

# **Malaria por Plasmodium vivax: Aspectos clínicos y hematológicos.**

**Malaria due to *Plasmodium vivax*. Clinical and hematological aspects**

**RUIZ GIL Wilson\*, TOKESHI GUSUKUDA-SHIROTA Arturo\*\*, PICHILINGUE PRIETO Oscar\*\*\***

\* Médico asistente del Departamento de Medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Servicio de hematología. Profesor de hematología de la facultad de medicina "Alberto Hurtado Abadía" de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

\*\* Médico asistente del Departamento de Medicina del Hospital Hipólito Unanue

\*\*\* Médico asistente del Departamento de Medicina. Servicio de Gastroenterología Hospital Hipólito Unanue. Profesor Asociado de medicina Facultad de medicina de la Universidad Nacional Federico Villarreal

## **SUMMARY**

**The clinical, laboratory and histopathological findings of 20 patients with malaria admitted in 1984 to the Hospital Hipólito Unanue, are reported . The pathophysiology special of the Plasmodium vivax non severe cases is reviewed. Plasmodium vivax was the most frequent etiological agent found in this serie (19 patients). Fever and chills were demonstrated in 100% of the cases, hepatomegaly in 90%, splenomegaly in 70% and jaundiced in 30%. This last one was very severe in a case associated to chronic active hepatitis. Anemia (95% of cases) was multifactorial in origin, thrombocytopenia (83.3%) very rarely associated to purpura. Others findings: lymphocytopenia (70%) mild leukopenia (45%) and neutropenia (35%). The bone marrow histopathology appeared: hyperplasia of the three series and inespecific reactive changes. The liver biopsy appeared with malaria pigment in 42.8% of cases. Actually is very important to improve the combat against this malady. (Rev Med Hered 1994; 5: 118-128).**

**Key Words : Malaria, Plasmodium vivax, bone marrow biopsy, liver biopsy.**

## **RESUMEN**

Se reportan los hallazgos clínicos, de laboratorios e histopatológicos, presentes en 20 pacientes que ingresaron al Hospital Hipólito Unanue en el año 1984, con el diagnóstico de malaria. Se revisa la fisiopatología, con énfasis en los casos de malaria por Plasmodium

vivax. El agente etiológico más frecuente, en esta serie fue el Plasmodium vivax (19 pacientes). Fiebre y escalofrío se presentó en el 100%, hepatomegalia en el 90% esplenomegalia en el 70%, ictericia en el 30%, esta última fue muy severa en un caso asociada a hepatitis crónica activa. La anemia, que se observó en el 85%, fue de origen multifactorial; la trombocitopenia estuvo presente en el 83.3% de casos, rara vez se acompañó de sangrado. Otros hallazgos fueron: linfopenia (70%) leucopenia leve (45%), neutropenia leve (35%). La histopatología en médula ósea mostró: hiperplasia de las tres series y cambios reactivos inespecíficos. En hígado encontramos: depósito de pigmento malárico en el 42.8% de casos. Dadas las actuales condiciones sanitarias y epidemiológicas del país, es impostergable reforzar la lucha contra esta enfermedad. (Rev. Med Hered 1994; 5: 118-128.

**PALABRAS CLAVE:** Malaria, Plasmodium vivax, trastornos hematológicos, médula ósea, biopsia de hígado.

## **INTRODUCCION**

En todo el mundo, la malaria ha vuelto a ocupar un lugar preponderante entre las enfermedades transmisibles más importantes, desde un punto de vista epidemiológico. Organismos internacionales de salud consideran que, entre 200 a 300 millones de personas la padecen en forma endémica y se le atribuyen más de un millón de muertes al año (1).

En el Perú, a partir del año 1957, con la puesta en funcionamiento del PROGRAMA NACIONAL DE ERRADICACION DE LA MALARIA (PNEM) y hasta el año 1968, período durante el cual funcionó eficientemente, fue casi erradicado del territorio nacional, lamentablemente desde entonces no se ha mantenido el mismo esfuerzo y en los últimos años asistimos a un rebrote de este problema a nivel nacional, con el agravante de que las actuales condiciones demográficas y de salubridad facilitan su diseminación.

Los médicos formados en las últimas tres décadas no hemos tenido mayor experiencia, tanto clínica como de laboratorio, con esta enfermedad y dada las actuales condiciones epidemiológicas creemos que es necesario reestudiarla.

El presente trabajo tiene por finalidad mostrar la experiencia clínica y de laboratorio hematológico, acumulada en la Unidad de Hematología Clínica del Hospital Hipólito Unanue (HHU) durante el año 1984 con motivo de un brote epidémico de malaria en la gran Lima, y a la vez revisar conocimientos recientes acerca de mecanismos fisiopatológicos que participan del daño producido por la malaria, en especial las formas no severas debidas a Plasmodium vivax.

### **Area Geográfica**

El área de influencia del HHU abarca, en la provincia de Lima, los distritos de Ate-Vitarte, El Agustino, Cieneguilla, La Molina, La Victoria, San Luis, Chosica; y la provincia de

Huarochari. Cuenta con numerosos “Pueblos Jóvenes” situados, la mayoría de ellos, en las márgenes del río Rímac, carentes casi siempre de las instalaciones sanitarias más indispensables. Hay que mencionar también que abarca algunas de las últimas zonas de Lima-ciudad que cuentan con terrenos agrícolas y sus respectivos sistemas de regadío.

Alberga una población estimada en un millón de habitantes, la gran mayoría migrantes del interior del país preferentemente de la zona andina.

## **MATERIAL Y METODOS**

Entre los meses de enero y setiembre de 1984, en el área de influencia del HHU, se registró un total de 57 casos de malaria de los cuales 20 fueron hospitalizados y constituyen la muestra del presente estudio.

Todos estos pacientes ingresaron entre el segundo y sexto día de iniciados los síntomas y en su totalidad fueron evaluados por miembros de la Universidad de Hematología Clínica (UHC), ya sea por sospecha clínica antes del diagnóstico o al día siguiente del mismo.

La confirmación diagnóstica se realizó mediante la observación directa del parásito en una gota gruesa y un frotis de sangre periférica.

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación hematológica que incluyó: cuenta de glóbulos blancos, fórmula leucocitaria, hematocrito, cuenta de reticulocitos, cálculo del Índice de Producción Medular (IPM); todos por métodos de hemocimetría manual (2). La clasificación de anemia se basó en los valores mínimos normales propuestos por los Centers for Disease Control de los EEUU (3). El recuento de plaquetas se realizó por el método de microscopía de contraste de fase (2). En 17 pacientes se practicó la prueba del tiempo de protrombina (método de Quick) (2). Además, en la mayoría de ellos se realizó pruebas de función hepática como: dosaje sérico de transaminasas glutamicopirúvicas (TGP) y glutamicoxalacéticas (TGP), fosfatasa alcalina, bilirrubinas, proteínas. Los casos más severos fueron sometidos a estudios histopatológicos, tanto de hígado como de médula ósea.

## **RESULTADOS**

En el cuadro N° 1 están detalladas las características de la muestra. Fueron en total 57 pacientes en toda el área, de los cuales 19 tenían antecedentes de haber estado recientemente en zonas endémicas (“importados”); mientras que 38 carecían de dichos antecedentes, ya que no habían salido del valle de Lima (autóctonos) en los últimos cinco años.

**Cuadro N°1. Malaria HHU 1984. Casuística.**

	TOTAL	HOSPITALIZADOS
AUTOCTONOS	38	14
IMPORTADOS	19	6
TOTAL	57	20

	PACIENTES HOSPITALIZADOS		
	ADULTOS	NIÑOS	TOTAL
M	11	3	14
F	5	1	6
TOTAL	16	4	20

Rango de edad: 1a 7m - 57a.

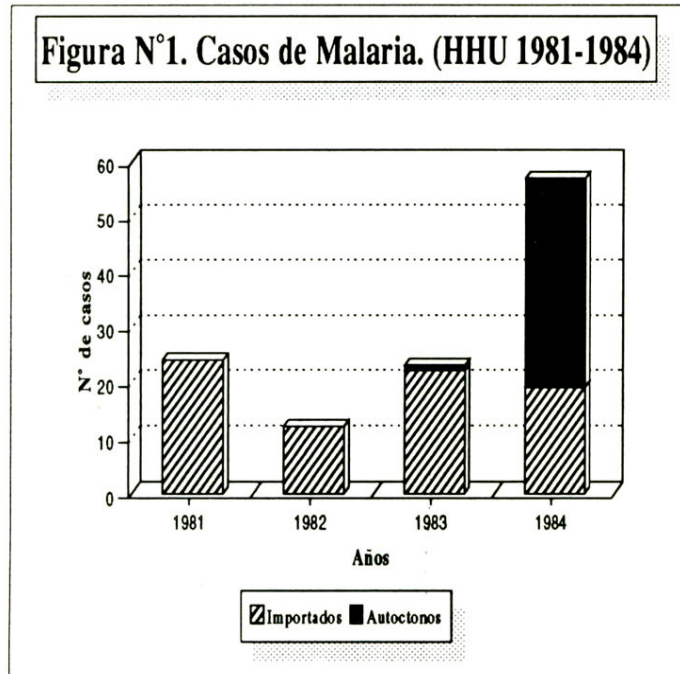
Veinte (20) de los pacientes fueron hospitalizados en los servicios de medicina y pediatría del HHU, de éstos cuatro (4) fueron niños y dieciseis (16) adultos.

Las edades fluctuaron entre los 19 meses y los 57 años; en cuanto al sexo 14 fueron hombres y 6 mujeres; respecto a la procedencia 14 fueron autóctonos y 6 importados.

En lo que se refiere al agente etiológico: 19 casos fueron atribuidos a Plasmodium vivax; y un paciente, procedente del rio Ene (selva central), fue portador de Plasmodium malaria.

#### **Distribución de los casos en el tiempo:**

La figura N° 1 muestra lo que ocurría con la malaria en el área de influencia del HHU en años anteriores a 1984. Claramente se puede observar que los pocos casos que aparecían eran, en su totalidad, importados y recién en diciembre de 1983 aparece el primer caso autóctono.



En 1984 la situación es completamente diferente, los casos aumentan a más del doble y son mayoritariamente autóctonos.

En la figura N° 2 se detallan los casos por mes y se puede observar que aumentan ostensiblemente entre junio, julio y agosto (reportados 35, hospitalizados 13).

### Hallazgos Clínicos (Cuadro N° 2):

La totalidad de los pacientes acudieron por fiebre, la cual se constató en el examen, pero no con la periodicidad característica. El escalofrío fue también una molestia universalmente presente. Sudoración profusa se observó en 16 pacientes (80%).

**Cuadro N°2. Hallazgos clínicos**  
n = 20

Síntomas y/o signos	n	%
Fiebre	20	100
Escalofrío	20	100
Sudoración	16	80
Hepatomegalia	18	90
Esplenomegalia	14	70
Ictericia	6	30

Se detectó hepatomegalia (mayor de 2 cm) en el 90% de los pacientes y esplenomegalia (mayor de 1 cm) en el 70% de los casos.

Se encontró ictericia en 6 pacientes (30%), siendo en dos de ellos muy marcada. Al ingreso uno de estos pacientes llegó, además, con cuadro hemorrágico (epistaxis, melena, petequias, equimosis), por lo que, entre los diagnósticos diferenciales se propuso hepatitis viral y leptospirosis.

Otros síntomas muy frecuentes fue cefalea, pero de intensidad variable, a diferencia de: náuseas, vómitos, dolor óseo, lumbalgia o diarrea que se presentaron muy ocasionalmente.

### Hallazgos Hematológicos:

En el cuadro N°3 se detalla los valores de hematocrito encontrados. Así tenemos que 17 pacientes (85%) llegaron con anemia significativa al ingreso. El Índice de Producción Medular (IPM): se encontró mayor de 2 en cuatro pacientes (22.2%); entre 1 y 2 en cinco pacientes (27.8%); y menor o igual a 1 en nueve pacientes (50%) (VN: de 1 a 2 en situaciones sin anemia).

	n	%
<b>HEMATOCRITO</b>		
Hombres (<40%)	10/11	
Mujeres (<35%)	4/5	
Niños (<30%)	3/4	
TOTAL	17/20	85.0
<b>INDICE DE PRODUCCION MEDULAR</b>		
2	4/18	22.2
< 2 y > 1	5/18	27.8
1	9/18	50.0

**Cuadro N°4. Hallazgos hematológicos**

	n	%
<b>LEUCOCITOS</b>		
< 5000/mm <sup>3</sup>	13/20	65.0
< 4000/mm <sup>3</sup>	9/20	45.0
<b>NEUTROFILOS</b>		
< 2500/mm <sup>3</sup>	9/20	45.0
< 2000/mm <sup>3</sup>	7/20	35.0
<b>LINFOCITOS</b>		
< 1500/mm <sup>3</sup>	14/20	70.0
< 1000/mm <sup>3</sup>	8/20	40.0
<b>PLAQUETAS</b>		
< 150000/mm <sup>3</sup>	15/18	83.3
< 50000/mm <sup>3</sup>	5/18	27.7
<b>PROTROMBINA</b>		
< 70%	5/17	29.4
< 50%	1/17	5.8

En el cuadro N° 4 se describe otros parámetros hematológicos registrados al ingreso. La cuenta total de leucocitos se encontró menor de 5000/mm<sup>3</sup> en 13 pacientes (65%) y menor de 4000/mm<sup>3</sup> en 9 (45%). Se observó la cuenta de neutrófilos menor de 2500/mm<sup>3</sup> en 9 pacientes (45%), y en 7 de estos (35%), fue menor de 2000/mm<sup>3</sup>. Respecto a los linfocitos, se encontró cuentas totales menores de 1500/mm<sup>3</sup> en 14 pacientes (70%) y menores de 1000/mm<sup>3</sup> en 8 (40%), es decir valores en el rango de linfopenia absoluta. El recuento de plaquetas, por el método de microscopia de contraste de fase (VN: de 150,000 a 400,000 x mm<sup>3</sup>), mostró que 15 pacientes (83.3%) tenían cuentas menores a 150,000/mm<sup>3</sup> y en cinco (27.7%) de estos casos llegó a ser menor de 50,000/mm<sup>3</sup>.

La prueba del tiempo y concentración de protrombina se realizó en 17 pacientes y se encontró que 5 de ellos (29.4%) tenían concentraciones menores de 75%; en uno de estos pacientes se cuantificó una concentración menor de 50% de protrombina.

#### **Hallazgos Bioquímicos (Cuadro N° 5):**

Se encontró hiperbilirrubinemia mayor de 1.2mg% en 6 pacientes (30%); en dos de estos casos fue superior a 3.5 mg % (13.2 mg% y 18.9 mg % respectivamente), siempre a predominio directo.

**Cuadro N°5. Hallazgos bioquímicos**

	n	%
<b>BILIRRUBINAS</b>		
> 1.2 mg/dl	6/20	30.0
> 3.5 mg/dl	2/20	10.0
<b>FOSFATASA ALCALINA</b>		
> 8 U Bodansky	5/17	29.4
<b>TRANSAMINASAS</b>		
TGO > 20 UI/Lt	7/9	
TGP > 18 UI/Lt	7/9	

Respecto a la fosfatasa alcalina, 5 de 17 pacientes en los que se investigó (29.4%), tenían valores mayores de 8 unidades Bodansky.

Solamente en 9 pacientes se pudo evaluar las transaminasas al ingreso, de los cuales 7 presentaron valores ligeramente por encima de lo normal. Un paciente mostró las mayores alteraciones llegando a 210U/L para TGO y 170 U/L para TGP

### **Hallazgos Histopatológicos:**

Aspirado de médula ósea

Se practicó en 10 pacientes, aquéllos que mostraron mayores alteraciones hematológicas. Los hallazgos morfológicos fueron muy semejantes y se resumen de la siguiente manera:

- Panhiperplasia de las tres series, en especial de la eritroide y la megacariocítica.
- Alteraciones diversas en la maduración de las tres series, en especial de la eritroide: cambios megaloblásticos y diseritropoyéticos leves
- Cambios reactivos difusos: hiperplasia leve a moderada de macrófagos con grados diversos de eritrofagocitosis: aumento moderado de células plasmáticas y linfocitos maduros.
- Depósitos de hierro normales, de 2(+) a 3(+) casi todo en el Sistema Retículo Endotelial (RES)

Hígado (Cuadro N° 6):

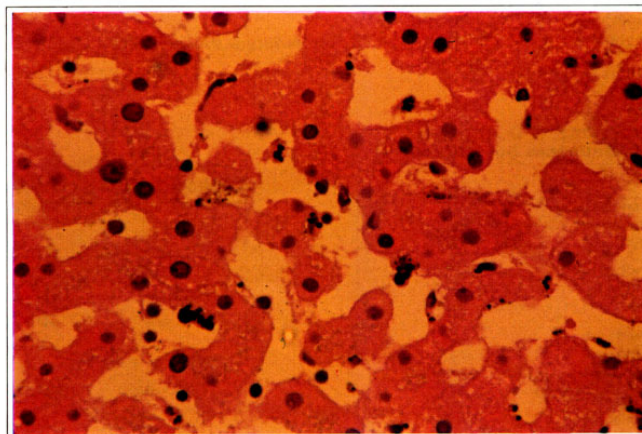


### Cuadro N°6. Hallazgos en la biopsia hepática

	n
INESPECIFICOS	3
PIGMENTO MALARICO	3
HEPATITIS CRONICA ACTIVA	1
TOTAL	7

En siete (7) pacientes se realizó una biopsia percutánea de hígado con aguja de Menguini, justamente en aquéllos que mostraron mayores alteraciones, tanto clínicas como bioquímicas. Los resultados fueron los siguientes:

- Cambios inespecíficos en tres pacientes, que se reconocen por: una ligera distorsión de las trabéculas hepáticas con ensanchamiento leve de las sinusoides, así como una ligera hiperplasia de las células de Kupffer.
- Depósito de “pigmento malárico” en otros tres pacientes. Se trata de un material de color marrón oscuro que se aprecia preferentemente en las células de Kupffer. (Figura N° 3).



**Figura N°3.** En esta microfotografía se aprecian claramente los depósitos de “pigmento malárico” en las células de Kupffer de los sinusoides hepáticos, así como un ligero ensanchamiento de los mismos (HF 400X).

En el paciente con las mayores alteraciones, tanto clínicas, hematológicas como bioquímicas, la biopsia hepática mostró cambios compatibles con hepatitis crónica activa (HCA).

### **Evolución y tratamientos:**

Todos los pacientes recibieron el Esquema de Tratamiento Radical de 14 días, que el PROGRAMA NACIONAL DE ERRADICACION DE LA MALARIA (PNEM) del Ministerio de Salud, ofrece a los pacientes afectados por el Plasmodium vivax. Este tratamiento, en base a cloroquina y primaquina, dio excelentes resultados sin evidenciarse problemas de alergia, recaída o resistencia.

## **DISCUSION**

En un simposio clásico, moderado por el Dr. Carlos Lanfranco (4), el Dr. Cuzquén expone con claridad cuál fue la realidad y cuál el futuro del paludismo en el Perú, sobre todo desde que se desactivó el PNEM.

En este evento quedó claro que, hacia el año 1968, la malaria prácticamente había sido erradicada del país, ya que solamente quedaba una zona en el departamento de Loreto, colindante con el Ecuador, en la cual persistía la transmisión de la enfermedad.

Desde esa fecha, hasta la actualidad, hemos asistido a un paulatino retroceso en las condiciones de salud frente a la progresión de la malaria y como una confirmación de lo dicho están los repetidos brotes en la enfermedad en zonas previamente libres de malaria (5,6), o en la misma ciudad de Lima (7). Lo que aquí reportamos, representa un episodio más en esta lista y al parecer no será el último.

Históricamente los valles del Rímac y del Chillón han sido zonas malarígenas, debido a que reúnen las condiciones ecológicas necesarias para la proliferación del vector, y se completa la cadena epidemiológica con la migración de portadores del parásito, que provienen de zonas actualmente endémicas en el interior del país.

En años precedentes al brote, en el área de influencia del HHU el número de casos de malaria se mantuvo estable y eran casi exclusivamente importados (Figura N° 1).

Súbitamente entre mayo y setiembre de 1984 ocurre un marcado incremento en el número de casos, con predominio franco de los casos autóctonos sobre los importados; este fenómeno nos está indicando claramente que algo cambió en la cadena epidemiológica, lo que facilitó la epidemia.

Entre los posibles factores que produjeron estos cambios, habría que mencionar: los trastornos climáticos y las migraciones forzadas inducidas por el “Fenómeno del Niño” y sus secuelas de desastres naturales, la creación de nuevos “pueblos jóvenes” y las migraciones estacionales que suelen presentarse con motivo de las fiestas de medio año.

Las características de la muestra, concuerdan perfectamente con lo referido a nivel mundial, ya que encontramos que afecta dos veces más a hombres que a mujeres y con predilección por los grupos étnicos más jóvenes y económicamente productivos (8,9), de ahí los tremendos daños económicos que produce en los países que lo padecen.

En el Perú el agente etiológico más importante es el *Plasmodium vivax* por su distribución casi universal, mientras que al *Plasmodium malariae* y al *Plasmodium falciparum*, se les encuentra en zonas de la selva central y nororiental del país respectivamente (4).

Hay que mencionar que en años recientes se ha reportado, con frecuencia alarmante, la aparición de brotes por *Plasmodium falciparum* resistente a tratamiento (incluyendo la combinación pirimetamina/sulfadoxina), al inicio en zonas limítrofes con Brasil, Bolivia, Ecuador y Colombia (10), y finalmente se han documentado casos autóctonos en el norte del Perú (6).

Como era de esperarse, en la presente serie la casi totalidad de los casos tuvieron como agente causal al *Plasmodium vivax*, salvo uno, cuya enfermedad se debió a *Plasmodium malariae* y provenía de la selva central.

Las manifestaciones clínicas fueron las clásicas: fiebre, escalofríos y sudoración; no encontramos la periodicidad típica debido. Probablemente, a lo temprano del diagnóstico en la mayoría de los casos o al uso indiscriminado de medicamentos previo a la consulta médica.

Los hallazgos del examen físico corresponden fundamentalmente a la hiperplasia del RES: Hepatomegalia y esplenomegalia, cuyo accionar da origen a gran parte del cuadro anémico. En nuestra serie, la presencia de hepatomegalia (90%) es mayor a la reportada en la literatura, no así en lo que respecta a la esplenomegalia (70%) ya que los reportes de hepato-esplenomegalia varían entre el 40% y el 70% dependiendo del lugar donde se haya hecho el estudio (9,11); igualmente la ictericia fluctúa entre el 15% y el 30% de los casos (8,9).

El hallazgo de ictericia se puede explicar tanto por el comportamiento hemolítico como por daño directo al hepatocito (12,13).

En zonas del Asia este mismo cuadro clínico se suele confundir, al ingreso, hasta en un 30% de veces con cuadros de: hepatitis viral, fiebre tifoidea o influenza (8). Entre nosotros habría que agregar a esta lista: leptospirosis y fiebre amarilla.

Con respecto a los hallazgos hematológicos, lo más frecuente fue la anemia, que se presentó en el 85% de los casos. Los mecanismos involucrados en la génesis de este problema, se acepta que son varios (Cuadro N°7) (12).

<b>Cuadro N°7. Mecanismos de Anemia</b>
1. HEMOLISIS: Ruptura de esquizontes
2. ERITROPOYESIS INEFECTIVA
3. ERITROFAGOCITOSIS INCREMENTADA
4. HEMOLISIS INMUNE: De hematíes normales y parasitados.

Referencia: Sem Hematol 1982; 19(2):75

La destrucción intravascular de glóbulos rojos (GR) al final de la división asexual del parásito hecho que no explica del todo la severidad de la anemia. La disminución de la eritropoyesis que se puede reconocer por las cuentas reticulocitarias bajas y consecuentemente un IPM bajo para el grado de anemia. Esto, aunado al hallazgo en médula ósea (MO) de hiperplasia de la serie eritroide con cambios múltiples en la maduración, conforman el síndrome de “Eritropoyesis Inefectiva”(12,14), fenómeno no comprobado aún para casos debidos a *P.vivax*, pero en los pacientes afectados por *P. Falciparum* ésta se ha comprobado mediante estudios eritrocínéticos (15,16).

Aparte de estos mecanismos, en la literatura consultada, no hemos encontrado nuevas informaciones acerca de la génesis de la anemia en casos de malaria por *Plasmodium vivax*.

Cosa muy diferente ocurre con la información referente a los mecanismos de hemólisis en los casos debidos a *Plasmodium falciparum*, que si bien no son extrapolables a los casos de malaria por *P. Vivax*, vale la pena revisarlos y son los siguientes:

- a) Incremento en la eritrofagocitosis, debido a una serie de cambios inducidos por el parásito en el hematíe como: disminución de la capacidad de “adaptación” al lecho de la microcirculación; alteración de la relación entre  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  intracelular lo cual ocasiona la disminución de la carga negativa de la membrana, facilitando de esta manera que los hematíes parasitados se adhieran a los macrófagos (12).
- b) Hemólisis inmune: desde hace tiempo se sabe de la positividad de la prueba e Coombs directa en pacientes con malaria, hallazgo que puede persistir semanas después de eliminar el parásito (1/). Investigaciones posteriores han encontrado que las inmunoglobulinas así detectadas no muestran especificidad por antígenos propios del hematíe, salvo de forma anecdótica (18).

Recientes estudios han demostrado la presencia de “excrecencias” o “protuberancias” en la membrana del GR parasitado por *P falciparum*, las que contienen antígenos del parásito, que reaccionan con anticuerpos específicos, y que facilitan la adherencia a las células del RES, así como la formación de “rosetas”, atrayendo hematíes sanos alrededor de los GR parasitados (19)-

Se ha detectado la presencia de complemento, inmunoglobulinas e incluso complejos inmunes sobre la superficie de los GR no parasitados, los cuales, así sensibilizados, van a ser fagocitados por el RES hiperactivo (12.19).

Respecto a los leucocitos (GB), el hallazgo de una cuenta menor de 4000/mmc en el 45% de casos, excede ligeramente lo descrito en la literatura que reporta cuentas leucopénicas hasta en un 33% de pacientes (12,20). También está descrito desviación a la izquierda en un 33% y ligera eosinofilia, sobre todo en la fase de recuperación (12,20), cambios que no hemos encontrado en la presente serie.

El hallazgo de linfopenia absoluta no lo hemos encontrado en la literatura consultada, sin embargo existen reportes que mencionan la presencia de anticuerpos citotóxicos contra linfocitos autólogos en pacientes con malaria (12.21) que pudieran ser los responsables de este fenómeno. Igualmente en la literatura se reporta el hallazgo ocasional de linfocitos atípicos (12,22), que en la presente serie no hemos encontrado.

Se ha reportado trombocitopenia, preferentemente asociada a *Plasmodium falciparum* (22, 23, 24) y ocasionalmente a *Plasmodium vivax* (22,25). En el caso del primero, se ha propuesto como principal mecanismo el de coagulación intravascular diseminada (CID), sobre todo para los casos complicados con insuficiencia renal aguda (IRA)(26), malaria cerebral (27,28) y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (29).

Respecto a este tema no se ha dicho aún la última palabra ya que existen evidencias histológicas en contra el mecanismo de CID, como causa importante de la trombocitopenia, en casos de malaria cerebral entre ellas la ausencia de trombos plaquetarios en la microcirculación (30).

Otros mecanismos que se han propuesto para explicar la trombocitopenia, en especial la de los casos no complicados de malaria por *Plasmodium falciparum* o por *Plasmodium vivax*, como los de la presente serie, son: (Cuadro N° 8).

- a) Inmunológicos: ya que se ha demostrado un incremento en la cantidad de inmunoglobulinas y de complejos inmunes fijados a la superficie de las plaquetas (31), las cuales son luego secuestradas por el bazo.
- b) Parasitismo directo de la plaqueta: que por lo menos en el caso de *P. Vivax* ha sido observado mediante microscopía electrónica (32).

- c) Acortamiento de la vida media de las plaquetas debido a “secuestro esplénico”, en presencia del RES hiperplásico y anormalmente ávido por fagocitar GR o plaquetas normales o anormales (22, 24,33).
- d) Se ha demostrado incremento en los niveles plasmáticos de algunos marcadores de activación plaquetaria in vivo como: la betatromboglobulina (beta TG) y el factor 4 plaquetario (F4P), que acortarían la vida de las mismas (23).

<b>Cuadro N°8</b>
<b>Mecanismos de Trombocitopenia</b>
1. COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID) Malaria severa por <i>P. falciparum</i>
2. INMUNOLOGICOS
3. PARASITISMO DIRECTO
4. SECUESTRO ESPLENICO: Por hiperactividad del RES
5. ACTIVACION PLAQUETARIA <i>in vivo</i> .

La supuesta disminución de la trombopoyesis no ha podido ser documentada (34).

En la presente serie más del 83% de los casos se presentaron con trombocitopenia, e incluso cinco pacientes tuvieron cuentas menores de  $50,000/mm^3$ , sin embargo en un solo paciente se hizo evidente el cuadro purpúrico. Esta pobre correlación entre la clínica y el laboratorio ya ha sido reportada en la literatura (22, 24,25).

Se han descrito marcadas anomalías en la coagulación humoral, en las formas clínicas más severas de malaria por *Plasmodium falciparum* (26, 27, 28,29), que se han tratado de explicar mediante CID. Pero, al igual que para la trombocitopenia, el CID no lo explica todo ya que menos del 5% de los cuadros de malaria cerebral se acompañan de hemorragias clínicamente significativas (35), mientras que gran número de pacientes con cuadros de malaria no complicada muestran hallazgos de laboratorio sugestivos de CID (36).

En la presente serie, en cinco pacientes encontramos alterada la prueba de protrombina, pero solamente en uno de ellos fue significativa, ya que la concentración era menor al 50%, precisamente en el paciente con las mayores alteraciones hepáticas y cuyas manifestaciones hemorrágicas, se pueden explicar como producto de una suma de factores (22).

En cuanto a los parámetros bioquímicos, éstos mostraron cambios muy leves, salvo en el caso ya mencionado, del paciente con múltiples complicaciones.

En la literatura médica se reporta hallazgos similares en la fase aguda de malaria por *Plasmodium vivax* y además se menciona aumento de triglicéridos y lípidos totales con disminución del colesterol sérico (37). También se ha descrito hipoglicemia con hiperinsulinemia en malaria por *Plasmodium falciparum* (38).

De las siete muestras de biopsia hepática, una mostró cambios morfológicos definidos de hepatitis crónica activa (HCA). Esta pertenecía al paciente con las mayores alteraciones clínicas, hematológicas y bioquímicas, por lo que pensamos que este caso corresponde a un paciente portador de HCA en quién se injertó una afección malárica.

En las otras seis muestras se encontró cambios difusos e inespecíficos descritos en la literatura como “hepatitis reactiva inespecífica” y que corresponde al hallazgo de una ligera distorsión de los cordones de hepatocitos asociada a balonamiento de los mismos. En algunas zonas del parénquima se puede observar ocasionales “granulomas” con ligera infiltración mononuclear “nódulos maláricos” todo lo cual se puede ver en casos no complicados de malaria por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium falciparum* (13).

Estos cambios son inducidos por el parásito ya que, durante la fase inicial de la invasión, son las células hepáticas las primeras en ser tomadas por los esporozoitos que inocula la hembra infectada del mosquito *Anopheles* al picar al huésped. Luego de un período de división asexual que dura entre 7 y 10 días (fase pre-eritrocítica), estalla el hepatocito liberando los merozoitos extraeritrocitarios que luego van a infectar a los GR. Para el caso del *Plasmodium vivax* algunos se quedan en estado latente en el hepatocito, convirtiéndose en los llamados hipnozoitos (39,40) que son los responsables de las recaídas.

También se ha planteado que los productos tóxicos, generados durante la destrucción hemática (fase eritrocitaria), participan en la génesis de todos estos cambios (13), que suelen ser rápidamente reversibles con el tratamiento.

La presencia del pigmento malárico, que resulta de la interacción entre el parásito y la hemoglobina del GR, es muy característica, se acumula casi exclusivamente en el RES y dependiendo de la cantidad, llega a teñir de un color oscuro el hígado y el brazo. Este pigmento se diferencia de la hemosiderina el que no llega a dar positiva la reacción de azul de Prusia (41).

Toda esta hiperactividad del RES y la hiperplasia consiguiente, explican en gran medida la vísceromegalia, tan frecuente en esta enfermedad (9, 11,13).

En zonas endémicas de malaria es posible encontrar pacientes con esplenomegalia muy marcada y persistente lo que se conoce con el nombre de Síndrome de Esplenomegalia Tropical cuya etiología es fundamentalmente inmunológica (12).

En cuanto a los hallazgos en la médula ósea, éstos son similares a otras condiciones clínicas que cursan con anemia hemolítica (14) en las que predomina la hiperplasia eritroide. En los casos de malaria se agregan un a serie de cambios inespecíficos (diseritropoyesis, megaloblastosis, incremento de macrófagos, etc.) que, conjuntamente con estudios eritrocínéticos (15,16), dan sustento a la hipótesis de la eritropoyesis inefectiva (12,14), para explicar la pobre respuesta compensadora frente al proceso hemolítico.

También hay que mencionar, que en ocasiones se ha reportado hallazgos del tipo hipoplasia medular (42), posiblemente debida al uso de medicamentos, a la enfermedad, o a ambos; alteraciones que no hemos encontrado en la presente serie.

Respecto al tratamiento debemos decir que, felizmente el esquema clásico (4) de dos medicamentos continúa siendo muy efectivo en los casos de *Plasmodium vivax*:

Cloroquina: 1.5 gr para adultos, ó 25 mg/kg de peso para niños, los tres primeros días.

Primaquina: 15 mg diarios para adultos, ó 0.3 mg/kg peso/día para niños mayores de 6 meses, del día uno al día 14, inclusive.

Igualmente en los pacientes afectados por *Plasmodium malariae*, la cloroquina, a las mismas dosis, continúa siendo el tratamiento de elección.

Lamentablemente en los últimos años hemos tenido un número creciente de casos debido a *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina (10.6), e incluso al fansidar<sup>®</sup>, lo que nos obliga a replantear nuestra estrategia de tratamiento (6).

De los anteriormente expuestos podemos concluir lo siguiente:

- a) La malaria o paludismo es un problema de salud de primer orden en el Perú de hoy, razón por la cual se deben tomar todas las medidas tendientes a su control.
- b) Durante la fase aguda cursa con: leucopenia leve, disminución de neutrófilos y linfocitos, además una ligera desviación a la izquierda.
- c) Frecuentemente hay trombocitopenia leve, que suele ser asintomática.
- d) Existe una pobre respuesta medular eritrocitaria configurando un cuadro de eritropoyesis inefectiva.
- e) Los hallazgos en la MO así como en el hígado suelen ser inespecíficos, salvo la presencia del pigmento malárico.
- f) Hasta el momento el tratamiento convencional está dando buenos resultados en casos debidos a *Plasmodium vivax* y *Plasmodium malarie*, no así en los producidos por *Plasmodium falciparum*.



## **Agradecimiento:**

Al Dr. Pedro Legua Leiva, por su documentada e ilustrativa revisión del manuscrito de este trabajo.

## **Correspondencia:**

Dr. Wilson Ruiz Gil  
Laboratorio de hematología.  
Instituto de Investigaciones de la Altura  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Apartado postal 5045, Lima, 100, Perú.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Wyler D.J. Malaria resurgence, resistance and research, *N Engl J Med* 1983; 308: 875-878, 934-940
2. Dacie J.V & Lewis S.M. *Practical Haematology* Churchill Livingstone. London. Sixth edition 1985
3. CDC Criteria for anemia in children and childbearingaged women The second national health and nutrition examination survey, 1976-1980 (NHANES) Bethesda, Maryland. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 9,1989; 38 (22) : 400-404.
4. Lanfranco C, Cantella R, Cuzquén L, Guerra JG. Simposio: Malaria. *Dignóstico* 1982; 10 (4) : 168-202.
5. Valladolid J. Cruz J. Paludismo Estudio epidemiológico en un hospital general *Rev Gastroent del Perú* 1983; 3: 142-145.
6. Legua P. Malaria por *Plasmodium falciparum*. *Boletín de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales* 1993; 3.
7. Pamo Reyna OG. Estudio epidemiológico de malaria en el Hospital Dos de Mayo de Lima 1987-1988 y de los hospitales de Lima metropolitana 1984-1987. *Acta Médica Peruana* 1991; 15(3): 24-28
8. Buck RL, Alcantara AK, Uylangco CV, Cross JH. Malaria at San Lázaro Hospital Manila Philippines 1979 – 1981. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32(2) :212-216.
9. Arias JA, Amerigo MJ, Jimenez Santana P, Lemes E, Cabrera MC y De Miguel Prieto J. Paludismo en las Palmas Presentación de 20 casos. *Rev Clín Esp* 1983; 168(2): 125-127.
10. Organización Panamericana de la Salud. Malaria en las Américas, informe final, 3<sup>ra</sup>. Reunión de directores de los servicios nacionales de erradicación de la malaria en las Américas. Oaxtepec México. En: *Publicación científica* 405, Washington D.C, 1981
11. Martelo OJ, Smoller M, Saladin TA. Malaria in American soldiers. *Arch Intern Med* 1969; 123: 383-387.
12. Perrin LH, Mackey LJ and Miescher PA. The hematology of malaria in man. *Seminars in Hematology* 1982; 19(2):70-82
13. Ramachandran S, Perera MVF. Jaundice and hepatomegaly in primary malaria. *J Trop Med Hyg* 1976; 79(9): 207-210.

14. Berlin NI. Laboratory evaluation of erythrokinetics. En: Hematology. Williams W, Beutler E, Erslev A, Lichtman MA McGraw-Hill, NY. 4<sup>o</sup> edition 1990.
15. Dormer P, Dietrich M, Kern P, Horstmann R. Ineffective erythropoiesis in acute human *P falciparum* malaria. *Blut* 1983; 46: 279-288.
16. Woodruff A W, Ansdell VE, Pettitt LE. Cause of anemia in malaria . *The Lancet* 1979; 1055-1057.
17. Zuckerman A. Recent studies on factors involved in malaria anemia. *Milit Med* 1966; 131(suppl): 1201-1216.
18. Facer C.A. Direct Coombs antiglobulin reactions in Gambian children with *P falciparum* malaria. Specificity of erythrocyte bound IgG. *Clin Exp Immunol* 1980; 39: 279.
19. Pasvol G, Clough B, Carlsson J. Malaria and red cell membrane. *Blood Reviews* 1992; 6: 183-192.
20. Reiley C.G, Barrett O. Leukocyte response in acute malaria. *Am J Med Sci* 1971; 262: 153-158.
21. Wells RA, Pavanand K, Zolyomi S. Antilymphocytotoxic antibodies in sera of Thai adults infected with *P falciparum* or *P vivax* . *Clin Exp Imm* 1980; 39: 663.
22. Kueh YK, Yeo KL. Haematological alterations in acute malaria. *Scand J Haematol* 1982; 29: 147-152.
23. Essien EM, Ebhota MI. Platelet secretory activities in acute malaria *Plasmodium falciparum* infection. *Acta Haematol* 1983; 70(3): 183-188.
24. Skudowitz RB, Katz , Lurie A, Levin J, Metz J. Mechanisms of thrombocytopenia in malignant tertian malaria. *Br Med J* 1973; 2: 515-517.
25. Hill GH, Knight V, Jeffery GM. Thrombocytopenia in vivax malaria *Lancet* 1964; I: 240-241.
26. Diaz Hernández A, Hernández Rodríguez P. La coagulación intravascular diseminada como complicación del paludismo *falciparum*. *Rev Cub Med Trop* 1982; 34: 239-247.
27. Borochovit D, Crosley AL, Metz J. Disseminated intravascular coagulation with fatal haemorrhage in cerebral malaria. *Br Med* 1970; 2: 710.
28. Weston MJ, Jackman N, Rudge C, Bowles J, Brady C. Prostacyclin in *falciparum* malaria. *Lancet* 1982; II: 609.
29. Díaz Hernández A, Hernández Rodríguez P. Complicaciones pulmonares en el paludismo *falciparum*. *Rev Cub Med* 1981; 33: 165-172.
30. MacPherson G, Warrel MJ, White NJ. Human cerebral malaria. A quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *Am J of Path.* 1985; 119: 385-401.
31. Kelton JG, Keystone J, Neame PB, Moore J, Gauldie J. The mechanism of malaria-induced thrombocytopenia. *Clinical Research* 1982; 30 (2): 320A
32. Fajardo L.F. Malarial parasites within human platelets . *JAMA* 1974; 229: 1205-1207.
33. Looareesuwan S, May Ho, Wattanagoon Y, White NJ. Dynamic alteration in splenic function during acute *falciparum* malaria. *N Engl J Med* 1987; 317: 675-679.
34. Neva FA, Sheagren JN, Shulman NR. Malaria: Host-defense mechanisms and complications. *Ann Intern Med* 1970; 73: 295-306.
35. Phillips RE, Looareesuwan S, Warrel DA. The importance of anaemia in cerebral and un complicated *falciparum* malaria: role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration. *Quarterly J of med* 1986; 58: 305-323.

36. Pukrittayakamee S, White NJ, Clemens R. Activation of the coagulation cascade in falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1989; 83: 762-766.
37. Seshadri C, Ramakrishna B, Gowri N, Sitaraman R. Biochemical changes at different levels of parasitaemia in *P vivax* malaria. *Indian J Med Res* 1983; 77: 437-442.
38. White NJ, Warrel DA, Chanthavanich P. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 1983; 309: 61-66.
39. Meis JFG, Verhave JP, Jap PHK. Malaria parasites-discovery of the early liver form. *Nature* March 31 1983; 302: 424-426.
40. Cogswell FB and Krotoshi WA. Identification of hypozoites and tissue schizonts of *P vivax* and *P cynomolgi* by the immunoperoxidase method. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 1454-1455.
41. Aikawa M, Suzuki M and Gutierrez Y. Pathology of malaria. In: *Malaria Vol 2*. Academic Press London 1980; 47-102.
42. Díaz Hernández A, Hernández Rodríguez P. y Pérez M. Insuficiencia médula ósea en el desarrollo del paludismo. *Rev Club Med Trop* 1981; 33: 157-164.