica colombiana, los mayores productores de veneno. Un espécimen adulto de *B. atrox*, de una talla de 1.50 metros, puede inyectar hasta "200 mg de veneno", la misma cantidad puede ser inoculada por el *B. brazili*.

ACCION HEMORRAGICA (VASCULOTOXICA)

Las hemorragias causadas por la acción tóxica del veneno de las serpientes *Crotalidae* y *Viperidae*, sobre las paredes de los capilares, es producida por enzimas denominadas, desde hace cerca de un siglo, hemorráginas o factores hemorrágicos. Estos fueron investigados desde 1861 por Weir S. Nitchell, unos pocos años después por Flexner Simón y Hideyo Noguchi (1901-1905). Estos dos últimos investigadores llevaron a cabo meticulosos trabajos para conocer la fisiopatogénesis de las acciones tóxicas de los diferentes venenos (*Crotalidae*, *Viperidae*) principalmente los de los *Crotalus* de Norteamérica. Flexner y Noguchi observaron que la inyección del veneno del *Crotalus adamantus*, producía, en el sitio de la inyección del veneno, hemorragias, edemas y eritema; señalaron además que las hemorragias también se producían en otras regiones y vísceras del animal en el envenenado (pulmones, hígado, pericardio, etc.).

Mediante el análisis estadístico de la morbilidad del accidente bothrópico, en el territorio de la Amazonia colombiana, observamos que las hemorragias atribuibles a los factores hemorráginas del veneno bothrópico, como las equimosis, alcanzan una frecuencia del 4,66%; las hemorragias del sistema nervioso central (subcráneo) representan apenas el 0,27%. Tratamos un caso raro de un paciente con hemorragia bilateral de las glándulas submaxilares.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BRAINARD DAVI: Citado por Findlay. E Russel, en Snake venom Poisoning": JB Lippincott Company, Philadelphia. Toronto 1980; 148-149.
- 2.- B JANSZKY: The solubility of Fibrin Clots Produced by Thrombin and by Snake Venom Science. 1950; 1 12: 173-174.
- 3."/ B JANSZKY: Action of the Venom of Bothrops atrox Fibrinogen, Science 1949; 110: 307.
- 4.- DEVI ANIMA: The Protein and Nonprotein Constituents of Snake Venoms, en Venomous Animals and Theirs Venomous. Editores Bucher Buckley, Academic Press New York London 1971 ; I: 119-165.
- 5.- EAGLF, H: The coagulation of Blood by Snake Venoms and its physiologic significance. Journal of Experimental Medicine, 1937; 65 : 613-639.
- 6.- EVA MA KELEN, G ROSENFELD. MARIZ VAINZOF and ZAFIRA C MACHADO: Experimental Defibrination with Bothropase. Hemostasis 7: 35-45.
- 7.- FAJGA R MANDELBAUM, MARINA T ASSAKARA and ANTONIA P REICHEL: Characterization of the Two Hemorrhagic factors Isolated from the Venom of Bothrops neuwiedi (Jararaca pintada) Toxicon, 1983; 22: No. 2 193-206.
- 8.- FAJGA R MANDELBAUM, ANTONIA P REICHEL and MARINA T ASSAKURA: Isolation and Characterization of Proteolytic Enzyme From the Venom of the snake Bothrops Jararaca (Jararaca pintada).
- 9.- FONTANA F, RICHERCHE: Treatise on the Venom of the Viper 2 vols. London, J Murray, 1787.
- 10.- LINDA NAHAS, AURA S KAMIGUTI, M ALICE R BARROS: Thrombin Like and Factor X-Activator components of Bothrops Snake Venoms. Thrombosis et Diathesis Haemorrágica. Editor: Dr. Rosmary Biggs, Oxford. No. 2. Vol 41, 314-327.
- 11.- LINDA NAHAS, KWE DENSON, MARCAFARLANE RG: A Study of the coagulant action of Eight Snake Venoms. Thrombosis et Diathesis Haemorrágica. Vol XII, No. 34 356-367.
- 12.- Editores: KM BRINKHOUS, CHAPEL HILL y Cons. New York. MarFarlane RG: The coagulant action of Russels 1961.
- 13."/ Viper Venom: the use of Antivenom in Defining its Reaction with a Serum Factor. Brit J Hemat 1961; 7: 496-511.
- 14.- NAHAS L, ROSENFELD, DM DE CILLO, CARLOS TOLEDO E: "Actualizaciones Terapéuticas", Serpiente, Arambias e Escorpions.
- 15.- CINTRA F, RAMOS J & RIBEINNO DO VALLE J: Artes Médicas, Sn Paulo, 6aEd 1986; 1123-1134.
- 16.- OLGA B HENRIQUES, FAJGA R MANDELBAUM, SB HENRIQUES: Blood-Clotting Activiti of the Venom of Bothrops jararaca. Nature, 1959;183: 114-115.
- 17.- OLGA B HENRIQUES, MINA FICHMAN, SB HENRIQUES: Partial Purification and Some Properties of the Blood-Clotting from the Venom of Bothrops Jararaca. Biochem J 1960; 75: 551-555.
- 18.- PEDEN CJ, Jr, MD and ANDREW C PEACOCK PH D: The coagulation of Blood by Russel's Viper Venom J Lab & Clin Med 1958; 101-108.
- 19.- ROSENFELF G, NAHAS L, EMA KELEN: Coagulant, Proteolytic and Hemolytic Properties of Some Snake Venoms, en Venomous Animems and Their Venoms. Editores Academic Press Inc New York 1967; I: 229-273.
- 20.- ROSENFELD G: Symptomatology, Pathology and Treatment of Snake Bites in South America 1971; II: 345-383. Edited by Wolfgang Biicherl Ins Butantan and Eleanor E Buckley, Wyeth Laboratories.
- 21.- ROSENBERG G, HAMPE OG, KELEN EMA: Coagulant and Fibrinolytic Activity of Animals Venoms: Determination of coagulant fibrinolytic index of diferent species. Mem Just Butantan 1960; 29: 143-163.
- 22."/ ROSENHELD G: Accidents por animals peconhentos in Matos AG: "Emergencias en Pediatría" Sannvier, SP 2a Edicao 1967: 383-393.
- 23.- WEIR S MITCHELL, citado por Hideyo Noguchi, en Snake Venoms (An Investigation of Venomous Snake with Especial Reference to the Phenomena of their Venoms) Washington, DC Published by the Carnedie Institution of Washington 133-1909.

TETANOS

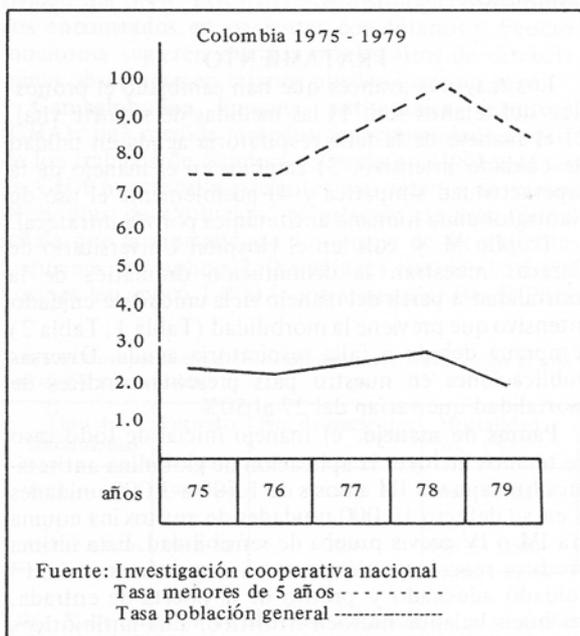
J. BETANCUR

EPIDEMIOLOGIA

El tétanos es una de las enfermedades conocidas desde la antigüedad y a pesar de existir inmunización, es aún una causa importante de mortalidad en el mundo; la incidencia mundial es de 300.000 casos por año con una mortalidad de aproximadamente 45%.

En Colombia de 1959 a 1967 la morbilidad fue estable con tasas de 3.0 a 4.0 por cien mil habitantes. En esta época se iniciaban los programas de inmunización. En 1965 el tétanos neonatal se contaba entre las diez primeras causas de mortalidad infantil. A partir de 1975 la incidencia de la enfermedad en Colombia tiene un comportamiento estable con tasas 2.3 y 2.7 por cien mil habitantes pero en los menores de 5 años hay un incremento importante (Figura 1).

Figura 1: Incidencia de tétanos en la población general y en los menores de 5 años.



Las coberturas de vacunación obtenidas en Colombia hasta 1980, para tétanos, eran inferiores del 50%. Las Jornadas Nacionales de Vacunación de 1984 y

Dr. Julián Betancur Martínez: Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín,

1985 logran mejorar las coberturas en la población menor de 5 años.

Un estudio por regionales del país sobre tétanos neonatal, nos muestra la siguiente situación (1975-1981): Seis regionales (Urabá-Magdalena Medio, Loricá, Bajo Cauca y Buenaventura) mostraban tasas alarmantes entre 224 y 325 por 100.000 menores de un año, las características son las de clima cálido, húmedo, agrícolas, con deficientes condiciones sanitarias y baja cobertura de inmunización a embarazadas.

EL AGENTE

Es un bacilo anaerobio, gram positivo, esporulado del que se han encontrado 10 serotipos, clasificados con base en los antígenos. Todos son productores de toxina. El espora es resistente a cambios de temperatura y permanece viable por años en el suelo. Resiste la ebullición hasta por 4 horas y se destruye en el autoclave durante 15 minutos. La síntesis de toxina es inversamente proporcional a la esporulación. Las cepas más toxigénicas esporulan pobremente.

Investigaciones en animales demuestran que las esporas se convierten en formas vegetativas en 30 minutos y la toxina se produce en 4-8 horas y si antes de 4 horas se aplica penicilina el ratón no desarrolla la enfermedad.

El *C. tetani* no es invasor, la infección permanece estrictamente localizada en áreas de tejido desvitalizado. El estado de vegetativo sólo es alcanzado en condiciones anaeróbicas.

TOXINA TETANICA

La tetanospasmia es la responsable de los síntomas neurológicos. No se ha encontrado una explicación adecuada a la función de la neurotoxina para el *clostridium tetani*. Se cree que elementos extracromosómicos de origen viral son los responsables de suministrar la información genética necesaria para que el bacilo pueda sintetizar la toxina. La presencia de ciertas estructuras membranosas intracitoplasmáticas cerca al ribosoma tienen que ver con la síntesis de toxina.

Existe una toxina extracelular que difiere de la encontrada a nivel intracelular por el rompimiento de un enlace peptídico. Tienen propiedades similares.

La toxina es un polipéptido de cadena simple y con un peso molecular de 150.000 dalton, que en su forma activa es un dímero con una cadena pesada de 100.000 dalton y una liviana de 50.000 dalton unidas por un puente disulfuro. La reducción del puente disulfuro produce la pérdida de la toxicidad. La cadena pesada se ha sometido a fraccionamiento por papaína dando lugar a una porción libre carboxi-terminal y una que persiste unida a la cadena liviana que es la

aminoterminal. Las cadenas obtenidas por fraccionamiento tienen una función especial: la porción carboxiterminal de la cadena pesada es responsable de la unión al receptor en la célula; la fracción aminoterminal es responsable del paso de la molécula por la membrana celular y la cadena liviana tiene que ver con la toxicidad en el interior de la célula.

El receptor para la toxina es un gangliósido. La toxina viaja por los nervios periféricos sean sensitivos, motores o autonómicos, por las raíces ventrales a través de las fibras Alfa y no por las Gamma, es un transporte axonal retrogrado a una velocidad de 75 mm/día. La toxina se acumula en neuronas motoras inferiores.

La patogénesis no se conoce completamente, su acción principal es el impedimento que produce en la liberación de neurotransmisores inhibitorios como la glicina y el ácido gamma aminobutírico, por lo cual los estímulos aferentes desencadenan contracción.

La toxina actúa en la placa motora, la médula espinal, el cerebro y el sistema nervioso autónomo por los siguientes mecanismos: 1) interfiere la transmisión muscular por inhibir la liberación acetil-colina en las terminales nerviosas del músculo; al parecer altera el movimiento de las vesículas sinápticas hacia las zonas activas, alterándose así la liberación que debería producirse por su estímulo nervioso; 2. en la médula produce alteración de los reflejos postsinápticos, mediante la alteración de los fenómenos inhibitorios (ver Figura 2); 3) puede haber convulsiones por fijación de la toxina a gangliósidos cerebrales y 4) produce gran aumento de la excreción urinaria y niveles sanguíneos de catecolaminas, alterando el SN autónomo.

Figura 2: Migración de la toxina tetánica



Los gangliósidos de la membrana plasmática hacen parte del receptor de la TSH. Esto puede estar relacionado con síntomas de hipertiroidismo que a veces se presentan y con la disautonomía simpática. Hay uniones de la toxina y la célula que son inefectivas biológicamente, la unión inefectiva explicaría la existencia de toxina en SNC antes del comienzo de los síntomas y tiempo después de cesar los mismos. La falta de una comprensión total del mecanismo de

acción precisa de la toxina hace difícil lograr un tratamiento específico.

FACTORES QUE SE RELACIONAN CON LA INFECCION Y LA SEVERIDAD

El período de incubación (PI) varía entre 3 y 21 días y depende del estado inmunitario del huésped y la cantidad de toxina producida por la bacteria. El Tétanos Neonatal tiene un PI de 3-7 días. Las lesiones denominadas por Adams como tetanógenas son las contaminadas con heces y tratadas en forma inadecuada. así como la infección del ombligo, el aborto séptico y en ocasiones como complicación de cirugía de urgencia o electiva. El foco de infección no puede demostrarse entre el 10 al 15%, y podría ser de origen intestinal. En Colombia es importante la aplicación de inyecciones que explica hasta el 40%. Tradicionalmente se ha considerado de mal pronóstico un período de incubación y de comienzo cortos, la localización de la herida, la presencia de hiperactividad simpática; sin embargo trabajos recientes demuestran que con excepción del tétanos de origen uterino, los demás factores no tienen importancia. La clasificación en leve, moderado y grave propuesta por Veronesi, sirve de base al tratamiento.

TRATAMIENTO

Los mayores avances que han cambiado el pronóstico del tétanos son: 1) las medidas de soporte vital. 2) el manejo de la falla respiratoria aguda en unidad de cuidado intensivo. 3) cambios en el manejo de la hiperactividad simpática y 4) posiblemente el uso de Gamaglobulina humana antitetánica por vía intratecal.

Trujillo M. y cols, en el Hospital Universitario de Caracas muestran la disminución dramática de la mortalidad a partir del manejo en la unidad de cuidado intensivo que previene la morbilidad (Tabla 1, Tabla 2) temprana debido a falla respiratoria aguda. Diversas publicaciones en nuestro país presentan índices de mortalidad que varían del 27 al 50%.

Pautas de manejo: el manejo inicial de todo caso de tétanos incluye: la aplicación de globulina antitetánica humana vía IM a dosis de 1.500 a 3.000 unidades o en su defecto 10.000 unidades de antitoxina equina vía IM o IV previa prueba de sensibilidad. Esta última produce reacciones alérgicas con mayor frecuencia. El cuidado adecuado y pronto de la puerta de entrada, un buen balance hidroelectrolítico. Los antibióticos tienen acción sobre las formas vegetativas.

Espasmos: la droga básica continúa siendo el Diazepam en dosis de 40 a 120 mg, vía venosa o vía oral. Estudios comparativos realizados por Vassa en 1975 la señalan aún como la droga de elección. En pacientes recibiendo ventilación asistida, cuando no se logra un adecuado control de los espasmos, se combina con Bromuro de Pancuranio 1 a 2 mg cada 2 a 4 horas. Un escaso número de pacientes requerirá pentotal o curarización total. En algunos centros se utiliza en todos los pacientes la curarización. Otros relajantes usados

con éxito son el ácido Valproico en dosis máximas de 60 mg/kg/día y el Dantrolene sódico 4-6 mg/kilo/día.

Hiperactividad simpática: es una complicación que se presenta en el tétanos severo, muy temida, su manejo tradicionalmente ha sido con betabloqueadores pero en la década pasada varios autores señalaron potenciales problemas graves con su uso. En 1978 Rie publicó el beneficio de la morfina IV por su efecto a nivel central induciendo dilatación venosa arterial, disminuyendo el tono de los receptores y atenuando así las descargas aferentes simpáticas, sin afectar directamente el miocardio. Hemos utilizado la vía venosa a dosis de 2 mg/kilo/día en 10 pacientes logrando un efectivo control del problema; en algunos casos fue necesario sostener el goteo hasta por 8 días. Experiencias similares han sido comunicadas por Roche en 10 pacientes en Suráfrica y por otros autores. Otras medidas usadas para el control de la hiperactividad ha sido el sulfato de magnesio, bloqueo epidural lumbar continuo, bloqueadores adrenérgicos alfa y beta. A pesar de los mejores manejos en unidades de cuidado intensivo, las complicaciones cardiovasculares no esperadas explican la 1/3 parte de la mortalidad especialmente paro cardíaco súbito que se ha atribuido a la hiperactividad del SNA. Los hallazgos histológicos miocárdicos encontrados en pacientes con tétanos y Feocromocitoma sugieren que los niveles altos de catecolaminas observados en tétanos pueden jugar un papel.

Gamaglobulina humana antitetánica intratecal (GHA): una medida terapéutica recomendada a partir de los trabajos de Sandors y Gupta en 1980 es el uso de GHA intratecal a pacientes con tétanos de menos de 8 días de evolución; el artículo de este último señala que la mortalidad en el grupo de 49 pacientes a quienes les aplicó 250 unidades fue de 0.5% y a quienes les aplicó 1.000 U intramuscular fue de 21%.

Tabla 1: Comparación de mortalidad entre tratados en la unidad de CI y controles.

Tipo de tratamiento	Período	No. de pacientes	Mortalidad No. (%)
UCI	1968-84	306	46 (15.03)
Conservador	1956-68	335	146 (43.58)

Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo a la severidad de la enfermedad.

Grado	Tratados en UCI		Grupo control	
	No.	%	No.	%
Severo	256	(86.6)	269	(80.3)
Leve y moderado	41	(13.4)	66	(19.7)
Total	306	(100.0)	335	(100.0)

La progresión de la enfermedad de formas leves o moderadas a severas es también muy inferior en el grupo que recibió la droga intratecal. En un trabajo realizado en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl se aplicó la droga intratecal a 14 pacientes de los cuales sólo 3 murieron (22%).

Estos trabajos requieren confirmación, no se conoce el mecanismo por el cual podría ser útil, el uso de la gamaglobulina no tiene efectos secundarios y no sustituye la aplicación concomitante de la dosis apropiada por vía intramuscular.

Finalmente debemos enfatizar que la enfermedad es prevenible por inmunización y ésta debe recomendarse a los adultos expuestos con refuerzos de toxoide tetánico y diftérico cada 10 años y ala embarazada a partir del 2o. trimestre.

BIBLIOGRAFIA

- BETANCUR J, GOMEZ E, CASTELLANOS R: Tétanos. Act Med Col 1987; Vol 12 No. 4 jul-agosto 289.
- BUCHANAN N: Sympathetic Overactivity in Tetanus Fatality Associated with Propanolol. British Medical Journal 22 July, 1978; 254-255.
- Editorial: postoperative tetanus. The Lancet Vol. II No. 8409, 1984; 964.
- EDMONDSON RS, FLOWERS MN. Intensive care in tetanus; Management Complications, and mortality in 100 cases. British Medical Journal May 26, 1979; 1402-1404.
- GUPTA PS, KAPOOR R: Intrathecal Human Tetanus Immunoglobulin in Early tetanus. The Lancet, August 30, 1980, 439.
- KEITHBALL J, ELFORD J, SEaman the Lancet Vol 1 No. 8536, 1987; 801.
- LIPMAN J. et al: Autonomic Dysfunction in severe tetanus: Magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation. Crit care Med 1987 Oct 15 (10): 987-988.
- NORINA-DAZA M, TATIS R: Tétanos. Antioquia Médica 1970. 20: 125-133.
- PEREZ G: Tétanos grave. Acta Neurológica Vol. 1 No. 3, octubre 1985; 3.
- PETER, A et al: Treatment of tetanus - induced autonomic Nervous system dysfunction with continuous epidural blockade critical care medicine Vol. 14 No. 3, 1986:251.
- RIE AM, WILSON ROGERS: Morphine Therapy Control autonomic Hyperactivity in tetanus. Annals of 1 Med Vol. 88 No. 8, 1978.
- ROCKE DA, et al: Morphine in tetanus the management of sympathetic nervous system overactivity. S AFR Med J 1986: Nov 22; 70 (11): 666-668.
- SANDORS RK: Intrathecal tetanus Serum Lancet, 1980: Nov 29; 2 (8205): 1 200.
- SIERRA F, REYES A: Neurotoxina tetánica. Conceptos actuales Acta Neurol Col 1987; Vol 3 No. 3 septiembre 64-6 8.
- URIBE, A, MAYA LUZ ELENA: Actualización de Tendencias de algunas enfermedades transmisibles en Antioquia a diciembre de 1982. Boletín Epidemiológico de Antioquia 1983; año VIII, 2: 49.
- VASSA NT: Comparative clinical trian of Dialepam eith other conventional drug in tetanuu. Rost Med J 1974, Dec 50 (590): 755-758.
- VERGARA I, GOMEZ A: Tétanos grave. Act Med Col Vol 9 No. 2, 1984; 37-42.

RABIA

C. SANMARTIN

La rabia es una enfermedad infecciosa generalizada, de carácter viral, cuyos efectos letales son, hasta donde sabemos, debidos a las lesiones que produce en el sistema nervioso central. La transmisión se hace fundamentalmente por medio de animales infectados que al morder inoculan el virus contenido en la saliva. Hay también evidencia de transmisión por aerosoles, tanto en la naturaleza como en el laboratorio. Se deben mencionar también los casos iatrogénicos humanos por trasplantes de córnea de donantes que no se sospechó que habían muerto víctimas de la rabia y los debidos a vacunas supuestamente inactivadas que en realidad no lo estaban.

Concretándonos a la transmisión por mordedura, hay dos ciclos principales: el silvestre que involucra a la fauna salvaje y otro el urbano-rural, en donde los vectores son animales domésticos, ante todo el perro y accesoriamente el gato.

En el ciclo silvestre los animales salvajes, en especial los carnívoros, transmiten la infección a otros integrantes de la fauna, y ocasionalmente al hombre cuando éste intruye en la naturaleza en donde viven o cuando, como mascotas, los trata de convertir en domésticos. Dentro de este ciclo silvestre tienen importante papel los murciélagos hematófagos, es decir los vampiros que pueden causar grandes pérdidas en los ganados bovino y equino, e inclusive producir casos humanos que a veces llegan a ser numerosos.

En el otro ciclo, el urbano-rural, como antes se dijo, el vector fundamental es el perro y secundariamente el gato, los cuales mantienen una enzootia que puede adquirir caracteres epidémicos. Esta situación ha sido dominada y aún eliminada en países avanzados y en algunos de ellos el problema ha quedado reducido al ciclo selvático antes mencionado. En países atrasados como el nuestro, el asunto de la rabia en cuanto afecta al hombre está prácticamente circunscrito a la enzootia canina que se traduce finalmente en la infección humana.

La historia de la rabia se pierde en la antigüedad; una excelente y detallada descripción de este aspecto ha sido hecha por Steele. Puede decirse que esta infección entró en la Edad Moderna con los estudios de Pasteur, el primero de los cuales apareció en 1881. Sobre Pasteur mismo y sus geniales contribuciones hay abundantísima bibliografía y en ella se destacan, para no citar sino dos, la biografía por Vallery-Radot y el libro de Dubos. Dos artículos interesantes, sobre

la acogida que tuvieron las investigaciones de Pasteur sobre la rabia, que culminaron en la vacuna, son el de Malkin y el de Hoenig. El tema de su influencia en Colombia y la descripción de la preparación y aplicación de la primera vacuna antirrábica producida en el país han sido presentados por Sanmartín.

La afirmación de que la rabia es una infección generalizada se fundamenta en que el virus, además de recobrase del sistema nervioso central se aísla con facilidad de diversos órganos y tejidos. Por otra parte, fuera de los consabidos síntomas neurológicos propios de la enfermedad humana, existen informes de miocarditis clínica, confirmada por histopatología, que se ha presentado en el curso de la enfermedad. En la Sección de Virus de la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle se hizo en 1966 el primer aislamiento conocido del virus de miocardio; se trataba de un niño que falleció con diagnóstico clínico de encefalomiocarditis. Motivados por este hecho iniciamos un estudio para buscar su presencia en diferentes órganos y tejidos; los resultados obtenidos se resumen en la tabla 1. El significado fisiopatológico que pudieran tener estos hallazgos está por definirse pero vale la pena que se tengan en cuenta para que todos los órganos y tejidos de una autopsia de rabia se manejen con las mismas precauciones con que se manipulan el sistema nervioso central y las glándulas salivales.

Tabla 1. Aislamiento del virus de la rabia fuera del sistema nervioso central en casos confirmados. Cali, Colombia.

Nervio periférico	6/8	75%
L. C. R.	4/11	55%
Miocardio	10/17	58%
Músculo esquelético	5/10	50%
Riñón	4/8	50%
Hígado	4/10	50%
Pulmón	3/10	30%
Bazo	0/10	0%

(Dueñas, Alvaro et al. J. infect. Dis - 127 (6): 702-704. 1973).

Para abordar el aspecto del ciclo urbano-rural de la rabia es oportuno hacer algunas consideraciones epidemiológicas, circunscribiéndonos a lo referente a la población canina y su relación con el hombre.

Para 1985 la población de Colombia era de 27.867.300 habitantes, estimándose la canina en 2.999.871, lo que da una relación promedio para el país de 1 perro por cada 9 habitantes. Concentrándonos a las principales ciudades la situación en 1985 era la que se ve en la tabla 2, en el que observamos varia-

Tabla 2. Población humana y canina en las principales ciudades de Colombia, 1985.

En miles

Ciudad	Humana	Canina	Relación
Bogotá	3.975	398	1:10
Medellín	1.419	210	1:7
Cali	1.324	135	1:10
Barranquilla	897	114	1:8
Cartagena	491	53	1:9
Cúcuta	357	55	1:6
Bucaramanga	342	74	1:5
Total	8.805	1.039	1:8

ciones importantes en la relación perro/hombre, la cual va de 1:10 en Bogotá y Cali hasta 1:6 y 1:5 en Cúcuta y Bucaramanga respectivamente.

Entre 1976 y 1986 los casos caninos de rabia fueron 13.165 y de ellos el 78% correspondió a las zonas urbanas. En la tabla 3 se puede ver la distribución de los mismos por años, notándose que a partir de 1982 se inicia una declinación del número de casos, que habían venido aumentando a partir de 1978.

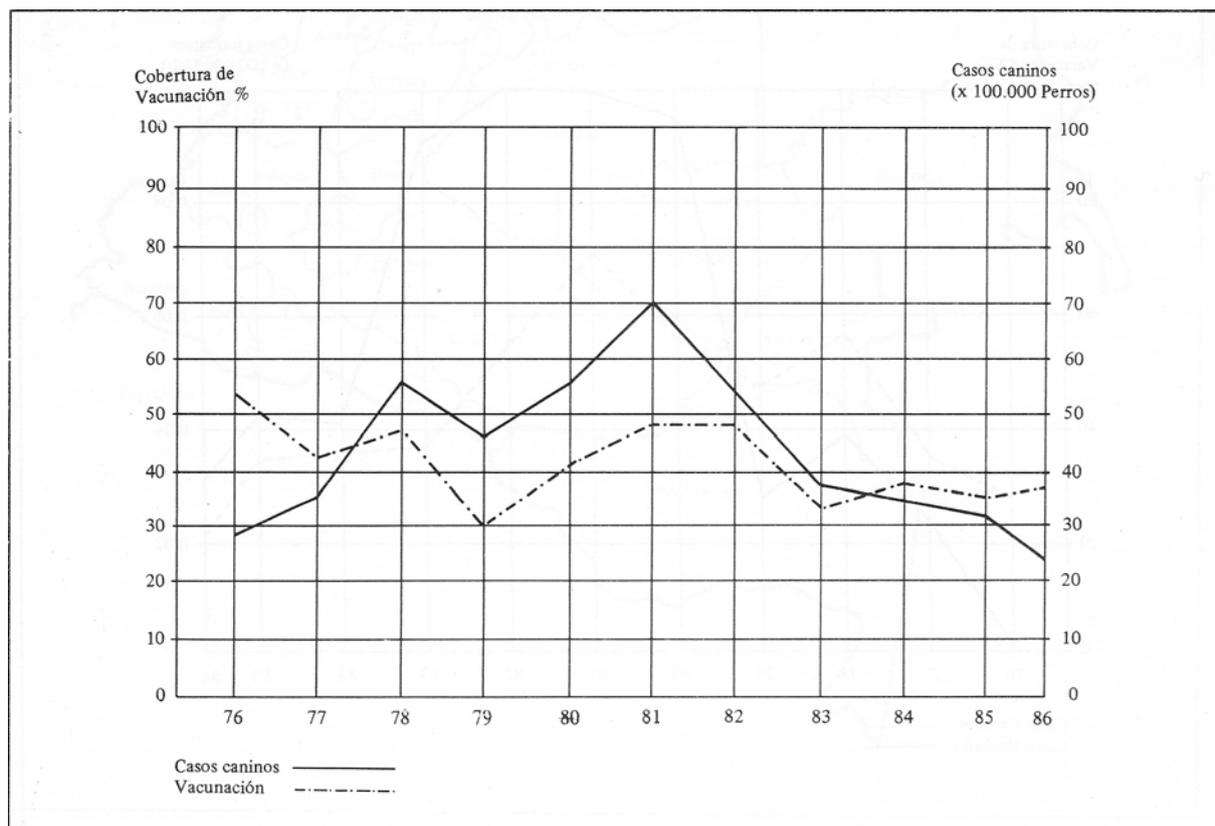
Tabla 3. Incidencia de rabia canina. Colombia, 1976-86.

Año	Casos	Taxa X 100.000 perros
1976	699	29
1977	884	36
1978	1.449	57
1979	1.218	47
1980	1.471	56
1981	1.921	71
1982	1.756	63
1983	1.216	38
1984	994	31
1985	886	30
1986	671	22

La figura 1 muestra la incidencia de la rabia canina en relación con la cobertura de vacunación de los perros. La figura 2 pone de presente la estrecha y directa relación que hay entre la rabia canina y los casos humanos.

La tabla 4 muestra que la situación de la rabia humana fue particularmente grave a comienzos de esta década, con un promedio de 26 casos anuales entre 1980 a 1983. A partir de 1984 se inicia una ostensible mejoría del problema. Para 1987 los casos

Figura 1: Cobertura de vacunación canina e incidencia de rabia canina. Colombia 1976 - 1986.



humanos fueron 10. La figura 3 enseña la distribución, por divisiones político-administrativas, de los casos humanos entre 1976 y 1986. Para 1987 como se dijo hace un momento fueron 10 los casos distribuidos así: Dos en cada uno de los departamentos de Magdalena, Cesar y Chocó y uno para Bolívar, Santander, Risaralda y Quindío.

La tabla 5 es de interés pues señala la notable mejoría de la situación en las principales ciudades de Colombia comparando lo sucedido en dos trienios consecutivos. 1981-1983 y 1984-1986. Aquí vale la pena recordar que durante la Investigación Interamericana de Mortalidad, que bajo los auspicios de la Organización Panamericana de la Salud se llevó a cabo entre el 10 de mayo de 1962 y el 30 de abril de 1964, se establecieron las tasas de la rabia por año y por 100.000 habitantes. La tabla 6 muestra la cifra determinada para las ciudades incluidas en aquel estudio. Se destaca aquí la altísima proporción de la enfermedad en Cali y Bogotá, situación que ha sido superada satisfactoriamente en ambas ciudades. En Bogotá no era raro ver, por ejemplo, en el Hospital de San Juan de Dios, varios casos de rabia al año; hace poco volvió a presentarse uno después de un silencio epidemiológico de 5 años.

Tabla 4. *Incidencia de rabia humana Colombia, 1976-1986.*

Año	No. de casos	Tasa X 100.000 habitantes
1976	1	0.004
1977	6	0.024
1978	10	0.039
1979	7	0.027
1980	25	0.094
1981	27	0.097
1982	28	0.13
1983	25	0.091
1984	11	0.041
1985	12	0.043
1986	9	0.032
Total	161	

De un estudio que publicamos hace algún tiempo cuando estaba en la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle voy a tomar algunas observaciones. De los 42 casos de rabia que diagnosticamos entre enero de 1955 y junio de 1967, la distribución por edad y por sexo es la que se ve en la tabla 7, observándose un predominio de los hombres y por otra

Figura 2: *Comportamiento de los casos de rabia canina y humana. Colombia 1976 - 1986.*

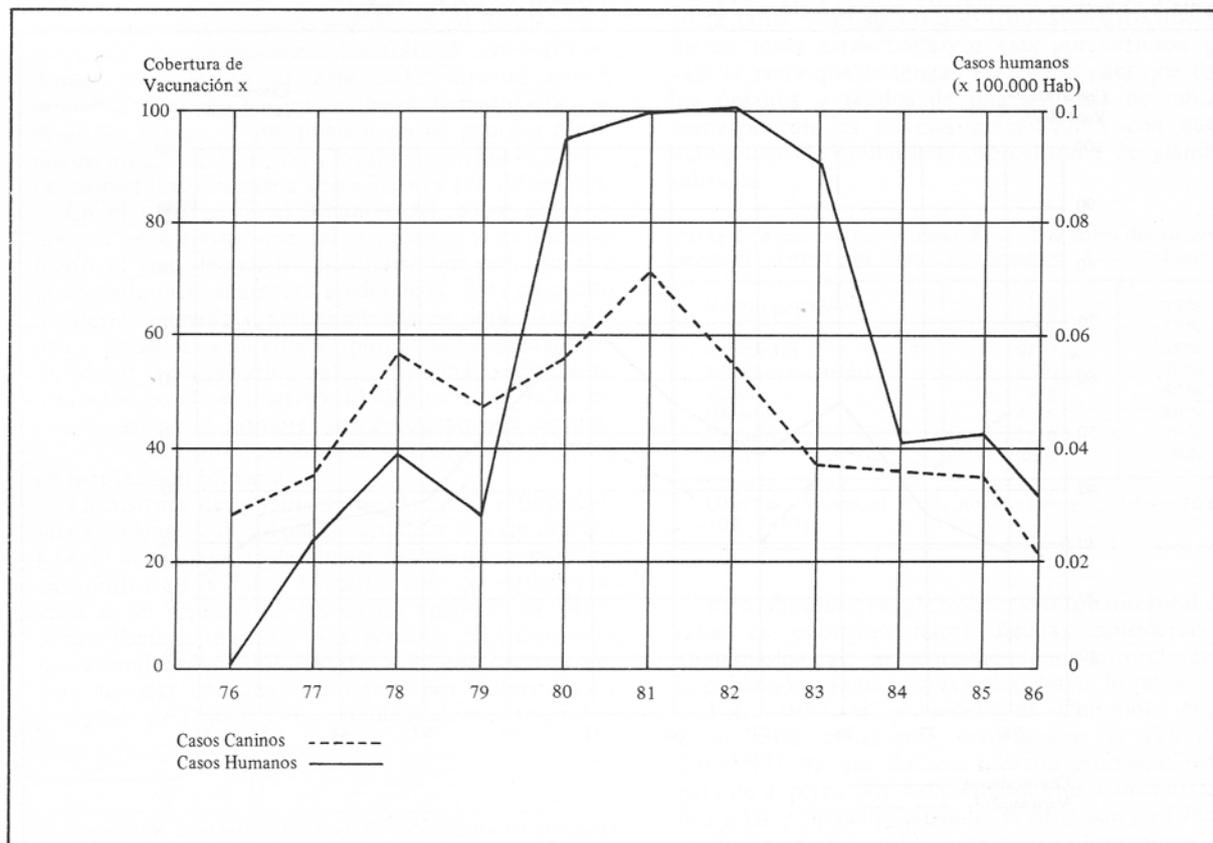




Tabla 5. Casos comprobados de rabia humana en las principales ciudades. Colombia, 1981-86.

Ciudad	Casos 1981-1983	Casos 1984-1986
Bogotá	4	—
Cali	8	3
Medellín	1	2
Barranquilla	6	—
Bucaramanga	3	—
Cartagena	4	—
Cúcuta	11	3
Total	37	8

Tabla 6. Tasas de rabia humana por 100.000 habitantes. Mayo 1962-Abril 1964.

Cali	0.7	Sao Paulo	0.0
Bogotá	0.6	Riberao Preto	0.0
México	0.1	La Plata	0.0
Lima	0.1	Santiago	0.0
Guatemala	0.0	San Francisco	0.0
Caracas	0.0	Bristol (Inglaterra)	0.0

Tabla 7. Distribución por edad y sexo de 42 casos de rabia. Cali. Colombia, enero 1955-junio 1967.

Edad (años)	Hombres	Mujeres	Total
1 - 4	2	2	4
5 - 9	6	4	10
10 - 14	3	3	6
15 - 19	2	1	3
20 - 29	4	3	7
30 - 39	6	1	7
40 - 49	2	2	4
50 y más	1	0	1
Total	26	16	42

parte que la mitad de los casos corresponde a niños; tal distribución es similar a las otras series. En los 28 casos en que se pudo averiguar la exposición 27 fueron mordidos por perro y el otro por gato. El sitio de la mordedura estuvo distribuido como se ve en la tabla 8 siendo igual al que suele observarse común-

mente; es de anotar que los 4 mordidos en la cabeza fueron niños de 2 a 5 años quienes presentaron incubación corta, entre 2.5 y 3.5 semanas. La distribución del tiempo de incubación se presenta en la tabla 9 y estuvo entre 2.5 y 12 semanas en los 28 pacientes en los que se pudo obtener este dato, siendo el promedio de 6-7 semanas, hallazgo que no difiere mucho de lo que sucede generalmente. La duración del curso clínico se ve en este mismo cuadro y varió en los 42 casos de 2 hasta 32 días; en 40 de ellos fue de 2 a 14 días con un promedio de 7-8; los otros dos que vivieron 29 y 32 días son muy raros y por eso leeré la historia clínica resumida de cada uno.

El primero era una mujer de 30 años que ingresó el 14 de marzo de 1966 y que hacía 15 días venía enferma con "dolor de garganta", fiebre no cuantificada y dolor abdominal difuso irradiado a fosa ilíaca derecha. Desde entonces se encontraba postrada en cama y prácticamente sin ingerir líquidos ni alimentos. Cuando la trajeron al hospital estaba en pésimo estado nutricional, obnubilada y negativista. Se encontró sialorrea muco-sanguinolenta y congestión faríngea. Dolor difuso a la palpación en hemiabdomen derecho. Había moderada rigidez de nuca, hipotomía y arreflexia. Se consideraron las siguientes posibilidades diagnósticas: meningitis bacteriana, septicemia, fiebre tifoidea con posible perforación, infección urinaria. La temperatura luego bajó a 35°C y la tensión a 60x40 entrando en shock que se creyó de tipo septicémico con falla suprarrenal secundaria. No hubo respuesta a los tratamientos. El Servicio de Neurología consideró la posibilidad de absceso cerebral o de síndrome hipotalámico por lesión expansiva; la enferma presentó convulsiones durante el examen y luego durante una ventriculostomía que dio resultados negativos. Continuó en coma profundo y falleció a los 29 días de la iniciación del proceso. Como no

Tabla 8. Sitio de mordedura en 42 casos de rabia en humanos. Cali. Colombia, enero 1955-junio 1967.

Cabeza	4
Extremidades superiores	18
Extremidades inferiores	6
Sin dato	14
Total	42

Tabla 9. Tiempo de incubación en 42 casos de rabia en humanos. Cali. Colombia, enero 1955-junio 67.

Semanas	2.5	3.0	3.5	4.0	6.0	8.0	8.5	9.0	12.0	Sin dato	Total				
No. de casos	2	2	3	4	5	6	1	1	4	14	42				
<i>Duración del curso clínico en 42 casos de rabia en humanos. Cali. Colombia, enero 1955 - junio 1967.</i>															
Días	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	29	32
No. de casos	2	3	6	2	3	3	6	1	4	3	4	2	1	1	1

hubo sospecha de rabia la Sección de Virus no recibió material para estudio, pero en los cortes histopatológicos de cerebelo e hipocampo se observaron cuerpos de Negri característicos. El hígado presentó extensas áreas de necrosis central que a veces comprometía todo el lobulillo; lesión que representa isquemia y que es característica de shock prolongado. Para completar el estudio hice una visita a la zona rural de Candelaria en donde vivía la paciente y allí averigüé que el 6 de enero al anochecer había sido mordida en el tobillo derecho por un perro rabioso que desapareció, lo cual daría una incubación de 7 a 8 semanas. La duración del proceso clínico fue pues de 29 días.

El segundo caso de larga duración era un hombre de 20 años, chofer de camión que fue mordido en Ibagué en el dedo anular de la mano izquierda por un perro con claros síntomas de rabia. A las 8 o 9 semanas sintió dolor y parestesias en el miembro superior izquierdo, acompañados de malestar, cefalea y sensación de fiebre; por su cuenta tomó algunos analgésicos y en unos 2 días se sintió mejor, tanto que volvió a conducir su vehículo por las carreteras de Colombia durante tres semanas, al cabo de las cuales, a su paso por Cali, fue traído al hospital con síntomas de encefalitis rábica de la cual vino a morir 11 días más tarde o sea a los 32 del dolor y parestesia iniciales en el miembro mordido. Llamó la atención en este paciente el período silencioso de tres semanas entre el episodio clínico inicial y la encefalitis terminal que tuvo un curso clínico característico. Los hallazgos patológicos y virológicos fueron confirmatorios.

Un excelente y detallado trabajo sobre aspectos epidemiológicos y clínicos de rabia humana ha sido publicado por Lakhanpal y Sharma.

Sin irme a ocupar del cuadro clínico de la rabia descrito desde hace mucho tiempo y que se encuentra en los textos de medicina, voy a citar lo que escribí en el artículo citado de 1967, haciendo la salvedad de que la frecuencia de los casos humanos es ahora mucho menor que entonces: "La oportunidad que hemos tenido de estudiar los 42 casos humanos a que hemos hecho mención nos ha llevado a hacer una afirmación que creemos valedera para Cali, posiblemente para el resto del país y puede que para otros sitios del mundo de condiciones similares a las nuestras, como es el hecho de que a menos que haya manera de demostrar claramente otra etiología, se debe pensar en rabia en todo caso febril que presente manifestaciones neurológicas y/o psiquiátricas, especialmente cuando las primeras muestran hipo o arreflexia osteo-tendinosa localizada o generalizada".

No puedo dejar de relatar tres episodios, ya lejanos en el tiempo, pues me parece que son oportunos en esta ocasión especialmente por el significado clínico y epidemiológico que tienen. En 1948 recién graduado trabajaba yo en el prestigioso Instituto Carlos Finlay. cuando llegó mi amigo Egon Lichtenberger, entonces jefe de trabajos del Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad Nacional, a pedir

mi colaboración para el estudio de un caso con síntomas medulares ascendentes, que estaba próximo a morir, pues ya presentaba fenómenos bulbares; se trataba de un muchacho de unos 16 años proveniente de la zona rural de Boyacá; el diagnóstico clínico del Departamento de Medicina Interna era poliomyelitis anterior aguda. El Dr. Lichtenberger preguntaba si sería posible aislar virus y yo sin vacilar le dije: "*O saneta simplicitas*", que no había problema; al día siguiente llegó Egon con trozos de médula cervical y de bulbo raquídeo con los cuales preparé una suspensión que inoculé intracerebralmente en ratones; traía también una brevísima historia clínica, escrita a mano en la hoja de un cuaderno, firmada por mi compañero y amigo Jorge Araújo. A los ocho días los ratones se mostraban enfermos, erizados y fotofóbicos; muy orgulloso informé al Director del Instituto, doctor Manuel Roca García, que había aislado virus de polio; después de que le expliqué todo el asunto se sonrió y me aconsejó buscar corpúsculos de Negri en el cerebro de los ratones; ahí terminó toda la investigación pues el virus que aislé fue efectivamente el de la rabia. Justamente diez años después, en 1958, ya algo menos ignorante, era yo Jefe de la Sección de Virus de la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle, donde contábamos con cultivos celulares para aislar virus entéricos, cuando llegó un residente con solicitud análoga a la del doctor Lichtenberger en 1948, en relación con un caso similar a aquel. Pregunté por la edad del paciente y cuando me enteré que tenía 9 años opiné que no podía ser polio pues ya sabíamos que a los 3-5 años de edad nuestra población infantil estaba ya inmune a la poliomyelitis y que era por lo mismo prácticamente imposible que ese caso fuera un cuadro clínico de tal enfermedad; dije además que yo me inclinaría a pensar más bien en rabia, cosa que se comprobó efectivamente tres días más tarde. Durante nuestra conversación el residente, que no se mostró muy convencido por mis argumentos, me contó que poco tiempo antes se había presentado en una Conferencia Clínico Patológica un caso con síntomas casi iguales, que el diagnóstico clínico de quien hizo la discusión fue de poliomyelitis y que el Departamento de Patología había cerrado el caso confirmando que se trataba de la enfermedad de Heine-Medin. Pero sucedía que el paciente había sido un policía del Norte del Valle, de unos 26 años y entonces fui más categórico en negar epidemiológicamente la etiología poliomyelítica. Solicité al Departamento de Patología las preparaciones de la autopsia; efectivamente con los pequeños aumentos el cuadro histopatológico era el de una poliomyelitis anterior aguda, muy notoria en médula cervical y bulbo raquídeo, sin embargo al observar cuidadosamente con el objetivo 40X y al emplear el de inmersión aparecieron los típicos corpúsculos de Negri.

Una de las conclusiones obvias de todo lo anterior es que en Colombia, como en países similares.

la rabia del hombre tiene su fuente de infección en el perro, sabiéndose también que cuando en este animal se interrumpe la enzootia desaparece la de los felinos domésticos. La evidencia de que el control de la situación canina lleva al descenso y aun a la desaparición de los casos humanos, se comprobó cuando en 1970 se dio gran impulso a la vacunación y a la eliminación de los perros, campaña que por razones que no vienen al caso explicar, se inició en Cali. Infortunadamente la merma en algunos casos, el abandono gradual de tales medidas llevaron a que al final de la década la situación se agravara de nuevo; a comienzos de la década actual se volvió a emprender la campaña que ha vuelto a reflejarse en la situación relativamente favorable que hoy vivimos.

Para resumir, un control de la rabia en el perro presume varios aspectos como son: conocimiento de la población canina incluyendo censos de la misma; vacunación en corto tiempo (uno a dos meses) de por lo menos el 80% de los animales con productos de comprobada calidad; sostenimiento posterior de la campaña y mantenimiento de una cobertura adecuada de los animales, especialmente de los más jóvenes; finalmente y de gran importancia es la educación de la población.

De todas maneras se desemboca al tema de cómo proceder cuando una persona es mordida por un perro presunta o comprobadamente rabioso.

Como la rabia no podía sustraerse a los conceptos que en una época hubo sobre las enfermedades, las prácticas para prevenirla después de la exposición a animales enfermos (relación reconocida desde la antigüedad) son una mezcla notable de empirismo y superstición. Excelentes recuentos de los procedimientos que se emplearon se pueden leer en las publicaciones ya citadas de Steele y Vallery Radot. Como hecho curioso recordaré que en el *Rituale Romanum*, impreso en 1926, está consignada la ceremonia "Benedictio aquae, salis et panis in honorem Sancti Humberti Episcopus, contra morsus rabidi canis", aprobada por la Sagrada Congregación de Ritos para la arquidiócesis de Colonia.

La prevención moderna y científica de la rabia tiene su origen en las geniales investigaciones de Pasteur que llevaron en 1885 a la primera aplicación al hombre de la vacuna ideada por él. El anuncio del éxito logrado con los primeros casos, iniciados con el niño Joseph Meister, llevó a un extraordinario entusiasmo no desprovisto del natural sentimiento patriótico del pueblo francés. El gobierno de Francia, para salvaguardar el prestigio de su ciencia y el de su máximo exponente y eliminar los aspectos emocionales involucrados, tomó la juiciosa decisión de aceptar que los británicos nombraran una comisión para estudiar y evaluar imparcial y objetivamente el método de Pasteur. Un resumen de las conclusiones del comité británico ha sido presentado por Hoenig; entre ellas se reconocía la gran variabilidad de la gravedad de la exposición, la influencia del tratamiento local de las

mordeduras y la notable diferencia informada sobre la mortalidad de personas mordidas por perros presumiblemente rabiosos que oscilaba entre el 5% y el 60%, según las series. Sin embargo la conclusión final reconocía que las inoculaciones antirrábicas de Pasteur habían prevenido el desarrollo de la hidrofobia en una gran proporción de aquellos que de no haberlas recibido habrían muerto en la enfermedad.

Después de un siglo de haberse iniciado la vacunación antirrábica y de ensayos y variantes para la preparación del producto, la idea básica de Pasteur sigue vigente en el sentido de que aprovechando la incubación relativamente larga de la rabia, se trata de provocar rápidamente con la vacuna anticuerpos que actúen sobre el virus inoculado por el animal mordedor.

Sobre la efectividad de la vacuna ideada por Pasteur, o sus variantes, ha habido grandes discrepancias que van desde un completo escepticismo hasta los informes favorables sobre su utilidad. Una interesante discusión sobre tan fascinante tema es la de Clark et al, quienes citan como la evidencia más convincente de la bondad de la vacuna el Informe Anual de 1970 del Instituto de Coonoor en el Sur de la India, relativo a la casuística observada entre 1946 y 1968. Por otra parte Malkin se refiere a la publicación de Lepine y Cruveilhier sobre los primeros 50 años de vacunación antirrábica en el Instituto Pasteur de París; la mortalidad de las personas tratadas fue de 0.5% contra 16% en aquellas que no lo fueron.

Por razones técnicas relacionadas con su preparación, desde muy pronto se comenzó a buscar la posibilidad de establecer variantes a la vacuna original de Pasteur. En 1911 Semple ideó el método que lleva su nombre para producirla, que poco a poco se ha ido reemplazando por otros sistemas, pero que aún se emplea en países atrasados.

Por otra parte desde los primeros años de iniciarse la vacunación antirrábica, se reconoció el riesgo de producir accidentes neurológicos debidos al tejido nervioso que contiene el producto inyectado, que proviene del encéfalo de los animales que constituyen la fuente del virus. La proporción de tales reacciones indeseables varía bastante según diversos estudios y va desde 1:220 hasta 1:2000, con mortalidad aproximada del 15%. El desarrollo de vacunas que utilizan cerebros de animales de muy pocos días de nacidos tuvo como principal objetivo lograr productos biológicos con menos mielina que la que contienen las vacunas preparadas con animales adultos; sin embargo, a pesar de que el riesgo se rebajó todavía sigue siendo importante. Este inconveniente ha llevado a producir la vacuna en cultivos celulares. Un corto pero juicioso comentario sobre las vacunas antirrábicas ha sido publicado por Gardner.

Las vacunas que hoy existen para uso humano se pueden reunir en tres grupos, según sea el sustrato empleado para propagar el virus: 1) las de tejido encefálico de animales adultos, como la vacuna tipo

Semple; 2) las de encéfalo de animales (ratones, ratas, conejos) de muy pocos días de edad, como la de Fuenzalida que emplea ratones; 3) las de cultivos celulares primarios (renales de embrión bovino, de riñón de perro, de riñón de hámster, de fibroblastos de embrión de pollo) y 4) las de cultivos celulares secundarios o continuos (vero, células diploides humanas).

En Colombia la vacuna Semple fue reemplazada por la de Fuenzalida hace ya muchos años y la produce exclusivamente el Instituto Nacional de Salud (INAS), entidad que produce también el suero antirrábico de origen equino para uso humano.

En cuanto a las vacunas para animales el INAS elabora la de Fuenzalida con concentración de tejido nervioso mayor que la humana; además la Empresa Colombia de Productos Veterinarios (VECOL) produce vacuna en cultivos celulares.

La tabla 10 muestra la producción de biológicos para la rabia de 1982 a 1987. Se observa en él un descenso de la producción de vacuna humana y grandes variaciones en la de la canina, que aún se encuentra en niveles relativamente bajos. Por otra parte la preparada por VECOL muestra un aumento gradual del número de dosis.

Tabla 10. Producción de vacunas antirrábicas. Colombia, 1982 - 1987.

Año	INS		Vecol
	Humana	Canina	Canina
1982	300	1.659	101
1983	164	1.514	260
1984	174	1.082	500
1985	71	379	870
1986	68	946	1.434
1987	65	1.030	914
Total	842	6.610	4.079

De todas maneras la producción de vacuna para animales es insuficiente, hecho que limita la efectividad de la labor de la Sección de Zoonosis del Ministerio de Salud para el control de la enzootia canina, única manera efectiva de actuar sobre la infección humana.

Aspecto fundamental de esta presentación es el que se refiere a la manera de proceder cuando una persona es mordida por un perro presumible o comprobadamente rabioso. Para considerar este asunto

me ha parecido que lo más juicioso es entregar a los presentes la publicación del INAS sobre el tema de la rabia y discutir con ustedes, si fuere el caso, algunos de sus apartes.

AGRADECIMIENTOS:

Muy expresivos quiero darlos a los doctores Juan Cuéllar S., y Ricardo León Vega de la Sección de Zoonosis del Ministerio de Salud por toda la información que me dieron y que ha sido fundamental para esta conferencia. El Informe de Colombia presentado el año pasado a la 11a. Reunión de Directores de Programas Nacionales de Eliminación de la Rabia Canina, preparado por el doctor Cuéllar es una publicación excelente; bien documentada y mejor ilustrada que vale la pena ser leída cuidadosamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1." CHEETHAM HD. et al: Rabies with myocarditis: two cases in England. *Lancet* 1 (7653): 1970; 921-922.
- 2." CLARK HF. et al: Human vaccination against rabies, en *The Natural History of Rabies*, editada por George M. Baer, Academic Press, New York, 1975, Volumen 1: 341-365.
- 3." DUBOS J: *Louis Pasteur, Freelance of Science*, Little Brown, Boston, 1950.
- 4." DUEÑAS A. et al: Isolation of rabies virus outside the human central nervous systems. *J Infect Dis* 1973. 127 (6): 702-704.
- 5.- DUEÑAS MOLLINEDO D; Aislamiento del virus de la rabia del miocardio humano. *Acta Méd Valle* 1969; 1 (1-2): 1-2.
- 6.- GARDNER SD: In pursuit of the perfect rabies vaccine. *Brit Med J* 1986; 293: 30 Aug. 516.
- 7.- LAKHANPAL U, SHARMA RC: An epidemiological study of 177 cases of human rabies. *Internat J Epidemiol* 1985; 14 (4): 614-617.
- 8.- LEPINE P, CRUVEILHEIR L. Cinquante années de vaccination antirabique à l'Institut Pasteur. *Ann Inst Pasteur. Ann Inst Pasteur Suppl.* October 25, 1935.
- 9." MALKIN, H: Louis Pasteur and "le rage" 100 years ago. *Perspectives in Biology and Medicine*, Autumn 1986. 30 (1): 40-46.
- 10.- MORAIS CF, ASSIS VC De: Cardiac involvement in human rabies, *Rev Inst Med Trop. Sao Paulo maio-junho*, 1985, 27 (3): 145-149.
- 11." RABIA, Serie de Notas e Informes Técnicos No. 4, Cuarta edición, Publicación del Instituto Nacional de Salud, 1985.
- 12.- RITUALE ROMANUM. Federico Pustet impresor. Ratisbona. 2a. edición 1926: 791-798.
- 13." ROOS E. Armentrout, S.A. Myocarditis associated with rabies, *N Engl J Med* 1962; 266: 1087-1089.
- 14." SANMARTIN C, et al: Algunas consideraciones sobre 42 casos humanos de rabia en *Memorias del Primer Seminario Nacional de Rabia*, Medellín 1967: 155-161.
- 15.- SANMARTIN C. Pasteur en Colombia. *Medicina (Bogotá)*, Junio de 1986. No. 14: 34-43.
- 16.- STEELE J: History of rabies. En: *The Natural History of Rabies*, editada por GEORGE M BAER, Academic Press, New York, 1975. Volumen 1: 1-29.
- 17.- VALLERY — RADOT R: *La Vie de Pasteur*. 13a edición. Librairie Hachette et Ciè., Paris, 1911.

EL DIAGNOSTICO DE LA MALARIA

C. A. ESPINAL

La detección de los parásitos que causan la malaria tiene un importante significado desde el punto de vista clínico y epidemiológico ya que permite definir el tratamiento adecuado en el caso individual, establecer los niveles de endemicidad de la enfermedad en las diversas áreas maláricas, medir el impacto de los programas de control y evaluar nuevas metodologías de control, tanto de la infección en pacientes como de la comunidad. Este último punto es particularmente importante debido al continuo progreso de la investigación en campos tan importantes como el control biológico, la quimioterapia y el desarrollo de vacunas contra las diversas fases del ciclo biológico de los plasmodios.

El diagnóstico global de la malaria se ha basado, hasta el presente, en la detección de los parásitos en la sangre periférica de los pacientes y en la observación de los esporozoitos y ooquistes en las glándulas salivares y el estómago de los anofelinos infectados. La serología para la determinación de anticuerpos ha sido utilizada en algunas zonas con el fin de establecer los niveles de contacto de las comunidades con el parásito y estudiar o prevenir la malaria post-transfusional en algunos centros hospitalarios. Sin embargo, el avance tecnológico ha puesto en perspectiva algunos métodos que permitirán en un futuro realizar un diagnóstico clínico y epidemiológico rápido, efectivo y de bajo costo en los laboratorios del nivel central, periférico y en el campo.

DIAGNOSTICO MICROSCOPICO DE LA MALARIA

El estudio de la sangre periférica en un paciente con un síndrome febril, o síntomas inespecíficos de una enfermedad infecciosa y antecedentes de residencia o procedencia de las zonas maláricas, debe constituirse en el primer procedimiento ordenado por el médico con el fin de descartar o confirmar una infección malárica.

Muy frecuentemente, los casos de malaria se diagnostican inicialmente como hepatitis, fiebre tifoidea, encefalitis viral, infección viral inespecífica y dengue, entre otras. Estos problemas de diagnóstico clínico se hacen particularmente importantes en países como Colombia donde se encuentran infecciones por *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina y a otros antimaláricos de uso común, en las cuales el retardo en el diagnóstico preciso de laboratorio y en el inicio de la terapia indicada, ponen en alto riesgo la vida del paciente. La posibilidad de una infección malárica no debe ser descartada en pacientes que han

estado tomando drogas profilácticas, ya que éstas no son completamente protectoras y no previenen totalmente la infección. Debe también recordarse que la malaria puede ser adquirida por transfusiones de sangre y sus derivados, o por agujas contaminadas de otros pacientes o de individuos dedicados a la drogadicción. En estos casos puede no existir el antecedente epidemiológico de visita o residencia en zonas maláricas, además de tener la infección un período de incubación muy corto en algunos pacientes.

El diagnóstico microscópico de la malaria debe realizarse en forma rutinaria mediante el estudio de la gota gruesa y el extendido de sangre periférica, utilizando la tinción de las preparaciones con los colorantes derivados de Romanowsky como el giemsa, field o wright. La gota gruesa concentra la densidad parasitaria permitiendo el hallazgo del *Plasmodium* en parasitemias bajas del orden de 5-20 parásitos/ul de sangre, siempre y cuando se examinen de 100 a 200 campos. La gota gruesa también permite establecer la densidad parasitaria mediante la determinación del número de formas asexuadas (anillos, trofozoitos o esquizontes) en un recuento de 200 a 300 glóbulos blancos. Para este fin, es necesario obtener el leucograma del paciente con el fin de expresar el resultado con base en el número total de leucocitos por ul (mm^3) de sangre. El extendido de sangre periférica es importante para confirmar o identificar las diversas especies del *Plasmodium* y para establecer el número de parásitos por ul de sangre, cuando las densidades parasitarias son muy elevadas en la gota gruesa y dificultan el recuento en esta última preparación. Por lo tanto, es necesario examinar unos 40 a 50 campos cuyo promedio sea de 250 a 200 eritrocitos por campo, con el fin de obtener el número de eritrocitos parasitados en 10.000 glóbulos rojos. Posteriormente debe relacionarse este dato con el hematocrito o, aún más preciso, con el número total de eritrocitos del paciente. El porcentaje de parasitemia también puede obtenerse en el extendido al determinar el porcentaje de eritrocitos parasitados en los 10.000 glóbulos rojos estimados.

El estudio de la gota gruesa y el extendido debe ordenarse durante un mínimo de 3 a 4 días consecutivos antes de considerarlo negativo y debe hacer parte de los exámenes de laboratorio adicionales, requeridos para establecer el diagnóstico de un síndrome febril. Inclusive, puede ser necesario un examen cada 6 a 12 horas cuando se trata de infecciones por *P. falciparum* de curso sincrónico en la maduración de sus formas sanguíneas, ya que los parásitos maduran en los órganos internos y pueden no observarse durante este proceso en la sangre periférica; por este

Dr. Carlos A. Espinal Tejada: Centro de Medicina Tropical, Corporación de Ciencias Biomédicas, Bogotá.

motivo, la densidad parasitaria puede variar cíclicamente durante estos periodos. La automedicación o la profilaxis pueden ocasionar parasitemias no detectables que requieran también un seguimiento cercano para establecer el diagnóstico. En estos casos la observación del pigmento malárico en los monocitos es de gran utilidad en el posible diagnóstico de la malaria.

La densidad parasitaria debe ser siempre establecida, más aún en los casos por *P. falciparum* en áreas resistentes a la cloroquina, ya que existe una correlación directa entre la severidad de la infección y el número de parásitos por ul de sangre. En general, se considera para adultos que infecciones con 100.000 parásitos por ul de sangre o $\geq 2\%$ de parasitemia deben considerarse como severas y deben ser tratadas como una emergencia médica, independiente del estado clínico del paciente.

En niños, las parasitemias estimadas como críticas son de ≥ 50.000 parásitos por ul de sangre o aproximadamente 1% de parasitemia. Estudios realizados en Nigeria han demostrado cómo el 40.5% de niños con recuentos inferiores a 50.000/ul de sangre presentaron convulsiones, comparados con el 66.7% de los que tenían >50.000 parásitos/ul y el 27.5% de los niños que aún no tenían parásitos en sangre periférica. Estos datos confirman la importancia de un diagnóstico temprano y preciso que incluya rutinariamente el recuento del número de parásitos por ul de sangre.

Las infecciones principalmente por *P. falciparum*, deben ser evaluadas por estos métodos cada 12 a 24 horas, dependiendo de la severidad de la infección, durante los primeros 7 días de tratamiento, con el fin de determinar la eficacia del mismo. Posteriormente deben evaluarse 2 veces por semana, para un total de 4 semanas, con el fin de excluir la posibilidad de resistencia a la medicación.

El diagnóstico microscópico de la malaria puede ser errático debido a algunos problemas técnicos como una preparación y tinción inadecuada de las gotas gruesas y extendidos, un microscopio en mal estado, láminas sucias y soluciones con ph equivocados, colorantes contaminados o deteriorados, poco tiempo y pocos campos de lectura, inadecuada fijación, transferencia de parásitos de placas negativas a positivas durante la coloración y pérdida de parásitos durante la tinción de las gotas gruesas, entre otras causas.

Algunos investigadores han aconsejado el uso de tinciones con fluorocromos del tipo de la naranja de acridina para el diagnóstico de la infección malárica. Estudios comparativos con el método de la gota gruesa y extendido coloreados con giemsa y wright han demostrado que en el diagnóstico de las formas parasitarias grandes, más características del *P. vivax* entre otras especies, ambos métodos tienen la misma sensibilidad. Sin embargo, en las infecciones por *P. falciparum*, las cuales siempre presentan anillos pequeños, la sensibilidad de la naranja de acridina es muy inferior. Esto es particularmente cierto en las parasitemias bajas que se presentan en el período inicial

de la infección o durante el curso de infecciones crónicas. Por consiguiente, este procedimiento no debe recomendarse como uno de los métodos rutinarios en el diagnóstico clínico de la malaria.

DIAGNOSTICO DE ESPECIES

Existen en Colombia tres de las más importantes especies de *Plasmodium* que afectan al hombre: El *Plasmodium falciparum*, el *plasmodium vivax* y, en una pequeña pero subestimada proporción, el *Plasmodium malariae*.

1. Plasmodium falciparum: las infecciones por *Plasmodium falciparum* se caracterizan por presentar en la sangre periférica los anillos pequeños, a veces de doble cromatina, que no deforman el glóbulo rojo. La presencia de eritrocitos con 2 anillos es más característica de esta especie de *Plasmodium*. Adicionalmente, la presencia de formas maduras como los esquizontes en una gota gruesa o extendido, generalmente es considerado como un signo de severidad de la infección y se asocia frecuentemente con altas parasitemias. Las formas sexuadas o gametocitos, en su forma típica de "banano", pueden aparecer 2 semanas después del inicio de la infección aguda, a pesar del tratamiento recibido por el paciente y no representan una resistencia del parásito a la terapia antimalárica. La densidad parasitaria de estos gametocitos no requiere ser expresadas en el informe diagnóstico y sólo basta informar su presencia o ausencia. En infecciones subagudas y crónicas pueden observarse simultáneamente los anillos y los gametocitos.

2. Plasmodium vivax: el *plasmodium vivax* presenta en la sangre periférica todas las formas de su ciclo sanguíneo. Los anillos son, en general, de mayor tamaño que el *P. falciparum*, sus trofozoitos son grandes y de forma ameboide. deforman el glóbulo rojo y presentan en su citoplasma los característicos gránulos de Schuffner. Los gametocitos no son de formas ameboides, no tienen vacuolas; los macrogametocitos se tiñen de azul, cuya intensidad depende del estado de maduración y de rosado en el caso de los microgametocitos maduros. Preferencialmente invaden glóbulos rojos jóvenes (reticulocitos), de allí que sus densidades parasitarias sean menores que en el *P. falciparum*. Debido a la permanencia de sus formas hepáticas o hipnozoitos pueden causar recaídas múltiples induciendo inmunidad en el huésped. En estos casos, es posible observar únicamente anillos pequeños en la sangre periférica, difíciles de diferenciar de las formas anulares del *P. falciparum*. Por consiguiente, en este tipo de pacientes es necesario realizar los exámenes cada 6 a 12 horas hasta encontrar las formas maduras características del *P. vivax*. Debe recordarse además que en una gota gruesa con *P. vivax* se pueden observar los parásitos dentro del "fantasma" del eritrocito lisado en la preparación, fenómeno que no se presenta con el *P. falciparum*.

3. **Plasmodium malariae:** el *P. malariae* presenta en la sangre periférica durante la fase inicial de la infección, las formas anulares que no son verdaderamente anillos, sino una forma con cromatina densa y de tinción profunda, rodeada de una vacuola. Con la consiguiente maduración aparecen las formas en banda, no exclusivas del *P. malariae*, pero consideradas diagnósticas de esta especie por ser muy frecuentes. Los esquizontes maduros toman la forma característica de roseta con un promedio de 8 merozoitos y un pigmento agrupado en el centro.

4. **Infecciones mixtas:** en áreas de intensa transmisión de la malaria pueden presentarse infecciones mixtas, principalmente por *P. falciparum* y *P. vivax* en Colombia. En una infección mixta, ambos parásitos permanecerán por poco tiempo en forma simultánea en la sangre periférica. El *P. falciparum* se sobrepone al *P. vivax* y éste al *P. malariae*, prevaleciendo únicamente el de mayor capacidad de multiplicación. Por este motivo es frecuente observar cómo después del tratamiento exitoso de una infección por *P. falciparum* el paciente desarrolla la infección por *P. vivax*.

El acertado diagnóstico de la infección mixta es de suma importancia para el paciente ya que frecuentemente estas infecciones con diagnosticadas como *P. vivax* y tratadas únicamente con cloroquina, con la gran posibilidad de que el *P. falciparum* sea resistente a esta droga. Los criterios para el diagnóstico de la infección mixta por *P. falciparum* y *P. vivax* son los siguientes: a) presencia simultánea en la gota gruesa de las formas sanguíneas del *P. vivax* y de los gametocitos de *P. falciparum* y b) presencia simultánea en la gota gruesa de los anillos pequeños del *P. falciparum* en un 40% o más en relación a las otras formas de anillos grandes, trofozoitos ameboides y gametocitos característicos del *P. vivax*.

MÉTODOS ALTERNOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la malaria mediante el examen microscópico requiere de personal bien adiestrado, es lento en su proceso y permite un número muy reducido de análisis en un período de tiempo, limitando su aplicación en estudios epidemiológicos extensos e inclusive en la atención de pacientes a nivel de los servicios primarios de salud en las áreas maláricas. Por estos motivos es necesario desarrollar métodos alternos de diagnóstico simples, de bajo costo, que no requieran un extenso y continuo adiestramiento de personal, que puedan ser utilizados en todos los diversos niveles del sistema de salud y que produzcan resultados confiables y comparables en forma consistente. La serología mediante la detección de antígenos del parásito y el desarrollo de sondas de DNA representan las tecnologías más cercanas a este importante objetivo en el diagnóstico de la infección malarica. La tabla 1 demuestra los posibles beneficios de estos métodos comparados con el examen microscópico, teniendo en cuenta las grandes ventajas de este último para el caso clínico individual, especial-

mente en las infecciones por *P. falciparum* que requieren un seguimiento cercano de la densidad parasitaria. Las tablas 2, 3 y 4 presentan un resumen de los diversos métodos de diagnóstico tanto clínico como epidemiológico y sus posibles aplicaciones y evaluaciones preliminares.

Los métodos serológicos para la detección de antígenos del *Plasmodium* en sangre periférica podrían indicar una infección activa o muy reciente y están basados en la detección de antígenos solubles y antígenos que forman parte integral del parásito. Estos métodos serológicos incluyen las técnicas de radioinmunoanálisis y ELISA en varias formas, la contra-inmunolectroforesis y la inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales o policlonales que reconozcan estos antígenos específicos, los cuales estarían presentes en el suero de pacientes hasta 2 a 3 semanas después del tratamiento antimalárico específico. Las técnicas de ELISA tienen ventajas sobre otros métodos ya que pueden realizarse en el campo evitando el transporte del material hasta los laboratorios y es posible desarrollar pruebas visuales por cambios de color para el trabajo en las zonas endémicas. Su aplicación, a nivel clínico, ha sido muy parcial y demuestran una buena sensibilidad y especificidad como un porcentaje aparentemente importante de falsos negativos (Tabla 3).

El desarrollo de las sondas de DNA se basa en que todos los organismos tienen secuencias de DNA propias que los diferencian de organismos muy cercanos. Estas secuencias específicas pueden ser identificadas, aisladas y producidas a través de técnicas de DNA recombinante o síntesis química. Una vez que estas secuencias han sido identificadas y aisladas, pueden emplearse como diagnóstico siguiendo el principio de la desnaturalización y renaturalización del DNA. De este modo, las sondas de DNA identificadas y aisladas de un microorganismo como el *Plasmodium* no se unirán o sufrirán proceso de hibridación con otras secuencias de DNA que no contengan el mismo orden de nucleótidos. En esta gran especificidad radica la importancia de esta tecnología como método diagnóstico en malaria y en otras enfermedades infecciosas.

Con el fin de observar el proceso de hibridación en papeles de nitrocelulosa, la sonda debe ser marcada con isótopos radioactivos del tipo del P32 y la reacción revelada en autorradiografías, lo que aún dificulta su utilización principalmente a nivel del campo. La marcación con sustancias no radioactivas, como la biotina, podría reducir enormemente estas dificultades operacionales.

La experimentación a nivel clínico ha demostrado una gran especificidad y una sensibilidad comparable con la gota gruesa. Las tablas 1 y 2 muestran sus posibles aplicaciones y actuales restricciones en su empleo rutinario.

Finalmente, en las tablas 3 y 4 pueden apreciarse las diversas metodologías empleadas en el diagnóstico

Tabla 1. Comparación de los métodos serológicos y de hibridación del DNA con el diagnóstico microscópico en la detección del *Plasmodium* en humanos.

Parámetros	Examen microscópico	Métodos serológicos	Hibridación DNA
1o. Sensibilidad	++++	+++	+++ 1/2
2o. Especificidad	++++	No determinada	++++
3o. Determinación de la viabilidad de los parásitos	++++	—	—
4o. Cuantificación directa de los parásitos/ul sangre.	++++	—	—
5o. Adiestramiento de personal técnico	++++	++++	++
6o. Número de muestras procesadas por día	+ a	+++ a	++++ a
7o. Rapidez del resultado	+++ b	++ b	++ b
8o. Complejidad técnica	+	+++	++++ c
9o. Aplicación clínica	++++	++	+++
10o. Aplicación epidemiológicos en zonas endémicas	+	+++ d	++++ d
11o. Realización en el campo	++	++++ e	++++ e
12o. Control en bancos de sangre	—	+++	++++

- a. Diagnósticos microscópico: 50 60/día; serología; 500/día; sondas de DNA: 1000/día.
- b. Una microscopista puede tardarse de 5 a 30 minutos por examen. Resultados con serología y sondas de DNA en un mínimo de 4 a 12 horas respectivamente.
- c. Requiere marcación con P-32 y autorradiografía.
- d e. Si se desarrollan ELISAS visuales o micrométodos y sondas de DNA no radioactivas.

Tabla 2. Diagnóstico de la malaria.

Aplicación de los métodos de detección	Técnicas	Comentarios Sensibilidad/Especificidad
Detección del Plasmodium en el humano.		
A. Examen parasitológico.	—Gota gruesa y extendido de sangre periférica.	Identificación de especies % parasitemia y parásitos/ul. Detección 5-20 parásitos/ul o 0.0001% parasitemia.
B. Detección de antígenos.		
1. Parásitos intraeritrocíticos	—Radioinmunoensayo de dos fases sólidas. —ELISA inhibición en fase sólida.	Detección 8 parásitos en 10 eritrocitos o 0.0008% parasitemia o 40 parásitos/ul sangre. 14% falsos negativos. Específicas de especie.
2. Antígenos solubles.	—Precipitación en gel. —Contrainmunolectroforesis. (Antígenos S)	Baja sensibilidad. Positivos hasta 2 semanas después del tratamiento.
3. Sondas de DNA.	—Marcaje directo de secuencias P32. —Copias de RNA de secuencias clonadas de DNA. —Síntesis química de DNA.	Detección de 0.001 a 0.0001% parasitemias. Detección 0.0009% o 40 parásitos ul Estudios de campo con 4-6% falsos negativos. Específicos de especie.

Tabla 3.

Aplicación de los métodos de detección	Técnicas	Comentarios Sensibilidad/Especificidad
Detección del Plasmodium en los A		
a. Detección de esporozoitos.	-Técnica Inmunoradiométrica (IRMA) con monoclonales anti CS ELISA. -Inmunofluorescencia indirecta. -Sondas de DNA.	50 esporozoitos en anofelinos. 100-150 esporozoitos. Igual sensibilidad al microscópico. No evaluada. No evaluadas.
B. Detección de ooquistes	-Diagnóstico microscópico. -Inmunofluorescencia.	Técnica de rutina. No evaluada.
C. Detección intraluminal de formas esporogónicas	-En experimentación.	

Tabla 4.

Aplicación de los métodos de detección	Técnicas	Comentarios Sensibilidad/Especificidad
Detección del Contacto Previo o Actual con el Parásito.		
A. Anticuerpos antiesporozoíticos.	-Precipitación circunsporozoítica. -Inmunofluorescencia.	Estudios de campo. Buena sensibilidad y especificidad.
B. Anticuerpos anti-formas sanguíneas asexuadas.	-Precipitación en gel. -Hemaglutinación indirecta. -Inmunofluorescencia indirecta. -ELISA.	Falsos negativos en niños <5 años. Reacciones cruzadas. Falsos negativos en niños <5 años.
C. Anticuerpos protectores anti-formas sanguíneas asexuadas.	-Inhibición de merozoítos. -Inhibición unión células epiteliales y glóbulos rojos infectados. -Inmunofluorescencia de superficie de eritrocitos infectados.	Estudios experimentales.

epidemiológico de las zonas endémicas en relación con la identificación de posibles anofelinos vectores de la enfermedad (Tabla 3) y al estudio de los anticuerpos inducidos por las diversas fases del ciclo del *Plasmodium*.

BIBLIOGRAFIA

1. Boletín Oficina Sanitaria Panamericana, 1986; 101(4): 348-354.
2. BRUCE-CHWATT LJ, BLACK RH, CANFIELD CJ, CLYDE DF, PETERS W, WENSDORFER WH: Chemotherapy of Malaria. Second Edition, Geneva, World Health Organization, 1981, 126-127.
3. ESPINAL C, CORTES G, GUERRA P, ARIAS A: Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to antomalarial drugs in Colombia. Am J Trop Med Hyg 1985; 34 (4): 675-680.
4. ESPINAL CA, OLAYA P: Indirect ELISA test for malaria in blood donors. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1984; 78: 645-647.
5. GORIUP S: Review of Techniques for the microscopical diagnosis of malaria. Their use in vaccination studies. Working document No. 6 WHO. 1985.
6. MEDINA MI, ESPINAL C, ARIAS A, AVELLANEDA O, BAENA R: Malaria en Niños. Discusión de algunos aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Biomédica, 1983, 3 (4): 123-128.
7. OLAYA P, DUQUE E, ESPINAL C, GUERRA R: Aplicación del método ELISA para la detección de anticuerpos maláricos en donantes de sangre.
8. PATARROYO ME, AMADOR R, CLAVIJO P, MORENO A y Col. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. Nature 1988; 332: 158-161.
9. SHUTE T, SUDEMAN TM: Identification of malaria parasites by fluorescence microscopy and acridine orange staining. Bull Wld Hlth Org 1973; 48: 591-596.
10. World Health Organization - Malaria Action Programme - Severe and complicated malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1986; 80: 23-24.
11. World Health Organization. Malaria Action Programme Severe and Complicated Malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1986; 80: 13.
12. World Health Organization. The biology of malaria parasites. Report of a WHO Scientific Group, 1987: 152-163.
13. World Health Organization. The use of DNA probes for malaria diagnosis: Memorandum from a WHO meeting. Bull Wld Hlth Org 1986; 64 (5): 641-652.

QUIMIOTERAPIA DE LA MALARIA

M. RESTREPO

La malaria en Colombia se ha incrementado notablemente en los últimos años, especialmente en algunas de las zonas endémicas en donde siempre se ha considerado como problema de salud pública. Las diferentes medidas de control que se han programado para tratar de bajar la infección malarica, no se han aplicado en forma coordinada ni permanente en todo el país. Además, otros factores han influido para que la malaria persista o aumente, como son factores socio-económicos, ambientales y biológicos inherentes al parásito y al vector.

Solamente se ha logrado bajar la mortalidad, cambiando la estrategia, al emplear el diagnóstico y el tratamiento en forma adecuada. Ya se ha tenido una gran experiencia en Antioquia, al disponer de un diagnóstico oportuno y preciso de la especie de *Plasmodium*, para realizarlo en cada uno de los sitios en donde exista transmisión; este diagnóstico es la base para un tratamiento precoz, completo y bien orientado a la infección que sufre el paciente. Este programa ha logrado detectar un mayor número de personas enfermas, tratarlas oportunamente sin necesidad de desplazamiento del paciente y utilizar las drogas de acuerdo al tipo de infección. Este manejo ha logrado bajar la mortalidad y disminuir la inducción de resistencia.

La quimioterapia de la malaria tiene un papel importante en la atención primaria de salud en las comunidades. Los tratamientos presuntivos y la monoterapia son medidas que tienen una justificación en muy pocos casos. La administración de varias drogas de diferentes mecanismos de acción tiene gran valor en la terapia para las infecciones por *P. falciparum*, evitando la resistencia y las complicaciones severas.

Los propósitos de esta conferencia son: dar pautas claras para el manejo terapéutico ambulatorio, que constituye la gran mayoría de la atención médica en todas las zonas malaricas del país; 2) sugerir esquemas de tratamiento que han sido probados en varias zonas, especialmente donde existe resistencia del parásito a los antimaláricos; y 3) actualizar los conceptos en quimioterapia, mencionando las drogas que actualmente se encuentran en experimentación clínica y que son promisorias como alternativa para el tratamiento, en un corto y mediano futuro.

Para la quimioterapia de la malaria se han utilizado un gran arsenal de drogas, cuyos principales grupos químicos son:

- a) alcaloides derivados de la cinchona o quina (quinina).
- b) 9-Aminoacridinas
- c) 4-Aminoquinolinas, principalmente cloroquina y amodiaquina
- d) 8-Aminoquinolinas, exclusivamente la primaquina.
- e) Triazinas o Diguánidas
- f) Diaminopirimidinas, especialmente pirimetamina y trimetoprim.
- g) Sulfonamidas y sulfonas
- h) Antibióticos como Tetraciclinas y Clindamicina
- i) Hidroximetilquinoleínas, el de mayor actividad es la mefloquina.
- j) Hidroximetilfenantrenos, los más prometedores son la halofantrina y la artemisinina.

Los tres principales mecanismos de acción de la mayoría de estos antimaláricos son: a) inhibición de la síntesis del RNA y DNA, como son la quinina, quinacrina y aminoquinolinas; b) antagonismo del ácido fólico, compitiendo con el PABA, como lo hacen las sulfonamidas y sulfonas y c) inhibición de la reductasa del ácido fólico, que realiza la pirimetamina, las diguanidas y el trimetoprim.

La actividad antiparasitaria de estas drogas llevan a la curación clínica o curación radical de la infección malarica y está dirigida a las formas asexuadas que invaden los eritrocitos. La concentración y persistencia de la droga es básica para realizar el daño al parásito. La sulfadoxina por ejemplo, tiene un tiempo promedio útil para dosis única, de 200 horas, la sigue la cloroquina con 120 horas. Por el contrario para la quinina es solo de 24. Estos tiempos se deben tener en cuenta para la dosificación o fraccionamiento de la dosis total.

De los antimaláricos sintéticos, el que se ha empleado desde hace muchos años y con excelentes resultados, es la cloroquina. Esta aminoquinolina es la droga básica para el tratamiento sintomático de la infección por *Plasmodium vivax* y lo fue curativo para la infección por *Plasmodium falciparum* hasta 1961, cuando se detectó por primera vez en el mundo, resistencia en dos pacientes procedentes del Magdalena Medio.

El esquema de tratamiento para la infección del *P. vivax*, ha sufrido muy escasas variaciones. Se sigue administrando un total de 1500 mg de cloroquina base en tres días para los adultos; y una dosis total de 25 mg/kg en los niños. Teniendo precauciones en la dosis y en la vía de administración para los niños de corta edad. Suministrando también la Primaquina a la dosis de 15 mg/día durante 14 para el adulto y 0.3 mg/kg/día para el niño.

Dr. Marcos Restrepo: Laboratorio Departamental de Salud Pública de Antioquia y Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) Medellín.

En el tratamiento de la infección por *Plasmodium falciparum*, el uso de cloroquina como droga única, no está indicado en este momento. La resistencia del parásito a la droga puede ser de tres grados: R1, R2 y R3; por este motivo la monoterapia fue reemplazada por la asociación de varias drogas. La sulfadoxina-pirimetamina que fue recibida con tanta expectativa, en 10 años el *P. falciparum* adquirió altos índices de resistencia.

Actualmente la asociación de antimaláricos que estamos recomendando y que ha sido probada su efectividad desde 1984 en todas las zonas maláricas de Antioquia, está compuesta por: Amodiaquina, Sulfadoxina y Pirimetamina, indicadas principalmente para el paludismo no complicado causado por *P. falciparum*. En los casos de resistencia a esta combinación de drogas o pacientes con malaria complicada o severa, se recurre a la sulfadoxina-pirimetamina con quinina por vía oral o parenteral, según la necesidad.

En algunos casos es necesario aplicar otras combinaciones de drogas como son: Quinina-Clindamicina, Quinina-tetraciclina; Sulfadoxina-Pirimetamina y Mefloquina. Esta última asociación es la reserva para las cepas de *Plasmodium* resistentes a otras drogas, con excelentes resultados según los estudios realizados en nuestro país.

La mefloquina es una nueva hidroximetilquinoleína,

emparentada con la quinina por ser un aminoalcohol. Se administra en dosis única y la recomendación es darla conjuntamente con la dosis de sulfadoxina y pirimetamina, triconjugado que se ha comercializado en algunos países, como alternativa para las cepas de *P. falciparum* resistentes a otros antimaláricos. En los pocos estudios experimentales realizados en Colombia, se ha mostrado con una efectividad del 100% pero ya existe información en otros países de posible resistencia.

La halofantrina es un antimalárico del grupo de los fenantrenemetanoles, que ha mostrado gran actividad antimalárica para *P. falciparum*. En este momento realizamos estudios de farmacología clínica con este producto, con excelentes resultados cuando se suministra en un solo día pero en forma fraccionada cada 6 horas.

Entre las drogas antimaláricas del futuro, está en primer lugar la artemisinina, que es el componente activo de la hierba china que se clasifica botánicamente como *Artemisia annua* y el producto se conoce en ese país como Qinghaosu. Se han estudiado principalmente dos derivados: el artemeter y el artesunato, que son activos contra el *Plasmodium*. Estos compuestos son objeto de investigación. Otros productos, también en fase experimental son la pironaridina, piperaquina, dabequina y las naftoquinonas.