



Plasmodium

Lázara Rojas Rivero

INTRODUCCIÓN

Los parásitos causantes de la malaria son esporozoarios del orden Eucoccida, familia Plasmodiidae, género *Plasmodium*.

El género *Plasmodium* incluye más de 100 especies de las cuales 22 infectan a monos y 82 son agentes patógenos para reptiles y aves. Cuatro especies parasitan al hombre:

1. *Plasmodium vivax* (Grassi y Feletti, 1890).
2. *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897).
3. *Plasmodium malariae* (Laveran, 1881).
4. *Plasmodium ovale* (Stephens, 1922).

Aproximadamente 95 % de los casos de malaria humana clínica son originados por las dos primeras especies.

Ciclo de vida

En él se incluyen dos hospederos (Fig. 88.1):

1. Las hembras de los mosquitos del género *Anopheles*, en los cuales los parásitos efectúan el ciclo esporogónico o sexuado y que son los hospederos definitivos.
2. El hombre, en donde se efectúa el ciclo esquizogónico o asexuado y que es el hospedero intermediario. Tiene dos fases, la **primera** o **preeritrocítica** que ocurre en las células hepáticas, y la **segunda** o **eritrocítica** que ocurre en los glóbulos rojos.
 - a) Ciclo asexuado o esquizogonia:
 - Etapa preeritrocítica: el ciclo se inicia en el hombre cuando es picado por una hembra de *Anopheles* infectada, cuya saliva contiene los esporozoitos. Estas formas evolutivas tienen la forma de husos muy delgados, miden de 12 a 15 mm de longitud. Una vez inoculados los esporozoitos pasan al torrente circulatorio y penetran rápidamente en las células hepáticas. En ellas crecen y se multiplican por

esquizogonia, y originan una gran cantidad de merozoítos tisulares. Este proceso se denomina **esquizogonia tisular primaria**. Dentro de cada hepatocito parasitado se forma el esquizonte tisular primario, constituido por múltiples núcleos con su correspondiente citoplasma. Este esquizonte madura y deforma la célula hepática. Después de 6 a 12 días sufre ruptura, y libera miles de merozoítos tisulares, los cuales invaden los glóbulos rojos.

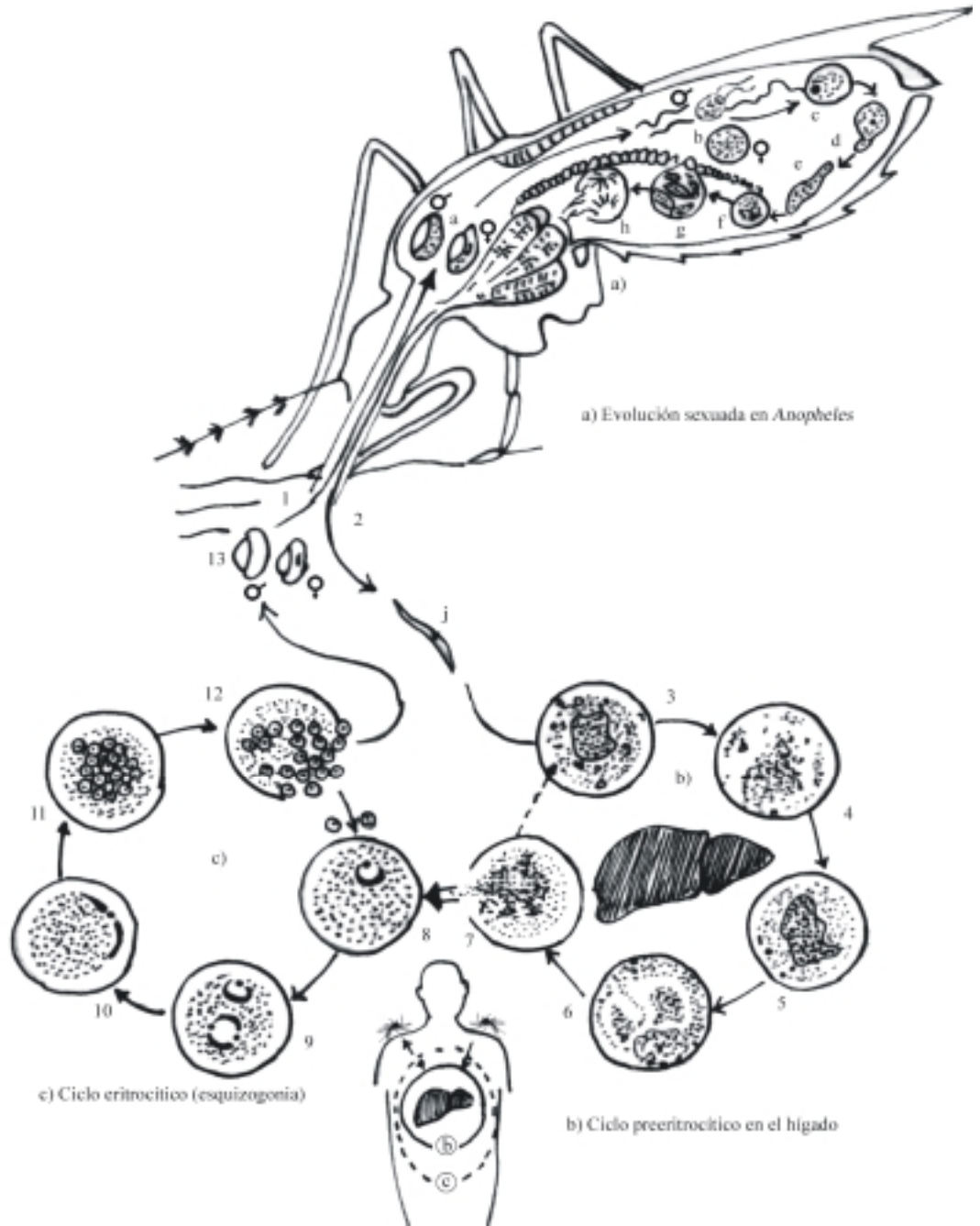


Figura 88.1. Ciclo evolutivo de *Plasmodium falciparum*.

En *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* algunas formas tisulares se desarrollan muy lentamente en el hígado y pueden permanecer latentes por varios meses; a estas se les ha denominado hipnozoítos. Cuando estos hipnozoítos salen tardíamente a la circulación, producen las recaídas. Esto no sucede para

las especies *falciparum* y *malariae*. El número de merozoitos en el esquizonte preeritrocítico se ha calculado de la siguiente forma:

- *P. malariae*: 2 000.
- *P. vivax*: 10 000.
- *P. ovale*: 15 000.
- *P. falciparum*: 30 000.

- Etapa eritrocítica: los merozoitos procedentes de esquizontes tisulares invaden los eritrocitos, en donde toman inicialmente forma anillada, denominada trofozoitos, que al madurar adquieren una configuración irregular. Utilizan la hemoglobina de la célula para su nutrición, de la cual queda como producto residual el pigmento malárico o hemozoina, que aparece en el protoplasma del parásito como cúmulos de color café oscuro. Al dividir su cromatina se constituye el esquizonte hemático o secundario que madura y toma forma de roseta, llamada así por la distribución de los fragmentos de cromatina, el citoplasma y el pigmento malárico.

Plasmodium falciparum realiza la formación de esquizontes en los eritrocitos adheridos a las paredes de los vasos capilares viscerales. El esquizonte maduro libera un número de merozoitos, de acuerdo con la especie de *Plasmodium*. La liberación de merozoitos ocurre cada 48 horas en *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* (fiebre terciana benigna), también para *Plasmodium falciparum* (fiebre terciana maligna) y cada 72 horas para *Plasmodium malariae* (fiebre cuartana benigna) (Fig. 88.2).

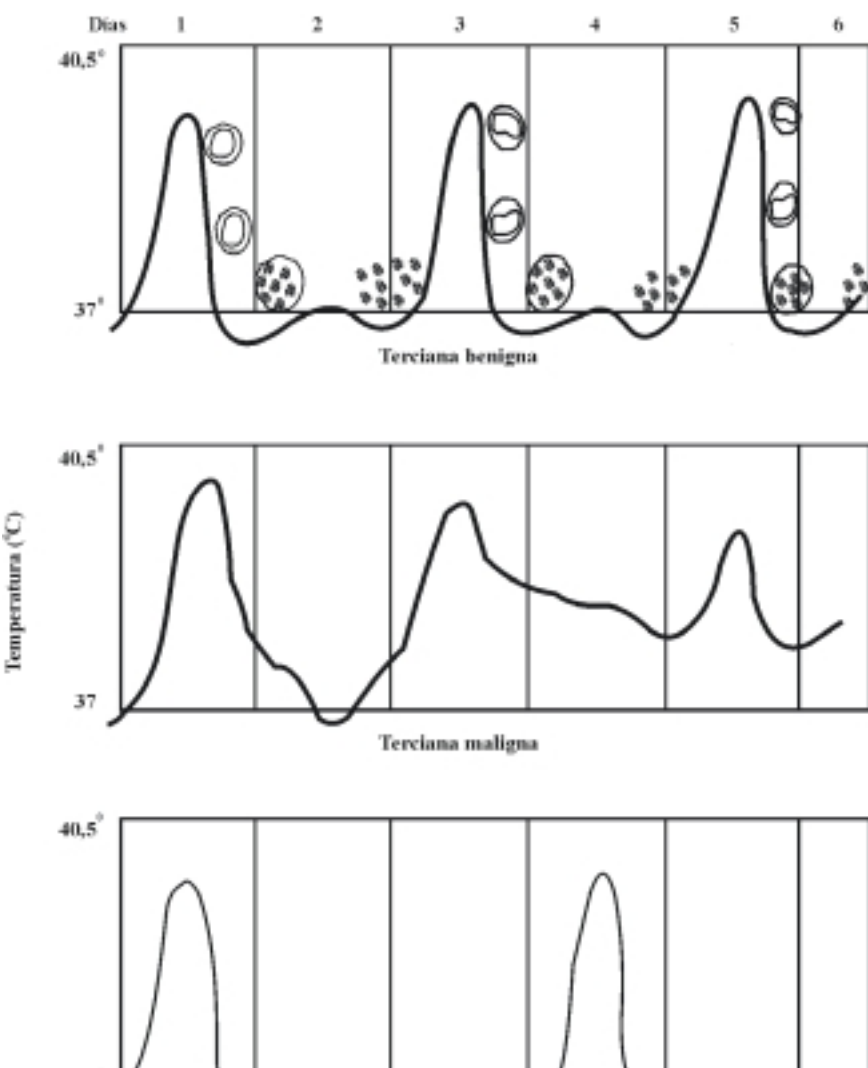


Fig. 88.2. Curvas febriles de la malaria en relación con el ciclo esquizogónico de los plasmodios.

Cada una de estas formas del parásito invade un nuevo eritrocito. Algunos merozoitos, al parecer tienen una determinación genética para constituir los elementos masculinos y femeninos; es decir, los gametocitos, que circulan como formas infectantes para los mosquitos y no producen síntomas en el hombre.

Estos gametocitos no llevan a la reactivación de la infección humana y si no son ingeridos por los mosquitos desaparecen espontáneamente de la sangre. En *Plasmodium falciparum*, los gametocitos aparecen en la sangre circulante 1 a 3 semanas después de haber parasitemia asexual y permanecen 4 a 6 semanas después de terminada. En *Plasmodium vivax* aparecen y desaparecen junto con las formas asexuadas.

- b) Ciclo esporogónico o sexuado: se efectúa en las hembras de mosquitos del género *Anopheles*, que se infectan al ingerir sangre de una persona que tenga los parásitos sexualmente diferenciados en machos y hembras llamados microgametocitos y macrogametocitos respectivamente.

Estas formas sexuadas entran en el estómago del mosquito. Los microgametocitos comienzan un proceso de exflagelación, en el que la cromatina se divide en varios fragmentos y originan formas flageladas móviles, llamadas **microgametos**, que al liberarse buscan las células femeninas para fecundarlas. Los macrogametocitos maduran y se transforman en **macrogametos** que son fecundados por los microgametos. Estos conforman un huevo o cigote, el cual evoluciona y da lugar al **ooquinet**. Este penetra la pared del estómago del mosquito; allí crece y forma el ooquiste, en cuyo interior ocurre la división del núcleo y del citoplasma para constituir gran cantidad de elementos filamentosos, denominados **esporozoitos**.

Al estallar el ooquiste se liberan estos esporozoitos y se diseminan por el cuerpo del mosquito; pero se localizan fundamentalmente en las glándulas salivares, donde permanecen hasta ser inoculados al hombre durante una nueva picada.

La duración del ciclo dentro del mosquito varía entre 7 y 14 días, según la especie de *Plasmodium*.

Fisiopatología

La fisiopatología de la malaria está basada principalmente en los cambios de los eritrocitos que tienen lugar en diversos órganos. La severidad de la enfermedad es directamente proporcional a la concentración parasitaria, sobre todo en *Plasmodium falciparum*, en el que existen procesos fisiopatológicos más complejos y llevan a efectos graves.

Todas las especies de *Plasmodium* que afectan al hombre dañan los eritrocitos. *Plasmodium falciparum* parasita eritrocitos de todas las edades y da lugar a las parasitemias más elevadas, aunque en algunos casos existen complicaciones severas con parasitemias no muy altas. *Plasmodium vivax* afecta predominantemente a los reticulocitos y eritrocitos jóvenes. *Plasmodium malariae* ataca casi exclusivamente los eritrocitos maduros. En las dos últimas especies, este hecho limita la intensidad de la infección.

La penetración de los merozoitos en los eritrocitos se hace mediante receptores de membrana de la célula roja, que se adhieren con la cubierta de superficie presente en el cono apical del merozoito. Por productos del parásito, que son vertidos al eritrocito, se forma la vacuola parasitófora, que permite la penetración activa del merozoito al interior del eritrocito.

La hemólisis es la causa principal de la anemia que a su vez produce anoxia. En esta hemólisis se liberan, además de la hemoglobina, parásitos, pigmento malárico o hemozoina, toxinas y antígenos. Estos dos últimos pueden actuar sobre el sistema vascular y la formación de complejos inmunes, que llevan a una disminución del complemento.

Las vísceras se pigmentan de color oscuro por el almacenamiento del pigmento malárico en las células del sistema reticuloendotelial. Este hallazgo es más notorio en el bazo, el hígado, la médula ósea y el cerebro. En *P. falciparum* se observan abundantes eritrocitos parasitados en los capilares viscerales.

En la mujer embarazada, el parasitismo intenso de la placenta suele ocasionar muerte fetal o el nacimiento prematuro de niños de bajo peso. La placenta muestra una enorme acumulación de todas las fases esquizogónicas de *P. falciparum*, especialmente en los espacios entre las vellosidades vecinas al estrato esponjoso.

En la malaria cerebral se producen lesiones graves en el encéfalo. Existe congestión de las meninges, del cerebro, cerebelo y de los grandes centros nerviosos. La malaria cerebral es una encefalopatía aguda difusa, se producen microtrombosis capilar y reacción hiperérgica de los antígenos del parásito, que llevan a cambios consistentes en vasculomielinopatías, isquemia, hemorragias petequiales perivasculares, principalmente en la materia blanca, infiltrados perivasculares y abundante edema.

En los procesos patológicos intervienen algunos mediadores solubles liberados por los macrófagos conocidos como citoquinas, como son el factor de necrosis tumoral (en inglés, TNF) o caquequina, la interleuquina 1 (IL-1) y la interleuquina 6 (IL-6). Se liberan además otros factores que intervienen en la inmunosupresión como la prostaglandina (PG-E) y el interferón alfa.

El TNF hace que las células endoteliales liberen más IL-6, favorece la adhesividad de los polimorfonucleares y activa la fosfolipasa A2, favorece la quimiotaxis, activa los linfocitos y macrófagos. La IL-1 tiene acción sobre el hipotálamo y aumenta la síntesis de la PG-E, causa fiebre e incrementa el número de neutrófilos y lactoferrina.

Algunos autores plantean que el TNF es el que desempeña el papel más predominante en la patogénesis de la malaria severa. Se ha planteado, además, que la tasa de mortalidad aumenta en proporción a la concentración sérica del TNF.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la malaria dependen de la especie del parásito, del número de parásitos y del estado inmunitario del huésped. El cuadro clínico característico se resume básicamente en escalofrío, fiebre y sudación, asociados a anemia, leucopenia y posteriormente a esplenomegalia. En muchos casos se presentan cuadros atípicos.

La enfermedad tiende hacia la cronicidad, estado que se caracteriza por períodos de latencia, con etapas de recaídas o recrudescencia. Se entiende por recaída a los síntomas debidos a la reaparición de merozoitos procedentes de hipnozoitos hepáticos, principalmente en *P. vivax*, desencadenados por traumas, inmunodepresión, etc.

La recrudescencia consiste en la presencia de síntomas causados por el aumento de la parasitemia circulante, después de un período de 2 a 3 semanas, en que esta era tan baja, que no permitía el diagnóstico microscópico. La recrudescencia se puede presentar con cualquiera de las especies de *Plasmodium* y frecuentemente se debe a tratamientos incompletos o a resistencia a drogas.

El período de incubación es comúnmente de 10 a 14 días, pero se acorta o prolonga según el número de parásitos inoculados, la especie de *Plasmodium* y el grado de inmunidad del huésped. Durante este tiempo ocurre en el hígado el ciclo preeritrocítico. Cuando los parásitos entran mediante transfusión, el período de incubación puede acortarse hasta 48 ó 72 horas; pero también puede prolongarse más de lo común, si la parasitemia es muy baja. En estos casos no ocurre ciclo preeritrocítico. Antes de aparecer el ataque agudo, pueden observarse síntomas premonitorios como cefalea, lumbalgia, mialgias, anorexia, vómito, etc.

El ataque agudo se inicia con los accesos febriles precedidos por escalofrío, seguidos de intensa sudación. Estos paroxismos se repiten cada 48 ó 72 horas, según la especie de *Plasmodium*, al ocurrir la liberación de los parásitos por lisis de los eritrocitos. Algunas veces existen formas mixtas, con presencia de diferentes especies de *Plasmodium*, lo cual modifica la periodicidad de la fiebre.

Plasmodium falciparum

El término **malaria severa** implica una infección por *P. falciparum* con manifestaciones clínicas y complicaciones que son potencialmente fatales. La edad y el estado inmunitario afectan significativamente el pronóstico de la enfermedad. El reconocimiento de una o más de las siguientes situaciones clínicas lleva a la sospecha de una malaria severa: hiperparasitemia (más de 100 000 parásitos/mm³ o más del 15 % de los eritrocitos parasitados), malaria cerebral, anemia severa (hematócrito menor que 20 % o hemoglobina por debajo de 7,1 g/dL), malaria con ictericia, desequilibrio electrolítico, fallo renal, hipertermia, colapso

respiratorio, alteraciones de la coagulación o sangramiento, vómito incoercible, infección asociada, edema pulmonar, hipoglicemia y hemoglobinuria.

1. *Malaria cerebral*: es la complicación más frecuente de la malaria severa. Llega a ser fatal hasta en 80 %, especialmente en los niños. Se sospecha en pacientes con malaria, que entren en coma y no exista otra causa que lo produzca. El cuadro clínico se inicia con los síntomas de infección aguda ya descritos y que generalmente se han repetido durante varios días. En los adultos, los niveles de la falta de conciencia son de distinta profundidad y varían entre obnubilación o somnolencia hasta el coma profundo. Se puede presentar cefalea intensa, cambios en la conducta y más tarde manifestaciones neurológicas diversas, como obnubilación mental, delirio, espasticidad, hiperreflexia, signo de Babinski positivo, disartria, ataxia, *clonus*, alteraciones de la sensibilidad superficial, incontinencia de esfínteres, convulsiones tónico-clónicas, parálisis facial y trismos. Progresivamente el enfermo entra en coma, que puede llegar a ser irreversible y muere. En los casos más graves puede ocurrir opistótonos.

Aparecen hemorragias retinianas en aproximadamente 15 % de los pacientes, también pueden aparecer otros síntomas oculares, aunque con menos frecuencia. Las convulsiones son más comunes en niños que en adultos, aunque se han informado hasta en 50 % de todos los enfermos graves. Las secuelas neurológicas de la malaria cerebral pueden ocurrir en algunos pacientes. La secuela neurológica principal en los niños es la hemiplejía. También se han registrado ceguera cortical, ataxia, alteraciones del comportamiento, lesiones de nervios craneales, temblor extrapiramidal, polineuropatía y disfunción cerebelar.

2. *Insuficiencia renal*: la infección severa por *P. falciparum* puede llevar al paciente a una insuficiencia renal aguda. En un adulto se define como la eliminación urinaria menor que 400 mL en 24 horas, y en los niños 12 mL/kg en 24 horas. La hidratación sola mejora el cuadro clínico. Esta complicación es reversible, aunque algunos progresan hasta el estado agudo. La complicación está muy asociada a la alta parasitemia, ictericia e hipovolemia. La hemólisis intravascular masiva causa hemoglobinuria renal. La formación de complejos inmunes puede también llevar a daño renal por lesión glomerular, con un cuadro clínico de nefritis. En casos severos se encuentra uremia, que aumenta rápidamente, además hipercalcemia e hiponatremia.

3. *Fiebre biliosa hemoglobinúrica*: llamada también fiebre de orina negra (agua negra). Es una complicación grave, pero poco frecuente, asociada a hemólisis intravascular aguda. Aunque su patogénesis no es muy clara, se cree que sea desencadenada por una reacción de hipersensibilidad, después de varias reinfecciones por *P. falciparum*, que semeja una anemia hemolítica autoinmune. Se caracteriza por hemoglobinuria masiva, que puede estar asociada con insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y malaria cerebral.

Además del mecanismo inmunológico mencionado, se ha incriminado como causa de hemólisis intravascular aguda a la acción de drogas antimaláricas, como quinina, primaquina y otras, en individuos con deficiencia genética de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o sin esta. El cuadro clínico se caracteriza por anemia hemolítica de aparición rápida, ictericia y orina de color rojo oscuro o negro; el paciente presenta signos de intoxicación grave. La parasitemia es generalmente baja y la hemólisis ocurre tanto en los glóbulos rojos parasitados, como en los no parasitados. La hemoglobina es excretada por los riñones y se forman cilindros que obstruyen los túbulos y llevan a la anuria.

4. *Anemia severa*: ocurre una anemia normocítica con hematócrito menor que 15 % o hemoglobina menor que 5 g/dL en presencia de una parasitemia mayor que 10 000 formas asexuadas por microlitro. El grado de anemia se correlaciona con la parasitemia, esquizontes circulantes, bilirrubina total y creatinina aumentadas. La anemia está asociada a infecciones secundarias, hemorragias retinianas y embarazo.

5. *Edema pulmonar*: complicación grave y fatal que aparece súbitamente después de 1 ó 2 días de que el paciente ha comenzado el tratamiento. Por lo general ocurre por la administración de exceso de líquidos. Hay aumento de la presión venosa central o de la arteria pulmonar. Otros desarrollan edema pulmonar agudo. Los factores predisponentes son hiperparasitemia, insuficiencia renal y embarazo.

6. *Ictericia y daño hepático*: la ictericia es común en pacientes adultos con malaria severa, pero menos frecuente en los niños. La bilirrubina total y la indirecta están aumentadas por la hemólisis y en algunos por la disfunción del hepatocito y por colestasis. Debido al daño hepático, la albúmina sérica baja, las enzimas aminotransferasas y 5' nucleotidasa están moderadamente elevadas y el tiempo de protrombina puede estar prolongado. Puede ocurrir también acidosis láctica, hipoglicemia y cambios en el colesterol.
7. *Hemorragia*: algunos pacientes con malaria cerebral tienen tendencia a hacer coagulación intravascular diseminada que lleva a un sangramiento espontáneo: encías sangrantes, epistaxis, petequias y hemorragia subconjuntival. Esta complicación aparece sobre todo en pacientes no inmunes. La trombocitopenia es más común en la infección por *P. falciparum* que por *P. vivax*.
8. *Cambios de temperatura*: la hiperglicemia o fiebre elevada es común en la malaria severa. En los niños con temperatura mayor que 38,5 °C se desencadenan convulsiones. Entre 39,5 y 42 °C hay delirio, y por encima de 42 °C, coma. Las altas temperaturas pueden dejar secuelas neurológicas permanentes. En otros casos hay colapso circulatorio, enfriamiento de la piel e hipotermia que se denomina **forma algida**, y puede ser fatal.
9. *Hiponatremia*: la hiponatremia moderada, con sodio de 125 a 135 mmol/L, es común en la infección por *P. falciparum*. La hiponatremia severa es rara.
10. *Hipoglicemia*: se considera una complicación importante de la malaria durante su tratamiento. Casi nunca se sospecha clínicamente cuando existe una malaria severa. En los pacientes conscientes, la hipoglicemia presenta los clásicos síntomas de ansiedad, disminución de la respiración, oliguria, sensación de enfriamiento y taquicardia. En formas más severas hay coma, deterioro de la conciencia, signos de descerebración, rigidez, espasmos musculares, opistótonos y estertores respiratorios. La hipoglicemia es una complicación que ocurre en los casos siguientes:
- Pacientes que reciben terapia con quinina o quinidina. Estas drogas inducen hiperinsulinemia que lleva a la hipoglicemia.
 - Embarazadas con malaria severa o no complicada, que pueden desarrollar hipoglicemia aun sin recibir quinina. En estas mujeres la baja de la glicemia puede ser asintomática.
 - Pacientes con malaria severa, especialmente niños. La hipoglicemia se encuentra en casos de malaria severa, anemia grave, ictericia, alta parasitemia y acidosis láctica.
11. *Síntomas gastrointestinales*: pueden observarse náuseas, vómitos, dolor abdominal que puede ser de tipo cólico y diarrea aguda severa.
12. *Infecciones asociadas*: en malaria severa por *P. falciparum* pueden ocurrir infecciones como bronconeumonía por aspiración, infecciones del tracto urinario cuando hay catéteres o septicemia. En algunos casos existe asociación con fiebre tifoidea, disentería, neumonía y septicemia por *Salmonella*.

Paludismo por *P. vivax* y *P. ovale* (fiebre terciana benigna)

Su período de incubación varía entre 5 y 15 días y presenta los síntomas premonitores ya descritos. El ataque agudo, con escalofrío, fiebre alta y sudación, se repite cada 48 horas. Después de varios ataques agudos es frecuente encontrar esplenomegalia. En algunas ocasiones, cuando existen dos o más generaciones de parásitos y por lo tanto más frecuentes rupturas de eritrocitos y liberación de merozoitos, los accesos de fiebre llegan a ser cotidianos.

La malaria por *P. vivax* tiene tendencia a la cronicidad, después del primer ataque agudo de 2 a 4 semanas de duración. Las recaídas tardías son debidas a salida de nuevos merozoitos tisulares a la sangre, procedentes de los hipnozoitos del hígado. Estas se presentan semanas o meses después del estado agudo. Raramente estas recaídas suceden después de años de la infección inicial.

Los síntomas producidos por *P. ovale* son muy similares a los descritos para *P. vivax*, también con las características de la fiebre terciana benigna.

Las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* son consideradas en general de tipo benigno y casi nunca son causa de muerte. Solo en las siguientes condiciones se consideran graves y posiblemente mortales:

1. Ruptura esplénica, que se presenta rara vez en pacientes con esplenomegalia. En estos casos la mortalidad es mayor que 80 % y la causa de la muerte es la hemorragia.
2. Daño hepático y hepatitis inespecífica, con ictericia o sin esta.
3. Trombocitopenia y anemia severa, aunque ocurren muy rara vez en *P. vivax*.
4. Malaria cerebral que ha sido informada en raras ocasiones cuando hay infección por *P. vivax*, se ha atribuido a infecciones mixtas con *P. falciparum* y paludismo por *P. malariae* (fiebre cuartana).

P. malariae es la especie más antigua de las que parasitan al hombre. Por esta convivencia más prolongada, la adaptación del parásito ha sido mejor y por consiguiente el daño al huésped es menor. Esto hace que los síntomas de la fiebre cuartana sean más benignos, más crónicos y puedan presentar recrudescencias después de muchos años.

La malaria cuartana es menos frecuente que la terciana. Su período de incubación es más prolongado, y alcanza a pasar de 4 semanas en algunos casos. Los pródromos y ataques agudos son similares a los descritos para *P. vivax*, pero los paroxismos ocurren cada 72 horas, a menos que existan varias generaciones de parásitos con un ritmo diferente; la parasitemia es por lo general poco intensa.

Malaria crónica

Existe gran confusión con este diagnóstico, pues se identifica erróneamente como paludismo crónico a varias entidades febriles presentes en personas procedentes de zonas maláricas, que han sufrido la enfermedad o no. Se considera que existe en casos de paludismo de larga duración, causados por recaídas o recrudescencias desencadenadas por: tratamientos insuficientes, cambios de clima o exposiciones al frío, alteración de la resistencia individual por diferentes causas, como desnutrición, inmunodepresión, operaciones quirúrgicas y enfermedades debilitantes.

En las formas crónicas, los signos y síntomas se presentan como en el ataque agudo inicial, pero algunos pacientes tienen cuadros clínicos irregulares. El bazo, que al comienzo de la infección puede no ser palpable, alcanza gran tamaño; lo mismo sucede cuando hay varias reinfecciones. El bazo es duro, frágil, poco doloroso y está expuesto a rupturas espontáneas o traumáticas, aunque en realidad rara vez ocurren. La malaria crónica es en general benigna, aunque puede llevar a debilitamiento y anemia progresiva.

Malaria en los niños

La enfermedad es más severa en los niños que en los adultos. Son notorios la anorexia y los cambios de comportamiento con gran irritabilidad y sueño irregular. Puede presentarse cefalea intensa y en algunos casos náuseas y vómitos, con dolor abdominal difuso. La fiebre aparece súbitamente, precedida de escalofrío o no. La duración de los paroxismos es irregular y varía entre 2 y 12 horas. Cuando la temperatura es muy alta, casi siempre aparecen convulsiones. Al descender la fiebre viene el período de intensa sudación, y la temperatura puede llegar a ser subnormal. La anemia aparece pronto y existe una parasitemia marcada. Es común la esplenomegalia dolorosa y la hepatomegalia poco notoria.

En las infecciones por *P. falciparum*, las manifestaciones clínicas son bastante irregulares. La fiebre es casi continua y en algunos casos existen vómitos, ictericia y diarrea. Son más susceptibles a las complicaciones severas, como la forma cerebral con delirio, convulsiones y estado comatoso. La mortalidad de la malaria cerebral en los niños puede variar entre 10 y 40 %. La mayoría de los que sobreviven no presentan secuelas neurológicas. Si aparecen son: hemiparesia, ataxia cerebelar, ceguera cortical, hipotonía severa, retardo mental o espasticidad. Estas secuelas pueden mejorar espontáneamente después de un tiempo. El compromiso renal y la fiebre biliosa hemoglobinúrica son cuadros severos y llevan con

frecuencia a la muerte. Otras complicaciones menos comunes son bronquitis y neumonitis. Las hemorragias espontáneas en piel o tracto gastrointestinal son raras. Algunas veces se observan hemorragias retinianas. En la infección por *P. malariae* es característico el síndrome nefrótico.

Malaria en el embarazo

La malaria por *P. falciparum* en el embarazo lleva a una alta mortalidad del feto y, en algunos casos, de la madre. Se ha hablado de un estado de inmunodepresión en el embarazo, que favorece la infección, pero no es claro el mecanismo. La enfermedad es más severa en mujeres primigrávidas y no inmunes. En la placenta, hay secuestro y desarrollo de los parásitos con obstrucción de la microcirculación e interferencia de la nutrición del feto. La madre desarrolla con facilidad edema pulmonar agudo e hipoglicemia. Puede ocurrir muerte fetal o parto prematuro. Hay sufrimiento fetal, mal desarrollo y niños con bajo peso al nacer. Es poco frecuente la malaria congénita, aunque es posible el paso de los parásitos a través de la barrera placentaria.

Al inicio del embarazo, la hiperpirexia y la malaria pueden ser causas de aborto. En el embarazo se desarrolla con más frecuencia malaria cerebral y otras formas de malaria grave, con alta mortalidad. La hipoglicemia puede llevar a bradicardia fetal y la hiperpirexia a daño fetal. También está asociado a edema pulmonar y hemorragias posparto. La anemia intensa o la sobrecarga de líquidos puede inducir al fallo cardíaco agudo o edema pulmonar.

Diagnóstico

Clinicamente la malaria puede confundirse con otras enfermedades febriles, en especial cuando se presentan complicaciones o cuadros clínicos atípicos. Entre las enfermedades febriles que simulan un paludismo están: fiebre amarilla, fiebre tifoidea y paratifoidea, abscesos hepáticos, hepatitis, fiebre recurrente, pielonefritis, brucelosis, tuberculosis, dengue, leishmaniosis visceral y procesos sépticos. Las complicaciones pueden semejar otras enfermedades como meningitis, septicemias, hepatitis fulminante, leptospirosis, fiebres hemorrágicas, tripanosomosis y encefalitis viral.

La búsqueda de parásitos circulantes se puede hacer en cualquier momento. Algunos recomiendan el período afebril cuando está ocurriendo el ciclo eritrocítico y es más fácil encontrar los parásitos en los glóbulos rojos.

El diagnóstico de certeza consiste en la demostración de *Plasmodium* en la sangre. El examen microscópico se realiza mediante la gota gruesa y extendido. En la sangre circulante se pueden encontrar todas las formas del ciclo eritrocítico, los esquizontes de *P. falciparum* solo entran a circular en casos graves de la enfermedad. La gota gruesa permite visualizar mayor número de parásitos, por la mayor cantidad de sangre que estudia.

El extendido facilita la observación del detalle morfológico de los parásitos y su relación con los eritrocitos; por lo tanto, permite confirmar con mayor certeza la especie de *Plasmodium*. En parasitemias bajas este examen puede ser negativo, mientras que la gota gruesa puede ser positiva.

En 1989 se desarrolló un método conocido como QBC, el cual utiliza tubos capilares recubiertos con naranja de acridina y un anticoagulante. Después de separar las células en una microcentrífuga, se hace la lectura mediante un equipo con luz ultravioleta acoplado a un microscopio común, en donde se identifican los parásitos por fluorescencia.

Se han utilizado diversas reacciones para demostrar la presencia de anticuerpos, entre las que se citan la fijación de complemento, hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia indirecta y procedimientos inmunoenzimáticos como el ELISA. La fuente de obtención del material antigénico es proporcionada por los cultivos *in vitro* fundamentalmente, parásitos circulantes mantenidos en animales de experimentación y, además, por parásitos de sangre de enfermos muy parasitados.

En la actualidad se dispone de una prueba específica para la detección de *P. falciparum*, basada en la detección inmunoenzimática de la proteína II, rica en el aminoácido histidina. Se ha acumulado considerable experiencia en el uso de esta técnica, que ha sido empleada para

el diagnóstico de la malaria en ensayos con más de 8 000 pacientes en Brasil, Francia, India, Kenya, Indonesia, Sri Lanka, Tanzania, Tailandia y Venezuela. En estos estudios se pudo comprobar que la prueba es rápida y sencilla, con especificidad y valores predictivos positivos y negativos de alrededor de 90 %. Se pueden realizar varias pruebas al mismo tiempo y el resultado se obtiene en 10 min. El personal puede ser relativamente poco especializado, pues para su realización y lectura no requiere gran capacitación, y se puede hacer en condiciones de campo, ya que no necesita equipamiento ni tampoco electricidad.

Las limitaciones principales de esta prueba son las siguientes:

1. Es específica solamente para *P. falciparum*.
2. No permite la cuantificación parasitaria.
3. Pueden obtenerse resultados positivos durante algunos días después de haberse eliminado el parásito del organismo, debido a la presencia del antígeno circulante residual.
4. Detecta gametocitos inmaduros, pero no los maduros.
5. El costo de la prueba es de \$1,50 USD por determinación.

No obstante lo anteriormente señalado, y de acuerdo con la estabilidad, reproducibilidad y la sencillez de la realización, debe considerarse la posibilidad de ampliación de su uso en lugares donde las condiciones epidemiológicas y operativas y los recursos disponibles lo justifiquen.

También en infecciones por *P. falciparum*, se ha observado una correlación de la valoración de la actividad de la deshidrogenasa láctica específica de los parásitos, con la parasitemia. Los estudios iniciales indicaron una baja especificidad y sensibilidad en comparación con la gota gruesa. Actualmente se están usando anticuerpos monoclonales contra la deshidrogenasa láctica específica de los parásitos, y se desarrolló una prueba también con tira reactiva, cuya especificidad y sensibilidad son bastante altas.

Los métodos basados en la detección de los ácidos nucleicos se clasifican en dos categorías: hibridación del ADN o del ARN marcado, cuya sensibilidad se puede aumentar mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Durante los últimos años se han obtenido y probado varias sondas específicas de ADN y ARN, principalmente para la detección de *P. falciparum* y en menor grado de *P. vivax*. Se ha podido comprobar que los métodos resultantes son muy específicos, con niveles de detección mínimos de 2 a 500 parásitos por microlitro de sangre. Las sondas no radiomarcadas, aunque marginalmente menos sensibles que las marcadas radioactivamente, se conservan durante más tiempo y son más fáciles de almacenar y manipular.

En varios estudios se ha comprobado que las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa, llegan a detectar hasta un parásito por microlitro de sangre. Se han ideado métodos que permiten la detección específica de todas las especies de *Plasmodium* que afectan al hombre.

Todos los métodos basados en la detección de ácidos nucleicos presentan al menos una de las siguientes desventajas:

1. Los preparados con ADN y ARN requieren una manipulación complicada con solventes peligrosos.
2. Se necesita equipamiento sofisticado para la hibridación y la detección de los híbridos, así como para la amplificación mediante PCR y la detección del producto amplificado.
3. Las técnicas son lentas, en algunos casos tardan 24 horas en producir un resultado.
4. Prácticamente ninguna técnica puede distinguir entre las formas sexuales y asexuadas.
5. La cuantificación exacta es difícil. En la mayoría de los casos, la ventaja principal de las técnicas de PCR es la capacidad para detectar e identificar las infecciones de bajo grado con exactitud y fiabilidad.

INMUNIDAD

La malaria de los roedores continúa siendo el modelo para el estudio de la inmunidad en la malaria de los mamíferos. La respuesta inmunológica a los protozoos es compleja. Existen variedades antigénicas en las diferentes formas evolutivas de *Plasmodium*, así como también en las distintas especies y cepas; sin embargo, hay entre ellas un alto grado de reacciones cruzadas.

Inmunidad natural

En la especie humana, algunos grupos de población poseen algún grado de resistencia natural a la malaria, conferida por factores genéticos, tales como la deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que confiere cierta resistencia a *P. falciparum*. Las hemoglobinas anormales, al interferir con la nutrición y crecimiento del parásito, pueden crear resistencia a la infección, como sucede en ciertos grupos negros africanos, en infecciones por *P. vivax*, por la presencia de la hemoglobina E. Se sugiere que en el niño recién nacido, la presencia de hemoglobina fetal forma parte en la resistencia a la malaria, en los primeros meses de vida.

El grupo sanguíneo Duffy es negativo en alta proporción de los negros de África occidental y confiere resistencia a infecciones por *P. vivax*, aunque son susceptibles a otras especies de *Plasmodium*. Esto sugiere que determinantes del grupo Duffy positivo pueden estar relacionados con receptores del eritrocito para *P. vivax*.

Inmunidad adquirida

Esta inmunidad a la malaria se desarrolla por el estímulo antigénico del parásito o sus productos. En la infección malárica ocurre la llamada premunición, que consiste en un estado inmune mientras haya parásitos en el huésped, lo cual protege contra la superinfección por la misma especie, pero no contra la reinfección posterior.

Según una observación epidemiológica, los habitantes de regiones hiperendémicas muestran una susceptibilidad menor a la malaria, que quienes llegan por primera vez a una zona palúdica. Esto muestra un efecto protector en las personas que han estado expuestas a la infección malárica por tiempo prolongado. También se observa en zonas endémicas que el paludismo es raro en las primeras semanas de vida de los niños, debido a la inmunidad transferida por la madre.

La fagocitosis actúa como un mecanismo no específico de defensa, en el cual el sistema reticuloendotelial de todo el organismo (hígado, bazo, médula ósea, etc.), fagocita parásitos, glóbulos rojos parasitados y residuos metabólicos, como el pigmento malárico. El bazo es indispensable en la inmunidad celular y humoral de la malaria, la esplenectomía disminuye los títulos de anticuerpo y favorece la infección. En condiciones naturales, la respuesta inmunológica está dirigida principalmente contra las formas eritrocíticas, pero poco contra los esporozoitos, formas preeritrocíticas y la primera generación eritrocítica.

Se encuentra un aumento significativo de las inmunoglobulinas G, M y A en pacientes infectados por *P. vivax* y *P. falciparum*. El mecanismo básico de la inmunidad en la malaria adquirida por el hombre, corresponde serológicamente a un anticuerpo específico asociado con la fracción IgG.

Inmunidad pasiva

Existe la inmunidad pasiva recibida durante la vida fetal. Los anticuerpos formados por la madre pasan la barrera placentaria y pueden proteger al niño recién nacido, hasta los tres primeros meses de edad. Se afirma que aunque la malaria congénita es relativamente más frecuente en niños recién nacidos de madres no inmunes, es excepcional en aquellos de madres con alto grado de inmunidad, a pesar de estar infectadas sus placentas con *P. falciparum*. Se han demostrado títulos altos de anticuerpos contra malaria en la sangre del cordón umbilical de niños recién nacidos en zonas endémicas.

Epidemiología y prevención

Para la transmisión de la malaria se deben tener en cuenta los denominados factores epidemiológicos primarios y secundarios.

1. *Factores primarios*: son aquellos indispensables para la transmisión de la enfermedad, entre los que se sitúan:
 - a) Hombre enfermo o fuente de infección: en condiciones naturales se considera al hombre enfermo como el foco de infección, únicamente cuando lleva en su sangre los

gametocitos o formas sexuadas del parásito. Es necesario que haya cierta densidad numérica de gametocitos en la circulación y proporción similar de ambos sexos, para que se produzca la infección de los mosquitos.

- b) Vector: para que la transmisión se realice en condiciones naturales, es necesario que el parásito disponga de un vector adecuado con hábitos favorables para el desarrollo de su ciclo esporogónico. Los vectores que presentan estas características son las hembras de ciertas especies de mosquitos del género *Anopheles*.
 - c) Hombre susceptible o receptor: la susceptibilidad a la infección malárica es variable de acuerdo con ciertos factores, como inmunidad natural o adquirida, factores genéticos, edad (los niños son más susceptibles por factores inmunitarios y mayor exposición a picaduras intradomiciliarias), ocupación y características socioeconómicas, como migraciones o desplazamiento de grupos humanos hacia zonas endémicas, localización y tipo de constitución de la vivienda.
2. *Factores secundarios*: son aquellos que ayudan a la transmisión de la enfermedad, sin considerarse indispensables, como la altura sobre el nivel del mar, la temperatura, las lluvias y la humedad atmosférica. Generalmente las zonas tropicales con baja altura sobre el nivel del mar, reúnen todos los factores enunciados.

Modos de transmisión

El mecanismo de transmisión, en condiciones naturales, se hace mediante los mosquitos vectores de la manera ya descrita. También ocurre la transmisión por otros mecanismos menos frecuentes, como son la inoculación directa de sangre con parásitos a través de la placenta, por transfusión sanguínea, accidentalmente por jeringas contaminadas o por trasplantes de órganos. En estos casos sólo aparece el ciclo eritrocítico, sin existir invasión previa al hígado.

1. *Transmisión congénita*: es poco frecuente y considerada casi excepcional en madres con alto grado de inmunidad. Las placentas de las madres infectadas se encuentran con parásitos, aunque no siempre pasan al niño. El feto puede adquirir la enfermedad al atravesar los parásitos la barrera placentaria, debido a lesiones del tejido. Todas las especies de *Plasmodium* se han informado como agentes capaces de producir paludismo congénito. Durante el embarazo, la malaria puede ocasionar separación prematura de la placenta y ocurrir la muerte del niño o su nacimiento prematuro.
2. *Transmisión por transfusión sanguínea*: esto ocurre cuando la sangre de los donadores tiene formas eritrocíticas de *Plasmodium*, aun con parasitemias muy bajas. La sangre almacenada entre 4 y 6 °C mantiene vivos los parásitos hasta por períodos de 10 a 14 días, aunque la mayoría de las infecciones ocurren cuando la sangre se ha almacenado por menos de 5 días.
3. *Transmisión por jeringas*: otro mecanismo de transmisión accidental de la malaria es el que sucede en adictos a drogas inyectables.

Control de la malaria

Los factores epidemiológicos primarios son susceptibles de ataque para romper la cadena de transmisión en esta enfermedad. Esto se hace, de manera diferente, en cada uno de los niveles siguientes:

1. *A nivel del hombre enfermo*: el tratamiento antimalárico oportuno es indispensable para evitar que actúe como fuente de infección para los mosquitos. En lo posible se debe aislar el enfermo dentro de un toldillo para impedir que sea picado por los vectores. Esta medida es de especial importancia en las zonas endémicas, donde los transmisores son abundantes.
2. *A nivel del vector*: es donde existen mayores posibilidades de establecer medidas de control. Estas pueden orientarse de tres maneras:
 - a) Ordenamiento del medio ambiente: las medidas relacionadas con la modificación del medio ambiente incluyen rellenos de charcas, desecación de pantanos y drenaje de

aguas estancadas. Todas contribuyen a eliminar los criaderos de mosquitos. Otras modificaciones o manipulaciones del medio ambiente como cambios en la velocidad del agua, exposición solar, salinización, riego de cultivos y cambios ecológicos, influyen en la persistencia y eficiencia de los criaderos y hábitos de los vectores. La construcción o modificación de las viviendas, depósito de agua de consumo, uso de mallas protectoras en puertas y ventanas de las habitaciones, impiden que los mosquitos entren en las viviendas a picar al hombre. También se deben considerar cambios en el comportamiento humano, y adoptar protección personal o de la vivienda, cambios en los hábitos y costumbres mediante la educación sanitaria y la participación comunitaria.

- b) Control biológico: el empleo de otros seres vivos enemigos de los vectores se ha utilizado para controlar los vectores en sus diferentes estadios. Se han utilizado agentes patógenos o depredadores de mosquitos tales como: peces larvívoros (*Gambusia* y *Poecilia*), bacterias entre las cuales tienen gran importancia las del género *Bacillus*, como *Bacillus thuringiensis* y *Bacillus sphaericus*, hongos como los del género *Lagynidium*, parásitos como los nematodos *Romanomermis culicivorax* e insectos larvívoros.
- c) Barreras biológicas: como una medida de tipo biológico se menciona evitar la presencia de animales domésticos cercanos a las viviendas, como ocurre con el ganado u otros animales domésticos.
- d) Control químico: la utilización de insecticidas en las paredes de las habitaciones ha sido la base de los programas de control.

Programas de control

Se entiende por control el programa permanente que mantiene la malaria en niveles bajos de prevalencia, para que no constituya un problema mayor de salud pública.

Tratamiento

El diagnóstico del paludismo es definitivamente parasitológico y, por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse cuando se ha identificado la especie infectante. Para su tratamiento presentamos los siguientes esquemas.

Tratamiento para la infección por *P. vivax* y *P. ovale*

Estas dos especies tiene en común la persistencia de formas hepáticas, responsables de las recaídas. Por esta razón, se requiere atacar los parásitos, tanto en sangre circulante como en el hígado, por medio de dos drogas.

Cloroquina. Se utiliza en forma de sales, como el difosfato de cloroquina. Como existen diferentes formas comerciales con distintas concentraciones, la dosificación recomendada se expresa en cloroquina base. Para adultos, la dosis total de cloroquina base es de 1,5 g, administrada por vía oral en 3 días. En niños, la dosificación debe ser estricta según el peso, pues una sobredosis puede ser fatal: 25 mg/kg como dosis total repartidos así: 10 mg/kg en dosis inicial y 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas.

Con este tratamiento se logra la desaparición de la parasitemia asexual. En pacientes con intolerancia gástrica o cuando no pueda utilizarse la vía oral, se administra la cloroquina parenteralmente, con preferencia por vía intramuscular. La forma inyectable es el diclorhidrato de cloroquina. La dosificación para adultos, por vía intramuscular, es de 200 a 300 mg de cloroquina base como dosis inicial, para repetir a intervalos de 6 horas, sin sobrepasar la cantidad de 900 mg en 24 horas.

Cuando se requiere la vía endovenosa, la dosis para el adulto es de 400 mg diluidos en 500 mL de solución salina isotónica, para ser aplicada lentamente en periodos mayores que 1 hora. Se debe reemplazar la vía parenteral por la oral, tan pronto como sea posible. En los niños la vía parenteral no se debe emplear, salvo en casos estrictamente indispensables.

Nunca debe utilizarse la vía endovenosa en menores de 7 años. Por vía intramuscular, para

niños, la dosis inicial es de 2 a 3 mg/kg, y se repite si es necesario, sin exceder la dosis total de 5 mg/kg en 24 horas. **En los niños esta vía es peligrosa.**

Primaquina. Se emplea el difosfato, a la dosis indicada. Adultos: 15 mg 1 tab./día por 14 días; y en niños: 0,3 mg/kg/día por 14 días. La primaquina a dosis terapéuticas presenta pocos efectos secundarios. Ocasionalmente pueden observarse síntomas digestivos, cianosis por metahemoglobinemia, cefalea y problemas en la acomodación visual. Rara vez es necesario suspender el tratamiento. Esta droga provoca efectos adversos serios en aquellos individuos con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la cual se presenta casi siempre en la raza negra. Su manifestación principal es la anemia hemolítica. La misma reacción se puede encontrar con ciertas hemoglobinopatías.

Tratamiento para la infección por *P. malariae*

En estos pacientes se sigue el mismo esquema de administración de la cloroquina, bien sea por vía oral o por la parenteral, pero no se requiere dar primaquina, pues no hay persistencia tisular de hipnozoitos.

Tratamiento para la infección por *P. falciparum*

Tratamiento para la infección por *P. falciparum* no complicada

En pacientes con infección por *P. falciparum* y que no exista severidad, que tengan parasitemias menores que 100 000 parásitos por mm³ y sin complicaciones, se puede administrar cloroquina o preferentemente amodiaquina, con una dosis total de 1 500 mg del producto base; y, además, una dosis única de 1 500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina, lo cual equivale a 3 tab. para adultos, pues cada tableta contiene 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina. En los niños se dosifica según el peso.

Amodiaquina (tab. 150 mg base) en niños: 25 mg/kg/dosis total repartidos así: 10 mg/kg dosis inicial; y luego 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas.

Sulfadoxina + pirimetamina en niños: 25 mg/kg de sulfadoxina y 1 mg/kg de pirimetamina, dosis única.

Las drogas son bien toleradas, aunque ocasionalmente se presentan reacciones cutáneas o desórdenes gastrointestinales.

Tratamiento para la infección por *P. falciparum* resistente pero sin complicaciones

Cuando existe resistencia a la cloroquina, amodiaquina, sulfadoxina o pirimetamina, se hace nuevamente el tratamiento y se usa más quinina, sulfadoxina y pirimetamina con la dosificación que aparece en el cuadro 88.1.

Cuadro 88.1. Dosis utilizadas contra la infección por *P. falciparum* resistente

Droga	Dosis
Sulfato de quinina	Adultos y niños: 10 mg/kg/8 horas por 3-5 días por v.o.
Sulfadoxina + pirimetamina	Adultos: 1 500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina como dosis única (3 tab.) Niños: 25 mg/kg de sulfadoxina 1 mg/kg de pirimetamina como dosis única
Primaquina	Adultos: 45 mg como dosis total (3 tab.) Niños: 0,6 mg/kg como dosis única

Tratamiento para la infección por *P. falciparum* severa o complicada

Los pacientes con parasitemia mayor que 70 000 formas asexuadas/ μL , los que tienen parásitos resistentes o aquellos con malaria cerebral, deben recibir además de la sulfadoxina y pirimetamina, diclorhidrato de quinina por vía endovenosa (cuadro 88.2).

Cuadro 88.2. Dosis utilizadas contra la infección por *P. falciparum* severa

Droga	Dosis
Diclorhidrato de quinina	Adultos: 7-10 mg/kg 8 horas. Se disuelve en 300-500 mL de dextrosa al 5 % y se pasa en 30-60 min. El tratamiento e.v. mínimo es durante 3 días, y luego por v.o. hasta 10 días Niños: 7-10 mg/kg 8 horas disueltos en 10 mL de dextrosa al 5 % (el resto igual que en adultos)
Sulfadoxina + pirimetamina	Adultos: 1 500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina, como dosis única (3 tab.) Niños: 25 mg/kg de sulfadoxina 1 mg/kg de pirimetamina como dosis única
Primaquina	Adultos: 45 mg como dosis total (3 tab.) Niños: 0,6 mg/kg como dosis única

En el tratamiento del paludismo complicado se debe atender no solamente a la terapia antimalárica, sino a las complicaciones mismas. Se debe evaluar el estado de hidratación del paciente y administrarle líquidos de acuerdo con las necesidades, sin excederse por el peligro de llevarlo a un edema pulmonar. El promedio debe ser de 10 a 15 mL/kg, además de los líquidos calculados como pérdidas en las 24 horas. Se debe utilizar solución de dextrosa al 5 % o solución salina isotónica, principalmente cuando hay hiponatremia.

La hipoglicemia es una complicación severa, relacionada con la quinina y quinidina; por lo tanto, debe vigilarse y administrar solución de dextrosa en caso necesario. Si la anemia es muy intensa con un hematócrito menor que 20 %, se utiliza sangre total o glóbulos rojos empacados y se tiene en cuenta el cálculo de los líquidos. En caso de parasitemias muy elevadas, el cambio de sangre baja la parasitemia y mejora la anemia. Este método consiste en extraer sangre del paciente y reemplazarla con sangre de donantes sanos.

En los pacientes que entran en coma, es importante controlar la ventilación pulmonar. En caso necesario se recurre a la intubación traqueal o traqueostomía.

Los pacientes con compromiso cerebral, renal y pulmonar, se deben tratar según la evolución y la gravedad de cada uno. El uso de dexametazona es una medida muy discutida y rechazada por varios autores, que han encontrado prolongación del coma y mayores complicaciones. Cuando se presentan convulsiones se puede utilizar diazepam por vía endovenosa lenta, a la dosis de 10 mg en adultos y 0,15 mg/kg en niños, pero se debe tener cuidado de no llevarlos a una depresión respiratoria severa. En caso necesario se puede usar fenilhidantoinato de sodio a la dosis de 400 diarios en el adulto, o 5 mg/kg diarios en los niños. También se administran otros tranquilizantes o fenobarbital.

En pacientes con insuficiencia renal con anemia, debe hacerse diálisis según la disponibilidad de recursos. Los líquidos se deben manejar cuidadosamente calculados, así como se debe medir la eliminación urinaria. La furosemida se emplea progresivamente desde 40 hasta 500 mg, de acuerdo con la eliminación urinaria.

En la malaria severa, pueden aparecer infecciones bacterianas sobreagregadas, entre las cuales se incluye neumonía espontánea o por aspiración, bacteriemia por bacilos gramnegativos, infecciones urinarias, septicemia por *Salmonella*, etc. Se debe establecer una vigilancia estricta, especialmente en aquellos pacientes en los que la parasitemia baja o desaparece, pero la fiebre persiste.

Tratamiento durante el embarazo

La malaria severa durante el embarazo se debe tratar, si es posible, en la Sala de Cuidados Intensivos. Las dosis altas de cloroquina pueden causar daño del nervio coclear en el feto,

pero las dosis terapéuticas corrientes son seguras. La quinina a dosis altas es ototóxica. En las dosis recomendadas contra las complicaciones, la quinina no está asociada a estímulos uterinos ni a daño fetal. La sulfa-pirimetamina en la dosis única de tratamiento está justificada, pero no se aconseja como profiláctico. La primaquina sólo se debe administrar después del parto. En el caso de recaídas por *P. vivax*, solamente se debe realizar el tratamiento de las formas circulantes con la cloroquina.

Otras drogas antimaláricas

1. *Mefloquina*: se utiliza en el tratamiento de infecciones por *P. falciparum*, incluidas cepas resistentes a otros antimaláricos.
2. *Halofantrina*: este nuevo antimalárico se utiliza sin asociarlo a otras drogas. Se ha demostrado que la dosis más efectiva es de 500 mg (2 tab.) cada 6 horas, hasta completar 1 500 mg.
3. *Artemisinina*: el producto que más se ha desarrollado es la forma semisintética para administrar por vía parenteral, llamado Artemether. Se emplea para el tratamiento de la malaria severa por *P. falciparum* o de infecciones por el mismo parásito que sean resistentes a la cloroquina. Se presenta en ampollas de 1 mL con 80 mg, para aplicar por vía intramuscular cada 12 horas, durante 5 días en los adultos. Para niños se usa a la dosis de 3,2 mg/kg durante el primer día y luego 1,6 mg/kg hasta el quinto día. Se han encontrado reacciones secundarias poco intensas, como fiebre y reticulocitopenia transitorias, y ligero aumento de las transaminasas TGO y TGP.
4. *Antibióticos*: las tetraciclinas y la clindamicina son efectivas pero tienen una acción lenta, por lo cual se deben asociar en los tres primeros días a otros antimaláricos de acción rápida, como quinina, amodiaquina o cloroquina, a las dosis anteriormente mencionadas. La tetraciclina se suministra a la dosis de 1g diario, durante 10 a 12 días en los adultos. Es importante recordar que las tetraciclinas no se deben administrar a los niños ni a las embarazadas. La clindamicina también debe darse en combinación con un antimalárico de acción rápida. La mejor asociación es quinina-clindamicina, 3 días con quinina (10 mg/kg/día) y la clindamicina simultáneamente a la dosis de 10 mg/kg dos veces al día, lo cual equivale en un adulto a dos cápsulas de 300 mg cada 12 horas durante 5 días.

Quimioprofilaxis

No existe una profilaxis con drogas lo suficientemente efectiva que garantice una completa prevención en todos los casos. La quimioprofilaxis tendría aplicación en el caso de viajeros de países no maláricos que ingresen a zonas endémicas de malaria, mujeres embarazadas en zonas de riesgo y en grupos de refugiados.

La mejor recomendación que se puede hacer en las áreas donde predomina la infección por *P. falciparum* multirresistente, es no hacer quimioprofilaxis, sino utilizar medidas de protección para evitar las picaduras de mosquitos y establecer una vigilancia clínica, y a la menor sospecha realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno y completo.

Resistencia de *Plasmodium* a las drogas

Un parásito es resistente cuando sobrevive a una concentración de la droga que previamente lo eliminaba. Aunque se ha demostrado resistencia a varias drogas, la más importante se refiere a la cloroquina, que se ha confirmado únicamente en *P. falciparum*. Se han hallado cepas resistentes en varios países de América, Asia y África. La resistencia a la cloroquina puede ser de varios grados.

1. *R1*: cuando al administrar la dosis usual, la parasitemia desaparece inicialmente, para luego reaparecer en un lapso de 28 días (recrudescencia).
2. *R2*: cuando con dicho tratamiento se consigue la reducción de la parasitemia, pero sin la total desaparición de las formas asexuadas del parásito.
3. *R3*: cuando no se consigue reducir la parasitemia o esta aumenta.

La resistencia se puede detectar por varios procedimientos:

1. *Epidemiológicamente*: se sospecha cuando en una comunidad en donde se suministra quimioprofilaxis con cloroquina, disminuyen los casos de *P. vivax* y aumentan los de *P. falciparum*.
2. *Clínicamente*: cuando se trata un paciente con dosis usuales o aun elevadas, y no se consigue su curación.
3. Haciendo pruebas *in vitro* con los parásitos circulantes del paciente con el empleo de distintas concentraciones de la droga. La prueba *in vitro* ha demostrado ser bastante sensible para medir la resistencia o susceptibilidad de *P. falciparum* a la cloroquina y a otras drogas.

RESUMEN

La malaria humana es una enfermedad parasitaria cuyos agentes causales son protozoarios del género *Plasmodium*, especies *ovale*, *vivax*, *malariae* y *falciparum*. La enfermedad se transmite por la picadura infectante de las hembras de los mosquitos del género *Anopheles*. El ciclo biológico es complejo, y se compone de dos fases fundamentales: una esporogónica que tiene lugar en el agente transmisor, y cuya forma infectante para el hombre son los esporozoitos; y otra esquizogónica que tiene lugar en el hombre y, que a su vez, se subdivide en dos etapas, una preeritrocítica que se produce en el hígado y una eritrocítica que tiene lugar en los glóbulos rojos y su forma infectante para los mosquitos son los gametocitos.

Los mecanismos de daños son varios y complejos, entre los que se destacan la destrucción de eritrocitos, pigmentación de tejidos y alteraciones vasculares. El cuadro clínico se presenta de forma variable, pero con un componente más o menos constante que es el acceso palúdico caracterizado por escalofrío, fiebre y sudación. De acuerdo con las condiciones del paciente y la especie de *Plasmodium*, será la seriedad del caso; y se pueden presentar anemia, esplenomegalia, hepatomegalia, trastornos pulmonares, cardíacos, renales, digestivos, hemorrágicos y del sistema nervioso central, daños que pueden llevar al paciente a la muerte, sobre todo en casos de infección por *P. falciparum* y especialmente en los niños.

Para establecer el diagnóstico, se deben estudiar los aspectos clínicos y de laboratorio. En este último por demostración del parásito en alguna de sus fases de desarrollo, para lo cual se recurre al examen de frotis y gota gruesa de sangre. Existen pruebas serológicas que también ayudan al diagnóstico, entre las que se citan pruebas de hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia indirecta y la inmunoabsorción ligada a enzimas.

El tratamiento de la malaria se realiza con drogas depresivas y drogas de erradicación. La finalidad primordial es tratar la malaria de forma inmediata, eficaz y segura.

BIBLIOGRAFÍA

- Atias-Neghme. Parasitología Clínica. 3ra. ed. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas, Mediterráneo Ltda, 1994:231-47.
- Benenson AS. Control of Communicable Diseases. Manual 16th. ed. Barcelona: Ed. Salvat, 1986.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 3ra. ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas, 1998:149-89.
- Gay F, Bustos D, Diquet B, Rojas Rivero L, *et al.* Cross-Resistance between mefloquine and halofantrine. *The Lancet*, 1990 nov. 17:1262.
- Rojas Rivero L, Gay F, Bustos MDG, Ciceron L, *et al.* Mefloquine-halofantrine cross-resistance in *Plasmodium falciparum* induced by intermittent mefloquine pressure. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47(3):372-77.
- Rojas Rivero L, Alberti E. Ultramicroelisa para la detección de anticuerpos. Antipalúdicos. *Rev Asoc Guatemalteca de Parasitología y Med Trop* 1997;12(1):8-11.
- OMS. Quimioterapia práctica de paludismo. Informe de un grupo científico de la OMS. Serie de informes Técnicos, Ginebra No. 805, 1990.
- Wardlaw SC, Levine RA. Quantitative buffy coat analysis: a new laboratory tool functioning as a screening complete blood cell count. *J Am Med Assoc* 1983;249:617-20.
- Knoblock J, Henk M. Screening for Malaria by determination of parasite-specific lactic dehydrogenase. *Trans R Soc of Trop Med Hyg* 1995;89:269-70.