

## Malaria recurrente a *Plasmodium vivax*. Municipio Cajigal, Estado Sucre, Venezuela

Mayira Sojo-Milano<sup>1</sup>, José Luis Cáceres<sup>1</sup>, Nunzio N. Pizzo<sup>1</sup>, Janeth Rojas<sup>3</sup>, Andrea Maldonado<sup>2</sup>, Néstor Rubio-Pulgar<sup>2</sup>, Evangelina Campos<sup>1</sup>, Evencia Terán<sup>1</sup>, Antonio Pérez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Coordinación de Malaria-Dirección General de Salud Ambiental, Ministerio de Salud de Venezuela. <sup>2</sup>Municipio Sanitario Cajigal-Fundación para la Salud - FUNDASALUD-Estado Sucre. <sup>3</sup>Departamento de Salud Pública de la Universidad de Carabobo, Estado Aragua. <sup>4</sup>Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourf"-Ministerio de Salud Pública de Cuba

### RESUMEN

**Introducción.** La malaria recurrente modifica la epidemiología local de la enfermedad y de allí la importancia de considerar por objetivo configurar su observación sistemática, como herramienta significativa de la vigilancia epidemiológica rutinaria.

**Objetivo.** Evaluar las características clínicas y epidemiológicas de los casos de malaria recurrente a *Plasmodium vivax* que recibieron el tratamiento estandarizado de la OMS en el municipio de Cajigal, área endémica en el estado de Sucre, foco oriental de Venezuela.

**Material y Métodos.** Una serie de 53 personas con malaria no complicada a *P. vivax* en Cajigal consintió recibir tratamiento supervisado con Cloroquina (25 mg/Kg dosis, en 3 días) y Primaquina (0.25 mg/Kg/día durante 14 días), participando en una cohorte de seguimiento. Se tomaron láminas de gota gruesa y extendido de sangre capilar el día de reclutamiento, y sucesivamente los días 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 112, 140 y 168. En cada encuentro, se registraron aspectos demográficos, clínicos y terapéuticos.

**Resultados.** 88.7% (47/53) completó el seguimiento entre 28 y 168 días. 27.7% (IC95% 14.7; 40.7) (13/47) presentó recurrencias parasitarias (76.9% presentó una, 7.7% dos y 15.4% hasta tres); 2.1% (1/47) presentó recurrencia antes del día

45. La mayor proporción de primeros episodios, 84.6% (11/13), se presentó entre los días 54 y 80, ocurriendo 36.4% (4/11) entre los días 54 y 56 y 63.6% (7/11) entre los días 70 y 80.

**Conclusiones.** El seguimiento sistemático de casos durante, al menos, seis meses puede aproximar a la discriminación del tipo de recurrencia por *P. vivax*, controlando calidad de medicamento, dosificación y adherencia, siendo recomendable integrar variaciones descritas por la casuística y la vigilancia entomológica.

**Palabras clave:** Malaria, *Plasmodium vivax*, primaquina, recurrencias parasitarias, seguimiento de casos

### SUMMARY

**Recurrent malaria to *Plasmodium vivax*, country of Cajigal, state of Sucre, Venezuela**

**Introduction.** Recurrent malaria modifies its local epidemiology and it is important to consider its systematic observation as a meaningful tool for the routine surveillance in endemic areas.

**Objective.** To assess some clinical and epidemiological features of recurrent *Plasmodium vivax* malaria cases receiving the WHO standard treatment in Cajigal municipality, Sucre state, Venezuelan Eastern malaria focus.

**Solicitud de sobretiros:** Mayira Sojo-Milano, MD, MSc. Coordinación de Malaria-Dirección General de Salud Ambiental, Ministerio de Salud de Venezuela. Edificio de Ingeniería Sanitaria. Urbanización Andrés Bello, Calle Pérez Bonalde, entre Av. Las Delicias y La Cooperativa. Maracay, Estado Aragua, Venezuela. E-mail: msojom@yahoo.es

**Recibido:** el 26 de septiembre de 2007. **Aceptado para publicación:** el 13 de marzo de 2008

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb081912.pdf>

**Material and methods.** Fiftythree patients with uncomplicated *vivax* malaria in Cajigal municipality gave consent for receiving supervised medical treatment (chloroquine 25mg/kg over three days plus primaquine 0.25mg/Kg over a 14-day period) and being followed for six months within the mentioned endemic area. Giemsa-stained thin and thick blood smears were examined on recruitment day and on days 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 112, 140 y 168, during which demographic, clinical and therapeutic information was recorded.

**Results.** 88.7% (47/53) completed the follow-up between 28 and 168 days. 27.7% (IC 95% 14.7-40.7) (13/47) had parasite recurrences (76.9% had one, 7.7% two and 15.4% up to three). 2.1% had a recurrent episode before day 45. The highest proportion of first episodes, 84.6% (11/13), occurred between days 54 and 80; 36.4% (4/11) presented between 54 and 56 days and 63.6% (7/11) between 70 and 80 days.

**Conclusions.** The systematic follow-up of malaria cases for at least six months may approach the discrimination of recurrence type by *P. vivax* in endemic areas, controlling drug quality, dosage, and compliance together with both cases and entomological surveillance changes.

**Key words:** Malaria, *Plasmodium vivax*, primaquine, parasite recurrence, cases follow-up

## INTRODUCCIÓN

La pauta antimalárica venezolana contempla el tratamiento de cura radical para *Plasmodium vivax* recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS): combina Cloroquina (CQ), a razón de 25 mg de base por kilo de peso corporal distribuidos en 3 días, y Primaquina (PQ), 0.25 mg de base por kilo de peso corporal por día, durante 14 días (1). La primera, como esquizonticida sanguíneo elimina trofozoítos y esquizontes, formas asexuales responsables de las manifestaciones clínicas de la malaria, y la segunda, como esquizonticida tisular, elimina los

parásitos en desarrollo o durmientes (hipnozoítos), en el hígado, para prevenir las recaídas. Cuando una parasitemia reaparece, es decir, cuando hay una recurrencia después del tratamiento, puede tratarse de: a) una recrudescencia, originada en estadíos asexuales sanguíneos que sobrevivieron a la terapia, b) una reinfección, por otra picadura infectante del mosquito, o c) una recaída, por reactivación de hipnozoítos hepáticos latentes (2).

Las recaídas pueden ocurrir de una a cuatro veces después de recibir el tratamiento de cura radical (3,4). Las concentraciones efectivas de CQ en sangre frecuentemente suprimen la primera recaída y ésta no se manifiesta clínica ni parasitológicamente. La primera recaída clínicamente manifiesta se ha reportado en cualquier momento después del día 16 y dentro de los 4 años siguientes a la infección primaria (5,6). La inmunidad se considera un factor importante que contribuye a la respuesta terapéutica relativa a las recaídas (6). El sexo femenino, alta parasitemia respecto a la inicial, sintomatología dentro de cortos periodos de días respecto al cuadro inicial y el uso de dosis de PQ más bajas de lo indicado, se han descrito como factores de riesgo asociados a las recaídas (5).

La PQ, eficaz contra los gametocitos de todas las especies de Plasmodio que causan infecciones humanas y con acción moderada ante las formas asexuales de *P. vivax* (7), es la única droga disponible actualmente como tratamiento estándar para erradicar las formas parasitarias durmientes en hígado y prevenir las recaídas por *P. vivax* y *P. ovale*. Su dosis óptima difiere según el área geográfica, dependiendo de la cepa infectante del parásito. En consecuencia, la frecuencia y patrón de las recaídas varía geográficamente, tanto como la sensibilidad a la PQ; de hecho, las incidencias registradas varían desde 11% en la India hasta 51% en Afganistán, con valores intermedios de 30% en Indonesia (1). En pacientes que han recibido la terapia estándar, observaciones fuera del área endémica en Latinoamérica han reportado para

## Malaria recurrente a *Plasmodium vivax*, Venezuela

Brasil un índice global de 24.5% y 6.5% (8,9), así como frecuencias de 1.5% para Colombia (10). Estos autores describieron mayores proporciones de recaídas de período latente breve y sucesivas, a corto plazo (antes de los 3 meses o en el lapso entre 3 y 6 meses), en conjuntos que apuntan a una selección por taquihipozoítos, probablemente de la subespecie *Plasmodium vivax vivax* propia del trópico. Para los años 1960, se asociaba a cepas tropicales tipo Chesson un patrón de recidiva calificado como corto, de 8 a 10 semanas (11). Por tratarse de un factor que contribuye a la persistencia de la malaria en Cajigal, municipio del foco malárico oriental de Venezuela, y valorando algunos elementos con potencial para discriminar su origen con precisión, con la finalidad de describir la epidemiología clínica de la parasitemia recurrente a *Plasmodium vivax* e identificar si el evento presentaba un patrón sugestivo de recaída, se realizó el seguimiento de una serie de casos, enfocando algunos factores individuales, clínico-epidemiológicos y parasitológicos.

### MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio.** Se realizó seguimiento y descripción de una serie de casos, en un diseño tipo ensayo clínico sin grupo control y prospectivo (5). El estudio fue conducido en Cajigal, municipio del estado Sucre con 389 kilómetros cuadrados de superficie y aproximadamente 20,000 habitantes. Entre los años 1996 y 2006, Cajigal aportó de 15% a 34% de la casuística malárica de Sucre y durante los años del estudio, 2004 y 2005, 23% y 18%, respectivamente (12). El estado Sucre se ubica en la región costera Nororiental de Venezuela. A diferencia de los focos maláricos Occidental y Sur, donde la enfermedad ha sido endémica, en Sucre se consideró erradicada entre 1965 y 1983, desde cuando ha persistido, pese a los esfuerzos de control (13). Sucre continúa siendo una de las entidades de mayor potencial malarígeno en el foco oriental y en el país, donde se ha ubicado escasamente desde el año 2003 en cuarto lugar de importancia entre los estados maláricos, cuando

durante los tres años anteriores ocupó el primer lugar a nivel nacional, con Cajigal entre sus municipios más afectados.

En Venezuela, la transmisión estacional de malaria describe un patrón bimodal con elevaciones de la incidencia en los meses de febrero y septiembre, que reproduce el estado Sucre, donde el tratamiento antimalárico es de distribución gratuita y controlada por el Ministerio de Salud.

En Cajigal, la población accede al diagnóstico y al tratamiento a través del trabajador de salud, recibiendo éste según su peso corporal, supervisado en presencia, en casi cien por ciento de los casos.

**Reclutamiento y seguimiento de los participantes.** Se diseñó un protocolo para el estudio de recurrencias parasitarias, adaptando las recomendaciones de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (14-16). Las fichas de reclutamiento y seguimiento reunían información sobre factores individuales (edad, sexo, ocupación, peso, embarazo), clínico-epidemiológicos (temperatura, sintomatología entre contactos, incluyendo vigilancia de efectos secundarios, antecedente malárico como fecha del último episodio malárico, distancia entre ese último episodio y el actual, síntomas de inicio o del día de reclutamiento, síntomas al momento de la recurrencia, tiempo que tarda el paciente en consultar, días de aparición de la fiebre) y parasitológicos (densidad parasitaria inicial y de recurrencia, momento de reaparición/detección de la parasitemia, para identificar un patrón), así como información terapéutica (dosis calculada, número de comprimidos administrados, fecha de inicio y culminación del tratamiento, lote del medicamento).

Entre septiembre y diciembre de 2004 se realizó reclutamiento de los participantes, con apoyo en el sistema rutinario de vigilancia, que detectaba a los parasitados en Yaguaraparo capital, El Paujil y Río Seco, principales poblados parroquiales. Después de explicar la naturaleza del estudio, su finalidad y duración, obtenido el consentimiento

firmado, se concretó el reclutamiento en aquellos con 8 o más años de edad, sobre quienes se confirmó permanencia en el área en los próximos seis meses, estado de salud sin enfermedades concomitantes y la no existencia de embarazo. El día de reclutamiento se procedía a la toma de una muestra hemática adicional para el estudio de la gota gruesa y extendido y al llenado de la ficha. Ese mismo día se iniciaba el tratamiento, cuya administración era supervisada por un miembro del equipo del estudio quien observaba e interrogaba, durante los 14 días, si se presentaban vómitos o diarrea durante el mismo. Se administró Cloroquina (25 mg/kg, dosis distribuida en 3 días en esquema de 10/10/5) y Primaquina (0.25 mg/Kg/día, durante 14 días), empleando medicamentos del mismo lote, para tratar toda la cohorte, supervisando el consumo y efectos de cada una de las dosis, por 14 días.

El seguimiento, estructurado para 6 meses continuos, se desarrolló entre septiembre de 2004 y junio de 2005. Iniciaba con el tratamiento supervisado e incluía encuentros entre el trabajador de salud y el participante, los días 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 112, 140 y 168 días (es decir, contacto quincenal los primeros tres meses y mensual, los últimos), para verificar el estado de salud y para toma de muestra hemática de control, con registros en la Ficha, acordándose un sistema de citas o visitas que aceptaba variaciones de hasta dos días, más o menos, respecto al fijado por el protocolo. Se indicó al participante consultar ante cualquier signo o síntoma, aunque no correspondiera a los días prefijados.

En quienes se presentaron recurrencias, se repitió el esquema terapéutico. Se definió como recurrencia la reaparición de la parasitemia a *P. vivax* en cualquier momento durante el período de observación, después de recibir el tratamiento completo, contados en días posteriores al de su inicio. Tomando en consideración la definición operativa de recaída según la pauta venezolana, se estimó la frecuencia de la actividad parasitaria diagnosticada por clínica,

microscopía o ambas, en los 45 días siguientes al inicio del tratamiento.

**Laboratorio.** Las muestras hemáticas fueron teñidas con Giemsa y la densidad parasitaria fue calculada contando el número de formas parasitarias asexuales por cada 500 glóbulos blancos, asumiendo una media de 6,000 células blancas por microlitro de sangre. El microscopista local hizo lectura de 100 campos sobre las láminas tomadas y luego sometidas a relectura por microscopistas expertos, quienes estimaron la densidad parasitaria.

El protocolo incluyó así la apertura de una carpeta por participante, donde junto a las fichas de Reclutamiento y Seguimiento, se registraba el uso de Tablas Individuales de Tratamiento, para registro del consumo diario y control del número de tratamientos recibidos, Calendarios Individuales de Seguimiento, para fijar las fechas de futuros encuentros, complementado con Tarjeta de Citas, para facilitar al participante recordatorio de los encuentros, Cuaderno de Citas para control del volumen y ritmo de trabajo de los seguidores y Cuaderno de Laboratorio, para control de las láminas examinadas por participante. El equipo local estuvo conformado por dos médicos, dos cazadores de malaria, un promotor social de salud y un microscopista. Se aceptaron como exclusiones, pero no deserciones, el traslado del paciente a un lugar fuera del alcance del seguimiento activo, mudanza, por ejemplo; se consideró abandono cuando el paciente rehusó continuar con el seguimiento. En estos casos, el Registro de Febriles y Casos del Centro de Salud permitió conocer si presentaron o no recurrencia, ya fuera del estudio. Se estableció un Plan de Supervisión Diario y Semanal, hasta la conclusión de los trabajos.

**Análisis estadístico.** La información se organizó en bases de datos empleando Microsoft® Office Excel 2003 y los análisis estadísticos se realizaron con EpiInfo 6 versión 6.04 (17). El análisis univariado, con medidas de tendencia central, dispersión y posición, así como el uso de proporciones.

## Malaria recurrente a *Plasmodium vivax*, Venezuela

Las variables dicotómicas se compararon con las pruebas de chi cuadrado o la exacta de Fisher. El análisis de supervivencia, con la elaboración de Tablas de Vida o de Kaplan-Meier se realizó con el programa MedCalc® para Windows versión 8 (18).

### RESULTADOS

Entre el 8 de septiembre y el 9 diciembre de 2004, fueron reclutadas 53 personas con malaria no complicada a *Plasmodium vivax*, quienes solicitaron espontáneamente al servicio de salud la toma de muestra hemática, para examen de gota gruesa y extendido. La mayoría eran residentes de la parroquia Yaguaraparo (n=49) y el resto, de las parroquias El Paujil (n=2) y Libertad (n=2) y correspondieron a los criterios de inclusión prefijados.

**Aspectos individuales.** De los 53 participantes, 47 (88.7%) completaron el seguimiento entre 28 y 168 días. La edad de los participantes varió entre 8 y 58 años, con una mediana de 25 (Intervalo intercuartil Q1-Q3=17-37) y moda de 33 años. En la serie, 13 personas presentaron, al menos, un episodio de recurrencia parasitaria a *Plasmodium vivax*, siendo el grupo de mayor incidencia el de 25 a 34 años. Según sexo, la frecuencia de recurrencias fue 53.8% (7/13; IC 95% 40.1-67.5) para el sexo femenino (**Cuadro 1**).

Estudiantes y amas de casa representaron 35.8% cada grupo (19/53, con 3 y 4 recurrencias respectivamente), seguidos por agricultores (9.4%, 5/53, sin recurrencias), obreros (5.6%, 3/53, con

2 recurrencias), comerciantes (3.8%, 2/53, 1 recurrencia), panadero, docente, oficinista, (1.8% cada uno, 1/53 cada uno, 1 recurrencia en cada uno), coordinador de geriátrico y conductor de taxi (1.8%, 1/53 cada uno, sin recurrencias).

**Aspectos clínico-epidemiológicos.** Respecto al antecedente malárico, 38 participantes (71.6%) declararon tenerlo (**Cuadro 2**).

**Cuadro 2**  
Recurrencias parasitarias, según antecedente malárico. Municipio Cajigal, 2004-2005

Antecedente malárico	N	Recurrencias	
		n	% (IC 95%)
Sí	38	8	21.1 (9.9-32.3)
No	15	5	33.3 (20.4-46.2)
Total	53	13	24.5 (12.7-36.3)

Las fechas de último episodio malárico variaron entre marzo de 1986 y octubre de 2004. Considerando cuatro años anteriores al estudio, quienes declararon antecedente entre 2000 y 2003, no presentaron recurrencias, correspondiendo la mayor frecuencia de antecedentes al mismo año 2004 (47.4%), grupo donde ocurrió la mayor proporción de recurrencias de la serie (62.5%). Entre aquellos sin antecedente (n=15), ocurrieron 5 recurrencias.

El análisis bivariado para explorar la fuerza de asociación entre el antecedente malárico y la recurrencia parasitaria, presentó un OR=0.53 (IC95% 0.12-2.4), con Chi cuadrado corregido de Yates de 0.34 y p=0.479.

**Cuadro 1**  
Distribución por edad y sexo del grupo de estudio. Frecuencia de recurrencias parasitarias por grupos de edad. Municipio Cajigal, 2004-2005

Grupo de Edad (años)	Masculino	Femenino	Total	Porcentaje	Recurrencias
5 a 14	4	5	9	16.0	2
15 a 24	8	8	16	30.2	3
25 a 34	4	7	11	20.8	4
35 a 44	2	7	9	17.1	1
45 a 54	2	4	6	11.3	3
55 a 59	-	2	2	3.8	No
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>33</b>	<b>53</b>	<b>99.9</b>	<b>13</b>

El tiempo diferencial entre el último episodio de malaria y el episodio actual (al momento de reclutamiento) varió entre 1 mes y más de 36 meses (año 1986). Se registraron diferencias de 1 mes (n=3; 2 recurrencias), 2 meses (n=5; 1 recurrencia) y 3 meses (n=4, 2 recurrencias). Con diferencias entre 4 y 28 meses (n=14) no se registraron recurrencias; en los casos con más de 36 meses (n=12) se registraron 3 recurrencias.

El día del reclutamiento (Día 0) se registraron síntomas y signos en el orden de aparición según fecha y en los términos expresados por los participantes. Asimismo, durante el seguimiento se investigó si hubo síntomas o signos en los períodos entre contactos.

En 47 de los 53 pacientes (88.7%) la fiebre formó parte del cortejo sintomático durante el episodio referido al momento del reclutamiento y fue declarada como el signo/síntoma más frecuente, con 51 por ciento, en primer lugar (27/53), seguida de dolor de cabeza (28%, 15/53), dolor en diferentes áreas del cuerpo (11%, 6/53) y escalofríos (6%, 3/53). En la cohorte, 90.5 por ciento (48/53) declaró haber presentado fiebre en la últimas 24 horas respecto al momento de consultar y ser reclutado, mientras 83 por ciento (44/53) afirmó haber presentado fiebre en el transcurso de los siete días anteriores a su consulta. La diferencia de días entre la fecha más pretérita de la fiebre y la del reclutamiento, estableció que la población del estudio decidió consultar, en promedio, con 3 días (DS=1.5) de diferencia, desde la aparición de la fiebre por primera vez. Para este valor, la moda fue de 2 días, obteniéndose para la serie un valor máximo de 9 y mínimo de 1 día, prácticamente, considerando que sólo un individuo consultó en menos de 1 día. En complemento, cuando se exploró la diferencia entre la fecha de la última fiebre y la de consulta o reclutamiento, se obtuvo un valor promedio de 1 día, desviación y moda iguales a 1. El valor máximo de la serie fue 4 y el mínimo de menos de un día, observada en 30.7 por ciento de los participantes (16/52), pues sólo uno negó presentar fiebre en fechas cercanas al reclutamiento.

Se exploró la coincidencia entre la fecha en que los participantes declararon haber empezado a sentirse mal y la fecha más pretérita de aparición de la fiebre. Sólo 11 participantes negaron fechas de fiebre en los últimos 7 días y se excluyeron de este análisis. En 83.3 por ciento de los participantes (35/42), el comienzo del malestar coincidió con la presencia de la fiebre. En dos casos adicionales, los participantes no consideraron la fiebre motivo de malestar y aunque aquella apareció antes, consideraron que su malestar sólo comenzó hasta dos días después. Escasamente en 11.9 por ciento (5/42) no hubo coincidencia entre la fiebre y el malestar percibido como tal por el participante. La regresión logística múltiple asignó OR de 3.2 al sexo masculino y 1.85 a haber consultado tres o más días después de presentar la fiebre, respecto a haber presentado recurrencias parasitarias; no fueron, sin embargo, valores estadísticamente significativos.

Al explorar la frecuencia de síntomas gastrointestinales en toda la cohorte, entre los Días 0 y 14, 15 participantes hicieron referencia a al menos un síntoma, declarando: náuseas (47%;8/17), tres en el Día 0, tres el Día 7 y dos el Día 14; ardor/dolor/molestias en el estómago (17.6%; 3/17), dos el Día 7 y uno el Día 14; dolor abdominal (3/17), dos el Día 0 y uno el Día 7, vómitos (3/17), tres el Día 0. En ningún momento la cohorte refirió episodios de diarrea durante la administración del tratamiento.

Entre quienes presentaron recurrencias, estos síntomas se presentaron el Día 0 en dos casos (vómitos, referidos al momento del reclutamiento, pero no dentro de la hora siguiente a la ingestión de los antimaláricos), con recurrencia el Día 28 y el Día 74. Un tercer caso recurrente el Día 56 refirió náuseas el Día 0 y dolor abdominal el Día 7. El caso con única recurrencia en el día 141 coincidió con el inicio de un embarazo, por lo cual a esta paciente sólo se administró cloroquina en esta ocasión. Sólo en 10 de los 13 participantes con recurrencia parasitaria se registró el orden de declaración de síntomas durante la primera

### Malaria recurrente a *Plasmodium vivax*, Venezuela

recurrencia; las frecuencias para dolor de cabeza, fiebre y malestar general correspondieron a 60, 50 y 40 por ciento, respectivamente. Otros síntomas declarados fueron dolor lumbar, escalofríos y dolor de huesos. En este grupo sólo una persona (1/10) negó síntomas.

**Aspectos parasitológicos.** Patrón de recurrencia y densidad. De los 53 participantes, sólo uno (1.8%) presentó recurrencia parasitaria dentro del lapso de 45 días siguientes al inicio del tratamiento; de hecho, esta recurrencia se detectó durante el Día 28. Seis personas no completaron el seguimiento: dos cumplieron tratamiento, pero se mudaron para el Día 28; tres estuvieron ausentes desde el Día 28 y una manifestó renuencia al seguimiento desde el Día 7. Observados por el sistema de vigilancia local, estas últimas cuatro personas no presentaron recurrencias en el lapso de los 6 meses de obser-

vación. Así, del total, 88.7% (47/53) completó el seguimiento entre 28 y 168 días. En este grupo, 2.1% (1/47) presentó recurrencia parasitaria antes del día 45. En 27.7% (13/47) las recurrencias parasitarias se presentaron: 76.9% (10/13) en número de una; 7.7% (1/13) dos y 15.4% (2/13) hasta tres. La mayor proporción de primeros episodios, 84.6% (11/13), se presentó entre los días 54 y 80, ocurriendo 36.4% (4/11) entre los días 54 y 56 y 63.6% (7/11) entre los días 70 y 80.

En la cohorte (n=53), el rango de densidad parasitaria al momento del reclutamiento o Día 0 fue de 36 a 22,950 parásitos por microlitro, con mediana de 4,320 e intervalo intercuartil Q1-Q3 de 1,035-7,920. En el grupo que presentó recurrencias (**Cuadro 3**), el rango de densidad parasitaria el Día 0 estuvo entre 120 y 15,300 (mediana de 3,435; intervalo intercuartil de 1,605-8,618), variando a

**Cuadro 3**  
Características de los pacientes con recurrencia parasitaria a *Plasmodium vivax* y Densidad Parasitaria en los Días con Parasitemia. Municipio Cajagal, estado Sucre, 2004-2005

Características				Días con Parasitemia (Densidad parasitaria en p/μl)							Total eventos
Edad (años)	Sexo	Ocupación	Procedencia	D0	D28	D56	D70	D84	D126	D168	
24*	F	Docente	Yaguaraparo	(2250)		D56 (987)	D70 (152)		D122 (NR)		3
50*	M	Oficinista	Yaguaraparo	(9000)		D56 (24)		D78 (6780)		D157	3
30	M	Obrero	Yaguaraparo	(8490)				D74 (7251)		D170 (720)	2
10	M	Estudiante	Yaguaraparo	(1110)		D54 (494)					1
49	F	Hogar	Yaguaraparo	(3180)				D72 (3330)			1
30*	F	Hogar	Yaguaraparo	(1770)						D141	1
25	F	Hogar	Yaguaraparo	(900)			D70 (810)				1
19	F	Hogar	La Chivera	(3690)				D80 (1950)			1
18	M	Estudiante	Yaguaraparo	(1200)			D70 (36)				1
14*	F	Estudiante	El Paujil	(4200)	D28 (360)						1
25	M	Panadero	Yaguaraparo	(10650)				D75 (9516)			1
50	M	Comerciante	Chorocho	(120)		D56 (1350)					1
41*	F	Obrera	Yaguaraparo	(NR)				D76 (10530)			1

\* Sin antecedente malárico. (NR) No registrado.

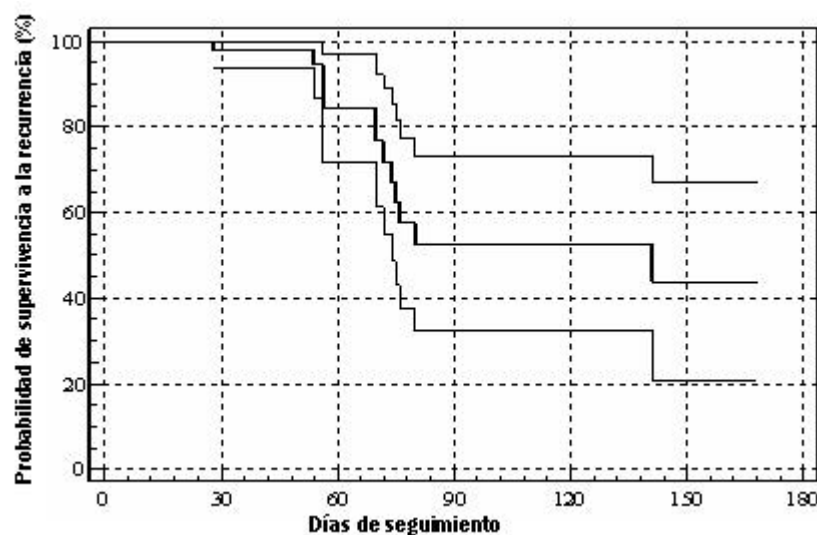
niveles entre 24 y 10,530 parásitos por microlitro, el día de la primera recurrencia, con mediana de 1,350 e intervalo intercuartil de 494-3,330.

El análisis de supervivencia de Kaplan Meier (**Cuadro 4, Figura 1**) reflejó que la probabilidad de que no se presentara la recurrencia parasitaria disminuyó, en la serie estudiada, conforme avanzaron los días de seguimiento, con rango de 97.9% a 43.9%, entre los días 28 y 141, respectivamente.

La **figura 1** muestra tres curvas, siendo la central la proporción de supervivencia y las laterales su intervalo de confianza al 95%. El valor de la mediana de supervivencia (tiempo al cual la mitad de los sujetos ha presentado la parasitemia recurrente) no se pudo obtener porque la curva no cayó hasta el 50% de probabilidad. Al aplicar este análisis comparando según el antecedente malárico (**Cuadro 4**), los valores de probabilidad de supervivencia fueron mayores en

**Cuadro 4**  
**Probabilidad de Supervivencia a la primera recurrencia parasitaria en la cohorte y en los grupos, según antecedente malárico. Municipio Cajigal, 2004-2005**

Días de seguimiento	Proporción de Supervivencia (%) (Error estándar)		
	Todos	Con Antecedente	Sin Antecedente
28	97.9 (2.1)	-	91.7 (8.0)
54	94.5 (3.9)	95.5 (4.4)	--
56	84.4 (6.5)	90.9 (6.1)	65.5 (16.7)
70	76.7 (7.9)	80.2 (8.9)	--
72	71.9 (8.7)	73.5 (10.4)	--
74	67.1 (9.4)	66.8 (11.4)	--
75	62.3 (9.8)	60.2 (12.1)	--
76	57.5 (10.2)	--	49.1 (18.9)
80	52.7 (10.4)	53.5 (12.4)	--
141	43.9 (11.8)	--	0.0 (0.0)
n	47	35	12



**Figura 1.** Patrón de recurrencia parasitaria en pacientes con malaria a *Plasmodium vivax*, Municipio Cajigal, 2004-2005. La probabilidad de no presentar la recurrencia parasitaria disminuyó, para la serie, conforme avanzaron los días de seguimiento, con rango de 97.3% a 43.9%, entre los días 28 y 141, respectivamente. La gráfica muestra tres curvas, siendo la central la proporción de supervivencia y las laterales su intervalo de confianza al 95%



## Malaria recurrente a *Plasmodium vivax*, Venezuela

el grupo con antecedentes maláricos; en el grupo sin antecedente, la mediana de supervivencia se ubicó en 76 días.

La prueba Logrank de comparación de las curvas expuso que los valores Observados/ Esperados en el grupo con antecedentes fue 8/9.8 y en el grupo sin antecedentes 5/3.2, el chi cuadrado alcanzó un valor de 1.33 (1 grado de libertad) y la  $p=0.2482$ . Esto permitió concluir una diferencia no significativa entre las curvas y que, en otras palabras, en esta serie, tener antecedente malárico no fue una condición que tuviera influencia significativa en el tiempo para la presentación de la parasitemia recurrente. Al comparar las curvas con base en las densidades parasitarias (por debajo o igual al valor medio y por encima de éste), tampoco se observó diferencia significativa. El **Cuadro 5** presenta la densidad de recurrencia considerando todos los episodios ( $n=18$ ), es decir, la primera, segunda y tercera recurrencia. A partir de esta condición, la densidad de recurrencia para la serie de estudio fue de 1.2 por cien días persona observada.

### DISCUSIÓN

Este estudio, donde se observaron las características de las recurrencias parasitarias a *Plasmodium vivax*, no tuvo como objetivo distinguir entre recaídas y reinfecciones. Sin embargo, el ritmo de presentación de las recurrencias en la cohorte, en una distribución que se reitera entre los

días 54 y 80 posteriores al inicio del tratamiento, muestra un patrón parasitario concordante con las llamadas recidivas “a corto plazo” de áreas tropicales, donde superado el primer episodio por efectos de un tratamiento adecuado o por la inmunidad del individuo, la actividad clínica reaparece al término de 8-10 semanas (56-70 días) incluso en rango de 5 a 10 semanas (19-21), en contraste con las que ocurren a las 30-40 semanas (210-280 días), referidas como “a largo plazo” para las áreas templadas (19,21,22). Esta variabilidad parece depender de la estructura genética de la cepa parasitaria (23,24) y no de la respuesta inmune del paciente (22), afirmándose que la probabilidad de una recaída por *P. vivax* y el lapso entre la parasitemia primaria y la recaída varía, aparentemente, en relación con la latitud y la abundancia estacional de vectores anofelinos (25). En áreas templadas, la abundancia estacional de anofelinos vectores y la latencia hepática prolongada de *P. vivax*, limitan la actividad de la transmisión; las cepas parasitarias tienden a recaer menos (riesgo entre 5 y 25%), con latencias prolongadas (más de 6 meses), siendo raras las recaídas múltiples. Por el contrario, en el trópico, las cepas tienden a recaer rápidamente debido al hábito de picadura de vectores competentes presentes a lo largo de todo el año, con riesgo de aproximadamente 80% a recaer en múltiples ocasiones. Por esto, el riesgo de recaída varía con el origen geográfico del *Plasmodium*.

**Cuadro 5**  
Densidad de Recurrencia Parasitaria a *Plasmodium vivax*  
en días por persona observada

Días de seguimiento ( $\leq$ a N días)	Recurrencias	Tiempo (días) persona observada	Densidad de recurrencia (x100)
28	1	28	3.6
56	4	222	1.8
70	3	210	1.4
84	6	455	1.3
126	1	122	0.8
168	3	468	0.6
TOTAL	18	1505	1.2

El riesgo de recaída con *P. vivax* tropical a menudo supera 50% dentro del mes que sigue al ataque primario, siendo la regla la ocurrencia de múltiples recaídas (2, 25). En América del Sur, excluyendo la posibilidad de reinfección al realizar el estudio en áreas no endémicas, en pacientes tratados con la terapia estándar, se han reportado índices variables de recaídas. En Brasil se ha descrito (8), sobre 1347 pacientes, un índice global de 24.5%; en seguimiento que realizaron durante los primeros 3, de 3 a 6 meses y por más de 6 meses, las proporciones de recaídas fueron 51, 44 y 5 por ciento, respectivamente. También se señala en Brasil (5) una frecuencia de recaídas de 14%, entre los días 33 y 137 después del inicio del tratamiento, en 7 de 50 pacientes, e, igualmente para Brasil (9), se ha observado una frecuencia de aparentes recaídas de 6.5% (2/31, todas más allá de 60 días). En Colombia (10) se han reportado 11 recaídas que ocurrieron en el lapso de 49 a 166 días siguientes al tratamiento, obteniendo un índice global de 1.5% (11/725) en casos observados durante 9 años.

En el presente estudio, el rango de presentación de las recurrencias se observó entre los Días 28 y 170 siguientes al inicio del tratamiento. La frecuencia importante de recurrencias desde el Día 54 y particularmente durante el Día 56, para registrarse luego mayormente entre los Días 70 y 80, debe llamar la atención, tanto como la ocurrencia de primeros episodios (91.6%) antes del día 80, es decir, antes de los tres meses, informando un índice global de recurrencias de 27.7%, siendo estrictos con la observación lograda durante el seguimiento (13/47). Como se aprecia, si estas recurrencias correspondieran a recaídas, se identificarían como un patrón tropical típico, en similitud con frecuencias que han llevado a los autores a proponer la prevalencia de una selección por taquihipnozoítos, asociada a alta endemicidad, lo cual establece una referencia, al menos, para tomar decisiones prácticas, tales como estrechar la vigilancia sobre los casos tratados en un lapso mínimo de tres meses, del

total de 12 a 18 meses que se ha recomendado (6). Idealmente, si este patrón fuera parasitario, se confirmaría con el paciente tratado que ha salido del área endémica, pero, no debe desestimarse en el contexto endémico, como recomendación para guiar y fortalecer la vigilancia.

El único participante que recurrió el Día 28 parece cuestionar la eficacia de la cloroquina, pero también luce como un caso aislado donde pudo haber interferencias en la adecuada absorción del medicamento (10). La OMS señala que si la parasitemia recurre dentro de los 16 días de haber sido administrado el tratamiento, una recaída es improbable, pero después de este tiempo, una recaída no puede ser distinguida de una recrudescencia y que una infección a *P. vivax* que recurre dentro de 28 días, cualquiera sea su origen, debe ser resistente a la cloroquina, si el tratamiento fue correctamente administrado (1).

Ya que el antecedente malárico introduce una medida aproximada de inmunidad, el estudio ubicó en el tiempo el último episodio malárico referido por cada participante. Obviamente, esta es una variable influida, entre otros factores, por la probabilidad de infecciones asintomáticas y seguramente la investigación serológica aportaría información útil en contexto. En Cajigal, el reporte del antecedente malárico mostró, para la cohorte, rasgos cuyo mayor aporte radica probablemente en poner en evidencia el valor del registro sistemático de la información. Entre aquellos cuyo antecedente o último episodio había ocurrido en un lapso entre 1 y 3 meses, se presentó 62.5% (5/8) de las recurrencias: es probable que el episodio con el cual se hizo el reclutamiento correspondiera a una recaída; aunque, ciertamente, algún episodio pudiera tratarse de una reinfección. Aquellos con antecedente ubicado entre 4 y 28 meses antes del episodio de reclutamiento, no presentaron recurrencias (0/8): es probable que el episodio con el cual se hizo el reclutamiento correspondiera a una infección nueva, antes que a una recaída, salvo que le hayan precedido episodios asintomáticos. En el grupo cuyo antecedente databa de 36 meses o más,

### Malaria recurrente a *Plasmodium vivax*, Venezuela

igualmente el episodio al momento de reclutamiento debió corresponder a una infección nueva; en este grupo se registraron tres (3/8) recurrencias, mismas que muy probablemente correspondieron efectivamente a recaídas. Para una aproximación más justa, es menester integrar la información entomológica producto de una vigilancia continua, tanto como el conocimiento de la situación epidemiológica en el momento, con observación de variaciones en la casuística. El dibujo sistemático de estas curvas puede contribuir a definir el evento. Otro elemento a considerar en esta dinámica sería el consumo de antimaláricos por los participantes, en cualquier momento del periodo de observación. Aun cuando la población de Cajigal atribuye importante poder curativo y preventivo a los antimaláricos, los elevados niveles de satisfacción y uso del servicio de salud local (26), se reflejaron durante el estudio como confianza en el equipo de trabajo y apego al protocolo. Sin embargo, es valioso considerar la medición objetiva, con la pesquisa de antimaláricos en orina, para salvar posibles variaciones.

Entre los signos y síntomas, la fiebre figuró como el más importante en 89% de los casos el día del reclutamiento, presente en 91% de los casos en las 24 horas anteriores y en 83%, en los siete días precedentes. Los pacientes al reclutamiento presentaron fiebre, dolor de cabeza, dolor en el cuerpo (probablemente mialgias) y escalofríos, una serie sintomática similar a la descrita para Brasil (5). En el grupo bajo observación, sólo un paciente, representando 10%, negó síntomas al momento de la recurrencia. Sin embargo, se detectó otro caso de recurrencia asintomática, con parasitemia baja no detectada en la primera lectura de la lámina de seguimiento del día 56 y quien evolucionó para identificarse como sintomático recurrente 22 días después, el día 78. Se ha señalado que aun cuando los pacientes que no han sufrido infecciones previas tienden a desarrollar síntomas más temprano que aquellos con antecedentes de infección, los síntomas, frecuentemente debilitantes y severos, pueden verse en cualquiera de estos dos grupos

(27). El conjunto de esta información hace tres grandes señalamientos. En primer lugar, que los casos de malaria sí presentan fiebre como signo-síntoma, contrariamente a lo que anecdóticamente se ha señalado para algunas áreas endémicas venezolanas, y que ciertamente puede haber alrededor de un 10% en quienes la fiebre no es el signo primario o primero; sería conveniente añadir a la Planilla de Registro de Casos y Febriles, una columna para registrar si al momento de acudir a tomarse la muestra hemática para estudio de gota gruesa y extendido, la persona presenta fiebre o no, sin desestimar que pudo presentarla 1 a 7 días antes, información que deberá registrarse en la Encuesta Malárica. Esto refleja el valor de los clásicos conceptos de febril actual y febril reciente. Segundo, que es importante insistir en educar a la población sobre la necesidad de consultar inmediatamente, al presentar fiebre, en área endémica. Por último, valorar la necesidad de aumentar la sensibilidad de la gota gruesa y extendido, al efectuar los controles en pacientes tratados en área endémica.

Aunque los resultados para Cajigal no presentan un patrón de recaídas, sirven de ejemplo para evidenciar por qué la clasificación de un caso como recaída está sujeta a una red de consideraciones antes de aseverar que la primaquina no es eficaz localmente y antes de pretender tomar decisiones que modifiquen su pauta de administración. Al presente, los hipnozoítos de muchas cepas de *Plasmodium vivax* son susceptibles a la dosis total de 210 mg de PQ (5, 28). Es necesario cumplir con protocolos que realmente cuantifiquen el evento, y tener en mente que la eficacia basal de la primaquina para prevenir las recaídas varía entre las diferentes cepas geográficas, habiéndose sugerido que la mejor evidencia para el desarrollo de resistencia parasitaria sería una tendencia demostrada de bajas tasas de curación, incluyendo por tanto diferentes períodos, para una misma área geográfica (29), obviamente, valorando simultáneamente la importancia de otros factores tales como el nivel de inmunidad del paciente, el tamaño del inóculo, la cepa parasitaria, las dosis depen-

dientes del peso del paciente y la administración de la dosis total, el sexo y la calidad de la droga (5, 29). Distintas observaciones señalan que la resistencia de los parásitos maláricos a una droga ocurre en una determinada área, con una especie particular, mostrando un incremento progresivo de las dosis terapéuticas antes eficaces; por lo cual, ya que dosis más altas demuestran eficacia, se piensa que las cepas de *P. vivax* que así responden son tolerantes, más que realmente resistentes (29).

El seguimiento de casos es una actividad que integra importantes elementos de la vigilancia básica sobre el caso de malaria. Implica realizar controles parasitarios que pueden vigilar recrudescencia, así como reinfección, para todas las especies de Plasmodio. En el ámbito americano, en el caso de *P. vivax*, se añade la recaída, como tercer tipo de recurrencia posible. En sentido amplio, sin embargo, el seguimiento de casos involucra tareas cuyo orden se apega tanto a la dinámica epidemiológica local y a la biología de los parásitos maláricos, como a la calidad del sistema de vigilancia integral. Sus productos empiezan valorando los tiempos de atención del paciente febril y el malárico, que incluye tiempos de detección del caso e inicio del tratamiento, atención sobre la gestión de medicamentos, calidad de prescripción, educación del paciente sobre problemas de absorción o efectos del medicamento, valoración de la adherencia, tolerancia o resistencia a drogas, frecuencia de parasitemias asintomáticas y registro del cortejo sintomático local, probablemente influido por niveles de inmunidad. Un conjunto cuyo funcionamiento pone en evidencia la naturaleza y calidad de la red de atención en salud. A éste se integran elementos de vigilancia entomológica, necesariamente. De esta manera, la vigilancia epidemiológica se aproxima a la realidad de la dinámica compleja de la malaria local, proporcionando al epidemiólogo atento una referencia para discriminar la evolución de la situación que vigila. Todo esto es posible a través de un seguimiento sistemático de casos.

## REFERENCIAS

1. **World Health Organization, WHO.** WHO guidelines for the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006.1108. Geneva: WHO Press; 2006.
2. **Baird JK.** Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. Minireview. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48 (11):4057-83.
3. **Dua VK, Sharma VP.** *Plasmodium vivax* relapses after 5 days of primaquine treatment, in some industrial complexes of India. An Trop Med Parasitol 2001; 95:655-9.
4. **Kitchener SJ, Auliff AM, Rieckmann KH.** Malaria in the Australian Defense Force during and after participation in the International Force in East Timor (INTERFET) Med J Aust 2000; 173:583-5.
5. **Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fernandes CJ.** Association of subtherapeutic dosages of a standar drug regimen with failures in preventing relapses of *vivax* malaria. Am J Trop Med Hyg 2001; 65:471-6.
6. **White NJ.** The assessment of antimalarial drug efficacy. Trends Parasitol. 2002; 18:458-464.
7. **Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantra A, Clemons R, White, NJ.** Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in *Plasmodium vivax* malaria. J Infect Dis 1994; 169 (4):932-5.
8. **Boulos M, Amato Nero V, Dutra AP, DiSanti SM, Shiroma M.** Analise da freqüência de recaídas de malaria por *Plasmodium vivax* em regioao não endêmica, São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo 1991; 33:143-6.
9. **Villalobos-Salcedo JM, Tada MS, Kimura E, Menezes MJ, Pereira-da-Silva LH.** In vivo sensitivity of *Plasmodium vivax* isolates from Rondônia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. An Trop Med Parasitol 2000; 94(8):749-58.
10. **Arias AE, Corredor A.** Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. An Trop Med Parasitol 1989; 40:21-3.
11. **Pérez HA.** La malaria por *Plasmodium vivax* (Grassi y Feletti, 1890) en los trópicos y los retos de la cura radical. Interciencia 2004; 29(9):490-5.
12. **Ministerio de Salud de Venezuela,** Coordinación de Malaria de la Dirección General de Salud Ambiental-Unidad de Estadísticas. Boletines epidemiológicos 2000-2007.
13. **Sojo-Milano M.** Socioeconomic, behavioural and environmental factors that account for the re-introduction and persistence of malaria in Sucre, Eastern Venezuela. Implications for malaria control. Upgrading Report. Londres: London School of Hygiene and Tropical Medicine; 2000.
14. **Organización Panamericana de la Salud,** Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Orga-

## Malaria recurrente a *Plasmodium vivax*, Venezuela

- nización Mundial de la Salud. Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones en las Américas. Documento adaptado por un grupo de expertos reunidos en Manaus, Brasil. 1 al 5 de marzo de 1998.[OPS/HCP/HCT/113/98]. Original: Inglés.
15. **Red Amazónica para la Vigilancia de las Drogas Antimaláricas (RAVREDA)** de la Organización Panamericana de la Salud/Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, Unidad de Control de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, OPS/OMS; Center for Disease Control and Prevention & Iniciativa Amazónicas contra la Malaria, IAM (AMI por Amazon Malaria Initiative) de USAID (2003). Guía práctica para estudios in vivo de eficacia de los medicamentos antimaláricos en las Américas. [OPS/DPC/CD/240/03]. Original: Español.
  16. **World Health Organization WHO.** Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria, 2003. Geneva. WHO/CDS/CSR/RMB/Doc ref no].
  17. Epi Info 6. Versión 6.04. Procesador de textos, base de datos y estadísticas para la Salud Pública. **Center for Disease Control & Prevention (CDC) USA;** World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2001.
  18. **Med Calc® Manual. Versión 8.0.0.0.** Statistical software for Windows. Belgium. 2006.
  19. **Bruce-Chwatt LJ.** Essential Malariology. Second edition. Londres, Reino Unido:Heinemann Medical Books; 1986.
  20. **Coatney GR, Cooper WC, Young MD.** Studies in human malaria. XXX. A summary of 204 sporozoite-induced infections with the Chesson strain of *Plasmodium vivax*. J.Nat.Mal.Soc 1950; 9:381-96.
  21. **Contacos PG, Collins WE, Jeffery GM, Krotoski WA, Howard WA.** Studies on the characterization of *Plasmodium vivax* strains from Central America. Am J Trop Med Hyg 1972; 21(5):707-20.
  22. **Cogswell FB.** The hypnozoites and relapse in primate malaria. Clin Microbiol Rev 1992; 5, 26-35.
  23. **Coatney GR.** Relapse in malaria—an enigma. J Parasitol 1976; 62:3-9.
  24. **Krotoski WA.** Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. Trans R Soc Trop Med Hyg 1985; 79(1):1-11.
  25. **Baird K, Rieckmann K.** Can primaquine therapy for *vivax* malaria be improved? Trends Parasitol 2003; 19(3):115-20.
  26. **Sojo-Milano M, Cáceres JL, Sojo-Milano E, Rondón L, González C, Rubio N.** Conocimientos, prácticas y percepciones sobre malaria. Parroquia Yaguaraparo, Estado Sucre, Venezuela, 2004. Memorias de las XIV Jornadas Científicas “Dr. Arnoldo Gabaldon”. Instituto de Altos Estudios de Salud Pública “Dr. Arnoldo Gabaldon” 2007.
  27. **Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R.** The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. Am J Trop Med Hyg 2001; 64:97-106.
  28. **Rowland M, Durani N.** Randomized controlled trials of 5- and 14 days primaquine therapy against relapses of *vivax* malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93:641-43.
  29. **Collins WE, Jeffery GM.** Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. Am J Trop Med Hyg 1996; 55:243-49.