

# CAPÍTULO 12

## Paludismo

*Leonora Eugenia Kozubsky*

### Introducción

La malaria ha infectado a los humanos por más de 50.000 años, y ha sido una parasitosis que ha acompañado durante toda su historia a nuestra especie. Se encuentran referencias de las peculiares fiebres periódicas de la malaria a lo largo de la historia, comenzando desde 2700 a. C. en China. El término malaria se origina del italiano de la edad media: mala aria — "mal aire"; y se le llamó también paludismo, del latín "*palude*" (pantano).

Los estudios científicos sobre el paludismo hicieron un avance importante cuando en 1880 el francés Charles Laveran, trabajando en Argelia, observó parásitos en los eritrocitos de personas con malaria. En 1897 Ronald Ross, descubrió al transmisor del paludismo, un díptero del género *Anopheles* y más tarde, todos los estadíos morfológicos de la esporogonia que se desarrollan en el mosquito. Estos estudios fueron confirmados experimentalmente por Bastianelli, Gignami y Grassi un año después al trabajar con mosquitos alimentados con sangre de enfermos de paludismo.

Es una parasitosis de transmisión vectorial de amplia distribución en zonas tropicales y subtropicales, siendo el continente africano donde se encuentran las más altas prevalencias.

En 2019, se estimaban en 229 millones los casos de paludismo en todo el mundo. El número estimado de defunciones correspondientes al mismo año fue de 409.000.

Los niños menores de 5 años son el grupo más vulnerable afectado y, representan el 67% de los casos. Se considera que el paludismo mata a un niño cada 30 segundos.

El paludismo es una enfermedad prevenible y curable.

### Agente etiológico - Ubicación taxonómica

Reino: Protista

Phylum: Apicomplexa

Clase: Sporozoea

Orden: Eucoccidiida

Familia: Plasmodiidae

Géneros: *Plasmodium*

Especie: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. knowlesi*

Como todos los parásitos del Phylum Apicomplexa, los del género *Plasmodium* presentan reproducción sexuada y asexuada. En este caso la primera ocurre en un vector biológico (mosquito) y la asexuada en el hombre. Aquellos estadios parasitarios involucrados en la penetración en diferentes tipos de células presentan el característico complejo apical, que facilita el ingreso a las mismas.

## Epidemiología

En 2019, seis países presentaban más de la mitad de los casos mundiales de paludismo: Nigeria (24%), República Democrática del Congo (11%), República Unida de Tanzania (5%), Burkina Faso (4 %), Mozambique y Níger (4% cada uno). Asimismo se considera que más de 50% de la población mundial está en riesgo de adquirir la parasitosis.

En las Américas, hubo 568.000 casos de paludismo y cerca de 220 muertes fueron reportadas en 2016. Los países más afectados siguen siendo Venezuela, Brasil y Colombia. Se estima que en la región existen 132 millones de personas que viven en áreas de riesgo de contraer el paludismo.

Según datos de la OMS en 2018, *P. falciparum* fue el causante del 99,7% de los casos estimados de paludismo de África, del 50% en la Región de Asia Sudoriental, del 71% en la Región del Mediterráneo Oriental y del 65% en la región del Pacífico Occidental.

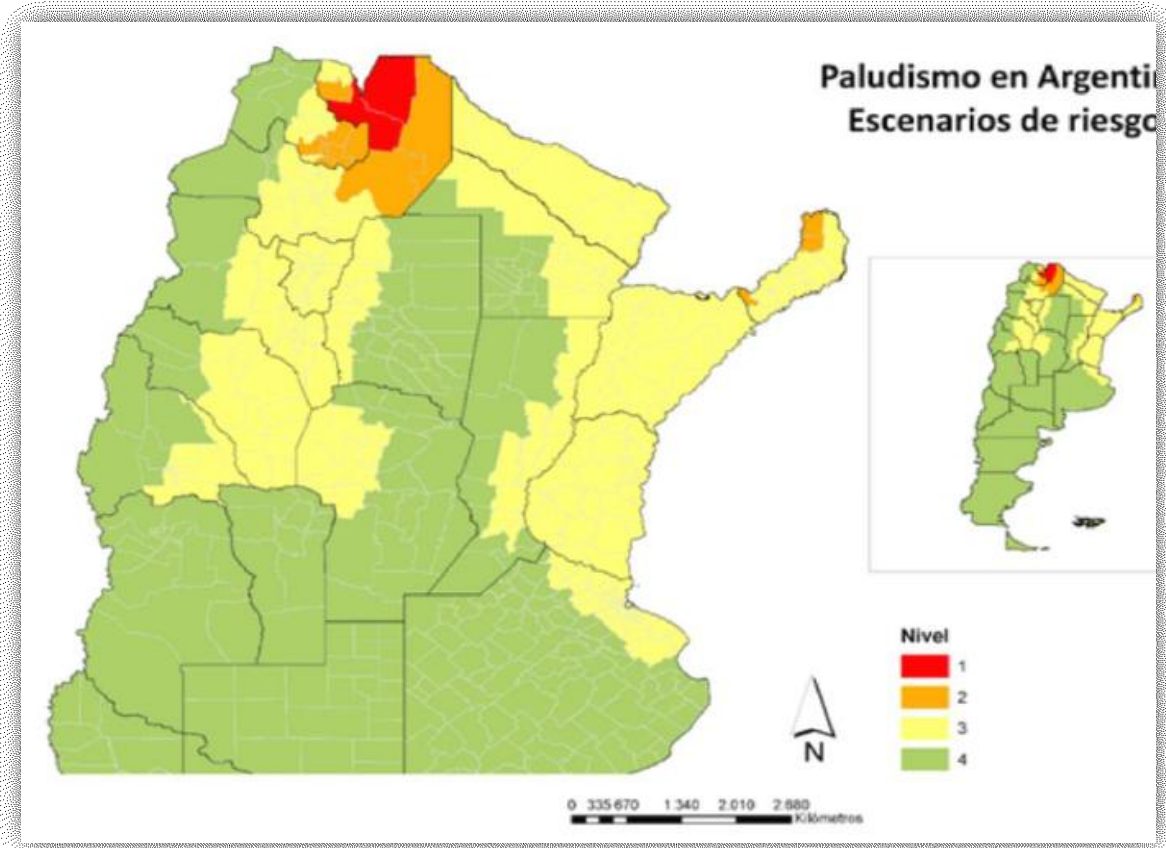
*Plasmodium malariae* se presenta en África, Sudamérica y Nueva Guinea. La circulación de *P. ovale* está restringida a África tropical subsahariana.

*Plasmodium knowlesi* se encuentra principalmente en países del sudeste asiático. Últimamente han aparecido focos en el norte de la India. Este parásito es verdaderamente zoonótico pues se comparte la infección humana con distintas especies de monos. Se cree que esta fue la ruta evolutiva que siguieron las otras especies de *Plasmodium*.

Un caso particular lo presenta *P. simium*, parásito de los monos del Brasil que ha pasado a presentar infección humana. Otra especie de monos de la que se está alerta respecto a que ocurra lo mismo es *P. brasilianum*.

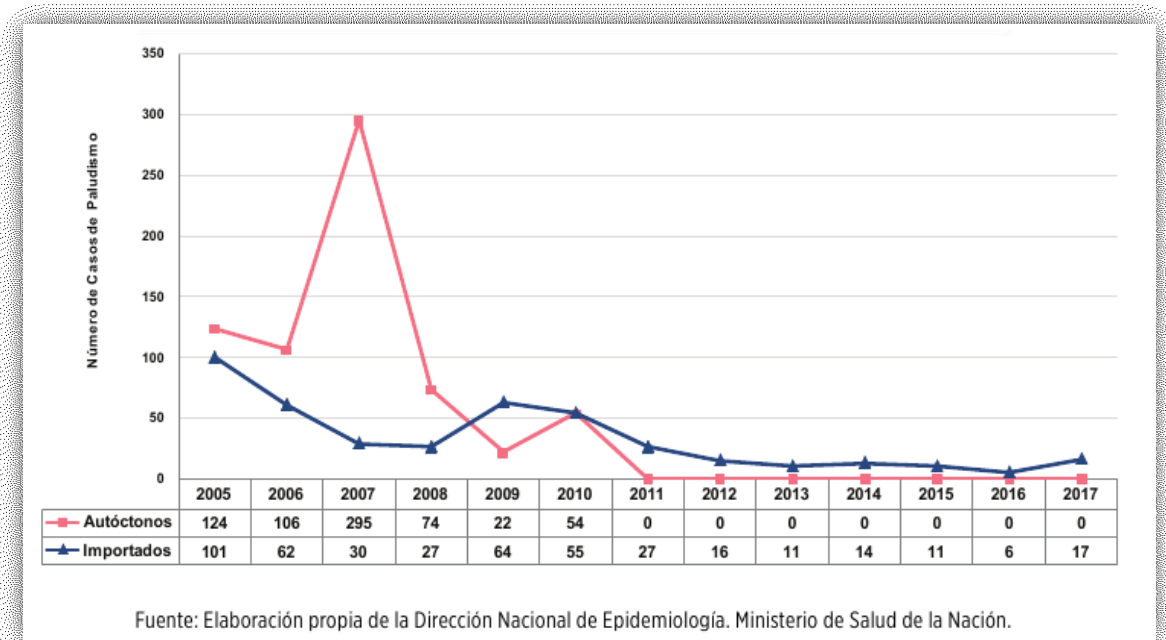
*Plasmodium vivax* es el parásito predominante en la Región de las Américas, donde representa la causa del 75% de los casos de paludismo.

En nuestro país, donde la especie responsable de los casos autóctonos ha sido *P. vivax*, las zonas de riesgo comprenden regiones rurales de la frontera con Bolivia (Salta y Jujuy) y de Paraguay (Chaco, Corrientes y Misiones). Corresponden al área comprendida entre 22° y 28° de latitud sur y 5° de longitud oeste. Estas dos zonas se definían, la primera como endémica y la segunda con brotes epidémicos, de acuerdo a las especies de los vectores que circulan en cada región. En el NOA lo hace *Anopheles pseudopunctipennis* (endémico) y en el NEA, *A. darlingi* de migración estacional desde los países fronterizos. (Mapa 1)



**Mapa 1. Distribución de escenarios de riesgo de paludismo, Argentina, 2018.**  
 Fuente: Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud. (DNEASS). Argentina 2018.

En nuestra región en el 2018 Paraguay fue declarado por la OMS como país libre de paludismo. Argentina lo fue oficialmente en 2019, luego de demostrar durante 3 años consecutivos la ausencia de transmisión autóctona de la parasitosis. (Gráfico 1)



Fuente: Elaboración propia de la Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación.

**Gráfico 1. Casos de paludismo clasificados por origen de la infección en la Argentina. 2005-2017.**

El paludismo se transmite en la mayoría de los casos por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*. En el mundo hay más de 400 especies de *Anopheles*, pero solo 30 de ellas son vectores del paludismo. Todas las especies que son vectores importantes pican entre el anochecer y el amanecer. La intensidad de la transmisión depende de factores relacionados con el parásito, el vector, el hospedador humano y el ambiente.

Los mosquitos *Anopheles* hembra ponen sus huevos en el agua. Tras eclosionar estos, las larvas se desarrollan hasta alcanzar el estadio adulto. Las hembras buscan alimentarse de sangre para nutrir sus huevos.

La transmisión también depende de condiciones climáticas que pueden modificar el número y la supervivencia de los mosquitos, como el régimen de lluvias, la temperatura y la humedad. En muchos lugares la transmisión es estacional y alcanza su máxima intensidad durante la estación lluviosa o inmediatamente después. Se pueden producir epidemias de paludismo cuando el clima y otras condiciones favorecen súbitamente la transmisión en zonas donde la población tiene escasa o nula inmunidad, o cuando personas con escasa inmunidad se desplazan a zonas con transmisión intensa, como ocurre con los refugiados o los trabajadores migrantes.

Otras formas de transmisión incluyen las transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos, a través de jeringas contaminadas (transmisión inducida) y la vertical (vía transplacentaria).

Se ha detectado en zonas aledañas a los aeropuertos de regiones no endémicas, casos de infecciones humanas de lo que se denomina “malaria de los aeropuertos”. Los mosquitos infectados pueden ser transportados inadvertidamente en los aviones desde zonas endémicas y luego se diseminan en las vecindades de los aeropuertos pudiendo picar a las personas, e inocular el parásito.

## Ciclo evolutivo

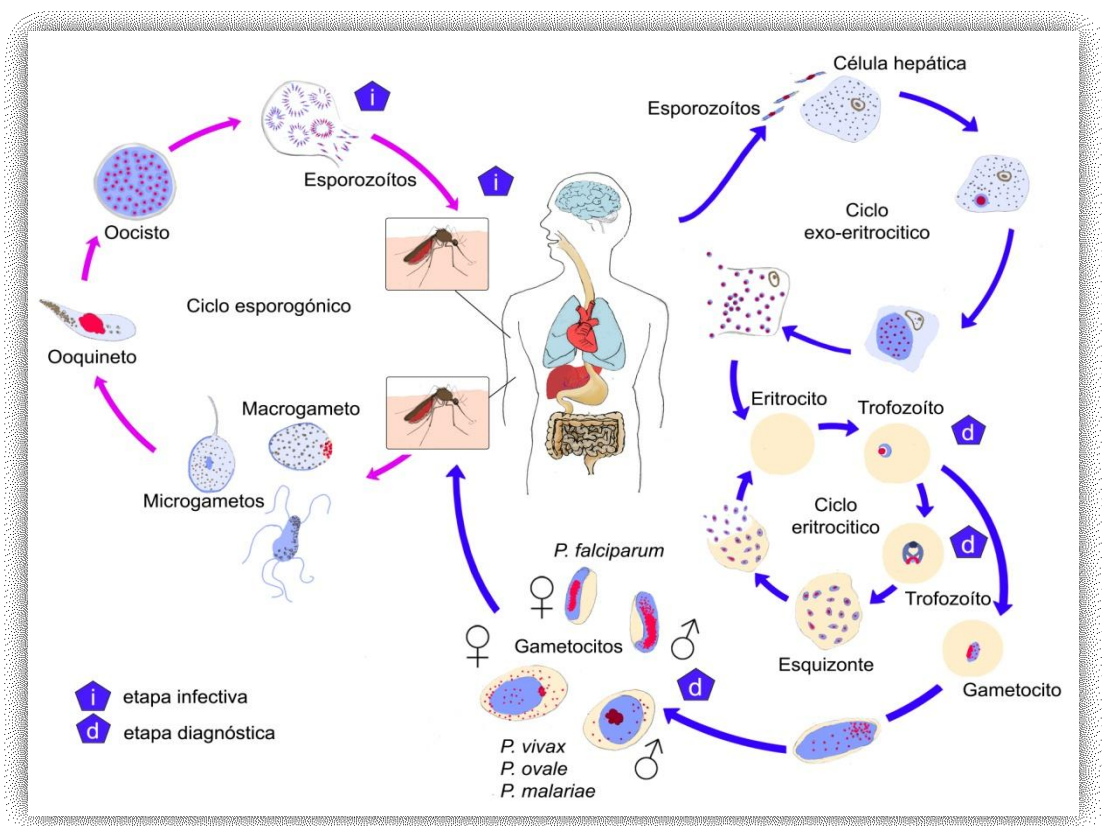
El ciclo biológico del parásito es complejo e involucra a dos hospedadores: el hombre (hospedador vertebrado intermediario) y la hembra del mosquito *Anopheles* (hospedador invertebrado definitivo), donde se llevarán a cabo respectivamente los ciclos de reproducción asexual y sexual. Esta parasitosis se transmite principalmente de un individuo a otro en forma vectorial a través de la picadura del vector. Cuando este inyecta los esporozoítos (producto de la reproducción sexual) se llevan a cabo en el hombre dos ciclos: uno hepático o pre-eritrocítico y otro eritrocítico.

El primero, comienza cuando el esporozoíto (fusiforme y de 14  $\mu$ ) ingresa al organismo humano. Rápidamente se incorpora a la circulación sanguínea y en aproximadamente 30 minutos llega al hígado e invade al hepatocito utilizando para ello el complejo apical.

Dentro del hepatocito se reproduce asexualmente por fisión múltiple, proceso denominado esquizogonia. Se forman así miles de merozoítos intracelulares, y una vez que estos maduran, al cabo de 6 a 12 días, el hepatocito se rompe y los parásitos entran en circulación sanguínea.

En el caso de *P. falciparum* y *P. malariae*, este ciclo hepático es único, en cambio en el caso de *P. vivax* y *P. ovale*, puede permanecer en estado latente. Algunos parásitos detienen su desarrollo transformándose en hipnozoítos en un estado de quiescencia. Podrán activarse luego mediante factores aún no dilucidados. Cuando se produce esa reactivación, continúan el ciclo como se describió, se generan nuevos merozoítos, y ocurren recidivas en los pacientes.

Una vez en el torrente sanguíneo, los merozoítos invaden a los eritrocitos y se inicia el ciclo eritrocítico de la reproducción asexual. La penetración del parásito en el eritrocito se produce por el reconocimiento de receptores de membrana del glóbulo rojo, a los que se adhieren con los ligandos presentes en el cono apical del merozoíto. En el eritrocito, el merozoíto adopta una nueva morfología, transformándose en un trofozoíto joven "en anillo". Este trofozoíto continúa madurando y se divide para formar un esquizonte eritrocítico con un número de merozoítos que dependerá de la especie parasitaria (entre 8 y 32). Una vez maduros, se lisa el eritrocito y se liberan los merozoítos a circulación, que podrán invadir nuevos glóbulos rojos y reiniciar el proceso esquizogónico.



Las distintas especies invaden diferentes tipos de hematíes. Así *P. vivax* y *P. ovale* invaden a los reticulocitos, *P. malariae* a los envejecidos, mientras que *P. falciparum* a todos los tipos.

Algunos parásitos, luego de invadir los eritrocitos, pueden transformarse en gametocitos femeninos y masculinos, denominados respectivamente macrogametocitos y microgametocitos. Estos estadios parasitarios son infectivos para el hospedador definitivo, dado que la hembra del mosquito los toma con la picadura. Una vez en el mosquito, los gametocitos continúan evolucionando hasta convertirse en gametas (macrogametas y microgametas). En el caso de los microgametocitos, en el estómago del insecto sufren un proceso de exflagelación originando numerosas formas móviles, los microgametos, que se desprenden y fecundan a las

macrogametas. Luego se lleva a cabo la fecundación entre ambas gametas y se forma el cigoto. Al cabo de 12 a 24 horas de la ingesta de sangre, este se transforma en una estructura alargada y móvil, el ooquinetto, de alrededor de 20 micrones de longitud. Atraviesa la pared del estómago y se ubica entre las capas muscular y epitelial. Allí crece y se convierte en un ooquiste redondeado que al finalizar la maduración mide 50  $\mu$ . En el interior del ooquiste se producen numerosas divisiones nucleares y citoplasmáticas y se forma una gran cantidad de formas parasitarias alargadas, los esporoquistes. Al estallar el ooquiste, estos se liberan y se dirigen preferentemente a las glándulas salivales del insecto, donde permanecen hasta que se inoculan en el hombre durante una nueva picadura. La duración de este ciclo sexuado en el mosquito insume entre 7 y 14 días según la especie parasitaria, factores del vector y ambientales como temperatura y humedad.

## Patogenia

La fisiopatología de la malaria y las manifestaciones clínicas están estrechamente ligadas a la especie de parásitos y su ciclo de vida, y a la inmunidad del hospedador respecto a la malaria. Los síntomas clásicos de la enfermedad se corresponden con la ruptura del gran número de esquizontes circulantes que liberan merozoítos a la sangre, y después de varios ciclos eritrocíticos aumenta la concentración del TNF- $\alpha$ . Se ha encontrado que con la salida de los merozoítos del esquizonte se liberan múltiples moléculas con capacidad de activar macrófagos.

La molécula del parásito con mayor potencial para estimular macrófagos, entre algunas otras poco comprendidas, son los fragmentos de glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) del parásito. La estimulación de los macrófagos por esta molécula, induce la producción de citoquinas proinflamatorias y altas concentraciones de TNF- $\alpha$ , que generan un estado de inflamación sistémica produciendo los síntomas clásicos de la malaria.

Los antígenos parasitarios estimulan además a las células T para que produzcan IFN  $\gamma$  y otras citoquinas que a su vez conducen a la producción de INF- $\alpha$ . Tanto IFN  $\gamma$  como TNF- $\alpha$  tienen un rol importante en el desarrollo de la anemia y la sobreexpresión del receptor ICAM-1.

*Plasmodium falciparum* es la especie que más produce secuestro de parásitos en la microcirculación, debido a la expresión de moléculas de adherencia en su membrana y a las alteraciones que causa en los eritrocitos que parasita. El secuestro de *P falciparum* lleva a la caída del aporte de oxígeno y glucosa, a acidosis y disfunción celular, que son claves para explicar muchas de las manifestaciones y complicaciones de la infección. El secuestro de *P falciparum* en la microcirculación evita que este sea depurado por el bazo, favorece su multiplicación en grandes cantidades, y aumenta su sobrevida en las vénulas poscapilares donde hay menor presión de oxígeno, y en consecuencia menor estrés oxidativo.

El secuestro de parásitos se puede explicar por los siguientes procesos: 1) citoadherencia del eritrocito infectado al endotelio vascular; 2) formación de rosetas (unión de eritrocitos infectados y no infectados); 3) disminución de la elasticidad del eritrocito y 4) en el caso de la malaria placentaria, colección de parásitos en la matriz de proteoglicanos en la superficie de la placenta.

El fenómeno de citoadherencia se produce a través de las protuberancias o “knobs”, que corresponden a zonas en la membrana del eritrocito infectado con alta concentración de la proteína PfEMP-1 o proteína de membrana eritrocitaria 1 de *P. falciparum*. La PfEMP-1, proteína involucrada en la patogenicidad de *P. falciparum*, es codificada por una familia de 60 genes *var*, responsables de la variación antigénica y de la citoadherencia de los eritrocitos parasitados a las células endoteliales y a las células del sincitiotrofoblasto de la placenta. Usualmente, una variante de PfEMP-1 se expresa mientras las otras permanecen silentes.

Los parásitos que causan la malaria severa tienden a expresar un pequeño conjunto de estas proteínas, que difieren de las expresadas por los parásitos que causan infecciones no complicadas. Las moléculas de PfEMP-1 se adhieren principalmente a CD36, ICAM-1, trombospondina, PECAM/CD31 y condroitín sulfato A (CSA), en diversos lechos vasculares, dependiendo de la afinidad de la PfEMP-1 por diferentes moléculas de adhesión celular expresadas por el endotelio en distintos órganos. La afinidad de la variante de PfEMP-1 por cada una de estas moléculas de adhesión explica la variabilidad en las manifestaciones clínicas y el espectro de la severidad de la enfermedad. Por ejemplo, el desarrollo de malaria cerebral parece estar asociado con una cepa de *P. falciparum* que expresa PfEMP-1 con alta afinidad al ICAM-1 en la vasculatura cerebral. En el caso de la malaria placentaria, la PfEMP-1 presenta gran afinidad por el CSA expresado en el sincitiotrofoblasto. La PfEMP-1 también es un importante mediador en la formación de rosetas.

Se han identificado además otras proteínas denominadas rifinas, strevor y Pfm-2TM en la superficie del eritrocito infectado que como PfEMP-1 varían en cada pico de parasitemia. Para las otras especies de *Plasmodium*, el fenómeno de citoadherencia no parece jugar un papel tan importante. De hecho, hay estudios que sugieren que los eritrocitos infectados con parásitos de *P. vivax* presentan mayor maleabilidad que un eritrocito normal, lo cual le permite evadir la destrucción esplénica.

## Cuadro clínico

Las infecciones maláricas presentan un amplio abanico de manifestaciones clínicas en el hombre. Pueden ser oligosintomáticas hasta presentaciones graves e incluso mortales. *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* provocan cuadros menos peligrosos, en cambio *P. falciparum* se vincula con los más graves e importantes. Los casos mortales se relacionan con esta última especie.

El periodo de incubación para *P. falciparum* es típicamente de 8 a 25 días, mientras que para las demás especies, suele ser más prolongado.

Las manifestaciones clínicas que se presentan en individuos durante una primoinfección son bastante inespecíficas y pueden ser similares a las de otras entidades clínicas, como fiebre, malestar general, náuseas, vómitos, cefaleas.

Luego comienzan los paroxismos clásicos de la malaria que se describen como la aparición abrupta de escalofríos, fiebre (39-41°C), seguidos de sudoración profusa, después de fatiga extrema y finalmente, somnolencia. La duración de estos eventos varía con la especie de *Plasmodium* infectante, pero en general es de 8 a 12 horas. Se acompaña muchas veces con

hipotensión, cefaleas, vómitos y náuseas. El paroxismo malárico coincide con la lisis de los eritrocitos infectados y la liberación de los merozoítos. (Tabla 1) Gráfico 2)

| Especie de <i>Plasmodium</i> | Descripción clínica de la malaria | Periodo de incubación (latencia en días) | Periodicidad de paroxismos febriles (horas) | Duración en horas de crisis febril | Edad de glóbulo rojo parasitado | Hipnozoitos, con periodo de latencia |
|------------------------------|-----------------------------------|--|---|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| <i>P. falciparum</i>         | Maligna terciana                  | 8 a 25                                   | 48  | 40                                 | Cualquier edad                  | -                                    |
| <i>P. vivax</i>              | Benigna terciana                  | 21 a 32                                  | 48  | 11                                 | Reticulocitos                   | +                                    |
| <i>P. ovale</i>              | Benigna terciana                  | Similar a <i>P. vivax</i>                | 48  | 11                                 | -                               | +                                    |
| <i>P. malariae</i>           | Quartana, cotidiana               | Meses                                    | 72  | 9                                  | Senescentes                     | -                                    |
| Mixta                        | No aplica                         | No aplica                                | Continuo                                    | Continuo                           | No aplica                       | No aplica                            |

Tabla1: Características de los accesos febriles según la especie

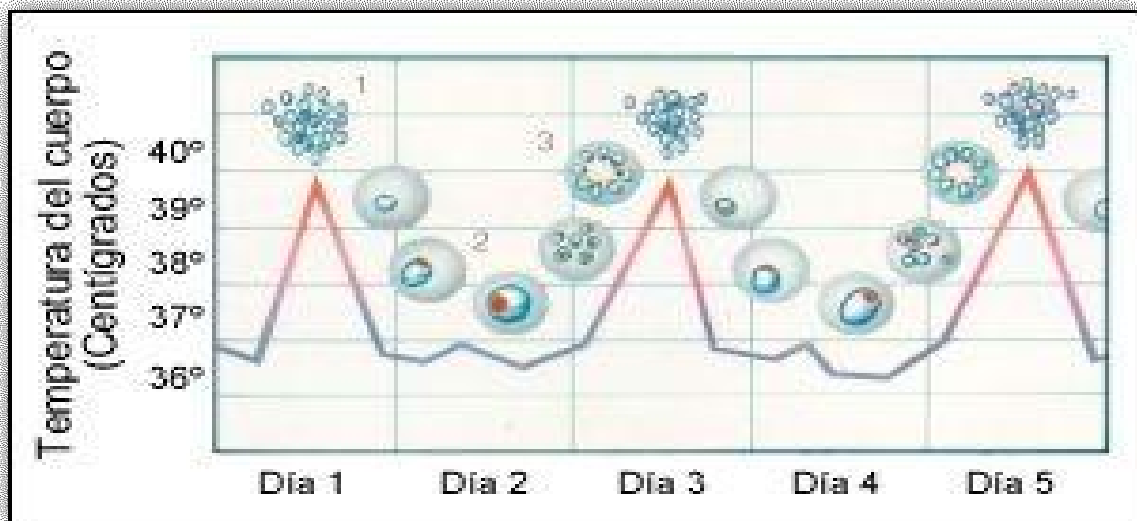


Gráfico 2: Esquema de la frecuencia de los accesos palúdicos y evolución de los eritrocitos infectados para la infección por *P. vivax* o *P. ovale*.

Cada acceso palúdico tiene una periodicidad diferente según la especie parasitaria, así para *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum* se presentan cada 48 horas (fiebres tercianas) y para *P. malariae* cada 72 horas (fiebres cuartanas). En paludismo por *P. falciparum* la fiebre suele no descender rápidamente y mantenerse por más tiempo. En coinfecciones con más de una especie de *Plasmodium*, la sincronización no se presenta.

En el caso de *P. falciparum* los accesos palúdicos suelen estar acompañados de otras manifestaciones y complicaciones. La parasitemia suele ser muy alta por la inespecificidad de este parásito en la invasión de hematíes. La **anemia** se hace entonces muy marcada, no solamente por la lisis de los eritrocitos infectados, sino además por la fragilidad eritrocitaria y por un hipersecuestro esplénico. El bazo captura los eritrocitos infectados y también los que no lo están, pero que presentan antígenos pegados, liberados luego de la lisis eritrocitaria. Esto conduce a una marcada **esplenomegalia**.



El hecho de que los eritrocitos parasitados tiendan a adherirse al endotelio vascular conduce a la ocurrencia de manifestaciones cerebrales. Se producen trombos, hipoxia local, convulsiones y coma.

A nivel renal se produce daño asociado a la alta parasitemia, ictericia e hipovolemia. La formación de complejos inmunes puede llevar a daño renal por lesión glomerular, incluso a insuficiencia renal. Puede presentarse edema pulmonar agudo.

El hígado y el bazo suelen aparecer de color gris por depósitos de hemozoína o pigmento malárico, producto tóxico de la degradación de la hemoglobina por parte del parásito. Puede presentarse una ligera **hepatomegalia**.

En el caso de las embarazadas con paludismo, se produce una infección local en la placenta dado que los eritrocitos infectados quedan atrapados o adheridos a ese órgano por los receptores de CSA. Esto conduce a disminución del crecimiento fetal o que las madres sufran abortos espontáneos.

La malaria producida por *P. vivax* y *P. ovale* se consideran similares desde el punto de vista clínico y aunque no suelen cursar en forma severa, los pacientes pueden desarrollar algunas complicaciones como síndrome de dificultad respiratoria agudo y ruptura esplénica. Esta última complicación se puede presentar en pacientes infectados por cualquier especie de *Plasmodium*; sin embargo, es más frecuente en infecciones por *P. vivax* que tienden a ser más crónicas, permitiendo así el mayor crecimiento del bazo. La baja mortalidad producida por *P. vivax* puede ser explicada por la afinidad de estos parásitos a infectar predominantemente a reticulocitos y por tanto las parasitemias son menores. Además no se presenta el fenómeno de citoadherencia y secuestro microvascular.

En la malaria por *P. malariae*, las manifestaciones clínicas suelen ser más leves y puede producirse un síndrome nefrótico.

Dado que la malaria se presenta especialmente al inicio como un síndrome febril no diferenciado, el diagnóstico diferencial debe establecerse con leishmaniosis visceral, enfermedad de Chagas aguda, leptospirosis, babesiosis, fiebre tifoidea, meningitis, encefalitis, etc.

## Respuesta del hospedador

Las manifestaciones clínicas de la malaria son expresión de la carga de parásitos en la sangre y del estado de inmunidad del paciente, siendo el primero promotor y el segundo mitigador de los síntomas o desencadenante de malaria grave. El fenómeno de inmunidad en la malaria es complejo e involucra inmunidad innata e inmunidad adaptativa, a través de mecanismos humorales y celulares. Como mecanismo humoral, se produce IgG contra varios antígenos de *Plasmodium*, en tanto que la inmunidad celular está mediada por una interacción compleja entre células natural killer (NK), por linfocitos CD4+ TH y con el avance de la infección, por linfocitos T CD8+.

La inmunidad se ve afectada por la edad del hospedador, el fenómeno de variación antigénica de *Plasmodium* y el estadio parasitario. En humanos se considera que hay varios tipos de inmunidad adquirida, clínicamente relevante: 1) inmunidad contra las manifestaciones clínicas de la malaria que altera la severidad de los síntomas, 2) inmunidad contra los parásitos, que altera la densidad de estos y 3) premonición, que confiere protección contra nuevas infecciones al mantener una parasitemia asintomática de bajo grado. Los pacientes sin inmunidad previa tienen un umbral pirogénico menor y suelen presentar mayor número de síntomas y cuadros más típicos de la enfermedad.

Si bien la adhesión de los eritrocitos a las células endoteliales es un mecanismo que permite a los parásitos la supervivencia y evitar el secuestro esplénico, *P. falciparum* desarrolla un mecanismo adicional para mejorar esa supervivencia y la proliferación en el hospedador. Es la variación antigénica, reemplazando de manera regular los antígenos que se exponen en su superficie y eluden así la respuesta inmune del hospedador. La exposición antigénica del parásito sobre la membrana del eritrocito que lo contiene y que revela su presencia al sistema inmune del hospedador, aunque resulte aparentemente contradictorio, es indispensable para llevar a cabo la adherencia microvascular y evadir el secuestro por el bazo. La proteína PfEMP-1 varía en una proporción del 2% de una generación a la siguiente, recambio suficiente para impedir su reconocimiento y posterior destrucción. Esto conduce a un incremento de la parasitemia caracterizada por la presencia de una proteína PfEMP-1 distinta.

En los mecanismos moleculares de variación antigénica estarían involucrados alrededor de 60 miembros de una familia multigénica denominada *var*. La regulación de la expresión de estos genes se produce a nivel postranscripcional, de tal manera que solamente un gen por vez está activo.

## Diagnóstico

El diagnóstico de paludismo se basa en antecedentes epidemiológicos, el cuadro clínico y determinaciones de laboratorio.

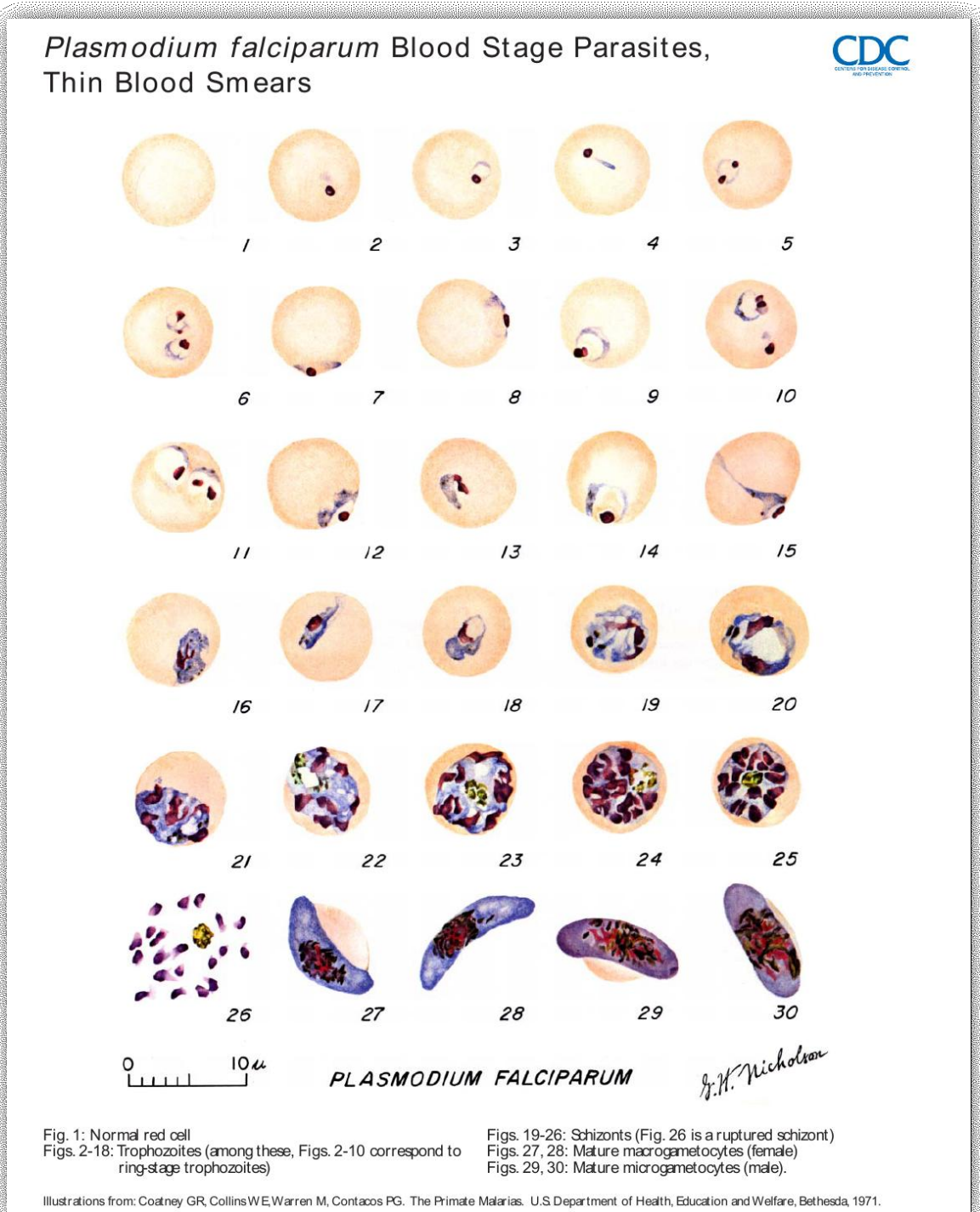
El abordaje principal consiste en la detección del parásito en sangre periférica. Para ello se pueden implementar los siguientes procedimientos.

**Frotis sanguíneos finos.** Se efectúan extendidos sanguíneos y se colorean con las tinciones habituales en hematología. La toma de muestra debe efectuarse en los valles afebriles de manera de poder detectar diferentes formas parasitarias intraeritrocitarias (Gráfico 2). Se sugiere la toma de muestras en tres días consecutivos cada 8 o 12 horas.

La presencia de distintos estadios parasitarios, así como la ausencia o presencia de deformación de los hematíes y de granulaciones citoplasmáticas permite un acercamiento a la definición de especie, lo que ayuda a determinar el pronóstico, la evolución y el tratamiento de la infección. El método permite tener además una estimación de la parasitemia.

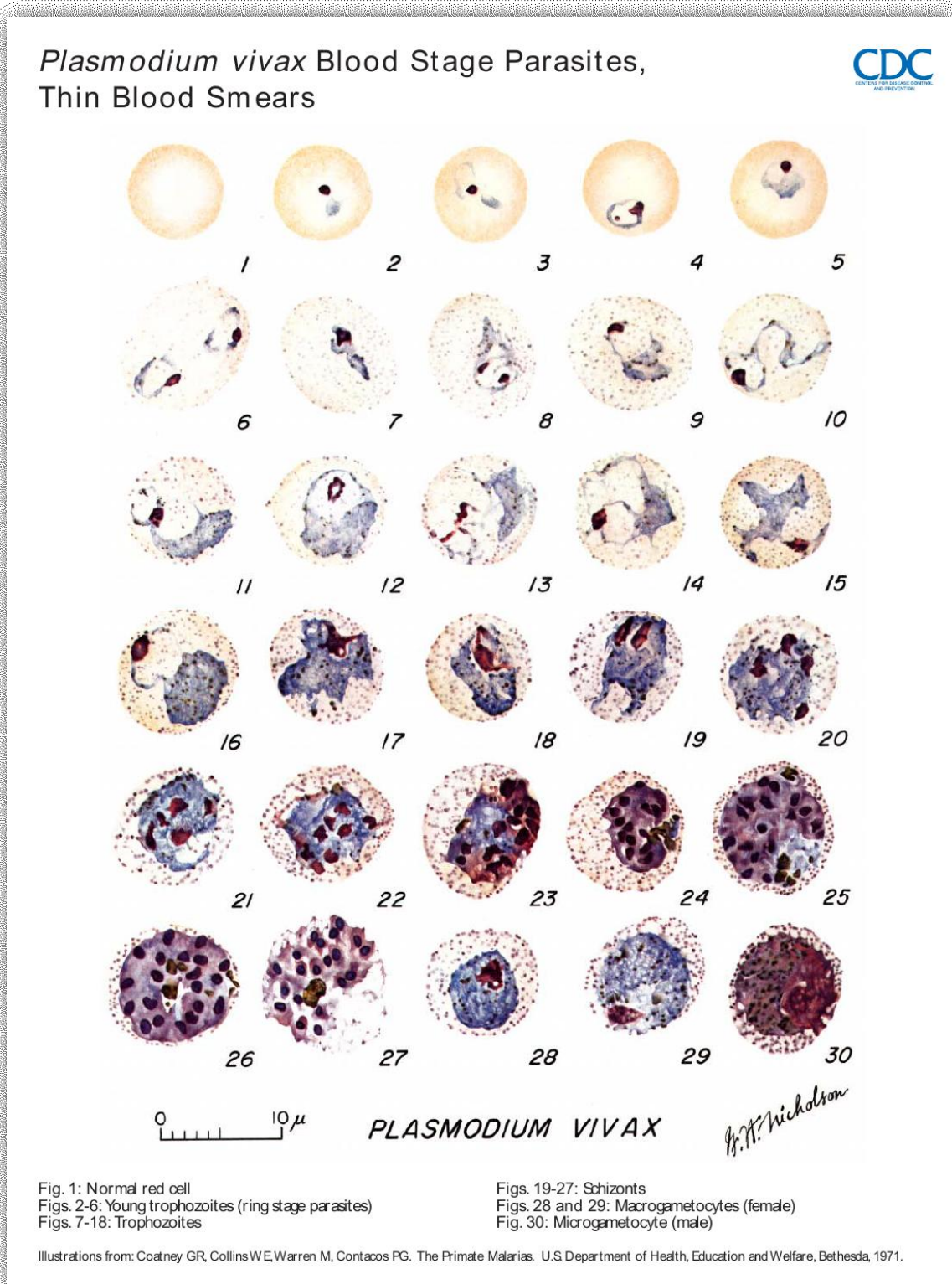
En el análisis de las muestras es importante tener en cuenta que cada especie presenta características muy particulares en el conjunto de las formas parasitarias que se encuentran en el contexto del glóbulo rojo como trofozoítos inmaduros (formas en anillo), trofozoítos maduros,

esquizontes y gametocitos. Así en infecciones por *P. falciparum* se presentan gametocitos con una forma característica en “media luna o banana” que es patognomónica para esta especie (Foto1 y 2). Además la parasitemia es muy alta observándose en cada campo numerosos eritrocitos parasitados. Pueden detectarse hematíes poliparasitados, trofozoítos en anillo binucleados (Foto 3) y formas marginales de trofozoítos que acompañan los bordes de los eritrocitos, frecuentes en la especie, pero no patognomónicos. (Lámina 1)



**Lámina 1: Estadios de infección de *Plasmodium falciparum***  
Fuente: CDC. [https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/index.html/](https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.html/)

En el caso de *P. vivax*, los hematíes parasitados se deforman y agrandan y aparecen granulaciones inespecíficas de Schüffner en el citoplasma. Los trofozoítos en maduración o maduros se presentan en formas ameboidales que ocupan la mayor parte del eritrocito (Foto 5 y 6). Se pueden depositar restos de hemozoína que se tiñen oscuros con los colorantes. Los esquizontes presentan entre 12 y 24 merozoítos. (Lámina 2)



**Lámina 2: Estadios de infección de *Plasmodium vivax***  
 Fuente: CDC. [https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/index.html/](https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.html/)

En las infecciones por *P. ovale*, las formas halladas son similares a las de *P. vivax*. Pero el eritrocito parasitado aparece más alargado u oval y con terminaciones “desflecadas” semejantes a fimbrias (Foto 4). Los esquizontes presentan entre 6 y 14 merozoítos. (Lámina 3)

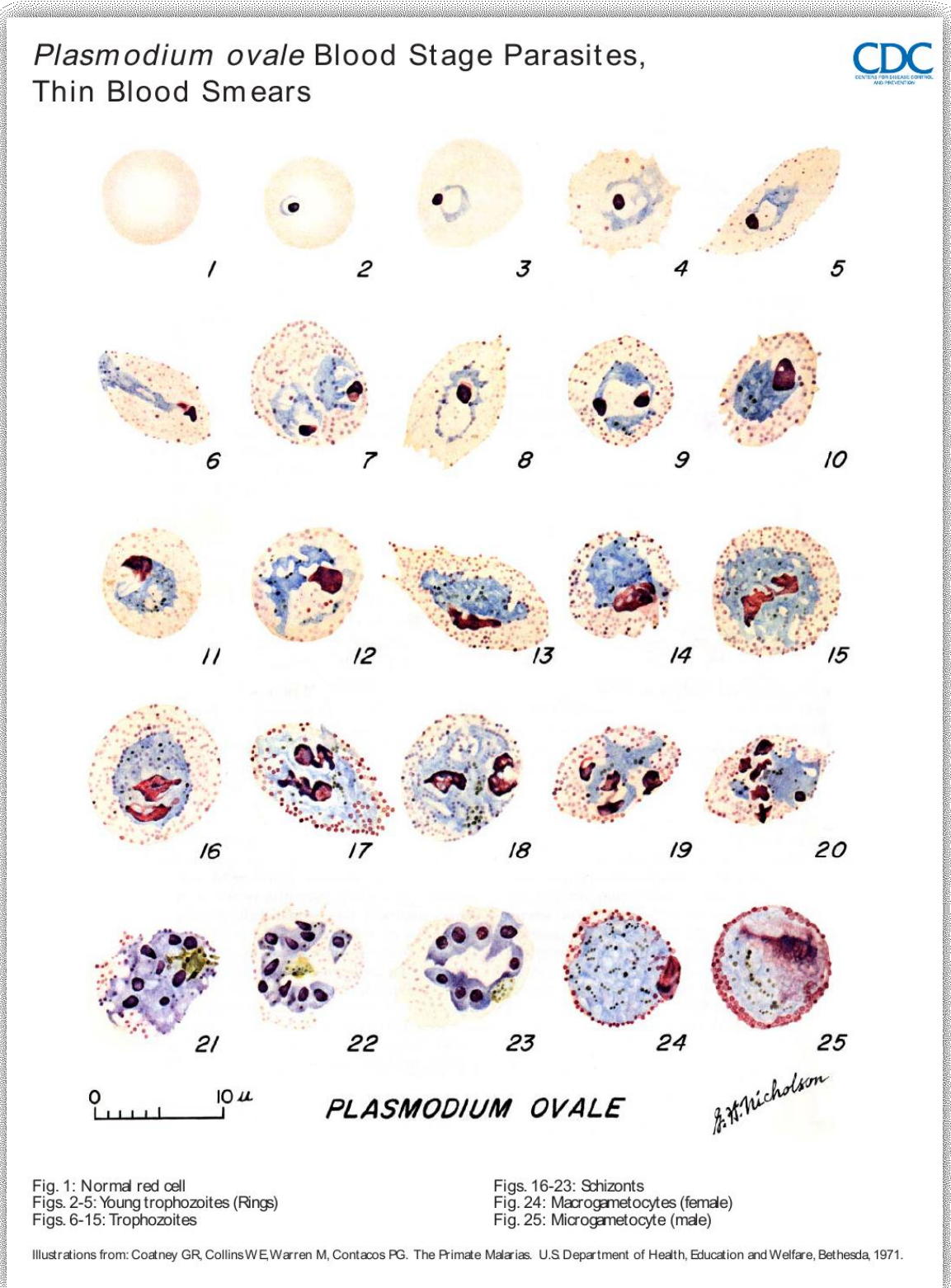


Fig. 1: Normal red cell  
Figs. 2-5: Young trophozoites (Rings)  
Figs. 6-15: Trophozoites

Figs. 16-23: Schizonts  
Fig. 24: Macrogametocytes (female)  
Fig. 25: Microgametocyte (male)

Illustrations from: Coatney GR, Collins WE, Warren M, Contacos PG. The Primate Malaria. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Bethesda, 1971.

**Lámina 3: Estadios de infección de *Plasmodium ovale***  
Fuente: CDC. [https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/index.html/](https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.html/)

En el caso de *P. malariae*, es muy frecuente y sugestiva la aparición de trofozoítos en maduración en forma de banda que ocupa gran parte del glóbulo rojo, a veces con restos de pigmento malárico (Foto 7y 8). Los esquizontes presentan los merozoítos en número de 6 a 12, distribuidos en una forma característica de roseta. (Lámina 4)

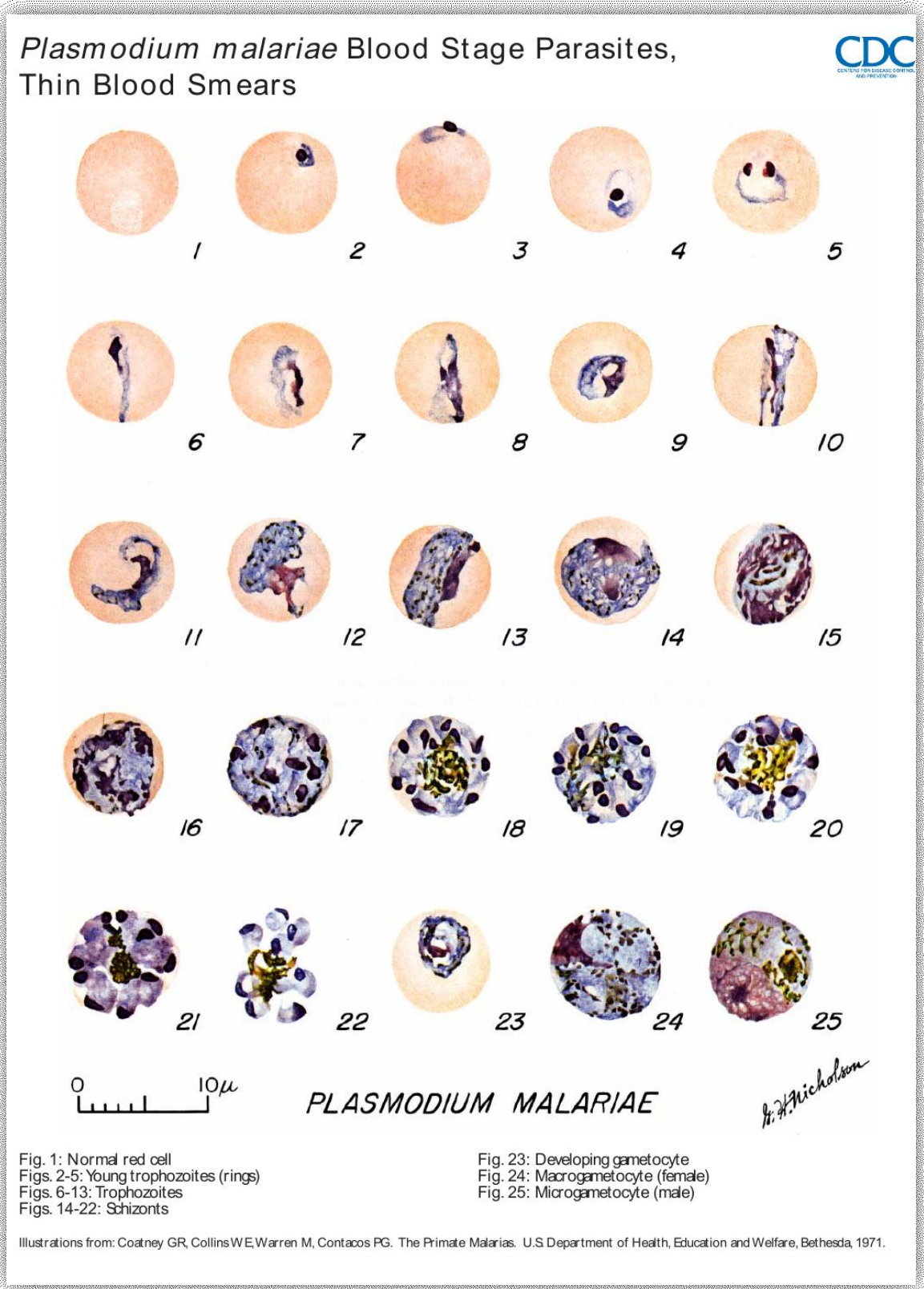


Lámina 4: Estadios de infección de *Plasmodium malariae*  
Fuente: CDC. [https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/index.html/](https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.html/)

La forma de distribución y número de merozoítos en los esquizontes puede ayudar a la definición de especie. En la infección por *P. falciparum* no suelen observarse esquizontes y si aparecen, puede ser de mal pronóstico. Habitualmente el ciclo esquizogónico ocurre a nivel capilar.

Los gametocitos de las especies palúdicas, excepto *P. falciparum*, presentan una forma esférica que ocupa la mayor parte del eritrocito y no aportan demasiado a la definición específica. En general, la cromatina se distribuye compacta en el núcleo de los macrogametocitos y más laxa o difusa en los microgametocitos.

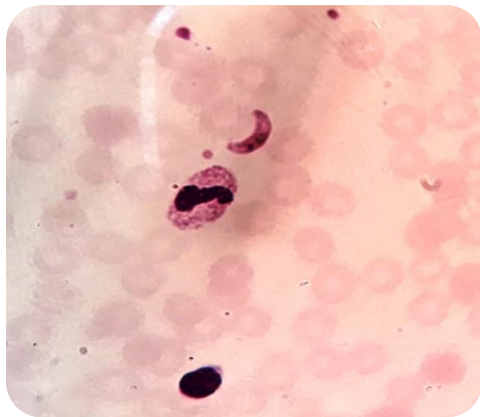


Foto 1

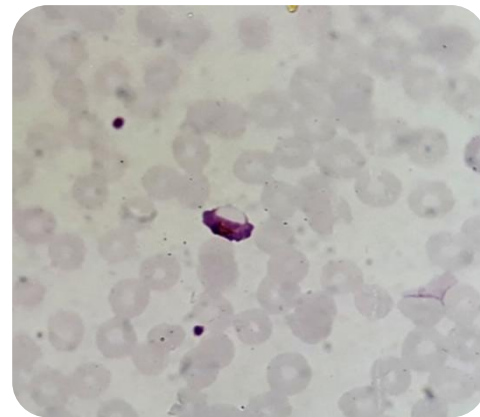


Foto 2

Gametocitos de *P. falciparum* (1000x)

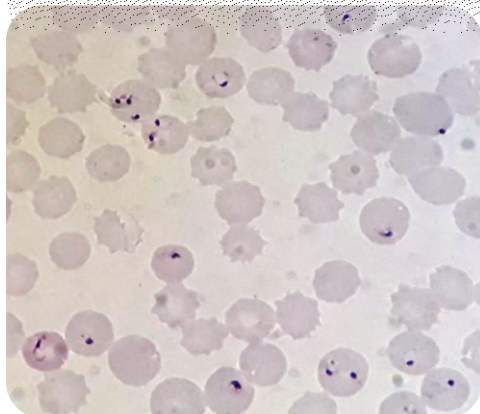


Foto 3  
Trofozoito de *P. falciparum* (1000x)

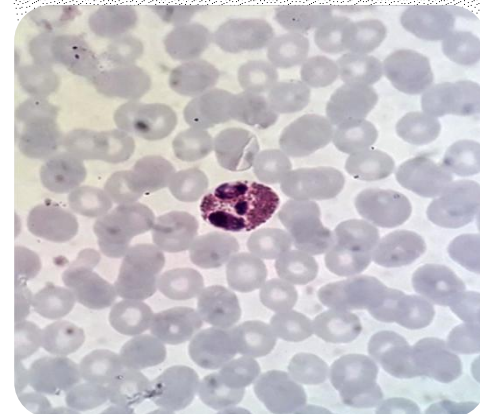


Foto 4  
Trofozoito de *P. ovale* (1000 x)

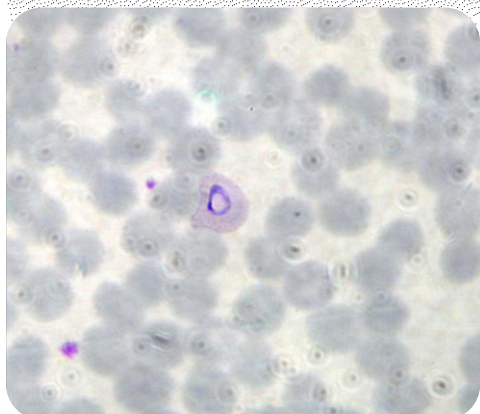


Foto 5

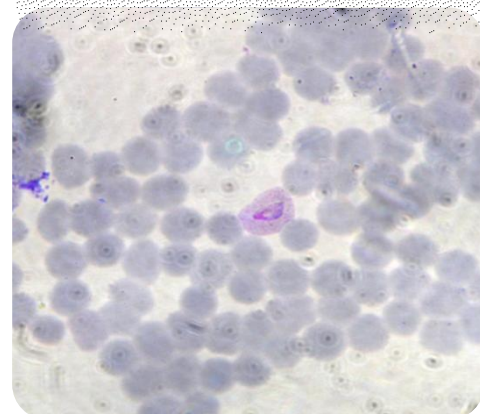


Foto 6

Trofozoitos de *P. vivax* (1000x)

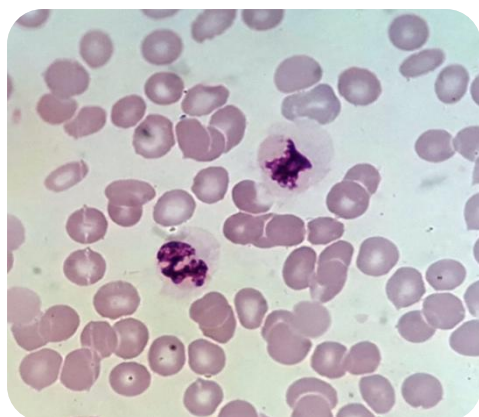


Foto 7

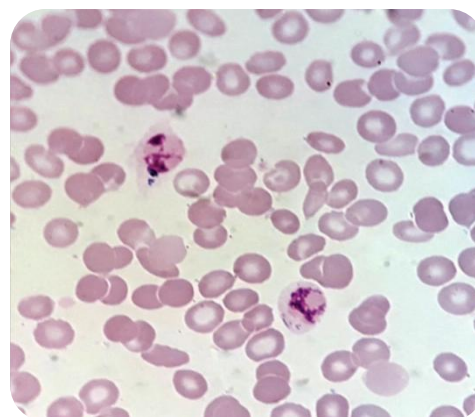


Foto 8

Diferentes estadios de Trofozoitos de *P. malariae* (1000x)

**Gota gruesa:** Este procedimiento es más sensible que el anterior por cuanto la sangre se concentra, pero se dificulta la definición de especie ya que se deben lisar los hematíes y se pierde el contexto del parásito en su interior. En casos de infecciones por *P. falciparum* si aparece una muy alta y exclusiva presencia de trofozoitos en anillo y gametocitos en banana, se puede definir especie.

**Pruebas diagnósticas rápidas:** Estos tests utilizan métodos inmunocromatográficos que se basan en la detección de antígenos derivados de los parásitos palúdicos en sangre lisada. La mayoría emplea tiras que contienen anticuerpos monoclonales anti-antígenos parasitarios. Los antígenos blanco empleados en esta pruebas disponibles son una proteína rica en histidina II (HRP-II), producida por los trofozoitos y los gametocitos jóvenes de *P. falciparum*; lactato dehidrogenasa parasitaria (pLDH), producida por los estadios sexuales y asexuales del parásito y aldolasa. Los principales usos de estos tests son la realización de diagnósticos por parte de los agentes de salud distantes de buenos servicios de microscopía, diagnóstico remoto en personal laboral organizado en zonas donde el paludismo es endémico, investigación de brotes y encuestas de prevalencia de paludismo.

**Pruebas inmunoserológicas:** Se han desarrollado pruebas de detección de anticuerpos mediante técnicas de ELISA e IFI. No reemplazan a los métodos microscópicos y se emplean generalmente en bancos de sangre y en estudios epidemiológicos.

**Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos:** Estas técnicas son varios órdenes de magnitud más sensibles que la microscopía y las pruebas rápidas. Se utilizan cada vez más en estudios epidemiológicos, investigaciones del origen de las infecciones y estudios específicos como el análisis de parasitemia, ensayos de eficacia de medicamentos e investigación de resistencia a fármacos. También se están utilizando para evaluar nuevas estrategias e intervenciones para reducir la transmisión, tales como la administración masiva de medicamentos, la detección y tratamientos masivos o focales. Posibilitan además el diagnóstico específico.



## Prevención

La mayor parte de las estrategias de prevención del paludismo apuntan hacia el control y eliminación vectorial. Para ello es importante la desecación de pantanos, sitios de cría de los mosquitos. Se debe evitar la picadura del vector, por lo que se aconseja el uso de repelentes, mosquiteros, insecticidas, etc.

Es importante también el control en los bancos de sangre por cuanto las transfusiones pueden ser fuente de contagio. El parásito puede sobrevivir hasta dos semanas en sangre refrigerada.

El tratamiento de los enfermos debe estar garantizado con drogas adecuadas según la especie parasitaria y los conocimientos acerca de las resistencias a los antimaláricos en cada región.

Los viajeros que concurren a zonas endémicas deben a su regreso realizar profilaxis medicamentosa y controles.

La notificación de nuevos casos a las autoridades sanitarias ayuda al conocimiento epidemiológico de cada región. En Argentina el paludismo es una enfermedad de denuncia obligatoria según la Ley 22.585 - Decreto 3350/40.

Como en todas las parasitosis, la educación poblacional juega un rol ineludible.

Dada la magnitud epidemiológica, clínica y económica del paludismo desde hace décadas se está trabajando en el desarrollo de diferentes vacunas.

La vacuna RTS,S/AS01 (RTS,S) es la primera y única hasta la fecha, que permite reducir significativamente la incidencia de la enfermedad, dado que el paludismo es potencialmente mortal, en niños africanos pequeños. Actúa contra *P. falciparum*, el parásito palúdico más mortal a nivel mundial y el más frecuente en África. Entre los niños que recibieron cuatro dosis en ensayos clínicos a gran escala, la vacuna evitó el contagio aproximadamente en 4 de cada 10 casos de paludismo durante un período de 4 años. En vista de su potencial para la salud pública, los principales órganos asesores de la OMS para el paludismo y la inmunización han recomendado conjuntamente la introducción gradual de la vacuna en determinadas zonas del África subsahariana.

## Tratamiento

La terapéutica del paludismo siempre incluye como mínimo 2 drogas, con diferente mecanismo de acción (interfieren con diferentes enzimas del parásito). El tratamiento inicial reduce la parasitemia, acotando la sintomatología (particularmente las crisis hemolíticas y paroxismos) y evitando las complicaciones y formas graves de la enfermedad; mientras que el tratamiento radical apunta a la erradicación de las formas parasitarias en la fase hepática. Desde el punto de vista epidemiológico, el tratamiento disminuye la transmisibilidad pues reduce los reservorios y fuentes de infección.

Si bien en la mayoría de las regiones donde predomina la infección por *P. vivax* la Cloroquina sigue siendo efectiva y utilizada en combinación con la Primaquina como esquema de tratamiento de cura radical, se han reportado algunos estudios mostrando porcentajes de

resistencia a la Cloroquina en infecciones por *P. vivax* en Asia sudoriental, América del Sur y África. La primaquina actúa sobre formas hepáticas (hipnozoitos) previniendo así las recidivas en el caso de *P. vivax* y *P. ovale*.

En cuanto a las recidivas, algunas cepas de *P. vivax* también pueden ser relativamente tolerantes a la Primaquina. En el caso de *P. falciparum* se han detectado resistencias a múltiples drogas en todo el mundo.

La OMS recomienda que en cualquier país donde aparezca resistencia a tratamientos clásicos con las drogas antes mencionadas, se instauren tratamientos con artemisinina junto a otra droga adicional. En el sudeste asiático ya han aparecido cepas de *P. falciparum* resistentes a la artemisinina.

Las drogas usadas tienen diferentes estadios parasitarios blanco. Son esquizotocidas (Ciclo eritrocitario) Quinina, Quinidina, Cloroquina, mefloquina, tetraciclinas, Clindamicina, sulfadoxipirimetamina, Artemisinina, Lumefrantina. La Primaquina actúa contra formas hepáticas y es gameticida. Las 8-Aminoquinolonas actúan sobre hipnozoitos.

En el caso de viajeros a zonas endémicas se recomienda un tratamiento de profilaxis: Cloroquina 2 semanas antes de viajar y durante 6 meses después de dejar esa zona.

## Referencias

- Becerril Flores MA. Parasitología Médica, 4da ed. Mc Graw Hill-Interamericana. México.2015
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 5ta edición. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) Bogotá, Colombia. 2012.
- Buçşan AN, Williamson KC. Setting the stage: The initial immune response to blood-stage parasites. *Virulence*. 2020;11(1):88-103. doi: 10.1080/21505594.2019.1708053.
- CDC. [https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/index.html/](https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.html/) Consultado 20 de mayo de 2021.
- Chan JA, Drew DR, Reiling L, Lisboa-Pinto A, Dinko B, Sutherland CJ, Dent AE, *et al.* Low Levels of Human Antibodies to Gametocyte-Infected Erythrocytes Contrasts the PfEMP1-Dominant Response to Asexual Stages in *P. falciparum* Malaria. *Front Immunol*. 2019;9:3126. doi: 10.3389/fimmu.2018.03126.
- Chan JA, Fowkes FJ, Beeson JG. Surface antigens of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes as immune targets and malaria vaccine candidates. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(19):3633-57. doi: 10.1007/s00018-014-1614-3.
- Flisser A, Pérez Tamayo R. Aprendizaje de la Parasitología basado en problemas. 1era ed. Editores de Textos Mexicanos. México DC.2006.
- Good MF, Yanow SK. A whole parasite transmission-blocking vaccine for malaria: an ignored strategy. *Emerg Top Life Sci*. 2017;1(6):547-52. doi: 10.1042/ETLS20170117.
- Gowda DC, Wu X. Parasite Recognition and Signaling Mechanisms in Innate Immune Responses to Malaria. *Front Immunol*. 2018;9:3006. doi: 10.3389/fimmu.2018.03006.

- Jensen AR, Adams Y, Hviid L. Cerebral *Plasmodium falciparum* malaria: The role of PfEMP1 in its pathogenesis and immunity, and PfEMP1-based vaccines to prevent it. *Immunol Rev.* 2020;293(1):230-52. doi: 10.1111/imr.12807.
- Lee WC, Russell B, Rénia L. Sticking for a Cause: The Falciparum Malaria Parasites Cytoadherence Paradigm. *Front Immunol.* 2019;10:1444. doi: 10.3389/fimmu.2019.01444.
- Ministerio de Salud. Guía para el manejo clínico de casos de paludismo en la Argentina en contexto de eliminación. 2018.
- Ministerio de Salud. Manual operativo para el diagnóstico laboratorial de paludismo. 2018
- Ministerio de Salud. Plan de prevención del restablecimiento de paludismo en Argentina. 2019.
- OMS <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria> consultado 23 de mayo de 2021
- OPS [https://www.paho.org/es/temas/paludismo/paises\\_certificados-como-libres\\_paludismo-americas](https://www.paho.org/es/temas/paludismo/paises_certificados-como-libres_paludismo-americas) .Consultado 23 de mayo de 2021
- Patel H, Dunican C, Cunningham AJ. Predictors of outcome in childhood *Plasmodium falciparum* malaria. *Virulence.* 2020;11(1):199-221. doi:10.1080/21505594.2020.1726570.
- Priest JW, Plucinski MM, Huber CS, Rogier E, Mao B, Gregory CJ, Candrinho B, Colborn J, Barnwell JW. Specificity of the IgG antibody response to *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, and *Plasmodium ovale* MSP1<sub>19</sub> subunit proteins in multiplexed serologic assays. *Malar J.* 2018;17(1):417. doi: 10.1186/s12936-018-2566-0.
- Singh, B., and Daneshvar, C. Human infections and detection of *Plasmodium knowlesi*. *Clin Microbiol Rev* 2013;26,165-84
- Stanisic DI, McCarthy JS, Good MF. Controlled Human Malaria Infection: Applications, Advances, and Challenges. *Infect Immun.* 2017;86(1):e00479-17. doi: 10.1128/IAI.00479-17.
- Su XZ, Lane KD, Xia L, Sá JM, Wellems TE. *Plasmodium* Genomics and Genetics: New Insights into Malaria Pathogenesis, Drug Resistance, Epidemiology, and Evolution. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4):e00019-19. doi: 10.1128/CMR.00019-19.
- Tran TM, Crompton PD. Decoding the complexities of human malaria through systems immunology. *Immunol Rev.* 2020;293(1):144-62. doi: 10.1111/imr.12817.
- Wahlgren M, Goel S, Akhouri RR. Variant surface antigens of *Plasmodium falciparum* and their roles in severe malaria. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(8):479-91. doi: 10.1038/nrmicro.2017.47.

## Caso clínico

Un paciente venezolano de 30 años ingresó a un hospital con fiebre moderada de varios meses de evolución. Al inicio fue muy intensa; se le diagnosticó y trató como fiebre tifoidea. Después de varias semanas, la fiebre desapareció, pero reaparecía de manera intermitente, en ocasiones como una febrícula, alternando con períodos variables sin síntomas. El paciente se encontraba pálido y con pérdida de peso. Al examen físico se detectó una esplenomegalia moderada.

## Preguntas

Respecto al caso anterior:

- 1) ¿Cuál sería la especie de *Plasmodium* más probable?
- 2) ¿Por qué esta infección produce fiebres intermitentes?
- 3) ¿A qué se debe la esplenomegalia?