

# Paludismo o Malaria

300-500 millones de personas infectadas. 2-3 millones de muertes por año, la mayoría niños, el 90% en África. 1000 millones de personas en riesgo.

# PROTOZOOS

## Phylum Sarcomastigophora:

Subphylum Mastigofora (flagelos)

Orden Trichomonadida (*Trichomonas*)

Orden Diplomonadida (*Giardia*)

Euglenozoa

Orden Euglenida: *Euglena sp.* (vida libre)

Orden Kinetoplastida: Trypanosomátidos

Subphylum Sarcodina (amoeboides)

Orden Amoebida (*Entamoeba*)

## Phylum Apicomplexa (no móviles) o Sporozoa

Orden Eucoccidiorida

*Plasmodium* ←

*Toxoplasma*

Coccidios

## Phylum (?) Microsporidia

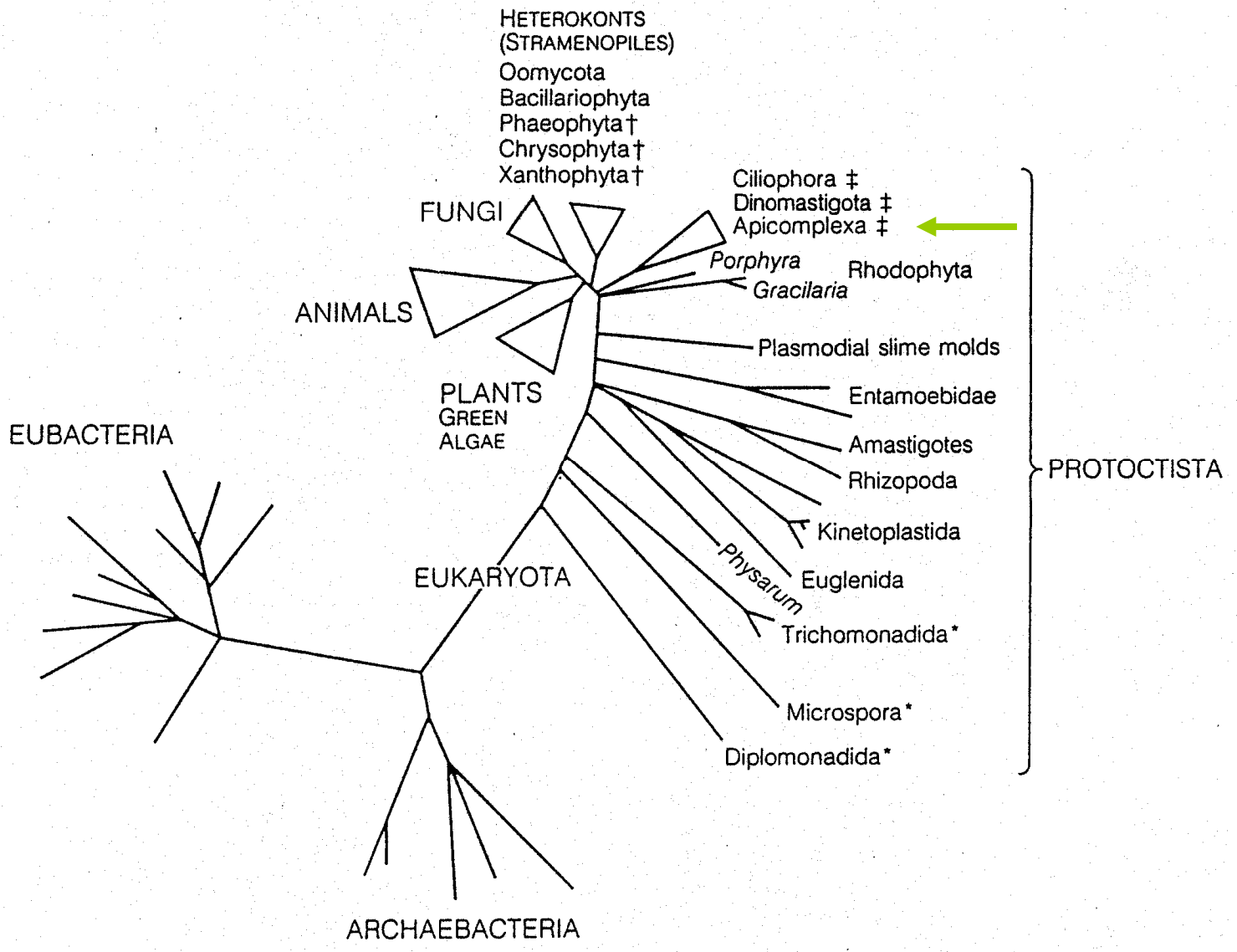
## Phylum Ciliophora (móviles, ciliados)

*Balantidium coli*

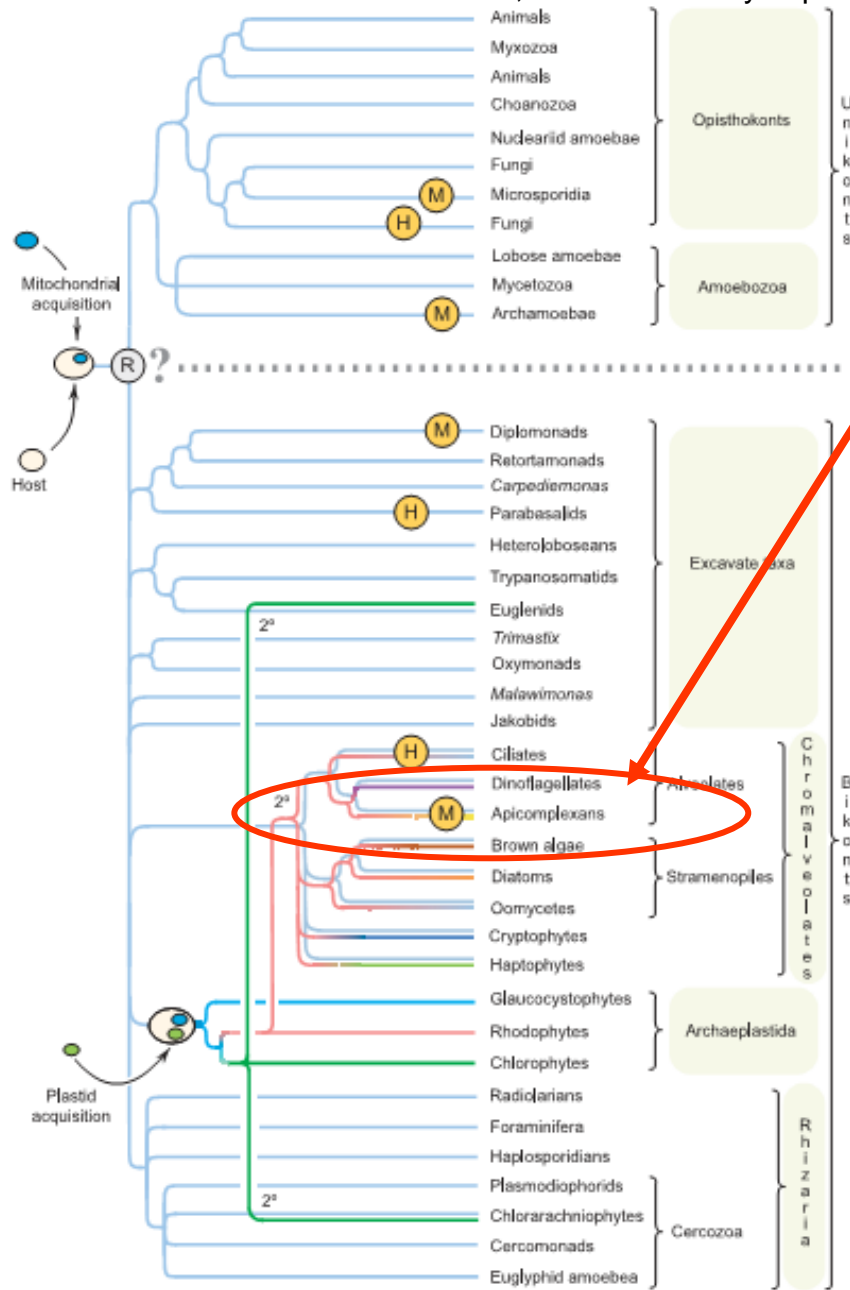
No patógenos: ciliados del rumen:

*Paramecium*

*Tetrahymena*



Fusión carbamoil fosfato sintasa, dihidroorotasa y aspartato carbamoiltransferasa (sint. pirimidinas)



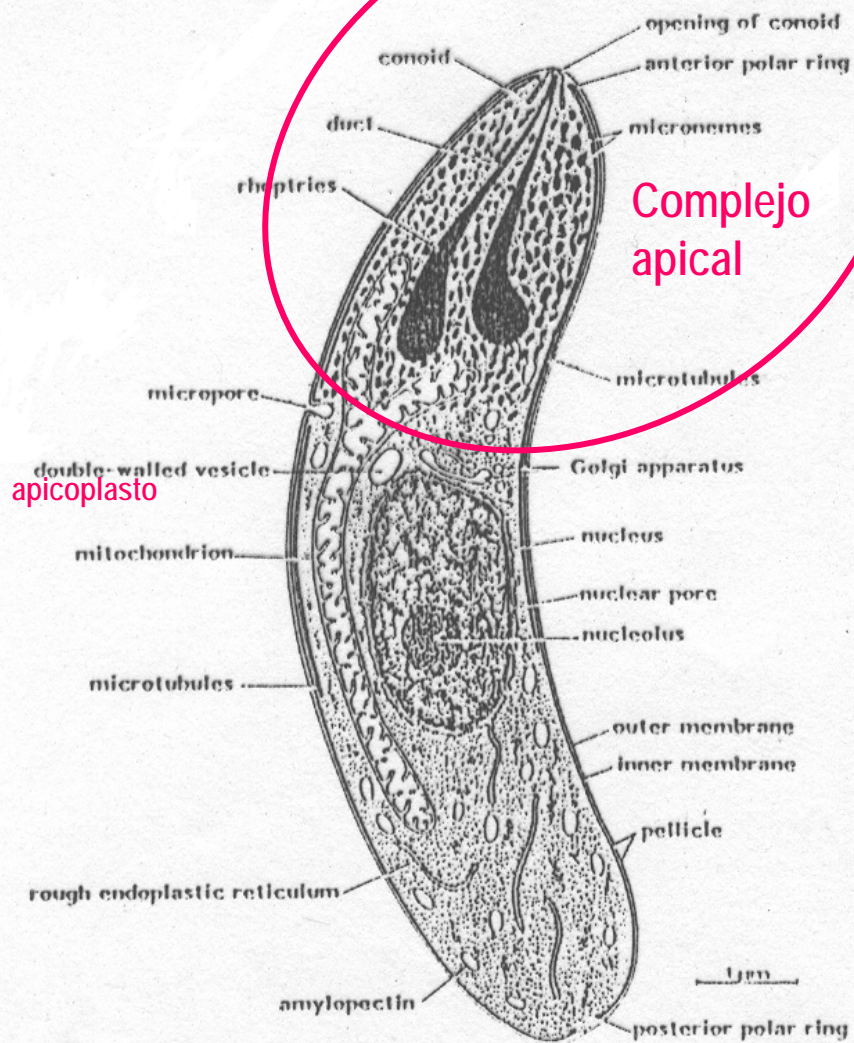
Apicomplexa (por contener complejo apical):

*Plasmodium*

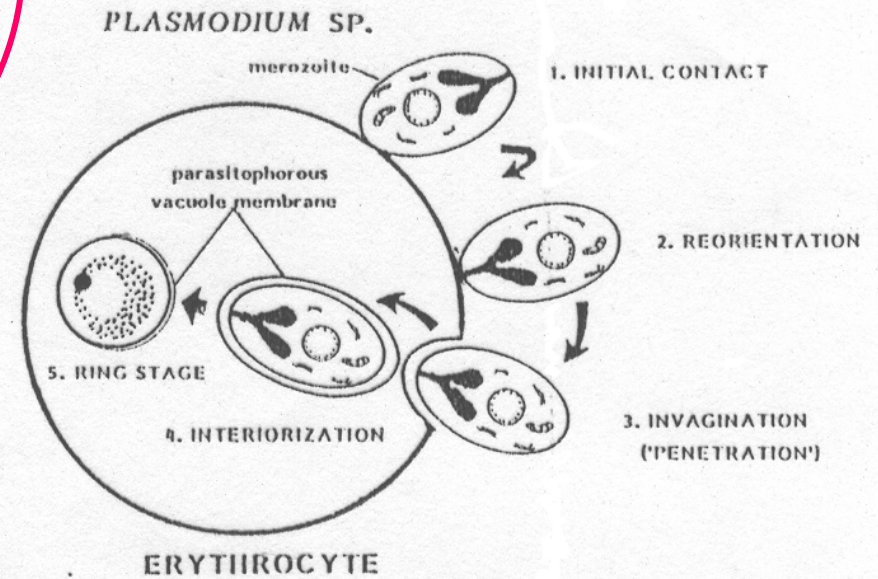
*Toxoplasma*

*Cryptosporidium*

Fusión DHFR-TS

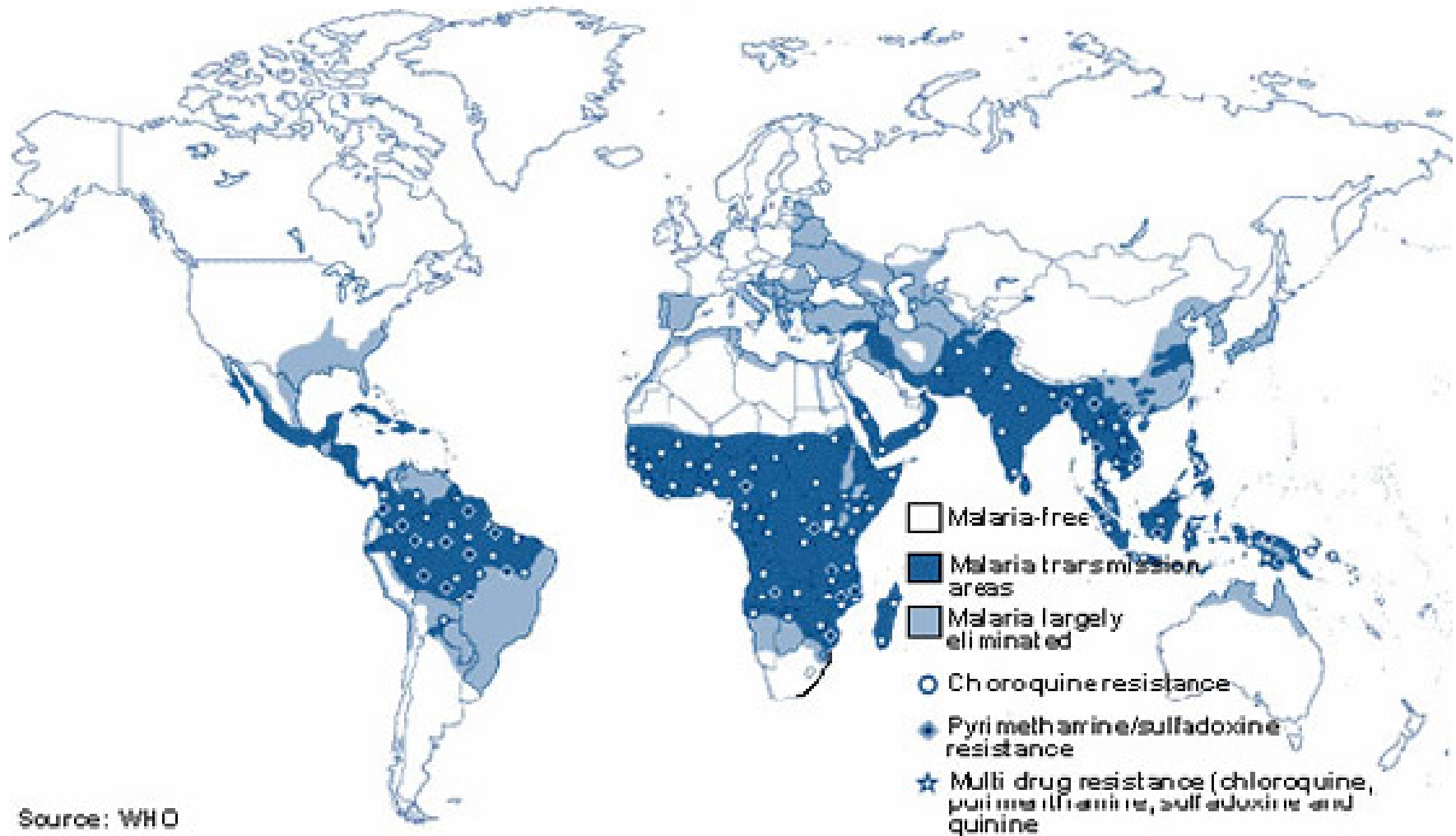


**Fig. 6.9**  
Coccidian merozoite: diagrammatic representation of the ultrastructure as seen in longitudinal section. (After Scholtyseck, 1979.)



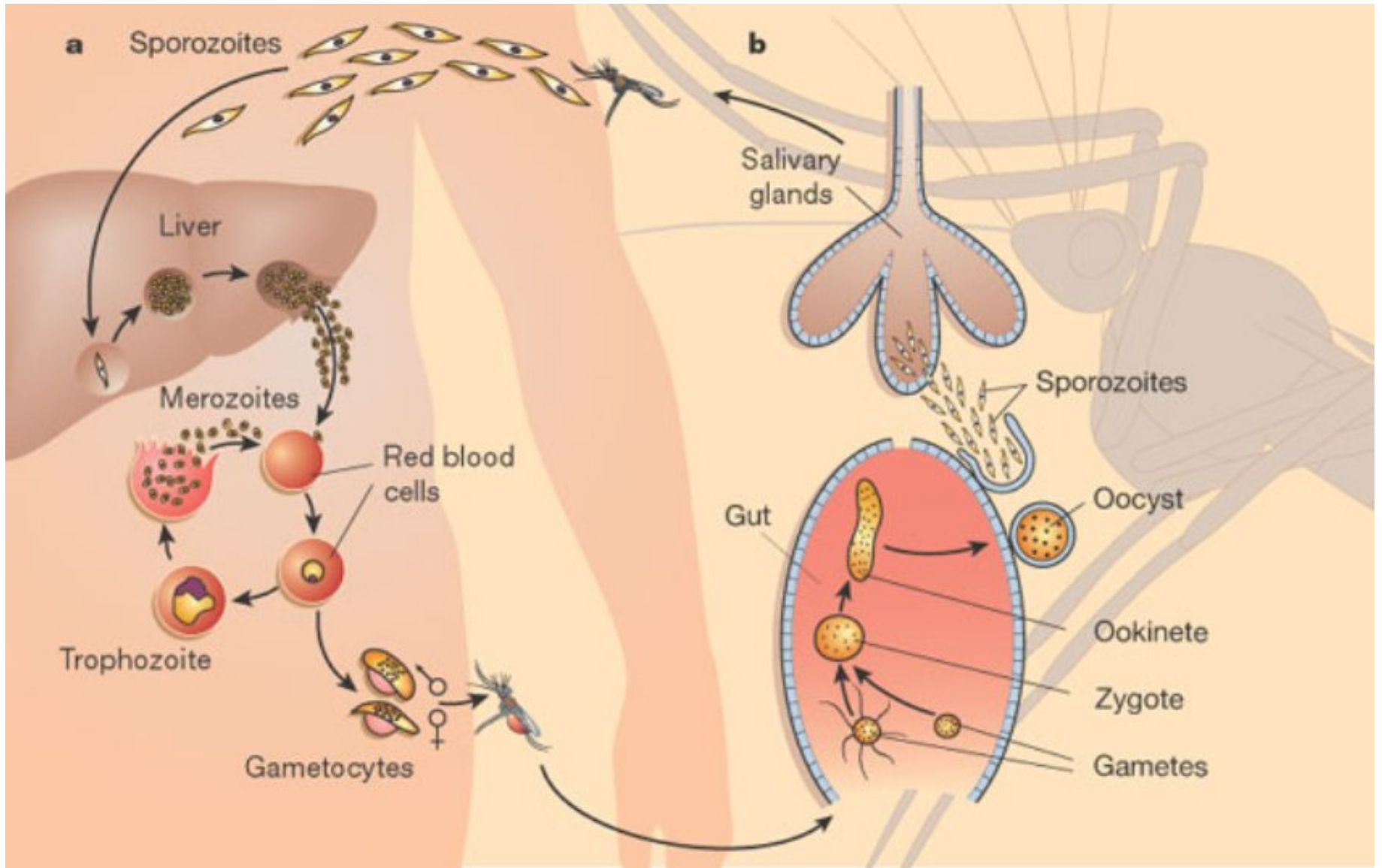
**Fig. 7.3**  
Sequence of events during the invasion of an erythrocyte by a merozoite of *Plasmodium* sp. The erythrocyte membrane is not 'penetrated' but the parasite enters by endocytosis and becomes contained in a parasitophorous vacuole. (Partly after Hermentin, 1987.)

## Malaria - key affected areas



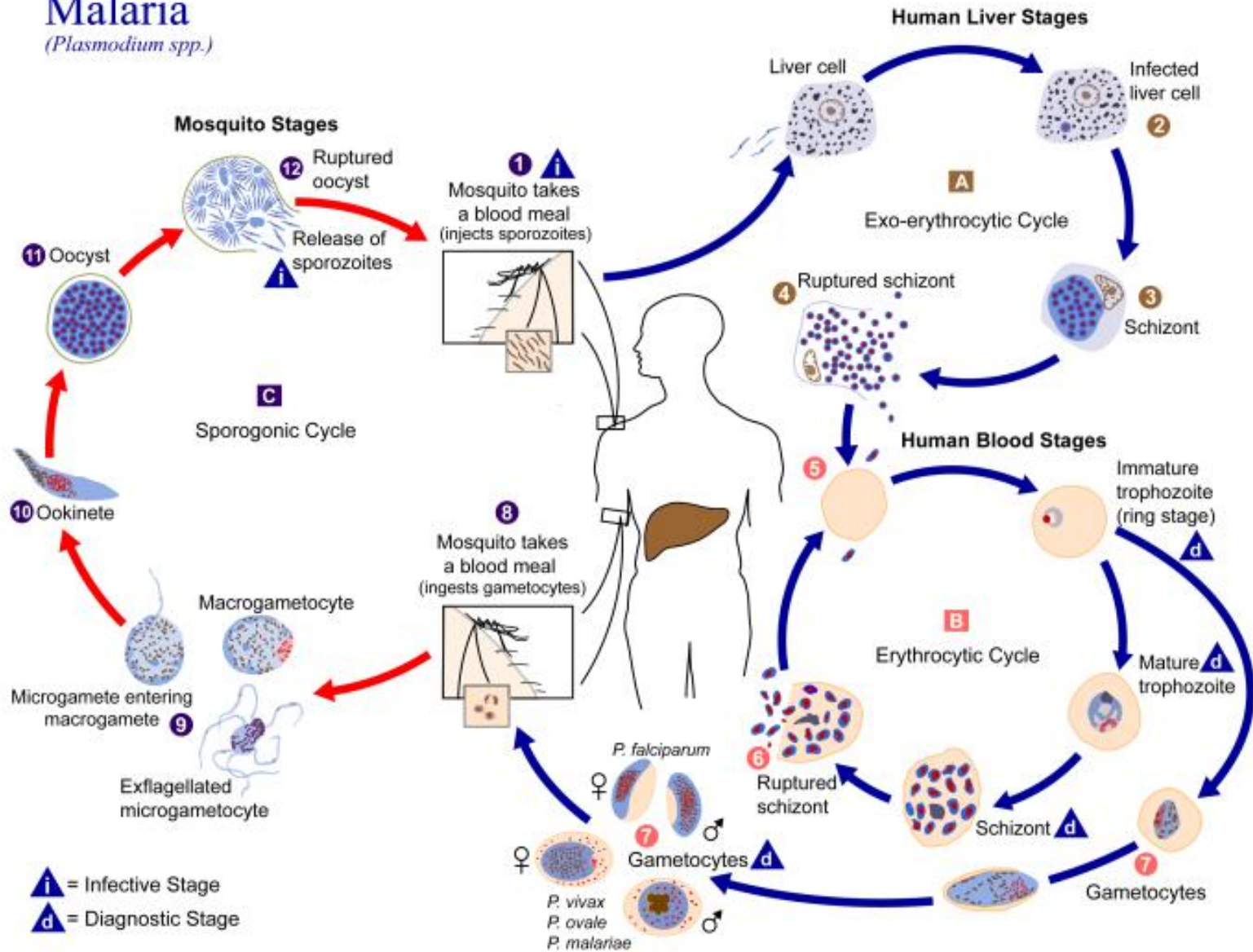
Source: WHO

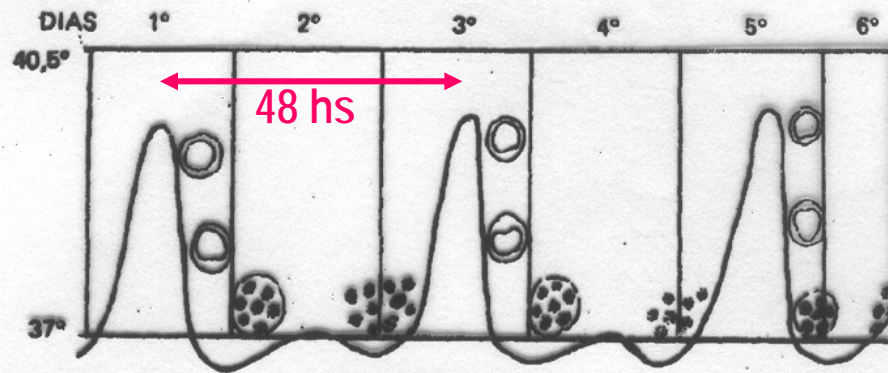
Malaria (del italiano *mala aria*) y Paludismo (de *palude* o pantano), hacen mención a enfermedades contraídas en estas regiones, muy extensas en el pasado en la península.



# Malaria

(*Plasmodium* spp.)

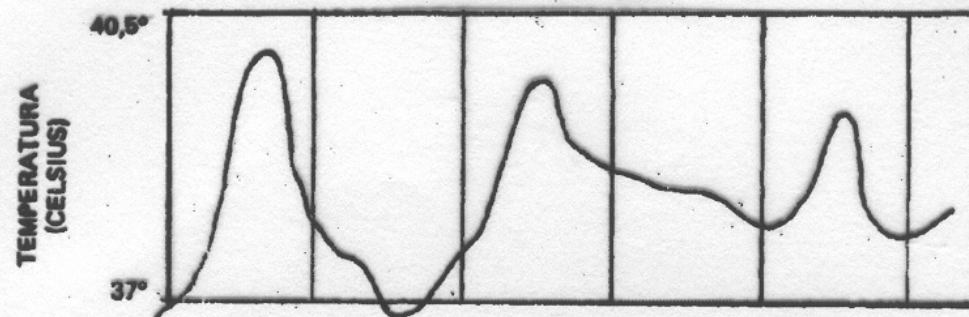




*P. vivax*

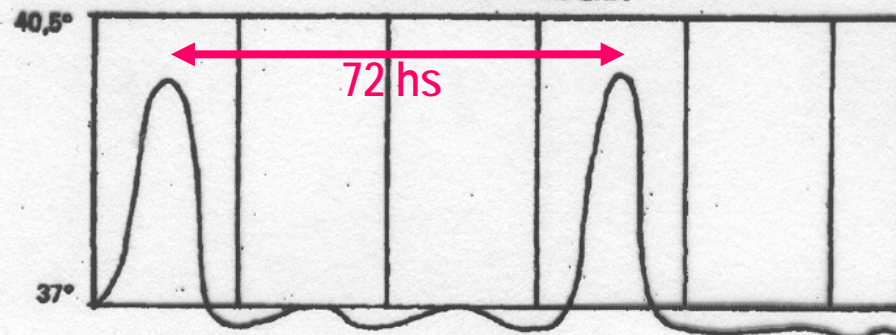
*P. ovale*

TERCIANA BENIGNA



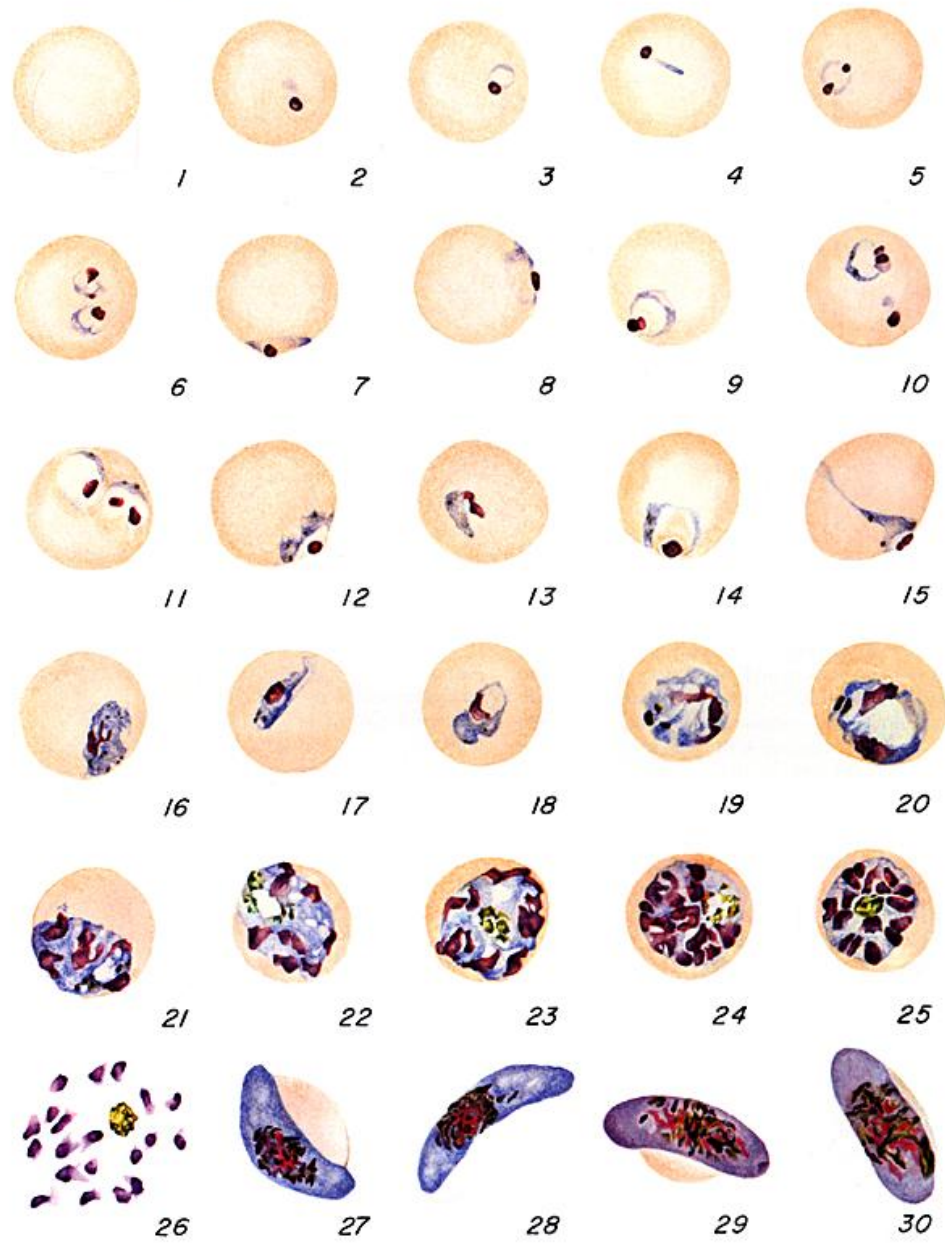
*P. falciparum*

TERCIANA MALIGNA



*P. malariae*

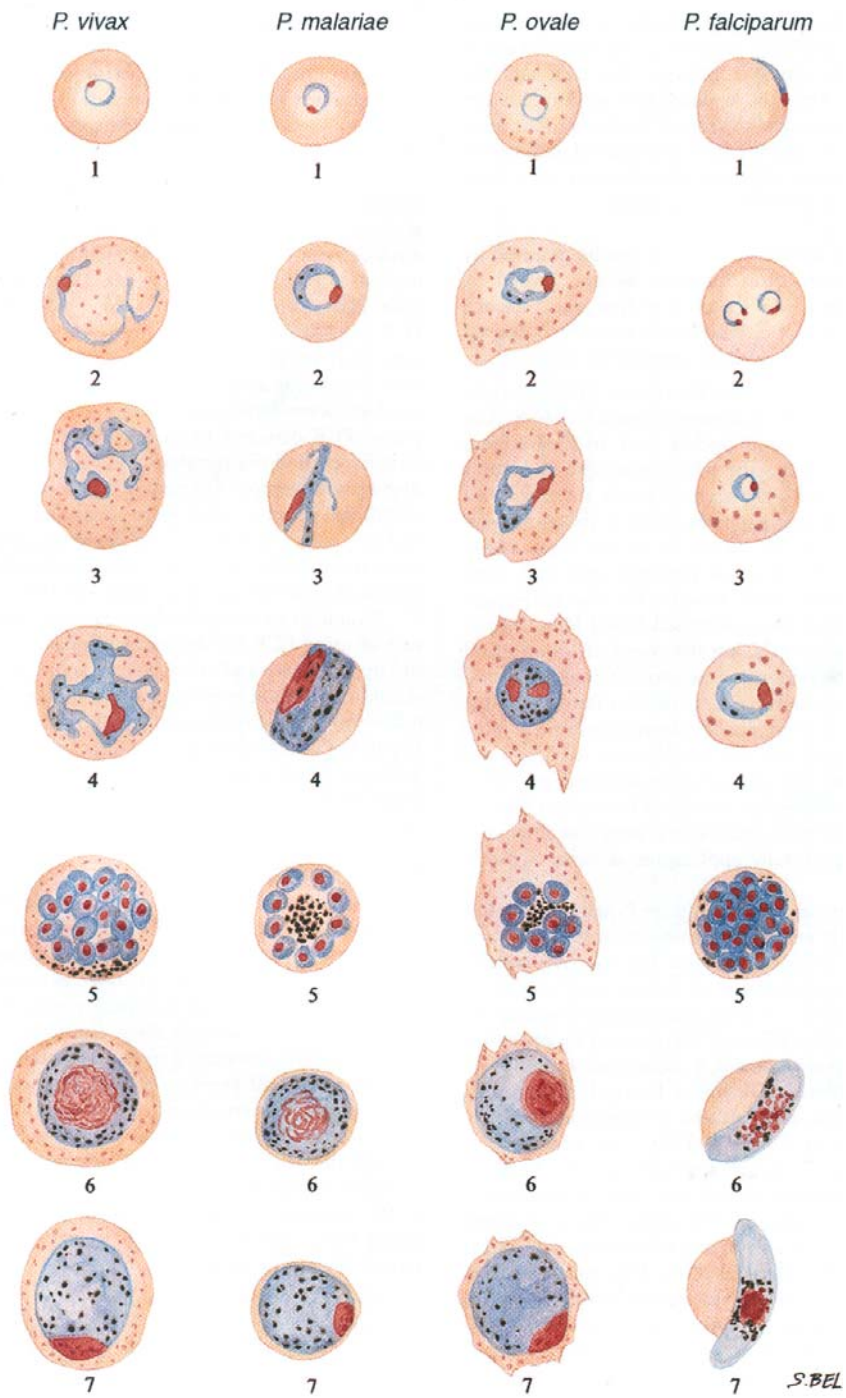
CUARTANA



0 10  $\mu$

*PLASMODIUM FALCIPARUM*

*S. H. Nicholson*



trofozoito temprano

merozoitos

macrogametocito

microgametocito

El género *Plasmodium* está constituido por más de 100 especies, 4 de las cuales infectan al hombre:

1- *Plasmodium vivax*: agente de la fiebre terciana benigna. Responsable del 80% de las infecciones mundiales.

2- *P. ovale*: agente de fiebre terciana, de localización exclusiva africana.

3- *P. falciparum*: agente de la fiebre terciana maligna o perniciosa. Junto con *P. vivax* representan el 95% de las infecciones mundiales.

4- *P. malariae*: agente de la fiebre cuartana.

New!!: se ha descrito recientemente que *P. knowlesi*, especie que parasita simios en Asia, puede causar malaria en humanos.

La forma más común de infección es por picadura del mosquito vector, por vía congénita o durante el parto por infección del recién nacido con sangre materna y por transfusión sanguínea.

**El parásito presenta varios estadios en su ciclo evolutivo.**

Los esporozoitos se encuentran en la saliva de la hembra del *Anopheles*. Presentan forma de huso, son muy delgados y miden de 12 a 15  $\mu$  m. Los extremos son puntiagudos y en el centro presentan un núcleo ovoide. Es la forma infectante.

	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
<b>Trofozoito joven.</b>	Anillo grueso a menudo irregular. 1 punto de cromatina.	Anillo grueso. 1 punto de cromatina.	Anillo fino. Infección múltiple. 1-2 puntos de cromatina	Anillo grueso. 1 punto de cromatina.
<b>Trofozoito maduro.</b>	Irregular, ameboide	Redondo con cromatina central y formas en banda. Pigmento definido.	Anillo agrandado, ligeramente irregular.	Redondo, Compacto.
<b>Esquizonte.</b>	12-18 merozoítos dispuestos irregularmente.	8-10 merozoítos, dispuestos en roseta. Pigmento en el centro.	Raramente se ve en sangre periférica. 18-32 merozoítos.	8-14 merozoítos dispuestos irregularmente.
<b>Gametocito.</b>	Ovalado o redondeado. Masculino cromatina difusa.	Ovalado o redondeado. Masculino cromatina difusa.	Semilunar. Masculino rojizo con cromatina difusa. Femenino azulado con cromatina compacta.	Ovalado o redondeado. Masculino cromatina difusa.
<b>Número de merozoitos.</b>	12-24	6-12	8-26	6-12
<b>Alteraciones en el glóbulo rojo.</b>	Decolorado. Grande. Se observan gránulos de Schüffner.	Pequeños. Ocasionalmente se ven gránulos finos de Ziemann.	Tamaño normal. Gránulos de Maurer.	Decolorado. Grande. Gránulos de Schüffner abundantes. Forma oval con extremos fimbriados.
<b>Duración de la fase asexual.</b>	48 hs.	72 hs.	48 hs.	48 hs.
<b>Período prepatente.</b>	11 a 23 días.	15 a 16 días.	9 a 10 días.	9 días.
<b>Período normal de incubación.</b>	10-17 días.	18-40 días.	8-11 días.	10-17 días.

## Ciclo Biológico

### Hospederos

El parásito presenta en su ciclo de vida dos formas de reproducción: sexual y asexual.

La reproducción sexual ocurre en los mosquitos hematófagos hembras del género *Anopheles*, en los que el parásito efectúa el ciclo esporogónico o sexuado.

La reproducción asexual ocurre en el hombre donde se efectúa el ciclo esquizogónico o asexuado.

### Reproducción asexual o ciclo esquizogónico

La reproducción asexual presenta dos ciclos o fases: exoeritrocitaria (hepática) y eritrocitaria (sanguínea).

La fase hepática o exoeritrocitaria comprende el esquizonte tisular y el criptozoito.

La fase eritrocitaria comprende el trofozoíto, el esquizonte, los merozoítos y los gametocitos.

El ciclo comienza en el hombre cuando es picado por la hembra del *Anopheles* que contiene los esporozoítos.

**Fase pre-eritrocitaria.** Una vez inoculados los esporozoítos se distribuyen por el torrente sanguíneo y llegan a las células hepáticas donde dan lugar a los esquizontes tisulares en una fase o etapa que se llama pre-eritrocítica. El esporozoíto penetra al hepatocito y allí se reproduce por esquizogonia dando lugar a formas globosas o irregulares, los esquizontes tisulares, que contienen gran cantidad de merozoítos. Los merozoítos son más redondeados que los esporozoítos y al cabo de unos días rompen el hepatocito y bajo la forma de criptozoítos de 2 a 4  $\mu$  m van a parasitar a los glóbulos rojos circulantes, con lo cual termina la fase tisular o hepática. Este proceso se denomina esquizogonia tisular primaria. Los merozoítos formados de esta manera pueden infectar otros hepatocitos o ser fagocitados por macrófagos. Al cabo de tres o cuatro días comienza la invasión de eritrocitos y se los puede encontrar en la sangre periférica.

*P. vivax* y *P. ovale* retienen algunos elementos en el hepatocito, continuando con el ciclo esquizogónico tisular en forma muy lenta, denominados hipnozoitos, responsables de recidivas.

Fase eritrocitaria. Al penetrar en los eritrocitos los merozoitos toman formas anulares. Es una célula que presenta una vacuola rodeada por citoplasma y un núcleo de color rojo-violáceo que tiene el aspecto de un anillo engarzado. Se transforma en trofozoitos que degradan la hemoglobina, formando el pigmento palúdico (hemozoína), negro pardusco o "pigmento malárico". Se suele distinguir el trofozoito joven del adulto. En el primer caso es característica la forma anular y en el segundo, hay una invasión del parásito en todo el parénquima del hematíe, adoptando una forma ameboide. Se puede observar en la superficie de los hematíes parasitados, granulaciones propias de la especie de plasmodio de que se trate.

El *Plasmodium vivax* modifica el tamaño del glóbulo rojo, se ve agrandado y en su superficie aparecen las granulaciones llamadas de Schüffner

*Plasmodium malariae* no modifica el tamaño del glóbulo rojo, el parásito toma una forma en banda y en la superficie se suelen observar las granulaciones de Ziemann.

*Plasmodium falciparum* no modifica el tamaño del glóbulo rojo, pueden verse más de un anillo por cada glóbulo rojo y éstos adoptan una posición muy superficial al glóbulo rojo. Presenta los gránulos de Maurer.

*Plasmodium ovale* el hematíe está ligeramente aumentado de tamaño y presenta una deformación característica (forma oval). Aparecen granulaciones de Schüffner

*Cuando llegan al término del crecimiento los trofozoitos inician ciclos de división esquizogónica, dando lugar a los esquizontes, que terminan dando los merozoítos sanguíneos. El ciclo esquizogónico tiene una duración de 48 hs en *P. vivax*, *P. falciparum* y *P. ovale* y de 72 hs en *P. malariae*.*

*El ciclo continua con la ruptura de los glóbulos rojos parasitados y la liberación de los merozoitos. Los residuos citoplasmáticos del glóbulo rojo con el pigmento malárico son fagocitados por macrófagos. Los merozoitos liberados penetran en otros glóbulos y el ciclo esquizogónico se repite. La multiplicación prosigue así por unas dos semanas. Cuando se alcanza un número suficiente de parásitos en sangre, aparecen las manifestaciones clínicas (10 a 15 días). El acceso febril se produce en el momento de la ruptura de los hematíes parasitados y la liberación de merozoitos. Según la especie esto puede ocurrir cada 48 o 72 hs.*

*Luego de varios ciclos eritrocitarios, algunos merozoitos se convierten en elementos sexuados, masculino (microgametocito) y femenino (macrogametocito), diferenciados por las características de la cromatina nuclear, densa en el femenino y laxa en el masculino. Los gametocitos deberán ser ingeridos por los mosquitos en el momento de la succión de sangre, para continuar el ciclo evolutivo. Ellos no producen daño y sobreviven en los glóbulos rojos por todo el período de vida de éstos, es decir 120 días.*

*Los gametocitos de *P. vivax* y *P. malariae* son redondeados y ocupan todo el hematíe; en cambio, los gametocitos de *P. falciparum* presentan una forma de medialuna. Así concluye el ciclo esquizogónico y de formación de gametocitos, para dar lugar al ciclo sexual o esporogónico en el Anopheles para continuar con el ciclo vital del parásito.*

## Reproducción sexual o ciclo esporogónico

Se realiza en el mosquito y dura de siete a catorce días. Comprende los estadios de gametocitos, gametos, cigoto, ooquinetos, ooquiste y esporozoito. Esta reproducción es esporogónica porque en el mosquito da lugar a la formación de esporozoitos. Se inicia con la ingesta de sangre de una persona infectada que contenga las formas sexuales del parásito, los gametocitos.

El macrogametocito presenta un núcleo compacto de cromatina y el citoplasma extendido por todo el glóbulo rojo contiene en su interior el pigmento malárico de color marrón oscuro.

El microgametocito presenta un núcleo laxo y el citoplasma similar al macrogametocito.

Una vez en el tubo digestivo del mosquito, los gametocitos (macrogametocito y microgametocito) maduran a gametos.

El microgametocito presenta una exflagelación, hasta un número de ocho que contiene parte de la cromatina en que se ha dividido el núcleo. Cada flagelo constituye un microgameto que va en busca del macrogameto (elemento en que se convirtió el macrogametocito al madurar en el interior del estómago del mosquito).

El cigoto. El microgameto en el momento de la fecundación, penetra en el macrogameto y fusionan sus cromatinas nucleares, dando lugar al cigoto, de unas 20  $\mu$  m de longitud.

El ooquinetos. El cigoto adquiere movimiento y se traslada a la pared del estómago del mosquito, penetra hasta su membrana externa donde se enquistas, dando lugar al ooquiste.

El ooquiste. Es el elemento redondeado que aumenta de tamaño pudiendo alcanzar alrededor de 50  $\mu$  m en la pared externa del estómago del mosquito. Está rodeado de una membrana quística y contiene en su interior el ooquineto, cuyo citoplasma y núcleo se han dividido en elementos alargados de 10 a 12  $\mu$  m, llamados esporozoitos. Cuando la cantidad de esporozoitos es grande, el ooquiste se rompe y quedan en libertad.

El esporozoito. Los esporozoitos al salir del ooquiste y caer a la cavidad celómica del mosquito, se trasladan por la hemolinfa hasta las glándulas salivales del mosquito, las penetran y allí se acumulan para salir al exterior cuando el mosquito pica al hombre. Así termina la forma de reproducción sexual o ciclo esporogónico para dar paso a la forma de reproducción asexual en el hombre.

## Patología

Paludismo: Enfermedad parasitaria causada por protozoos del Género *Plasmodium*, transmitida por mosquitos hembras del género *Anopheles*. Clínicamente se caracteriza por el acceso palúdico (escalofrío, fiebre y sudoración).

### Sintomatología:

Los síntomas típicos del paludismo consisten en paroxismos de escalofríos, fiebre y sudoración, que se presenta a intervalos regulares que dependen del tiempo de segmentación del plasmodio causante de la infección. El período de incubación varía en relación con la resistencia del hospedero y la cepa de plasmodio. En las cuatro especies el período de incubación se puede prolongar por espacio de varias semanas.

Se pueden distinguir las siguientes formas clínicas:

### Paludismo agudo

Primoinfección palúdica.

El cuadro clínico es similar al de otros procesos de infección generalizada: fiebre irregular, malestar general, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, lo que lo hace confundir con otros procesos infecciosos. Después de algunos días, la regularidad de la fiebre ocurre en determinado momento del día y en forma regular según sea el *Plasmodium* causante de la infección.

Acceso palúdico.

Se caracteriza por escalofríos, fiebre y sudoración. El paciente tiene sensación de frío intenso con escalofríos que no se alivian con abrigo. Este período dura pocas horas, hay una caída de la presión, aceleración del pulso, cefaleas, náuseas y vómitos.

Sigue una sensación de calor, comprobándose temperaturas de más de 40 ° C. El enfermo puede delirar, siente sed intensa, aceleración de las pulsaciones que dura aproximadamente una hora.

Finalmente aparece un sudor generalizado y sensación de alivio, sed, sensación de debilidad. Todo el acceso puede extenderse de 8 a 12 horas.

*Plasmodium vivax* y *ovale* producen accesos cada 48 horas, *Plasmodium malariae* cada 72 horas y *Plasmodium falciparum* generalmente cada 48 horas.

Paludismo crónico.

Las personas afectadas presentan compromiso del estado general, baja de peso, fiebre irregular, hepatoesplenomegalia, anemia, propensión a otras infecciones.

La forma clínica más grave es la producida por *P falciparum* y sus complicaciones:

paludismo cerebral, anemia, enfermedad renal, disentería, edema pulmonar, esplenomegalia, etc.

## Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se plantea de acuerdo al cuadro clínico de las personas que hayan visitado áreas endémicas, hayan recibido una transfusión sanguínea o recién nacidos febriles con bajo peso al nacer y hepatoesplenomegalia, de madres a quienes se le diagnosticó paludismo.

La confirmación diagnóstica se hace por el hallazgo del parásito en la sangre o de pruebas indirectas. El método más sencillo es el frotis y la gota gruesa, tomados preferentemente durante el acceso febril y coloreados con May Grünwald-Giemsa.

Permiten la identificación morfológica de las fases del desarrollo del ciclo hepático y la diferenciación entre las cuatro especies. Esto se basa en las alteraciones que muestran los glóbulos rojos infectados y en el aspecto del parásito dentro de ellos.

El uso de pruebas serológicas para detectar anticuerpos clase IgG o IgM es útil en estudios epidemiológicos.

## **Prevención**

Prevención individual. Consiste en la protección de la picadura del mosquito transmisor mediante el uso de mallas en puertas y ventanas, dormir con mosquiteros. Para personas que permanecen transitoriamente en áreas endémicas se deben usar fármacos como profilaxis. Deben tomarse dos semanas antes de ingresar al territorio y hasta cuatro a seis semanas después de abandonarlo.

Prevención colectiva. Se recomienda hacer el diagnóstico y el tratamiento de los casos de paludismo, uso de antivectoriales, labores de ingeniería sanitaria y participación de las comunidades en las acciones de control.

## **Malaria:**

**Siglo 17:** Condesa de Chinchon, esposa del virrey del Perú, es curada con un extracto de corteza de árbol (bautizado en 1749 por Linneo como cinchona)

**1820:** Caventou y Pelletier aislan **quinina** de cinchona.

**1932:** Se sintetiza un derivado del Azul de metileno, quinacrina o Atabrine, utilizado como antimalárico en la segunda guerra mundial.

**1930:** Síntesis de chloroquine, que luego desplaza a quinacrine.

**1960:** Primeros casos de resistencia a Chloroquine

## Quimioterapia:

Siempre **Cloroquina** como primera elección.

En el caso de *P. vivax* y *P. ovale*, donde existe una importante infección hepática:

**Cloroquina + Primaquina**

Ante resistencia en *P. falciparum*:

**Quinina + quinidina**

Multirresistencia:

**Quinina + tetraciclina**

**Quinina + fancidar**

**Quinina + mefloquina**

## Infectividad de las especies de plasmodios sobre eritrocitos:

*P. vivax*: solo infecta reticulocitos (eritrocitos jóvenes), equivalentes al 2-5% del total de células rojas

*P. ovale*: idem

*P. malariae*: invade glóbulos rojos viejos (representan menos del 10% del total)

*P. falciparum*: infecta eritrocitos en cualquier estadio de desarrollo. Puede llegar a infectar el 50% de los globulos rojos.

## Qué hace a *P. falciparum* la especie más peligrosa:

1-Según lo anterior, mayor infectividad implica mayor número de merozoitos liberados

2-por el tipo de estadio eritrocitario se liberan mas merozoitos por glóbulo rojo

3-Adherencia de eritrocitos infectados a las paredes de vasos capilares

4-Multirresistencia a drogas

**Table 7.19** Host genetic factors in resistance to malaria<sup>a</sup>

Factor <sup>b</sup>	Comments
Hemoglobin disorders	
Sickling disorders	Includes sickle cell disease (SS), heterozygous states for sickle cell gene and those for hemoglobin C (SC) or $\beta$ -thalassemia (S-thal); carrier state for sickle cell gene is AS; widely distributed throughout tropical Africa, parts of the Mediterranean, the Middle East, and central India; hemoglobin S confers protection against <i>P. falciparum</i> malaria (the parasite cannot complete life cycle due to cell sickling and destruction; reduced oxygen levels result in diminished parasite growth; reduced rosetting of RBCs in sickle carriers; protection also related to hemoglobin structure and parasite inability to metabolize)
Hemoglobins C and E	Data relating to selective advantage against malaria less convincing than for hemoglobin S; reduced parasite invasion and impaired growth have been documented; data for hemoglobin E have shown inconsistent results
Hemoglobin F	Growth of <i>P. falciparum</i> reduced in presence of hemoglobin F, thought to be due to hemoglobin itself rather than RBC properties; higher levels of hemoglobin F during first year of life might offer protection (newborn infants and adults with persistent fetal hemoglobin production)
Thalassemia ( $\alpha$ and $\beta$ )	Distribution of $\beta$ -thalassemia coincides with that of malaria; 70% reduction in clinical malaria and 50% reduction in risk; although not seen in all geographic areas, in Papua New Guinea high protective effect of homozygous state for $\alpha$ -thalassemia against complications of <i>P. falciparum</i> malaria; babies under 2 yr (homozygous for $\alpha^+$ -thalassemia) had higher frequency of both <i>P. vivax</i> and <i>P. falciparum</i> but were resistant from 2 yr of age
Erythrocyte polymorphisms	
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	Both female heterozygotes and male hemizygotes have reduced risk (around 50%) of developing severe malaria
Duffy-negative RBCs	Resistant to invasion by <i>P. vivax</i>
Ovalocytosis	Patients subject to severe malarial infection with high parasitemias; however, there is strong protection against cerebral malaria; structural change in RBC membrane interferes with binding of infected RBCs to vascular endothelium
Immunogenetic variants	
HLA genes	Each protective HLA type associated with 40–50% decrease in risk; these HLA types are common
HLA class I	HLA-A, -B, -C determine specificities of CD8 <sup>+</sup> T cells (cytotoxic, major role in defense against intracellular pathogens); HLA-B35 frequency reduced in children with cerebral malaria and those with severe malarial anemia
HLA class II	HLA-DR, -DQ, -DP determine specificities of CD4 <sup>+</sup> T cells that secrete cytokines and provide T-cell help for antibody production and action of other T cells; HLA-DRB1*1302–HLA-DQB1*1501 frequency reduced in children with severe malarial anemia
Cytokine, other immune response genes	
TNF	Major mediator of malaria fever; TNF is increased in children with cerebral malaria and markedly so in children with fatal cerebral malaria
MBL	Deficiency may be associated with increased susceptibility to infectious diseases; effect on malaria may be small to none
CD35	Also called complement receptor 1 (CR1); plays a role in rosetting; African variant of CR1 may protect against severe malaria

<sup>a</sup> Adapted from references 73 and 194.<sup>b</sup> HLA, human leukocyte antigen; TNF, tumor necrosis factor; MBL, mannose-binding lectin.

# Haplotype Diversity and Linkage Disequilibrium at Human *G6PD*: Recent Origin of Alleles That Confer Malarial Resistance

Sarah A. Tishkoff,<sup>1,2\*</sup> Robert Varkonyi,<sup>2</sup> Nelie Cahinhinan,<sup>2</sup> Salem Abbas,<sup>3</sup> George Argyropoulos,<sup>4</sup> Giovanni Destro-Bisol,<sup>5</sup> Anthi Drousiotou,<sup>6</sup> Bruce Dangerfield,<sup>7</sup> Gerard Lefranc,<sup>8</sup> Jacques Loiselet,<sup>9</sup> Anna Piro,<sup>10</sup> Mark Stoneking,<sup>11</sup> Antonio Tagarelli,<sup>10</sup> Giuseppe Tagarelli,<sup>10</sup> Elias H. Touma,<sup>9</sup> Scott M. Williams,<sup>12†</sup> Andrew G. Clark<sup>2</sup>

The frequencies of low-activity alleles of glucose-6-phosphate dehydrogenase in humans are highly correlated with the prevalence of malaria. These "deficiency" alleles are thought to provide reduced risk from infection by the *Plasmodium* parasite and are maintained at high frequency despite the hemopathologies that they cause. Haplotype analysis of "A—" and "Med" mutations at this locus indicates that they have evolved independently and have increased in frequency at a rate that is too rapid to be explained by random genetic drift. Statistical modeling indicates that the A— allele arose within the past 3840 to 11,760 years and the Med allele arose within the past 1600 to 6640 years. These results support the hypothesis that malaria has had a major impact on humans only since the introduction of agriculture within the past 10,000 years and provide a striking example of the signature of selection on the human genome.

SCIENCE VOL 293 20 JULY 2001

455

# Early Origin and Recent Expansion of *Plasmodium falciparum*

Deirdre A. Joy,<sup>1\*</sup> Xiaorong Feng,<sup>1</sup> Jianbing Mu,<sup>1</sup> Tetsuya Furuya,<sup>1</sup> Kesinee Chotivanich,<sup>2</sup> Antoniana U. Krettli,<sup>3</sup> May Ho,<sup>4</sup> Alex Wang,<sup>5</sup> Nicholas J. White,<sup>2</sup> Edward Suh,<sup>5</sup> Peter Beerli,<sup>6</sup> Xin-zhuan Su<sup>1</sup>

The emergence of virulent *Plasmodium falciparum* in Africa within the past 6000 years as a result of a cascade of changes in human behavior and mosquito transmission has recently been hypothesized. Here, we provide genetic evidence for a sudden increase in the African malaria parasite population about 10,000 years ago, followed by migration to other regions on the basis of variation in 100 worldwide mitochondrial DNA sequences. However, both the world and some regional populations appear to be older (50,000 to 100,000 years old), suggesting an earlier wave of migration out of Africa, perhaps during the Pleistocene migration of human beings.

318

11 APRIL 2003 VOL 300 SCIENCE