

## PALUDISMO Y EMBARAZO

José R. Orta Vásquez, Efraín Rodríguez Sotillo.\*

### RESUMEN:

*Se presenta la importancia de la infección palúdica en nuestro medio en el momento actual, describiéndose cinco formas de agresión perinatal de origen palúdico: Ecológica, Nutricional, Placentaria, Congénita y Medicamentosa. Se revisan los diferentes mecanismos de agresión que sufre el producto de la concepción y su relación con el estado inmunológico materno, previo al y durante el embarazo. Mencionándose el tratamiento curativo y quimiosupresor. Se hace referencia a la vacunación que actualmente se inicia en nuestro medio.*

Entre las determinantes biomédicas que incrementan la morbilidad y mortalidad perinatales, las causas infecciosas tienen lugar destacado, si bien en otras latitudes se ubican en primer lugar las infecciones virales específicas, seguidas por las bacterianas y después las infecciones por protozoarios (1), en nuestro medio la situación resulta diferente y, al hablar de infecciones perinatales, debemos considerar en primer lugar las de etiología bacterianas, seguidas por las parasitosis múltiples, luego las virales y actualmente, como consecuencia de deficiencias en nuestro sistema Sanitario Asistencial las producidas por protozoarios, específicamente por plasmodium, obligándonos a plantear la Infección Palúdica entre las posibilidades diagnósticas de cualquier embarazada que presente fiebre y escalofríos. En febrero de este año ingresaron a nuestro Servicio de Obstetricia catorce embarazadas con diagnóstico de Paludismo confirmado en la gota gruesa.

La agresión que ocasiona el paludismo al producto de la concepción es múltiple y por diferentes mecanismos. (2,4). Desde el punto de vista clínico cuando se produce el fuerte escalofrío, la intensa vasoconstricción y la hipertermia materna, entre 40 a 41 grados, con duración de varias horas y seguida de profusa sudoración (5), se configura una primera agresión: Agresión ecológica fetal.

La liberación de los merozoitos por ruptura de los glóbulos rojos (GR) que dieron origen al paroxismo de fiebre y escalofríos, conducirá a la colonización de nuevo GR, y en el caso de infección por *Plasmodium Falciparum* (PF), a la autoaglutinación productora de estasis, anoxia tisular (6), y disminución del volumen circulante, contribuyendo así a la hipotensión ortostática, que sumada a la anemia microcítica hipocromica, la deficiencia de Ac. Fólico y la hipoglicemia (7,8) restan al feto una importante cantidad de nutrientes, y se configura una segunda forma de agresión, esta vez por disminución de aporte: Agresión nutricional.

Los esquizontes de PF colonizan para su replicación otros órganos vitales como son los espacios intervellosos de la placenta, de allí que, el alto índice de abortos, muertes fetales, desnutridos en útero, partos prematuros y mortinatos sean la consecuencia de ésta tercera forma de agresión: Agresión placentaria. (9-12).

El paludismo congénito (13-17), representa una cuarta forma de agresión: Agresión congénita. Esta implica una forma de agresión directa al producto de la concepción, observándose en el 0,3% de pacientes con inmunidad y en el 4% de embarazadas no inmunes, según Lee (18). El paludismo congénito pone de manifiesto la vulnerabilidad de la placenta al paso del plasmodium, realizable por todas las especies (18). Sin embargo, el PF a pesar de su capacidad para colonizar GR debe enfrentar en el eritroblasto a una hemoglobina que le supera en capacidad para captar oxígeno (5). En las zonas endémicas difícilmente se encontrarán recién nacidos con parasitemia, pudiendo presentarse la misma a los dos o tres meses cuando

\*Dr. José R. Orta. Dr. Efraín Rodríguez Sotillo. Dpto. de Ginecología y Obstetricia. UDO.

hayán sido eliminados los anticuerpos maternos. Por el contrario podrán verse formas clínicas de paludismo congénito en los recién nacidos de madres que no han desarrollado mecanismos de inmunidad mediante infecciones previas, lo cual comienza a suceder desde la niñez en las embarazadas de las zonas endémicas; estas presentarán en cambio infección placentaria intensa y constante, siendo posible observar abortos y morinatos de etiología palúdica en pacientes sin sintomatología clínica de la enfermedad.

Tanto la enfermedad como el daño ocasionado al producto de la concepción, va a estar condicionado en todos los casos por el estado inmunitario materno, el número de plasmodium infectantes y la presencia de nuevas cepas de plasmodium resistentes a los diferentes fármacos utilizados.

El ciclo intravascular y el acceso al sistema retículo endotelial por la infección palúdica, desencadena la reacción antigénica, conduciendo a hipergammaglobulinemia, principalmente a expensas de IgG (19), y los anticuerpos originados en ésta reacción resultan tan eficaces, que como ya mencionáramos anteriormente, llegados al feto en forma pasiva son capaces de suprimir la fase clínica de la parasitemia en el RN que adquirió la infección durante el parto.

Es conocido el hecho de la modificación de la respuesta inmunológica materna durante el embarazo, consecuencia de afrontar la implantación y desarrollo del aloinjerto fetal (20). Disminuye en los ganglios linfáticos el centro germinal (21) y se produce atrofia a nivel del timo (21, 22). Disminuye la linfopoiesis bajo la acción de los corticoesteroides y estrógenos (23), inhibiéndose la multiplicación de células inmunológicas y deprimiéndose en consecuencia la inmunidad de tipo celular. Esta fenomenología desencadenada por el embarazo modifica negativamente el estado inmunitario y explica la observación clínica de accesos palúdicos muy graves en algunas embarazadas.

El diagnóstico clínico exige la confirmación por el laboratorio, (Gota gruesa y/o extendido); su negatividad conduce a la repetición en lapsos de seis a doce horas hasta las cuarenta y ocho horas. Se practica también la detección de anticuerpos fluorescentes cuya positividad, título (1/16), se incrementa a partir de la segunda semana.

Confirmado el diagnóstico iniciamos el tratamiento con el esquema recomendado por SAS (24). El tratamiento profiláctico medicamentoso (quimiosupresor)

puede realizarse con 500 miligramos de Fosfato de Cloroquina por semana, comenzando una semana antes de la exposición y manteniéndolo hasta seis semanas después de haber abandonado la zona endémica. Los medicamentos empleados tanto en el tratamiento como en la profilaxis son potencialmente perjudiciales al feto, yendo desde la acción oxitócica e hipoglucemiante de la Quinina hasta daños en el SNC. Retinopatías y lesión del octavo par por la Cloroquina. La Primaquina puede producir metahemoglobinemia y hemólisis en personas susceptibles. Sin embargo y aunque nos encontramos ante una quinta forma de agresión, Agresión medicamentosa, diferentes autores justifican el empleo profiláctico de éstas drogas dada la gravedad que significa la infección palúdica en una embarazada sin inmunidad y en el caso de tratarse de zona limítrofe con Colombia, Brasil y Guyana, como es nuestra Región, Estado Bolívar, donde se ha reportado resistencia a la Cloroquina (25), se asociará Pirimetamina y Sulfadoxina en dosis de 50 y 1.000 miligramos respectivamente cada tercera semana.

Actualmente se encuentra en nuestro medio en etapa de investigación clínica, una vacuna, producida por Patarroyo Manuel y Col. de la Universidad Nacional de Colombia (26). Se trata de una asociación de proteínas sintéticas, químicamente pura, que debido a su constitución química no necesita transportador y que induciría inmunidad protectora contra el P. *Facilparum* durante un año aproximadamente. Se ensaya entre los doce y sesenta años de edad excluyéndose embarazadas y aquellas en las cuales se sospeche su existencia.

## REFERENCIAS

- 1.- SEVER, J.L. (1966) "Perinatal Infections Affecting the Developing Fetus and Newborn", p 37, En The Prevention of Mental Retardation through Control of Infectious Diseases (Proc.Conf.) U.S. Public Health Service Public. 1692, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 396 págs.
- 2.- NEGRO, R.C., GENTILE, I.: Enfermedades Infecciosas en el niño y el adulto, Montevideo. Delta, 1978, pág. 1.188.
- 3.- MARTINEZ LARA, R. [et al]. Paludismo y embarazo: repercusión maternofetal. Rev. Med. Dominic. 1983, 43 (1) 34-7.

- 4.- BRABIN, B. J. Et Al. Folic acid, cobalamin, and hematological status during pregnancy in rural Kenya: the influence of parity, gestation, and *Plasmodium falciparum* malaria. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986 27 (8): 679.
- 5.- REISBERG, B.; Paludismo. In Youmans G.P. (ed) *infectología Clínica*. México, D.F. Interamericana S.A. 1982.
- 6.- Organización Mundial de la Salud. Atención Médica de Casos graves y Complicados de Malaria. Cuaderno Técnico Washington, D.C. 20037, EUA, 1987.
- 7.- BRABIN, B.J. A comparison of maternal and fetal folic acid and cobalamin activities at parturition in relation to *Plasmodium falciparum* infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985, 79 (5): 652-6
- 8.- DROUIN, J.; ROCK, G.; JOLLY, E.E.: *Plasmodium falciparum* malaria mimicking autoimmune hemolytic anemia during pregnancy. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132 (3): 265-267.
- 9.- WATKINSON, M. Et AL. Placental malaria and foetoplacental function: Low plasma oestradiol associated with malaria pigmentation of the placenta. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985; 79 (4): 448-50.
- 10.- PHILIPPE, ET AL. Placental lesion in malaria. *Arch. Fr. Pédiatr.* 1985 Dic.; 42 Suppl. 2: 921-3.
- 11.- ANAGNOS, D. ET AL. Effects of placental malaria on mothers and neonates from Zaire. *Parasiten* 1986; 72 (1): 57-64.
- 12.- GARIN, Y. J. ET AL. Malarial infection of the placenta. parasitologic, clinical and immunologic aspect. *Arch. Fr. Pédiatr.* 1985 Dec; 42 Suppl. 2: 917-20.
- 13.- TEJERA, E.: Dos casos de paludismo hereditario comprobado microscópicamente. *Gaceta Méd. Caracas.* 25,23:244 1918.
- 14.- FLORES, MANUEL F.: Paludismo congénito. *Gaceta Méd. Cd. Bolívar* 3,35: 176-178 1917.
- 15.- GOUYON, J. B. ET AL. Un cas parisien de paludisme congénital. *Arch Fr Pédiatr* 1986. Mar; 43 (3): 201-2.
- 16.- GONZALEZ FONT, A. ET AL. Paludismo congénito, presentación de un caso. *Rev Cubana Med Trop* 1986. May-Agos (2): 237-9.
- 17.- PEIGNE, B. ET AL. Paludisme congénital: une réalité à ne pas méconnaître. A propos d'une observation. *Ann Pédiatr (Paris)* 1987 Oct; 34 (8): 631-3.
- 18.- LEE, V.: Parásitos y embarazo: Problemas del paludismo y la toxoplasmosis. En Bishara, J. (ed). *Clínicas Perinatológicas*. V 2. 1988. p 357-369 México D.F. Interamericana, trad. Blengio, J.
- 19.- MONIF, G.: Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología. Barcelona. Salvat. 1985. Trdc. Chacoón J. p-645.
- 20.- BALASCH, J.: Inmunología de la gestación. En González Merlo J. (Ed) *Obstetricia* 2a. Edición. Barcelona. Salvat. 1985.
- 21.- NELSON, J.H. and HALL, J.E.: Studies on the thymolymphatic system in humans. *Am J. Obstet. Gynecol.* 93:1133, 1965.
- 22.- YOUNGER, J.B. Et Al: Effect of human chorionic gonadotropin on antibody production. *Am.J.Obst. Gynecol.* 105:9, 1969.
- 23.- BURSTEIN, R.H. and BLUMENTHAL, H.T.: Immune reactions of normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 104:671, 1969.
- 24.- SAS.: Endemias Rurales Zona 111. Estado Bolívar. Esquemas terapéuticos para el tratamiento de la malaria. Nov. 1986.
- 25.- MARKEL, E.K. y VOGUE MARIETTA.: Parasitología. (Diagnóstico, prevención y tratamiento). México D.F. El Manual Moderno S.A. 1984. p 429. Trad. Garza Estrada V.
- 26.- SAS. DIRECCION GENERAL SECTORIAL DE MALARIOLOGIA Y SANEAMIENTO AMBIENTAL. COMITE DE VACUNA ANTIMALARICA. JUNIO 1989.



ecológicas y de comportamiento aún no bien entendidas.

El examen de AA, tiene sin embargo la desventaja de no proporcionar información sobre la especie infectante de *plasmodium*, lo cual es fundamental en algunas regiones de Venezuela, por ej., el Edo. Bolívar donde coexisten *P. falciparum* y *P. vivax* que exigen esquemas terapéuticos distintos. En términos prácticos se trata de una prueba de "rastreo", muy sensible y de bajo costo operativo que identifica los individuos infectados y potenciales fuentes de transmisión malárica, pero que está limitada por su ambigüedad en el diagnóstico de la especie infectante. Debe entonces complementarse con un procedimiento de sensibilidad similar, pero especie-específico. Nuestra experiencia al respecto, la hemos obtenido con dos ensayos inmunológicos para el diagnóstico de la malaria fundamentados en la aplicación de anticuerpos policlonales o monoclonales que además de la especie pueden proporcionar información sobre el estadio de la fase eritrocítica. Un suero policlonal anti-*P.vivax* obtenidos de ratones inmunizados con trofozoitos purificados y concentrados nos permitió identificar parasitemias en el orden de 0.0001% mediante un ensayo competitivo de ELISA y/o una prueba inmunocitoquímica. Las pruebas competitivas se fundamentan en la competencia que se establece entre los antígenos parasitarios fijados a una superficie de soporte y aquellos presentes en una muestra de sangre infectada, por un mismo anticuerpo. En la práctica una dilución del suero inmune anti *P.vivax*, de actividad conocida, se incubaba previamente con una muestra de sangre infectada y posteriormente mediante una prueba de ELISA, se determina si ha ocurrido pérdida de la actividad de anticuerpo, lo cual es una medida de la cantidad de antígeno parasitario en la muestra de sangre. En el

caso de la prueba inmunocitoquímica los glóbulos rojos se fijan sobre una lámina porta-objeto o sobre la superficie del fondo del pozuelo de una microplaca. Si se encuentran glóbulos rojos parasitados estos pueden ser identificados mediante un anticuerpo anti-*P.vivax* marcado con una enzima como la peroxidasa seguido de la reacción con  $H_2O_2$  en presencia de un cromógeno insoluble como el amino-etil-carbazol. Los glóbulos rojos parasitados aparecen fuertemente teñidos de rojo contra un fondo transparente, fáciles de identificar en microscopía de luz con un objetivo de 40X. En la práctica es necesario interponer un tratamiento de los glóbulos rojos con  $H_2O_2$  para eliminar la actividad endógena tipo-peroxidasa. El ensayo de microplacas facilita el manejo simultáneo de un gran número de muestras. Usando esta metodología logramos identificar parasitemias de *P.vivax* 0.0001%. El uso de un anticuerpo monoclonal anti-merozoitos de *P.vivax* fue positivo para todas aquellas infecciones con formas maduras circulantes. Si se combina la prueba de AA y posteriormente el ensayo competitivo de ELISA o la prueba inmunocitoquímica desarrollada en nuestro laboratorio, es posible identificar los individuos parasitados con *P.vivax*, en pocas horas en condiciones compatibles con el diagnóstico masivo requerido por la vigilancia epidemiológica. Cabe considerar que ensayos de diagnóstico como el que hemos referido pueden ser aplicados a otras especies de *Plasmodium* con la salvedad del anticuerpo correspondiente y tienen un gran potencial para proporcionar una cobertura diagnóstica ágil con métodos sencillos y relativamente económicos.

Agradecimiento: a la DMSA, y muy especialmente al Dr. Ruggieri en la Zona III de Malariología en el Edo. Bolívar. Este proyecto recibió financiamiento de la OPS RG/DC 86/126.