

## 2.2.2 Malaria o Paludismo

1. Introducción
2. Origen de los Plasmodium humanos
3. El descubrimiento del patógeno y del transmisor
4. Remedios contra la malaria
5. Situación mundial de la malaria
6. Cronología de la malaria
  - 6.1 África
  - 6.2 Asia y Oceanía
  - 6.3 Europa
  - 6.4 América

*Se hundía el aguijón aquí y allá, una y mil veces, en la piel del niño sano y del niño enfermo, en la choza del hombre sano y del hombre palúdico. La sangre contaminada irrumpía en el organismo del insecto, estallaba en flameantes rebenques, copulaban hasta fusionarse las células machos y hembras, se enquistaban en las paredes del diminuto estómago y se rompían luego en menudos globos estriados que se esparcían por el pequeño cuerpo y se estancaban en el pocito mínimo de la saliva.*

*Cumpliendo proceso tan complicado en tan exiguo espacio, volvía una y otra vez el mosquito en busca del hombre, de la mujer, del niño, pero llevaba entonces la trompa envenenada. Sepultaba con el espolón las células malignas que se diseminaban carne adentro, se albergaban en una víscera e irrumpían finalmente en la sangre humana. En el torrente de la sangre cada núcleo se estrellaba en cien núcleos, en cien protoplasmas cada protoplasma y todos a un tiempo se nutrían de rojas sustancias vitales, segregaban pigmentos que eran gérmenes de fiebre y hacían arder el cuerpo entero en la llama estremecida del paludismo<sup>1</sup>.*

---

<sup>1</sup> *Casas muertas*, de Miguel Otero Silva (1908-1985), escritor, periodista, humorista y político venezolano. Esta obra ganó el Premio Nacional de Literatura de Venezuela (1955-1956) y el Premio de Novela Arístides Rojas.

### **2.2.2.1. Introducción**

El filo de los Apicomplexa es un grupo extenso de protozoos (protistas) caracterizados por la presencia de un orgánulo único denominado “complejo apical”<sup>2</sup>. Son unicelulares, forman esporas y son exclusivamente parásitos de animales, en los que las estructuras móviles como flagelos o pseudópodos están ausentes excepto en ciertas etapas de los gametos.

La mayoría de sus miembros tienen un ciclo vital complejo, que implica reproducción asexual y sexual. En la mayoría de los casos, como se verá más adelante, el huésped se contamina ingiriendo quistes, los cuales se dividen para producir esporozoitos que invaden sus células. Eventualmente, estas células infectadas revientan y liberan merozoitos que atacan nuevas células. Esto puede ocurrir en diversas ocasiones hasta que se producen los gametocitos que darán lugar a gametos que se fusionarán para crear nuevos quistes.

Se cree que los Apicomplexa se originaron a partir de los Dinoflagellata, un gran grupo de protozoos fotosintéticos. Actualmente se piensa que los antepasados de estos apicomplejos fueron organismos que desarrollaron la capacidad de invadir las células intestinales de sus depredadores y posteriormente perdieron la capacidad fotosintética. Probablemente, estos protozoos empezaron infectando la pared intestinal del huésped con una ruta de propagación fecal-oral, y en algún punto de la evolución el parásito adquirió la capacidad de infectar el hígado del huésped vertebrado, desarrollando más tarde la capacidad de penetrar en las células de la sangre y sobrevivir e infectar a los mosquitos, perdiendo entonces la anterior vía de transmisión fecal-oral.

Dentro del orden Haemosporida, uno de los de mayor interés de este filo, se encuentra la familia Plasmodiidae, cuyas especies tienen el conoide ausente y son típicamente parásitos de los hematíes de vertebrados como reptiles, aves y mamíferos. Tan sólo uno de los géneros comprendidos en esta familia, *Plasmodium*, contiene especies parásitas humanas.

#### **Género *Plasmodium***

El género *Plasmodium* se distingue de otros géneros de la familia por presentarse en los hematíes tanto las formas de su ciclo asexual o agamogónico como las formas sexuales inmaduras o gamontes. Dentro de este género, compuesto por más de 175 especies, cuatro de ellas tienen un gran interés sanitario, *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum*, pues son los agentes etiológicos del paludismo o malaria, una grave enfermedad febril y anemizante<sup>3</sup>.

Durante su complejo ciclo biológico, heteroxeno obligado y bicompartimental, sin existencia de ninguna fase en medio externo, estos parásitos pasan por una serie de estadios evolutivos que se caracterizan, separadamente, en los dos huéspedes en los que se desarrollan, el hombre y los mosquitos del género *Anopheles*. El ciclo se inicia con la inoculación de los esporozoitos presentes en las glándulas salivares del mosquito, los cuales pasan al torrente circulatorio del hombre y penetran rápidamente en sus células hepáticas, desapareciendo completamente de la sangre en unos 30 minutos.

---

<sup>2</sup> El complejo apical es un orgánulo situado en un extremo de la célula que secreta enzimas que permiten al parásito entrar en otras células. La extremidad está rodeada por una banda de microtúbulos, llamada anillo polar, y entre los miembros del Subphylum Conoidasida existe también un cono truncado, o embudo de fibrillas llamado conoide.

<sup>3</sup> El 95% de los casos de paludismo son debidos a *P. vivax* y *P. falciparum*.

1) Ciclo del paludismo en el hombre: deben distinguirse dos ciclos, el que se desarrolla fuera de los glóbulos rojos, o exoeritrocítico, y el que tiene lugar dentro de los mismo, endoeritrocítico o simplemente eritrocítico.

i. En el ciclo exoeritrocítico la multiplicación es asexual o agamogónica<sup>4</sup>, y tiene lugar en los hepatocitos o células parenquimáticas del hígado, distinguiéndose dos tipos, pre-eritrocíticos y para-eritrocíticos.

Los criptozoitos, del griego κρυπτός (kryptós, oculto), son formas procedentes de los esporozoitos<sup>5</sup> inoculados por el mosquito vector en los tejidos del huésped vertebrado, y tras penetrar en el hepatocito con el auxilio de su complejo apical incompleto, pasan a desarrollarse en el interior de una vacuola parasitófora<sup>6</sup>.

En ella, una vez que los criptozoitos se transforman en trofozoitos<sup>7</sup>, dotados de una intensa actividad replicatoria, dan origen, en unos pocos días, a esquizontes<sup>8</sup> exoeritrocíticos; y estos, después de completar su multiplicación, producen varios millares de merozoitos exoeritrocíticos o pre-eritrocíticos, que ocupan casi todo el citoplasma del hepatocito<sup>9</sup> y su desarrollo tiene lugar antes de que se inicie la invasión a los eritrocitos del torrente circulatorio. Los merozoitos serían los responsables, a través de su enorme multiplicación en el hepatocito, de iniciar el ciclo endoeritrocítico del plasmodio, y con ello dar lugar a la aparición de la patogenia y sintomatología asociadas al paludismo, los accesos febriles intermitentes periódicos (paroxismo).

Los hipnozoitos, del griego ὕπνος (hýpnos, sueño, somnolencia), son formas con un mismo origen que los anteriores, pero se diferencian de ellos porque una vez que el esporozoito se ha transformado en trofozoito, éste entra en un estado de quiescencia, de “somnolencia”, que puede perdurar durante largo tiempo, hasta varios meses, antes que reanude su desarrollo y multiplicación. Una vez que este ha sido completado, dará lugar a un número igualmente elevado de merozoitos exoeritrocíticos capaces de invadir los hematíes circulantes. Los hipnozoitos y las formas para-eritrocíticas<sup>10</sup> derivadas de ellos pueden ser responsables de las recidivas de la enfermedad (*P. vivax* y *P. ovale*), incluso en aquellos sujetos en que las formas endoeritrocíticas han desaparecido ya de sus hematíes, bien de forma natural o bien tras una terapia eficaz.

---

<sup>4</sup> Agamogónico proviene de los vocablos griegos ά (s, sin), γάμος (gámos, boda o unión sexual), y γονή (goné, órganos sexuales).

<sup>5</sup> El esporozoito es la forma infectante del parásito del paludismo, que corresponde al estadio final de la esporogonia\* del *Plasmodium* en el mosquito. Se encuentra en los quistes maduros que todavía no se han abierto y en otras partes del cuerpo del mosquito, principalmente en las glándulas salivares.

\* La esporogonia es la fase del ciclo biológico del parásito que transcurre en el mosquito y comprende desde la fecundación del macrogameto hasta la formación de los esporozoitos.

<sup>6</sup> En el parásito joven, la vacuola es un espacio que no se tiñe, o apenas, y que se sitúa generalmente cerca del centro de la célula y está rodeado por un círculo o semicírculo de citoplasma.

<sup>7</sup> El trofozoito, en sentido estricto, es cualquier forma asexuada de un parásito en fase de desarrollo, cuyo núcleo no se ha dividido todavía.

<sup>8</sup> El esquizonte es la forma intracelular asexuada del parásito del paludismo que se desarrolla en los tejidos o en los glóbulos rojos y cuyo núcleo presenta señales evidentes de división esquizogónica, el ciclo asexual de reproducción de este parásito.

<sup>9</sup> Durante este proceso, el hepatocito ha adquirido un aspecto subsférico y ha incrementado su volumen de forma muy considerable.

<sup>10</sup> También llamadas formas EE secundarias, posteriores a esa invasión.

ii. El ciclo eritrocítico o endoeritrocítico sucede cuando, transcurridos unos ocho días, a veces más, los merozoitos liberados del esquizonte pasan a la sangre y penetran en los hematíes, iniciándose el principio clínico de la enfermedad, cuando la invasión de estos alcanza una proporción suficiente. En los hematíes, se transforman primero en corpúsculos específicos, que ofrecen prolongaciones protoplasmáticas ameboides, tienen una vacuola central y el núcleo situado excéntricamente, formando los llamados trofozoitos. Los trofozoitos jóvenes, o formas en anillo, inician su desarrollo en el hematíe y su citoplasma, provisto de una gran vacuola, les da el aspecto de una sortija provista de una gema, que corresponde al núcleo. Los trofozoitos maduros, que han ido desarrollándose en el hematíe, se caracterizan por su mayor tamaño al haber aumentado su citoplasma. Mientras que unas especies conservan su forma más o menos oval, y una vacuola todavía aparente, otras adquieren un aspecto amebode o tienden a disponerse, en el hematíe parasitado, en forma de banda transversal.

A continuación, los parásitos destruyen la hemoglobina, elaboran un pigmento hemático oscuro y crecen hasta convertirse en parásitos “semiadultos”. Después de acumularse todo el pigmento en el centro eritrocitario, se produce la división en un número determinado de merozoitos jóvenes y el hematíe resulta destruido. Los parásitos jóvenes quedan libres, penetran enseguida en otros hematíes y forman los esquizontes, que vuelven a madurar y dividirse. Estos esquizontes son reconocibles porque el núcleo ha comenzado su división y por la abundancia de gránulos de pigmento citoplasmático. Cuando los esquizontes han madurado, son llamados también “formas en roseta”, o simplemente rosetas, pues se disponen en coronas que recuerdan las flores de una margarita.

Cuando la enfermedad se prolonga mucho tiempo, algunos merozoitos tienen la capacidad de convertirse en formas sexuales inmaduras, llamadas gamontes o gametocitos (masculinos y femeninos). Se distinguen por su citoplasma macizo, por carecer de vacuola y por presentar solo núcleo y abundantes gránulos de pigmento. Según la especie de plasmodio a la que pertenezcan, su forma puede ser circular, oval o con aspecto de creciente lunar con polos redondeados.

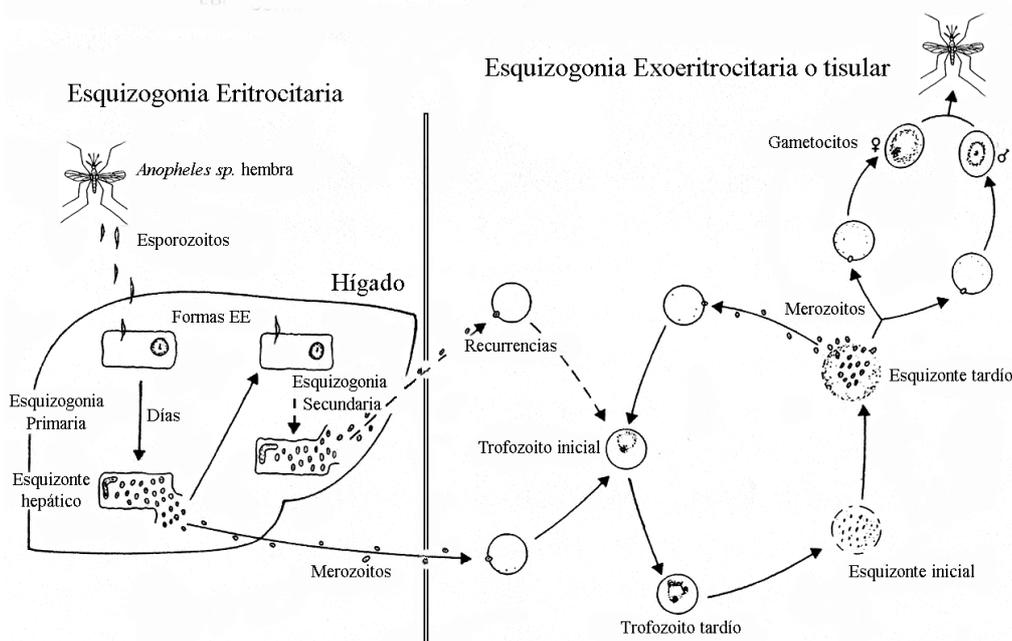


Imagen n° 1. *Plasmodium* en el hombre, ciclo exoeritrocítico y eritrocítico con reproducción asexual.

2) Ciclo del paludismo en el vector: una vez que las hembras de mosquitos del género *Anopheles* han digerido los hematíes del vertebrado, conteniendo los gametocitos machos y hembra, estos se disponen en la luz de su tubo digestivo, donde realizarán su maduración y se transformarán en gametos, la forma sexuada y madura del parásito<sup>11</sup>. Los gametocitos femeninos darán origen a un único macrogametocito, subsférico, de 12-16  $\mu\text{m}$  de diámetro. Los gametocitos masculinos, a partir de un proceso de exflagelación, formarán 4-6 microgametocitos de aspecto baciliforme, de 9-11  $\mu\text{m}$ , provistos de tres flagelos.

La reproducción sexual, singamia, la fusión de los dos gametos, el masculino y el femenino, dará lugar a un cigoto, que en principio es subsférico y pasa rápidamente a adquirir un aspecto claviforme, de unos 15-20  $\mu\text{m}$  de largo, siendo llamado ooquineto, con capacidad para desplazarse activamente. Tras atravesar la pared gástrica del mosquito, el ooquineto pasa a convertirse en ooquiste, una masa esférica de unos 10-12  $\mu\text{m}$  de diámetro. Durante su desarrollo, en el que alcanza un diámetro de 60-100  $\mu\text{m}$ , en el interior del ooquiste se forman varios esporoblastos hijos, las células que darán lugar, a través de divisiones esporogónicas o asexuales<sup>12</sup>, a un gran número de esporozoitos, entre 10.000-20.000, que llenan por completo la cavidad ooquistica.

Los esporozoitos, que miden unos 12-15  $\mu\text{m}$  de largo y presentan un núcleo ovoide en su zona media, son las formas finales de la evolución que el parásito sufre en el vector. Una vez se rompe la cubierta del ooquiste, los esporozoitos pasan a la cavidad hemocélica del mosquito, y de allí a sus glándulas salivales, a través de la hemolinfa, dispuestos a pasar al huésped vertebrado, lo cual sucede unos 10-20 días más tarde<sup>13</sup>.

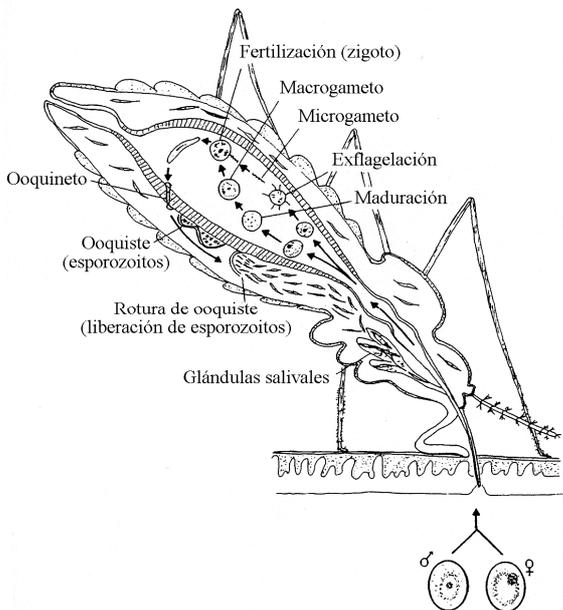


Imagen nº 2. Forma sexuada del *Plasmodium* en el mosquito.

<sup>11</sup> Probablemente, sólo los gametocitos sobreviven en el intestino del mosquito, y son una pequeña fracción de los esquizontes tardíos ingeridos conjuntamente. El mosquito destruye selectivamente los parásitos como si fuera totalmente resistente, no susceptible; de hecho, no hay daño alguno para el insecto, y es posible que la especificidad radical del vector pueda estar relacionada con este hecho.

<sup>12</sup> La fase esporogónica sólo se completa si las condiciones ambientales en las que se desarrolla el vector son favorables, y únicamente llega a término si la temperatura ambiental se mantiene por encima de los 16°C y la humedad es elevada.

<sup>13</sup> Una vez pasadas a sus glándulas salivales, el mosquito permanece infectante durante el resto de su vida, y a través de sus repetidas liberaciones de esporozoitos, es capaz de infectar nuevos huéspedes cada vez que repite sus tomas de sangre.

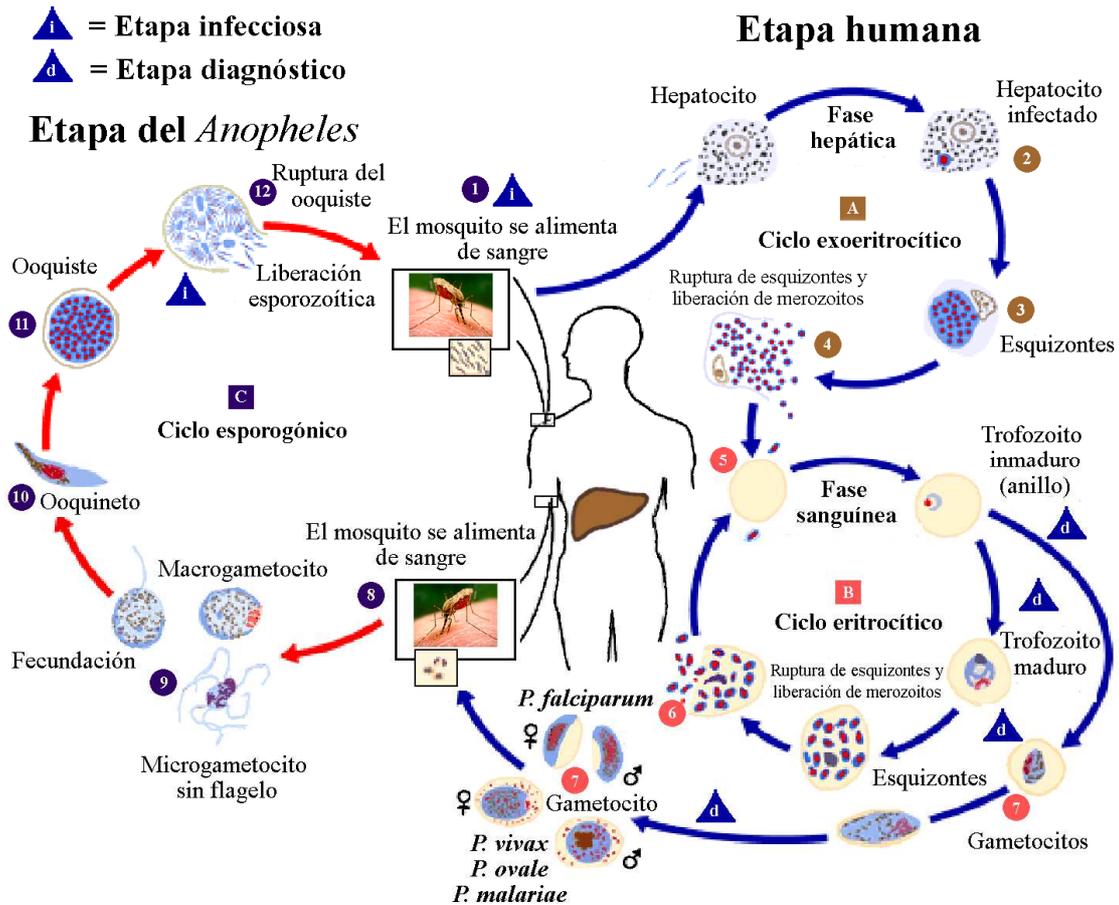


Imagen n° 3. Ciclo de la malaria en el mosquito y en el hombre.

Esquema (modificado) recogido en CDC – *Centres for Disease Control and Prevention* (Atlanta, USA). [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/47/Malaria\\_LifeCycle%28French\\_version%29.GIF](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/47/Malaria_LifeCycle%28French_version%29.GIF)

El ciclo de vida del parásito de la malaria involucra a dos huéspedes. Durante la ingestión de sangre, la hembra del mosquito *Anopheles*, infectada con malaria, inoculara esporozoitos al huésped humano, que adquieren la forma de critozoitos, infectan las células del hígado y maduran convirtiéndose en trofozoitos y luego en esquizontes, los cuales se multiplican por división asexual (esquizogonia exoeritrocítica) y producen millares de merozoitos.

Tras esta fase inicial en el hígado, los merozoitos atacan los glóbulos rojos y se inicia el ciclo eritrocítico, durante el cual los parásitos se transforman igualmente en trofozoitos, luego en esquizontes, y tras la misma división asexual, producen nuevos merozoitos que seguirán infectando otros hematíes. Esta fase sanguínea es la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Por otro lado, cuando la enfermedad se prolonga durante mucho tiempo, algunos merozoitos pueden convertirse en formas sexuales inmaduras, llamadas gametocitos, masculinos y femeninos, las cuales son absorbidas por el mosquito durante su toma de sangre, iniciándose así la llamada “etapa del *Anopheles*”.

Los gametocitos ingeridos por los mosquitos se disponen en la luz de su tubo digestivo, y allí se transformarán en macrogametocitos (femeninos) y microgametocitos (masculinos). Su fusión dará lugar al cigoto, que rápidamente adquiere un aspecto distinto y es llamado ooqueto; luego de atravesar la pared gástrica del mosquito, el ooqueto se convierte en ooquiste y se inicia una división esporogónica que dará lugar a un gran número de esporozoitos que llenan por completo la cavidad ooquística. Una vez se produce la ruptura del ooquiste, los esporozoitos liberados se abren paso hasta llegar a las glándulas salivares del mosquito. La inoculación de esporozoitos en un nuevo huésped humano perpetúa el ciclo de vida de la malaria.

Las cuatro especies de *Plasmodium* que parasitan al hombre pueden diferenciarse por la morfología de sus formas de desarrollo intraeritrocítico y algunos caracteres de los hematíes parasitados, por la periodicidad de su ciclo esquizogónico endoeritrocítico, por el tipo de paludismo que causan y por su diversa distribución geográfica.

*Plasmodium malariae* (Laveran, 1880)

Tiene tendencia a parasitar hematíes viejos que no se hipertrofian ni deforman, y que carecen de granulaciones pigmentarias en su citoplasma. Su anillo es grande y robusto, con un gran gránulo cromatínico; los trofozoitos maduros tienen un citoplasma compacto, y en el hematíe parasitado frecuentemente adquieren un aspecto de bandas transversales. Los esquizontes maduros son pequeños, presentando 8-9 merozoitos que se disponen en roseta, con gránulos centrales de hemozoina pardo-oscuros. Su ciclo endoeritrocítico es de 72 horas, y es el causante de las llamadas fiebres palúdicas cuartanas. El periodo de incubación es de 16-50 días.

*Plasmodium vivax* (Grassi y Feletti, 1890)

Tiene tendencia a parasitar hematíes jóvenes que se hipertrofian y deforman durante el desarrollo del parásito, y cuyo citoplasma presenta unas finas granulaciones, llamadas gránulos de Schüffner, a partir del crecimiento en el mismo de los trofozoitos maduros y de los gamontes. Los trofozoitos jóvenes se caracterizan por su forma de anillo delicado, de tamaño pequeño (1/3 del diámetro del hematíe); en cambio, los trofozoitos maduros tiene forma ameboide, muy irregulares, conservan la vacuola y contienen el pigmento hemozoínico, formado de hematina y proteína derivado de la hemoglobina, en forma de pequeños gránulos pardo-amarillentos. Los esquizontes maduros están formados por una masa moruloide irregular constituida por numerosos merozoitos (16-20), con el pigmento hemozoínico agrupado en una zona periférica. Su ciclo endoeritrocítico es de 48 horas, y es uno de los causantes de las llamadas fiebres palúdicas tercianas benignas, tercianas simples o tercianas, que con frecuencia son recidivantes. El periodo de incubación es de 12-18 días.

*Plasmodium falciparum* (Welch, 1897)

Parasita hematíes jóvenes y viejos, lo que condiciona el elevado grado de parasitemia que se observa habitualmente. Los hematíes no se deforman ni hipertrofian y con frecuencia contienen gránulos pigmentarios, llamados de Maurer, gruesos y escasos. Los trofozoitos, con una gruesa pared citoplasmática, presentan con frecuencia 2-3 anillos por hematíe, algunos de ellos con dos gránulos cromatínicos.

Los esquizontes tienen sus merozoitos agrupados en forma de una doble roseta irregular, que ocupa casi todo el glóbulo rojo, y en la que los gránulos de pigmento hemozoínico, muy oscuros, ocupan la zona central. Los gamontes son muy característicos por su forma de habichuela o cuadrante lunar con los extremos redondeados. Su ciclo evolutivo es también de 48 horas, y es el causante de las llamadas fiebres palúdicas tercianas malignas<sup>14</sup> y de sus complicaciones: paludismo cerebral y fiebres hemoglobinúricas<sup>15</sup>. El periodo de incubación es de 7-30 días.

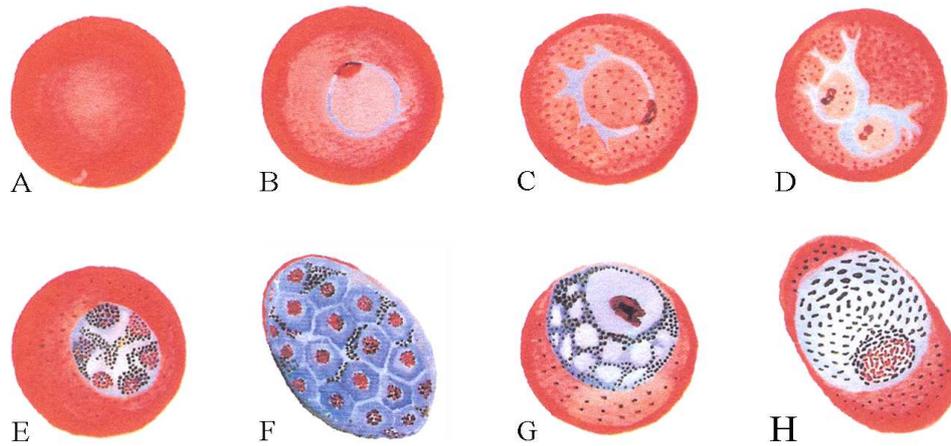
---

<sup>14</sup> También son conocidas con el nombre de “fiebre estivo-otoñal”, “malaria o paludismo tropical” o “malaria o paludismo pernicioso”.

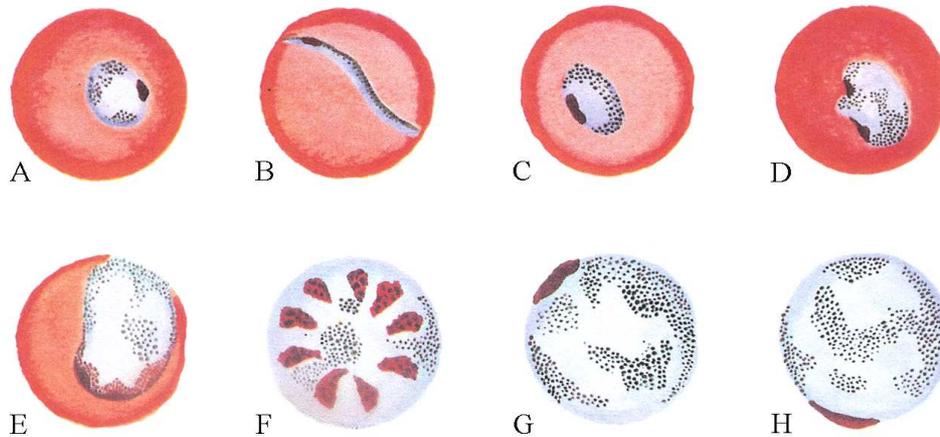
<sup>15</sup> Condición en la cual el transporte de oxígeno llevada a cabo por la proteína hemoglobina se encuentra en concentraciones anormalmente altas en la orina.

*Plasmodium ovale* (Stephens, 1922)

Tiene tendencia a parasitar hematíes jóvenes, que adquieren una forma oval y bordes frecuentemente laciniados y con granulaciones de Schüffner abundantes. También presenta forma de anillo pequeño, y los trofozoítos maduros son compactos, ovalados y con gránulos de hemozoina más oscuros. Los esquizontes maduros presentan 8-12 merozoítos, agrupados en roseta, o en una masa más o menos regular, y con el pigmento central o subcentral. La forma de los gamontes es ovalada o subovalada. Su ciclo endoeritrocítico es el mismo que en la especie anterior, por lo que causa fiebres palúdicas tercianas benignas, recidivantes. El periodo de incubación es de 12-18 días.



*Plasmodium vivax*



*Plasmodium malariae*

Imagen n° 4. Estados eritrocíticos de los parásitos productores de la malaria en el hombre.

*Plasmodium vivax*: A. Eritrocito humano normal; B. Trofozoíto joven en forma de anillo de sello; C. Trofozoíto maduro en forma de anillo; D. Dos trofozoítos ameboideos con su citoplasma fundido; E. Comienzo de la división del esquizonte (esquizogonia); F. Esquizonte maduro; G. Macrogametocito maduro; H. Microgametocito maduro.

*Plasmodium malariae*: A. Trofozoíto en forma de anillo con gránulos de pigmento; B. Trofozoíto en forma de banda con citoplasma alargado; C. Trofozoíto maduro; D. Esquizonte temprano; E. Fase durante el desarrollo del esquizonte; F. Esquizonte maduro; G. Macrogametocito maduro; H. Microgametocito maduro.

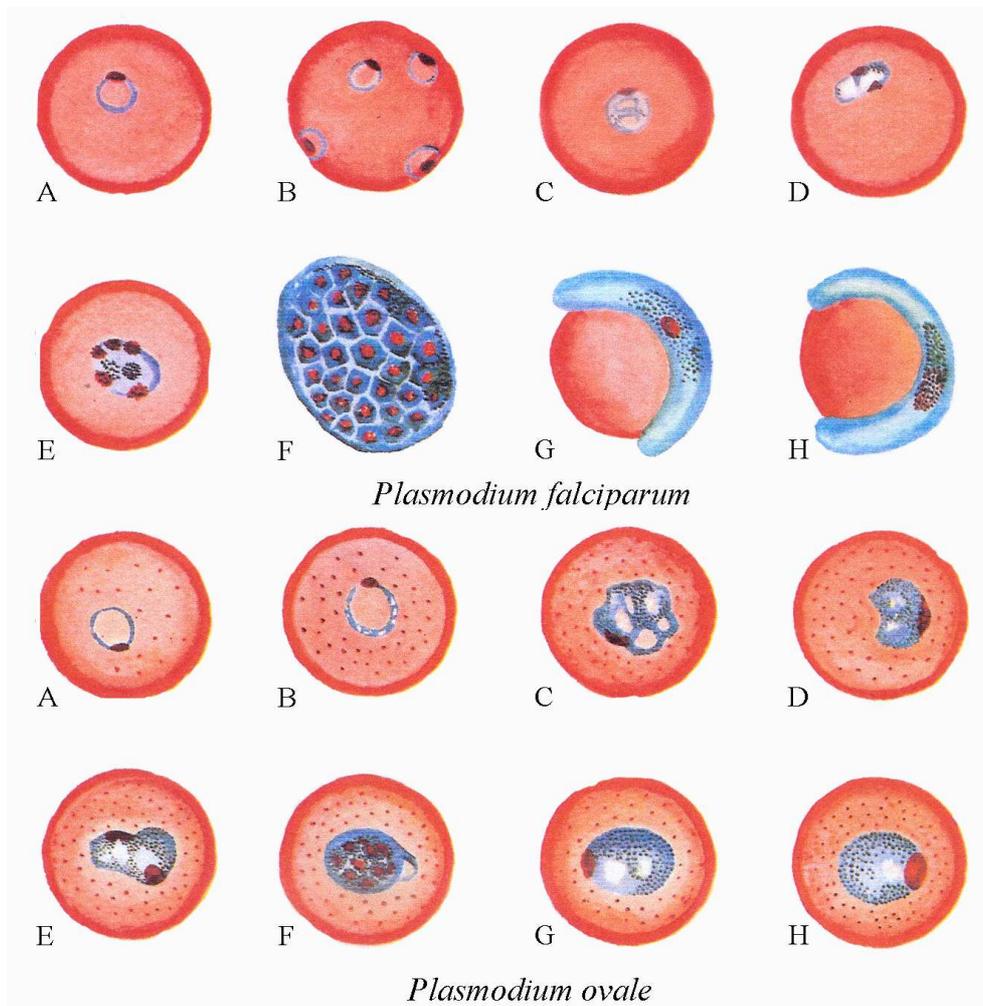


Imagen nº 5. Estados eritrocíticos de los parásitos productores de la malaria en el hombre.

*Plasmodium falciparum*: A. Trofozoíto en forma de anillo; B. Trofozoíto en forma de anillo en el interior del mismo eritrocito; C. Trofozoíto casi maduro con gránulos de pigmento en el citoplasma; D. Esquizonte joven; E. Fase durante el desarrollo del esquizonte; F. Esquizonte maduro; G. Macrogametocito maduro; H. Microgametocito maduro.

*Plasmodium ovale*: A. Trofozoíto joven en forma de anillo; B. Trofozoíto maduro en forma de anillo; comienzan a aparecer gránulos de Schüffner en el citoplasma de la célula hospedadora; C. Trofozoíto madurando; D. Trofozoíto maduro; E. Fase durante el desarrollo del esquizonte; F. Esquizonte maduro; G. Macrogametocito maduro; H. Microgametocito maduro.

Existe también una quinta especie de plasmodio que afecta al hombre, *Plasmodium knowlesi*, que causa malaria en macacos (*Macaca fascicularis* y *M. nemestrina*) y también puede infectar a humanos, tanto de forma artificial como natural y producir un paludismo severo. Su ciclo asexual eritrocítico es de alrededor de 24 horas y es conocido como “fiebre cotidiana”.

En 1932, los doctores Robert Knowles y Biraj Mohan Das Gupta describieron detalladamente y por primera vez un plasmodio que podía ser transmitido al hombre<sup>16</sup>, pero no le pusieron nombre. La determinación de la especie *P. knowlesi* fue realizada en el mismo año por J. A. Sinton y H. W. Mulligan. Este plasmodio fue utilizado durante los primeros años de la década de 1930, y hasta 1955, como un agente pirético contra pacientes aquejados de neurosífilis.

<sup>16</sup> A study of monkey-malaria, and its experimental transmission to man (1932).

En 1957 fue sugerido por el médico británico Percy Cyril Garnham que *P. knowlesi* podría ser la quinta especie capaz de causar malaria endémica en humanos. Y en 1965 ocurrió el primer caso conocido de infección natural en un hombre, un norteamericano que regresaba a su país tras haber trabajado en la jungla peninsular de Malasia.

En 1971 tuvo lugar una segunda infección natural en ese mismo país, y seguidamente fueron reportados diversos focos maláricos producidos por este parásito en Sarawak (isla de Borneo). Y desde el año 2004 han ido aumentando los casos de infecciones a humanos debidas a *P. knowlesi* en diversos países del sudeste asiático como Malasia, Singapur, Filipinas, Vietnam, Myanmar, Tailandia e Indonesia<sup>17</sup>.

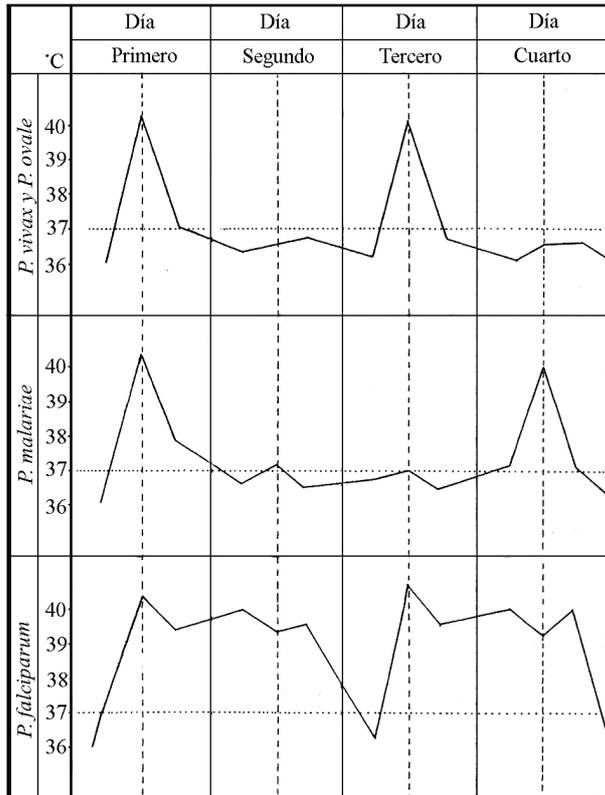


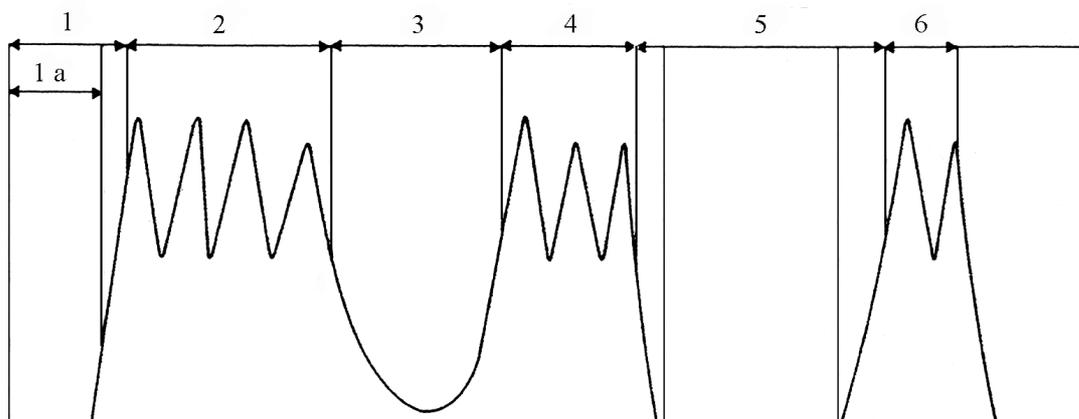
Imagen nº 6 (izquierda).  
Diagrama de los accesos palúdicos.

En *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum* se trata de fiebres tercianas; y en *P. malariae* de fiebres cuartanas.

Imagen nº 7 (abajo).  
Evolución clínica del paludismo.

1. Periodo de incubación; 1 a. Periodo prepatente;
2. Ataque primario;
3. Periodo latente;
4. Recrudescencia (recaída temprana);
5. Periodo latente.

Entre la infección y los síntomas clínicos hay un periodo de incubación de 9-40 días según la especie, más largo que el período llamado prepotente, que va desde la infección hasta que pueden descubrirse parásitos en la sangre. Luego viene el paroxismo palúdico, con su peculiar periodicidad ya señalada. La reaparición de los síntomas antes de siete semanas se llama recrudescencia; y después de veinticuatro semanas, recurrencia.



<sup>17</sup> *P. knowlesi* está ausente en África, y dos pueden ser las razones: por un lado, la ausencia de macacos asiáticos, sus reservorios. Por otro lado, se da la circunstancia que muchos africanos carecen del llamado antígeno de Duffy (ver más adelante), una proteína que se halla en la superficie de los glóbulos rojos y es precisamente la que utiliza este plasmodio para invadirlos.

Malaria, paludismo, fiebres de la jungla, fiebres palúdicas, fiebres intermitentes, fiebres veraniegas, fiebres tercianas, terciana maligna o cuartanas, son nombres distintos que se refieren a una misma enfermedad.

A pesar de que el término “malaria” fue atribuido con frecuencia al médico italiano Francesco Torti en su obra *Therapeutice specialis ad febres perniciosas periodicas* (1712)<sup>18</sup>, hubo otro autor anterior, Francesco Sansovino, quien, bajo el pseudónimo de Giovanni Tatti, publicó un tratado de agricultura en Venecia, en 1560, en el cual informaba, en el capítulo *Valles que deben ser evitados*, que “*es necesario evitarlos, como muchos otros lo han hecho a causa de las aguas, pues pusieron sus tenencias en el fondo de los valles; y debemos prestar más atención a nuestra salud que a los breves placeres de unos pocos días. Incluso deberíamos prestarle más atención cuando vemos que el distrito en cuestión es sospechoso de contener aire corrupto, o “mal aire”, durante la temporada de verano*”. Y era frecuente en Italia, durante el siglo XVI, la expresión que alguien “se había muerto del aire”, o “que había muerto del mal aire”, *male d’aria* en italiano, las “miasmas” que se desprendían de las aguas estancadas y de los terrenos pantanosos.

Paludismo, o fiebres palúdicas, proviene del latín “*palus*” y del italiano “*palude*”, que significa pantano, pues las fiebres predominaban entre los pobladores que habitaban aquellas zonas<sup>19</sup>.

El paludismo o malaria es una hemoprotozoosis cuya distribución geográfica depende de la presencia de los mosquitos *Anopheles* que la transmiten (alrededor de 85 especies), y se muestra, sobre todo, dentro de sus áreas de distribución, entre el nivel del mar y altitudes máximas entre 2.000-2.500 metros. Es también una antroponosis que afecta ya a los niños durante sus primeros años de vida, pues éstos son la principal fuente de infección para el mosquito, ya que en ellos es donde más abundan los gametocitos responsables de la enfermedad<sup>20</sup>.

Los síntomas de la malaria incluyen fiebre, escalofríos, artralgia (dolor articular), pérdida de apetito, vómitos, dolores abdominales, diarrea, anemia, hemoglobinuria (sangre en la orina), daños en la retina y convulsiones intermitentes, y son característicos los estadios cíclicos de frío repentino seguidos por el rigor, la fiebre y la sudoración durante 4-6 horas, lo cual se produce cada dos días en las infecciones producidas por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum*, y cada tres en el caso de *P. malariae*.

---

<sup>18</sup> Torti fue uno de los primeros autores en distinguir claramente el paludismo de otras fiebres fundándose en la acción terapéutica de la corteza de quina, pero en su obra no usó el término “malaria” ni ninguno de sus sinónimos.

<sup>19</sup> El término malaria se utiliza sobre todo en el grupo de idiomas formado por el inglés, el alemán, el italiano y el ruso, mientras que el término paludismo es usado en castellano y francés, aunque también en estas dos lenguas se usa el vocablo malaria.

Según el *Oxford English Dictionary*, la voz “malaria” fue introducida en la literatura inglesa por Horace Walpole, que en 1740 dio ese nombre a las “fiebres de Roma”. Sin embargo, la primera publicación médica en lengua inglesa en que aparece este término fue en la obra de John Macculloch, *Malaria: An Essay of the Production and Propagation of this Poison*, publicada en 1829. Anteriormente, era usado el vocablo “*ague*”, aplicado inicialmente a todas las fiebres agudas, pero que entre los siglos XVII y XVIII se reservó más específicamente a las fiebres intermitentes.

<sup>20</sup> Los niños menores de 2 años son los que padecen las consecuencias más dramáticas. En cambio, los de mayor edad y los adultos que han sobrevivido a esta primera infección pueden sufrir nuevas reinfecciones, pero suelen sobreponerse gracias al desarrollo del estado inmunitario frente al parásito. A pesar de que sus procesos palúdicos suelen ser más benignos, su estado de salud se resiente más o menos acusadamente y los hace más sensibles a todo tipo de enfermedades infecciosas.

Las características de los paludismos producidos por estas cuatro especies son los siguientes:

1) *Plasmodium vivax*. Este plasmodio es el que presenta una extensión mundial más amplia. Es frecuente en las zonas templadas y usualmente se encuentra en el Centro y Sur de América, India, sudeste de Asia y norte de África. Este parásito es el responsable de infectar anualmente a unos 70-80 millones de personas, aproximadamente el 20% del total de casos maláricos que se producen al año en el mundo (350-500 millones). Ha vuelto a surgir en muchas regiones del mundo donde la malaria había sido eliminada en las décadas de 1950-1960.

El periodo de incubación habitual, de alrededor de 15 días, puede prolongarse a 8-9 meses, e incluso superar el año. En la primera crisis, durante los 2-3 primeros días, la fiebre es irregular, pero más adelante aparece la periodicidad paroxística terciana. En las recurrencias provocadas por formas intrahepáticas, los síntomas iniciales de cefalea y malestar general no suelen presentarse tan a menudo. Tampoco la periodicidad terciana es evidente en estas recaídas. La duración media de una infección producida por este plasmodio, que es muy debilitante, suele ser de tres a cinco años.

En ocasiones, *P. vivax* puede causar una enfermedad grave como el paludismo debido a *P. falciparum*, con los síntomas siguientes: neuropaludismo, anemia severa, trombocitopenia y pancitopenia graves, ictericia, ruptura del bazo, insuficiencia renal aguda y síndrome obstructivo respiratorio agudo.

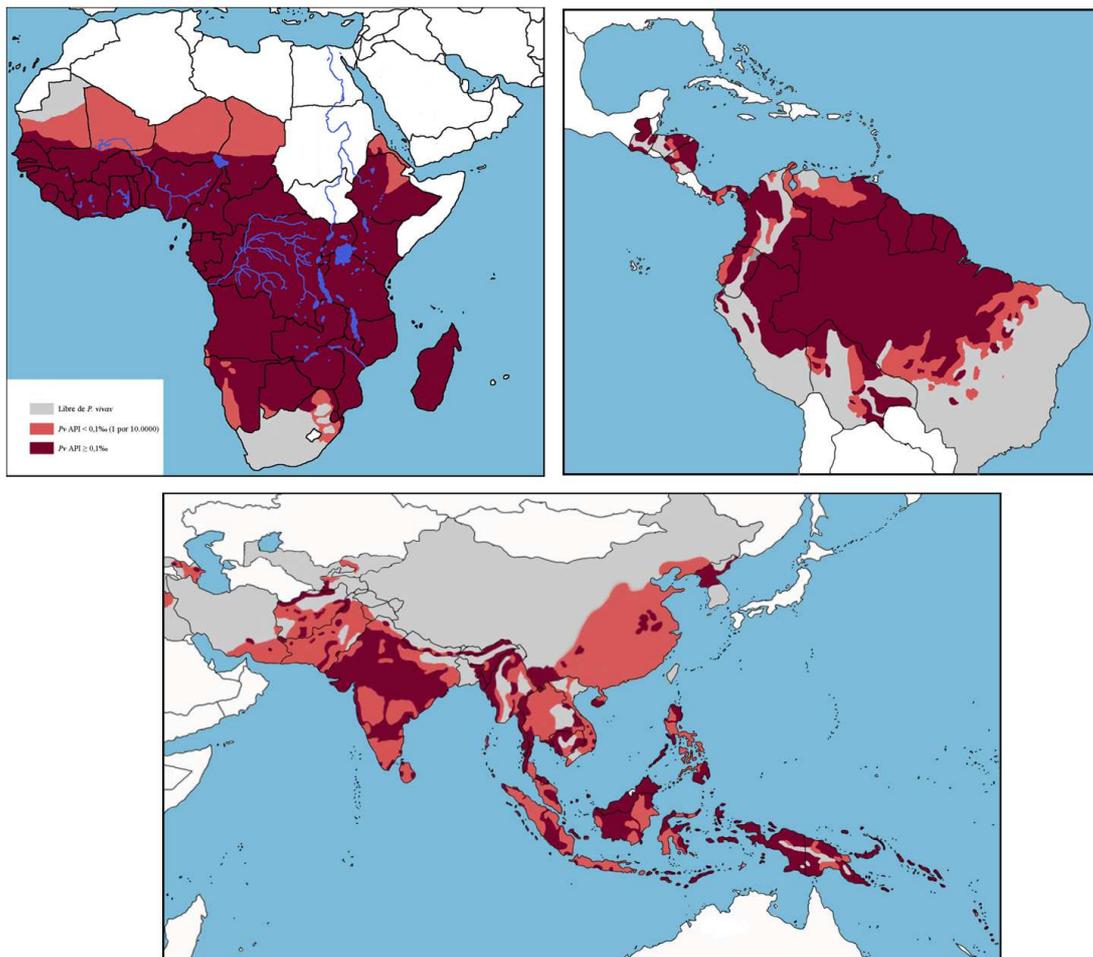


Imagen nº 8. Mapas (modificados) de África, América y Asia que muestran los sucesivos niveles de riesgo en la endemicidad de *P. vivax* en 2010.

2) *Plasmodium malariae*. Este parásito se encuentra en el Centro y Sur de América, África tropical, Sri-Lanka, India, Malasia e Indonesia. *P. malariae* produce la forma de paludismo más crónica de todas, la malaria cuartana, que sin embargo afecta a menos del 1% de la población (entre 4-20% en zonas endémicas). Suele cursar con bajas parasitemias asintomáticas, aunque cabe esperar exacerbaciones agudas, a veces con intervalos de uno o varios años entre crisis. Hasta el momento no se ha demostrado en esta especie la presencia de un ciclo exoeritrocítico en el hígado; sin embargo, si la infección no se trata o se recibe un tratamiento inadecuado, la forma madura del plasmodio puede persistir en el flujo sanguíneo durante años, provocando repetidos ataques con síntomas de paludismo.

3) *Plasmodium ovale*. Esta es la especie más rara de las cuatro que atacan al hombre, y su afectación mundial es inferior al 5%, aunque en el oeste de África ha sido determinada una prevalencia superior al 10%, especialmente en países como Ghana, Liberia y Nigeria. Este plasmodio también puede encontrarse en Etiopía y en la India, donde es el responsable de entre el 4-8% de las infecciones totales de malaria.

Las características clínicas son similares a las de *P. vivax*, pero la intensidad de las manifestaciones clínicas es menor y las recuperaciones espontáneas son aún más frecuentes. Las recaídas se producen a partir de hipnozoitos intrahepáticos.

4) *Plasmodium falciparum*. Este plasmodio es el responsable casi exclusivo del llamado “paludismo grave”, causante del 80% de todas las infecciones de malaria y del 90% de las muertes reportadas en el África subsahariana. *P. falciparum* está presente en las zonas tropicales y subtropicales del Centro y Sur de América, África, sudeste de Asia y Oceanía. Se sospecha que alrededor de 2,2 billones de personas están en riesgo de contraer este parásito, responsable del 70% de los casos en África y del 25% en el este asiático.

La infección se inicia después de presentarse convulsiones instantáneas o pasajeras en uno o diversos músculos, seguido de contracciones localizadas o generalizadas en la totalidad del cuerpo, lo cual es debido a un mal funcionamiento del hígado y a un consumo exagerado de azúcar por parte del parásito. Los picos febriles producidos por este parásito son muy elevados, 40-41 °C, y el ritmo febril puede ser recurrente, cada 36-48 horas, o presentarse de forma menos pronunciada pero continua, por lo general de forma diaria; cuando es así suele ser frecuente la aparición de un cuadro diarreico. Una vez establecido el cuadro febril, sus síntomas comprenden esplenomegalia o bazo agrandado y doloroso (también se produce en el caso de *P. vivax*), que aumenta en forma progresiva<sup>21</sup> y es apreciable al final de la primera semana de evolución; y en ocasiones también se produce hepatomegalia igualmente dolorosa.

El enfermo presenta dolor de cabeza severo, confusión, isquemia cerebral, hipoglucemia y también hemoglobinuria con insuficiencia renal<sup>22</sup>. Si en este estado no se ha establecido el diagnóstico o no se ha suministrado tratamiento, cabe esperar que cuando la parasitemia supere el 5% de hematíes parasitados, aparezca cualquier complicación, ya sea en forma aislada o asociada, que pondrá en peligro la vida del paciente.

---

<sup>21</sup> El bazo puede experimentar agrandamiento irregular en las formas agudas, y a veces alcanza proporciones gigantescas; pero el grado de esplenomegalia disminuye con el paludismo crónico, debido al desarrollo gradual de fibrosis y cicatrización.

<sup>22</sup> Es la llamada “fiebre de aguas negras”, donde la hemoglobina de los glóbulos rojos lisados se filtra en la orina.



Imagen nº 9.

Pacientes con esplenomegalia en Dalmacia, a principios del siglo XX.

Este tipo de paludismo puede ser progresivo o presentarse de manera fulminante y causar la muerte en cuestión de horas o días; en las zonas endémicas, la tasa de mortalidad puede alcanzar el 10%, pero en los casos más graves, incluso en afectados que reciben tratamiento y cuidados intensivos, puede exceder el 20% en adultos, sobre todo mujeres embarazadas y personal no inmunes, y el 15% en niños<sup>23</sup>.

Las mujeres grávidas son especialmente vulnerables a este parásito. La infección de la placenta por parte del *P. falciparum* se traduce en un peso bajo del futuro recién nacido, particularmente cuando se trata de madres primíparas, que paren por primera vez. Cuando la cantidad del parásito en la sangre es relativamente poco significativo, lo cual sucede en las zonas de transmisión estable, estas mujeres no presentan signos de la enfermedad a pesar de que los parásitos estén presentes en los hematíes y en la propia placenta. En cambio, en las zonas donde la transmisión es inestable, de hipo o mesoendemia, estas jóvenes presentan infecciones severas asociadas a las elevadas cantidades de parásitos en la sangre, y suelen sufrir anemia, edemas pulmonares, hipoglucemia y superproducción de ácido láctico, lo cual comporta un aumento de la acidez de la sangre. En estos casos, el embarazo se complica gravemente: contracciones prematuras, aborto espontáneo o muerte durante el parto. La malaria congénita afecta alrededor del 5% de los recién nacidos de madres infectadas, y está relacionado de forma directa con la cantidad de parásitos presentes en la placenta.

Los niños son también muy vulnerables a esta malaria grave y pueden sufrir el llamado paludismo cerebral o neuropaludismo, que también puede afectar a adultos, causado por los desechos de los hematíes destruidos, que obstruyen los capilares del cerebro y provocan una importante elevación de temperatura, alrededor de 40 °C, y un coma que a menudo puede durar más de 30 minutos, el cual es mal de pronóstico, incluso con tratamiento médico.

Los síntomas iniciales que preceden a la malaria cerebral son inespecíficos e incluyen fiebre, cefalea, tos, náuseas, desorientación y dolores musculares. Pero en ocasiones, el coma agudo puede ser el primer síntoma de este tipo de paludismo. Las manifestaciones neurológicas incluyen alteración del nivel de conciencia, crisis epilépticas parciales y tónico-clónico generalizadas, y déficit neurológico focal; y al menos una tercera parte de los niños con esta afección pueden padecer un estatus epiléptico. Existe afectación de tronco de encéfalo y pueden observarse alteraciones en el diámetro pupilar y en los reflejos corneal y oculocefálico.

---

<sup>23</sup> La primera infección producida por este patógeno es la más peligrosa, y si no se diagnostica y trata adecuadamente, aproximadamente el 30% de los afectados fallece durante los primeros 15 días.

Las formas más graves de malaria cerebral pueden cursar con una encefalopatía con hemiparesia<sup>24</sup>, afasia<sup>25</sup> y trastornos de la atención visuo-espacial, desviación de la mirada conjugada, también opistótonos<sup>26</sup> y posturas motoras de decorticación<sup>27</sup>, quizás relacionado con la elevada presión intracraneal; estatus epiléptico prolongado, coma<sup>28</sup> y muerte. Las manifestaciones neurológicas de la malaria cerebral son algo diferentes en niños y adultos. En los primeros es más común encontrar signos de tronco de encéfalo asociados con hipertensión intracraneal, y anomalías de la retina presentes en un 60% de los niños. Los hallazgos oftalmológicos más comunes son edema de papila, blanqueamiento de la mácula, anomalías de los vasos retinianos y hemorragias retinianas, predominando en adultos la afectación motora simétrica.

Las secuelas neurológicas están presentes al menos en un 10% de los pacientes. La malaria cerebral afecta principalmente a la población infantil, pues causa una anemia general durante un periodo de desarrollo cerebral rápido, y puede afectar al desarrollo psicomotor, trastornos cognitivos y del aprendizaje, alteraciones en las funciones visuales (ceguera cortical) y del lenguaje, temblor, parkinsonismo, ataxia (descoordinación en el movimiento), hemiparesia, parálisis de pares craneales y epilepsia post-malaria o tardía. En niños, la duración de la enfermedad es de 1-2 días, y el mismo tiempo la resolución del estado comatoso. En adultos, la duración es de 5-7 días y la muerte por malaria cerebral se produce habitualmente durante las 96 primeras horas de admisión en el centro hospitalario.

En regiones donde la malaria es altamente endémica, las personas son infectadas tan a menudo que desarrollan una “inmunidad adquirida”; es decir, que son portadoras más o menos asintomáticas del plasmodio (ver capítulo Remedios contra la malaria). Sin tratamiento, el paludismo suele presentar un curso crónico y también llega a curarse por sí sólo gracias al desarrollo de inmunidad específica logrado a lo largo de años. Sin embargo, la mortalidad aumenta mucho entre el colectivo de enfermos respecto al de personas sanas, especialmente cuando la infestación es debida a *P. falciparum*, que suele matar al paciente antes de cumplirse un año desde el primer acceso.

Existen diversos factores ambientales que facilitan o impiden el desarrollo de los plasmodios en el vector. Entre los más importantes están la pluviosidad abundante o la existencia de aguas de diverso tipo, idóneas para el desarrollo larvario de los mosquitos; y sobre todo la temperatura, lo cual evita que el paludismo se extienda por los países con climas fríos, a pesar que en ellos los mosquitos *Anopheles* pueden cumplir eventualmente todo su desarrollo biológico. A pesar de haber desaparecido la endemia palúdica en los países desarrollados de las zonas templadas, la malaria continúa siendo importada en ellos de forma periódica, bien por nativos que lo contraen en sus regiones de origen, bien por viajeros que las visitan y retornan infectados, en la mayoría de las ocasiones turistas que no han adoptado correctamente las medidas preventivas.

---

<sup>24</sup> Disminución de la fuerza motora o parálisis parcial que afecta un brazo y una pierna del mismo lado del cuerpo.

<sup>25</sup> Pérdida de capacidad de producir o comprender el lenguaje.

<sup>26</sup> Postura anormal caracterizada por rigidez y arqueado severo de la espalda con la cabeza hacia atrás.

<sup>27</sup> Postura anormal en la cual una persona está rígida con los brazos flexionados, los puños cerrados y las piernas derechas. Los brazos están doblados hacia adentro y hacia el cuerpo y las muñecas y los dedos están doblados y sostenidos sobre el pecho.

<sup>28</sup> En niños, el coma se desarrolla rápidamente tras una convulsión (al igual que la recuperación del nivel de conciencia), mientras que en adultos suele aparecer algo más gradualmente. Las crisis epilépticas aparecen en casi un 80% en el caso de niños y un 20% en el de adultos.

Como en las zonas exentas de paludismo pueden encontrarse especies de *Anopheles* con capacidad vectorial y condiciones climáticas que favorezcan el ciclo esporogónico del patógeno, la importación accidental puede ser, eventualmente, el origen de la aparición de brotes epidémicos que pueden afectar grupos de población más o menos numerosos, sobre todo personas que conviven temporal o permanentemente con el importador del parásito. Esta circunstancia obliga a las autoridades sanitarias a rastrear el origen del foco e identificar a todas aquellas que pudieran resultar infectados, con el fin de erradicar la endemia focal antes que se establezca en la zona.

Además de la infección por el mosquito, la transmisión del plasmodio puede ocurrir de una persona a otra de un modo directo. Ello es posible por el hecho de que las formas agamogónicas hemáticas del parásito pueden proseguir con su ciclo multiplicativo en otra persona sin pasar previamente por una fase de parasitismo hepático. Aunque en este tipo de infecciones se desarrolla un cuadro palúdico agudo, usualmente más leve y de menor duración, las recaídas pueden presentarse igualmente, sobre todo si la forma infectiva es *P. malariae*. Sin embargo, como no existe en ellos una infección hepática primaria y no se hallan presentes en el paciente las formas hipnozoíticas, no se producirán las recidivas.

Esta transmisión directa de un sujeto portador de la infección, aún inaparente, a un sujeto sano, puede tener lugar a través de diversas circunstancias:

- 1) Por transfusión sanguínea, a partir de donantes parasitados, aunque con frecuencia asintomáticos. Es particularmente común en países subdesarrollados, en los que la donación sanguínea es con gran frecuencia una transacción comercial y se realiza con el concurso de donantes de clases económicamente bajas y cuya sangre no ha sido debidamente controlada. Es excepcional, en cambio, en los países desarrollados, donde el control de los donantes suele ser estricto.
- 2) Por uso consecutivo de jeringuillas. Se trata de casos raros pero no excepcionales entre drogadictos, pues la pequeña cantidad de sangre que pueda quedar en la jeringuilla es suficiente para una transmisión mecánica del parásito.
- 3) Por vía transplacentaria de una madre infectada al feto, sobre todo factible durante los dos últimos trimestres del embarazo, marcados por un estado de inmunodepresión materna más o menos acusado.

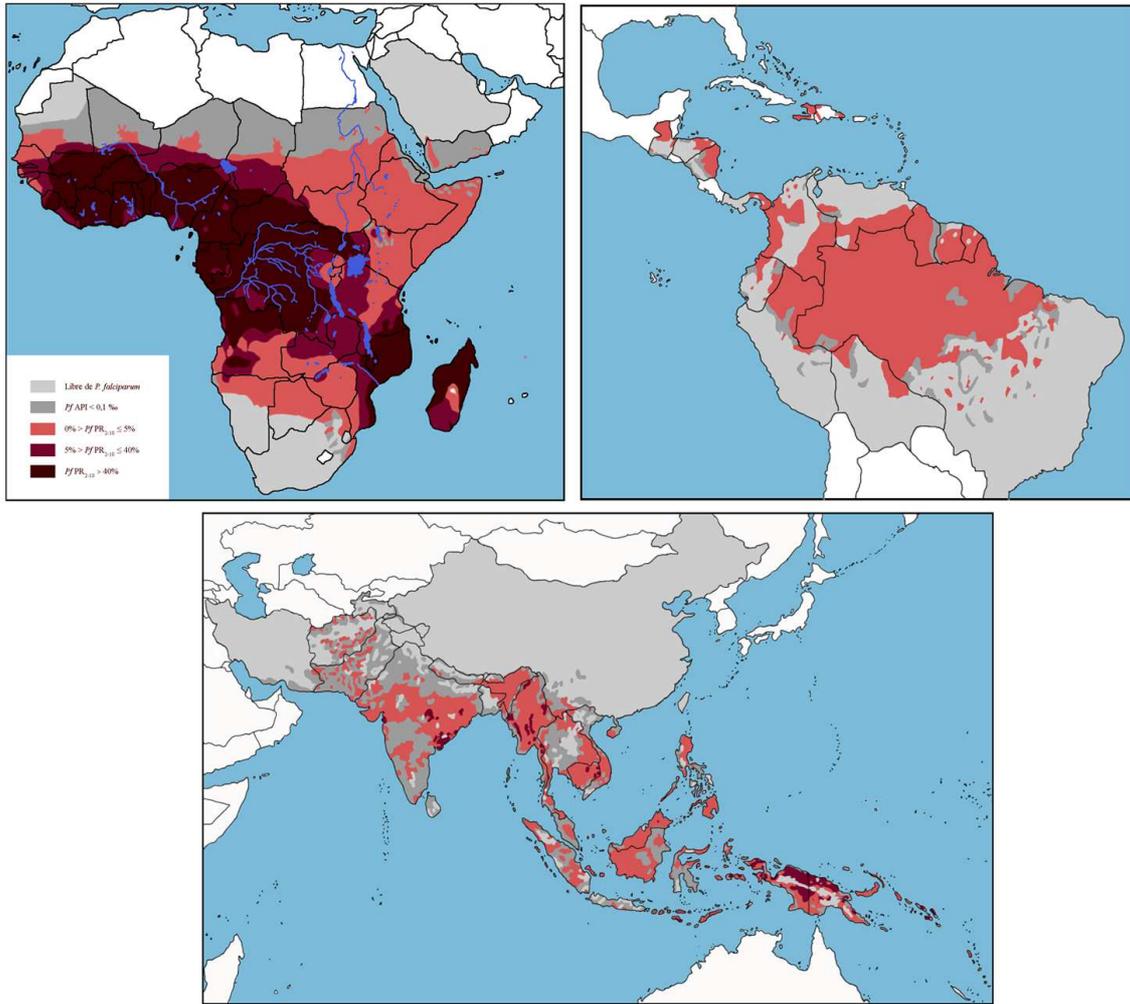


Imagen n° 10. Mapas (modificados) de África, América y Asia que muestran los sucesivos niveles de riesgo en la endemidad de *P. falciparum* en el año 2010, en los límites donde se produce transmisión estable de malaria. Las áreas pintadas en rosa son aquellas en las que se detectan los niveles de riesgo más bajo, un promedio anual de prevalencia de la infección, en niños de 2 a 10 años de edad,  $PfPR_{2-10}$ , que probablemente sea inferior al 5%. Las áreas mostradas en rojo muestran un riesgo intermedio, mayor del 5% pero inferior al 40%. En rojo oscuro aparecen las zonas con los niveles de riesgo más alta, donde es probable que el  $PfPR_{2-10}$  supere el 40%. Fuente: Malaria Atlas Project<sup>29</sup>.

<sup>29</sup> El Atlas de la Malaria, abreviado MAP, es un proyecto sin fines de lucro, financiado principalmente por el Wellcome Trust del Reino Unido. El MAP es un proyecto conjunto entre la Malaria Public Health & Epidemiology Group y el Centre for Geographic Medicine de Kenia, y el Spatial Ecology & Epidemiology Group de la Universidad de Oxford, en colaboración con otros grupos de América y de la región del Pacífico asiático.

La inteligencia médica espacial es fundamental para la planificar eficazmente el control de la malaria y posibilitar su eliminación. La cartografía mundial del paludismo fue tomada en serio desde hace unos cuarenta años, y el MAP fue fundado en el año 2005 para dar soporte a la comunidad internacional en su lucha contra el paludismo a escala mundial. El enfoque inicial del MAP se ha centrado en la predicción de la endemidad del *P. falciparum*, la forma más mortal del parásito de la malaria. A partir de 2009 se han iniciado los trabajos para cartografiar la extensión del más "descuidado" *P. vivax*.