CARACTERIZACIÓN HISTO-BIOMOLECULAR Y CLÍNICA DEL PALUDISMO

Autora: Dra. Eva A. Lluís Hernández.
Especialista de 1er y 2do grado de Bioquímica Clínica
Profesor Auxiliar, Investigador de valor agregado
E/mail evalluis@ infomed. sld.cu

Aspectos a tratar

1-Defimicion de concepto de paludismo y clasificación de los diferentes tipos de plasmodium
3- Etiopatogenia y Anatomía patológica
5-inmunidad
6-diagnostico positivo, cuadro Clínico y complementarios
7-Tratamiento

INTRODUCCIÓN

MOTIVACION

En Cuba el paludismo fue erradicado hace mucho tiempo pero el aumento de la colaboración médica cubana en muchos países, sobre todo en aquellos donde el paludismo es endémico, nos obliga a aumentar la capacitación médica sobre esta enfermedad infecciosa.

En esta conferencia se analiza y sintetiza el estado actual del tema Caracterización histo- biomolecular y clínica del paludismo, que se considera de obligatorio conocimiento para el desempeño de nuestros colaboradores en el extranjero, una vez que se encuentren insertados en las áreas de la comunidad. Presenta información útil y novedosa sobre esta enfermedad infecciosa

El Paludismo (Malaria) es una enfermedad infecciosa que se observa en todas las regiones tropicales del mundo y constituye uno de los problemas más graves de salud en más de 90 países. La OMS estima entre 300 millones y 500 millones de casos clínicos cada año y una mortalidad que oscila de 1 500 000 a 2 700 000 al año a nivel mundial. De ello el 90% de los casos ocurren en África tropical y resulta del 10 al 30% de los ingresos hospitalarios y del 15 al 25% de las muertes en menores de 5 años.

La epidemiología del Paludismo puede variar incluso dentro de una zona geográfica relativamente pequeña, ya que se consideran **determinantes**

epidemiológicas fundamentales la composición inmunológicas y genética de la población, especie de los parásitos y de los mosquitos de la comunidad en riesgo, nivel de pluviosidad, temperatura, distribución de los lugares de cría de los mosquitos, uso de fármacos antipalúdicos y la aplicación de otras medidas de control que pudieran disminuir la transmisión de esta enfermedad infecciosa.

El aumento de la colaboración médica cubana en muchos países, y sobre todo en aquellos donde el paludismo es endémico, nos obliga a aumentar la capacitación médica sobre esta terrible enfermedad infecciosa.

Objetivo Caracterización histo-biomolecular y clínica del Paludismo en función de la preparación del personal de salud que colabora en el extranjero

DESARROLLO

El paludismo o malaria es una enfermedad parasitaria febril causada por protozoos intracelulares del género **Plasmodium** que invaden los hematíes, Es habitualmente transmitida al hombre por la picadura de las hembras de mosquitos del género Anofeles.

La infección también puede ser adquirida por transfusión de sangre infectada y por vía transplacentaria.

Patogenia

La severidad de la enfermedad es directamente proporcional a la concentración parasitaria; los eritrocitos pierden elasticidad, **los parásitos se adhieren al endotelio vascular y aumentan su fragilidad,** por lo que disminuye el transporte de oxígeno y se liberan toxinas y antígenos.

Como consecuencia del daño eritrocitario se producen**: hemólisis, anemia, anoxia, bloqueo capilar, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y defectos de la coagulación por insuficiencia hepática**. Estas alteraciones conducen al fallo multi-orgánico.

El **P. falciparum**, a diferencia de otras especies, causa enfermedad grave, porque parasita todos los estadios de maduración del hematíe, provoca esquizogonias eritrocíticas de mayor productividad, tiene mayor velocidad de replicación y determinadas cepas son resistentes

ETIOLOGÍA.

De las 120 especies de **Plasmodium** conocidas, la mayoría de los cuales pertenecen al reino animal (aves, reptiles y primates), solo cuatro afectan al ser humano: **P**. **vivax**, **P**. **ovale**, **P**. **malariae** y **P**. **falciparum**.

El complejo ciclo evolutivo de las especies de la malaria humana es esencialmente el mismo (fig. 31-1 ver anexo):
a) una fase exógena sexual (esporogonia) con multiplicación en ciertos mosquitos del género **Anopheles**,
b) una fase endógena asexual (esquizogonia) que se lleva a cabo en el hombre y que comprende a su vez una fase exoeritrocitaria y otra eritrocitaria.

La infección en el ser humano se inicia cuando una hembra del mosquito **Anopheles** inocula los esporozoitos de **Plasmodium** en la sangre a través de su picadura.

Tras un breve tiempo en la sangre periférica, los esporozoitos alcanzan el hígado, invaden los hepatocitos y comienzan a multiplicarse en lo que constituye la fase de esquizogonia exoeritrocitaria o hepática, que da lugar a la formación de un esquizonte.

Tras un período (pre-latente) de entre 6 y 16 días, según la especie, los merozoitos o células hijas pasan a la sangre e invaden los hematíes.
En el caso de **P**. **falciparum** y **P**. **malariae** la fase hepática termina en este punto.

Sin embargo, en las otras dos especies algunas formas hepáticas se diferencian en los denominados **hipnozoitos**, que permanecen en estado **silente,** invaden los hematíes y **producen nuevos episodios clínicos meses o años más tarde.**

La fase de esquizogonia eritrocitaria comienza cuando los merozoitos liberados del esquizonte hepático invaden los hematíes. En los estadios iniciales, el parásito adopta formas anulares conocidas como anillos o trofozoitos.

En el curso de su desarrollo, el trofozoito absorbe la hemoglobina del eritrocito, resultando el pigmento hemozoína como producto de la digestión. El hierro presente en este pigmento no es reutilizable para la síntesis de hemoglobina.

Tras un período de maduración, el trofozoito se divide formando un esquizonte. Cuando el esquizonte maduro contiene un número determinado de merozoitos, el hematíe es destruido por el sistema reticular de macrófagos y aquellos son liberados a la sangre.

Los merozoitos invaden entonces nuevos eritrocitos, en los que se desarrolla otra generación de parásitos} Produciendo en el hombre anemia hemolítica

Resumiendo
La patogenia del paludismo resulta de la destrucción de los eritrocitos, de la liberación en la circulación de los productos de degradación del parásito y el hematíe y de la reacción del huésped frente a dichos sucesos.
Los fenómenos fisiopatológicos

1. **Toxicidad de las citocinas.**
   Los parásitos de la malaria inducen la liberación de citocinas de los macrófagos, fundamentalmente **el TNF y la IL-1,** los cuales estimulan a su vez la liberación de otras **citocinas (IL-6, IL-8).**

   Las citocinas son responsables de la mayoría de los signos y síntomas de la enfermedad, en particular de la **fiebre y el malestar.** Su concentración plasmática está elevada tanto en la infección por el **P**. **vivax** como por el **P**. **falciparum**, y se ha encontrado una correlación positiva entre sus valores y el pronóstico en el paludismo cerebral debido a el **P**. **falciparum**.

Se ha sugerido, también, su implicación en la afectación placentaria, la supresión de la **eritropoyesis y la inhibición de la gluconeogénesis.**

2. **Citoadherencia.**
   Se denomina así al proceso por el cual los eritrocitos que contienen formas maduras del **P**. **falciparum** se adhieren al endotelio de los capilares, desapareciendo de la circulación, fenómeno que se conoce como **secuestro**. En consecuencia, mientras que en las otras especies de **Plasmodium** los parásitos maduros se encuentran a menudo en la circulación, su hallazgo en la infección por el **P**. **falciparum** es raro y constituye un signo de gravedad. El **secuestro** ocurre, sobre todo, en órganos vitales como el cerebro, el corazón, el hígado y los riñones.

La citoadherencia causa obstrucción de la microcirculación, lo cual lleva a la reducción en el aporte de oxígeno a las células, con las consiguientes **glucólisis anaerobia y acidosis láctica.**

La cito adherencia es mediada por una serie de **proteínas** derivadas del parásito que se encuentran en la membrana del eritrocito infectado, donde dan lugar a protuberancias por las cuales se unen al endotelio vascular. Se han identificado varios **receptores** en la superficie del endotelio vascular a los que se unirían los eritrocitos parasitados. Entre ellos, los principales son **el CD36 o antígeno de diferenciación de los leucocitos, el ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular), el ELAM y el VCAM, recientemente identificados.**

3. Formaciones en roseta. Los hematíes no infectados se adhieren a eritrocitos parasitados formando rosetas. No es un fenómeno exclusivo del **P**. **falciparum**, aunque se ha relacionado con el paludismo cerebral causado por este.

4. Deformabilidad. La forma bicóncava y la flexibilidad normal del eritrocito se modifica en los hematíes parasitados haciéndose más rígida y esférica. Sin embargo, la reducción en la deformabilidad de los eritrocitos no explica por sí sola la obstrucción microvascular y el secuestro.

La anemia hemolítica es común a todas las especies del **Plasmodium**, aunque sólo en el caso del **P**. **falciparum** puede ser fulminante debido a la destrucción masiva de hematíes. La causa de la anemia es multifactorial. A la rotura de los hematíes parasitados se añaden fenómenos inmunológicos que destruyen hematíes no parasitados y dis-ritropoyesis de la médula ósea. ,14)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los órganos más afectados durante la infección malárica presentan las siguientes alteraciones:

1. Macroscópicamente el cerebro puede tener un aspecto edematoso con múltiples hemorragias petequiales a lo largo de la sustancia blanca. La mayoría de los capilares y las vénulas están llenos de eritrocitos que contienen las formas maduras del parásito. Este secuestro ocurre sobre todo en la sustancia blanca, en la que se observan agregados de células gliales rodeando focos hemorrágicos (granuloma de Dürck). En ocasiones se observa fibrina, pero no infiltrados inflamatorios ni vasculitis.

2. El bazo presenta a menudo un color oscuro debido al pigmento malárico, se halla aumentado de tamaño y es blando y friable. Está lleno de eritrocitos parasitados y presenta dilatación de los senos con hiperplasia

reticular. La esplenomegalia blanda de las infecciones agudas graves contrasta con el bazo duro que se palpa en las infecciones repetidas.

3. El hígado se encuentra con frecuencia aumentado de tamaño en las infecciones por el **P**. **falciparum**, el **P**. **vivax** y el **P**. **malariae**, aunque la disfunción hepática parece limitada a las dos primeras especies.

Hay hiperplasia e hipertrofia de las células de Kupffer que contienen pigmento malárico y hematíes parasitados y no parasitados en su interior. En infecciones agudas graves pueden observarse lesiones necrótico degenerativas en el área centrolobulillar. Las lesiones patológicas hepáticas se resuelven sin secuelas tras el tratamiento adecuado. **Pero infecciones a repetición con concentraciones altas de plasmodios por campo pueden causar hepatitis crónica recidivante**

4. El riñón puede presentar dos tipos de lesiones diferenciadas: por un lado, una necrosis tubular secundaria a hemoglobinuria y mioglobinuria en infecciones graves por el **P**. **falciparum** con parasitemia importante y, por otro, un síndrome nefrótico asociado al **P**. **malariae**, caracterizado por el engrosamiento de las paredes capilares de la membrana basal, debido al depósito de complejos antígeno-anticuerpo específicos.

5. El pulmón se afecta fundamentalmente en la infección grave por el **P**. **falciparum**, manifestándose como edema agudo de pulmón. Los estudios histológicos revelan una membrana eosinófila en los sacos, los conductos alveolares y en los bronquiolos que contienen macrófagos y, en ocasiones, pigmento malárico.

6. La placenta es uno de los órganos más afectados, ya que la circulación uteroplacentaria parece ofrecer condiciones favorables para la supervivencia y reproducción del **P**. **falciparum**. En los espacios intervellosos suelen encontrarse numerosos hematíes parasitados, a menudo con esquizontes maduros, células plasmáticas y macrófagos que contienen hemozoína. Otras lesiones incluyen el engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto, hiperplasia del citotrofoblasto y necrosis del sincitiotrofoblasto.

A menudo se observan fibrosis y necrosis fibrinoide de las vellosidades con depósitos de pigmento malárico, aun en ausencia de hematíes parasitados. Las alteraciones patológicas se observan, fundamentalmente, en el lado materno de la placenta, siendo excepcional el hallazgo de eritrocitos fetales parasitados.

INMUNIDAD

Se reconocen dos tipos de respuesta inmunológica contra el paludismo: ***natural*** y ***adquirida***.

Inmunidad natural. El ejemplo clásico es la protección que confiere la ausencia del antígeno Duffy (Fya Fyb), determinante del grupo sanguíneo, a la infección por el **P**. **vivax**, el cual requiere la presencia de este antígeno en la superficie eritrocitaria para posibilitar su invasión. La mayoría de los habitantes de África occidental y sus descendientes afroamericanos muestran resistencia a la infección por el **P**. **vivax** a través de este mecanismo.
La hemoglobina S confiere cierta protección frente a el **P**. **falciparum**, ya que los individuos heterocigotos (hemoglobina AS) tienen menos infecciones graves que aquellos con el genotipo AA. Esto parece explicarse por una mayor destrucción en el bazo de los eritrocitos con hemoglobina AS parasitados.

La prevalencia de la deficiencia de **glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa** y de la talasemia es más elevada en zonas que son, o han sido, endémicas para el **P**. **falciparum**; sin embargo, su relación con una mayor protección de la infección es controvertida. El desarrollo intracelular del parásito parece estar alterado en las mujeres heterocigotas con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, hecho que no se detecta en los varones con déficit completo de la enzima.

Recientemente se ha relacionado la presencia de ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA-B53) con la protección frente a las formas graves de paludismo.

Inmunidad adquirida. Las infecciones repetidas conducen al desarrollo de una respuesta inmunitaria contra el parásito (específica de especie y de cepa) que proporciona una protección adecuada contra la reinfección. En las zonas endémicas el desarrollo de inmunidad resulta de la adquisición, de manera gradual, de un amplio repertorio de memoria inmunológica frente a todas las cepas de parásitos locales. Por esta razón, el riesgo de enfermar y morir a causa del paludismo es muy elevado en los primeros años de vida, debido a la falta de una respuesta inmunitaria suficientemente desarrollada. Los individuos que sobreviven desarrollarán lenta y progresivamente una preinmunización que los volverá semiinmunes.

Durante el embarazo la inmunosupresión fisiológica asociada con la gestación determina un aumento de la susceptibilidad a la enfermedad, que

es más manifiesta en las primigrávidas. Los individuos que carecen de inmunidad contra la infección, como son los inmigrantes de una zona no endémica a otra endémica (turistas, entre otros), tienen un alto riesgo de desarrollar las complicaciones más graves de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del paludismo no es clínico, sino parasitológico.
La historia epidemiológica puede ayudar en la forma importada.

El diagnóstico se establece por el examen microscópico de la sangre en una gota gruesa y un frotis sanguíneo teñidos con la tinción de Giemsa, Leishman o Romanowsky-eosina. En la gota gruesa, los hematíes son lisados y acumulados en varias capas, por lo que la probabilidad de detectar parásitos es mayor que en el frotis; sin embargo, no permite diferenciar la especie, para lo cual se requiere el examen detenido del frotis. Es, no obstante, una técnica sensible, rápida y fácil de realizar. Antes de concluir que el resultado en una gota gruesa es negativo, se deben examinar al menos 200 campos microscópicos. A veces, el único hallazgo, tanto en la gota gruesa como en el frotis, es la presencia de pigmento malárico en los leucocitos, lo cual constituye una clave para el diagnóstico. La gota gruesa sigue siendo el método diagnóstico de elección.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación es de 7 a 14 d para el **P**. **falciparum**, de 8 a 14 para el **P**. **vivax** y el **P**. **ovale**, así como 7 a 30 d para el **P**. **malariae**, aunque se han descrito períodos más largos en todas las especies.

La enfermedad suele comenzar con malestar indefinido y fiebre que aumenta poco a poco en un lapso de varios días, seguida por escalofríos fuertes y aumento rápido de la temperatura, acompañada de cefalalgia y náuseas que culminan con sudación profusa, lo que constituye el acceso palúdico simple que se repite diariamente, en días alternos o cada tercer día, así como la fiebre terciana benigna (**P**. **vivax**) o cuartana (**P**. **malariae**). Las recaídas después de períodos sin parasitemia son frecuentes en el caso de infección por el **P**. **vivax** y el **P**. **ovale** y pueden presentarse en intervalos regulares durante 5 años. La infección palúdica puede persistir hasta 50 años con crisis febriles recurrentes.

La forma más grave es el paludismo por el **P**. **falciparum** (terciana maligna), causante del llamado acceso pernicioso que incluye fiebre, escalofríos, sudación, tos, diarrea, dificultad respiratoria que puede llegar al

distrés, cefalalgia y, posteriormente, ictericia, defectos de la coagulación, estado de shock, insuficiencia renal y hepática, hipoglicemia, anemia hemolítica severa, disbalance hidroelectrolítico, encefalopatía aguda, edema pulmonar y cerebral, coma y muerte.

Además del paludismo por el **P**. **falciparum** otras causas de muerte son la rotura del bazo durante la evolución del **P**. **vivax** y cuando se ignora el diagnóstico de malaria en un paciente que ha residido en lugares , donde existen cepas del **P**. **vivax** de comportamiento similar al **P**. **falciparum. (4)**

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Demostración de los parásitos en frotis de sangre (gota gruesa), que permite definir la especie de **plasmodium**, el estadio evolutivo y cuantificar el nivel de parasitemia. Por la variación del número del **P**. **falciparum** en sangre periférica pueden ser necesarios frotis repetidos cada 12 a 24 h. 333 Según la parasitemia, el acceso palúdico puede clasificarse como sigue: ***ligero***, menos de 50 000 parásitos/mm3; ***moderado***, de 50 000 a 100 000 parásitos/mm3 y ***severo***, cuando el conteo es mayor que 100 000 parásitos/mm3 o se informa campo cubierto o incontables; la presencia de esquizontes o gametocitos también indica que se trata de un acceso severo

TRATAMIENTO
QUIMIOPROFILAXIS

Para Comenzar la QUIMIOPROFILAXIS es importante conocer el tipo de plasmodio predominante en la zona para revisar su sensibilidad

Toda persona que va de visita a una zona endémica donde no se haya reportado resistencia a la cloroquina, debe comenzar desde 2 semanas antes del viaje a tomar una dosis semanal de 5 mg/kg de cloroquina base (300 mg como promedio) y continuar esta medicación de 4 a 6 semanas después de abandonar la zona endémica o hacer un tratamiento radical. Este tratamiento no está contraindicado durante el embarazo. Si se trata de una región donde se ha reportado resistencia a la cloroquina se recomiendan 250 mg de mefloquina (una 4-quinolinametanol) una vez a la semana.

INMUNOPROFILAXIS
La búsqueda de una vacuna contra el paludismo se remonta a más de medio siglo, siendo pocos los avances conseguidos. Sin embargo, en los

últimos años un grupo de investigadores colombianos liderados por el inmunólogo Manuel Patarroyo ha conseguido sintetizar químicamente la primera vacuna que ha demostrado ser eficaz (40 %) en los estudios comunitarios llevados a cabo en Colombia. Esta vacuna contra el estadio sanguíneo (merozoito) de la infección se ha ensayado recientemente por primera vez en una zona de alta transmisión en África subsahariana (Tanzania), demostrando una eficacia protectora media del 31 %, lo cual abre nuevas y únicas perspectivas en el control mundial de esta infección.

TRATAMIENTO DEL ACCESO PALÚDICO SIMPLE

Una 4-aminoquinoleína como la cloroquina (esquizonticida hemático) en la dosis total de 25 mg/kg es la droga base durante 3 d, distribuidos de la siguiente forma: 10 mg/kg al inicio, 5 mg/kg a las 6, 24 y 48 h de la primera subdosis de 10 mg seguido de un tratamiento esquizonticida hístico con primaquina a razón de 3 a 3,5 mg/kg de la droga base distribuidos en 14 d; además de un suplemento de ácido fólico o folínico por la hemólisis inmune de causa parasitaria que sufre el paciente como una de las consecuencias del paludismo. Este esquema constituye el tratamiento radical de todas las formas de paludismo sensibles a la cloroquina.

Si se trata del **P**. **falciparum** resistente a la cloroquina, se puede hacer un tratamiento oral con quinina, pirimetamina, tetraciclina, doxiciclina o sulfadiacina, como se describe en el tratamiento del acceso pernicioso. El tratamiento alternativo es con fansidar (combinación fija de 25 mg de pirimetamina más 500 mg de sulfadoxina), 3 tabletas juntas en dosis única.

En África se utiliza el fanzidar en dosis única pero se ha demostrado que ya no es efectivo

TRATAMIENTO DEL ACCESO PALÚDICO PERNICIOSO O PALUDISMO GRAVE, RESISTENTE A LA CLOROQUINA

La resistencia se define como la facilidad con que el parásito sobrevive y se multiplica, a pesar de administrar (en dosis habituales o más elevadas) un fármaco supuestamente activo.

En general, se señala la resistencia del **P**. **falciparum** a la cloroquina, pero actualmente este concepto es extensivo a otros antimaláricos e incluso a otras especies de **plasmodium**, como el **P**. **vivax** a la primaquina.(21,23)

El mecanismo de la resistencia parece residir en mutaciones puntuales y espontáneas en el cromosoma del parásito que son independientes de la presión medicamentosa, aunque, una vez producidas, las cepas mutantes tienen una mayor supervivencia en presencia de medicamentos antimaláricos.

Se deben considerar 3 objetivos fundamentales que son: reducir la parasitemia con quinina por vía parenteral (esquizonticida hemático de acción rápida), corregir el medio interno manteniendo el equilibrio hidromineral, ácido-básico y la función renal, así como tratar las complicaciones.

La quinina debe usarse en la dosis de 600 mg diluido en 200 mL de dextrosa 5 %, a pasar en 2 h. Esta dosis puede repetirse cada 8 h sin exceder de 1,8 g/d, teniendo en cuenta el grado de insuficiencia renal que pueda tener el paciente. La medicación con quinina puede pasar a la vía oral después de 72 h, sola o asociada con otros medicamentos como la pirimetamina 25 mg/d, tetraciclina 1 g/d, doxiciclina 100 mg/d o dapsone 2 g/d. Si se usa quinina en monoterapia el tratamiento debe prolongarse durante 10 d, las combinaciones permiten ciclos cortos de 5 d.

En el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, durante años se ha usado con éxito una fórmula que contiene quinina 244 mg, pirimetamina 625 mg y tetraciclina 125 mg en la dosis de 2 tabletas cada 6 h durante 5 d. Otra combinación útil es quinina 650 mg cada 8 h durante 5 d, pirimetamina 25 mg cada 12 h por 3 d y sulfadiacina 500 mg cada 6 h por 5 d. Actualmente se cuenta con otros esquizonticidas hemáticos de acción rápida como la halofantrina, 3 dosis de 500 mg en intervalos de 6 h y el\ artemeter o artesumato en los casos muy graves, especialmente cuando la parasitemia es mayor que 50.

Infecciones por el Plasmodium falciparum resistente a la cloroquina.

En los pacientes provenientes de una zona de conocida resistencia a la cloroquina, y cuando se desconoce el origen de la infección como en el caso del paludismo postransfusional, se administra quinina oral a la dosis de 10 mg /kg 3 veces al día, más doxiciclina a razón de 2,5 mg/kg una vez al día durante 7 días. El cinchonismo (náuseas, vómitos, acufenos, hipoacusia y vértigo) asociado a la quinina no es indicación para suspender el tratamiento, aunque puede aliviarse diminuyendo la dosis y aumentando su frecuencia. La aparición de anemia hemolítica grave Coombs-positiva sí es una indicación para suspender inmediatamente el tratamiento con quinina.

Un tratamiento alternativo a la quinina lo constituye la mefloquina por vía oral, en dosis iniciales de 15 mg/kg, seguidas por 10 mg/kg a las 8-12 horas. La halofantrina se administra también por vía oral en 3 dosis de 8 mg/kg con intervalos de 6 horas, repetidas 1 semana más tarde. Debido al riesgo frecuente de toxicidad cardiovascular, debe emplearse en pacientes

con un ECG normal. No debe administrarse junto a la mefloquina ni tampoco después de ésta. Otras alternativas a la doxiciclina son la clindamicina y la combinación trimetoprima-sulfametoxazol. En infecciones multirresistentes se recomienda arsumate por vía oral, en dosis de 4 mg/kg durante 3 días junto con mefloquina a la dosis descrita

Tratamiento del paludismo grave. Los pacientes que presentan parasitemias elevadas (más de 100.000/mm), descenso del hematócrito (por debajo del 30 %), afectación cerebral o vómitos de repetición requieren tratamiento parenteral.

Se ha demostrado que en zonas en las que el **P**. **falciparum** es sensible a la cloroquina, la respuesta terapéutica a ésta no es mejor que a la quinina. Sin embargo, debido a que la geografía de la resistencia a la cloroquina es muy cambiante, se aconseja el tratamiento con quinina. Se administra en infusión intravenosa en dosis de 10 mg sal/kg cada 8 horas. En casos con clara afectación cerebral se comienza con una dosis de ataque de 20 mg/kg, para continuar con la dosis de mantenimiento. La administración intravenosa debe realizarse mediante microgoteo, nunca en menos de 2 horas (preferiblemente en 4 horas). La dosis debe reducirse por lo menos a la mitad en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se debe pasar a la vía oral tan pronto como el estado del enfermo lo permita.

Complicaciones en el embarazo.

La malaria por el **P**. **falciparum** es una causa frecuente de anemia materna y de recién nacidos de bajo peso. En mujeres no inmunes la mortalidad materna y fetal puede ser elevada, siendo las principales complicaciones en la madre la malaria cerebral, el edema agudo de pulmón y la hipoglucemia.

Conclusiones

Es muy importante conocer la histología la bioquímica y la clínica del paludismo para comprender los síntomas y signos de la enfermedad y entender que el paludismo deja secuelas graves con disfunción hepática o renal las cuales pueden ser evitadas con una correcta quimio-profilaxis

Bibliografía

1. «La malaria viene de los gorilas», el pais. (en línea).. com, 22-9-2010, consultado 15-06-2017
2. UNESCO | Educación(en linea) - Día africano de lucha contra el paludismo : un futuro sin paludismo, el tema del Día Africano del Paludismo de este año consultado 15-06-2018
3. Joy D, Feng X, Mu J, *et al* (2003). «Early origin and recent expansion of Plasmodium falciparum. ». *Science* **300** (5617): pp. 318-21. PMID 12690197. [1] consultado 15-06-2017
4. Escalante A, Freeland D, Collins W, Lal A (1998). «The evolution of primate malaria parasites based on the gene encoding cytochrome b from the linear mitochondrial genome.». *Proc Natl Acad Sci U S A* **95** (14): pp. 8124-9. PMID 9653151.http://www.pnas.org/cgi/content/full/95/14/8124.[2] consultado 15-06-2017
5. Cox F (2002). «History of human parasitology.». *Clin Microbiol Rev* **15** (4): pp. 595-612. PMID 12364371. 19 de febrero de 2011. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=12364371. [3] 19 de febrero de 2018.
6. «Biography of Alphonse Laveran». The Nobel Foundation (en línea)... Consultado el 15-06-2017.] Nobel foundation. Accessed 25 Oct 2010
7. «Ettore Marchiafava»(en línea).. consultado 15-06-2017
8. «Biography of Ronald Ross». The Nobel Foundation. Consultado el 15-06-2017
9. «Ross and the Discovery that Mosquitoes (en línea).. Transmit Malaria Parasites». *CDC Malaria website*. Consultado el 15-06-2018
10. Kaufman T, Rúveda E (2005). «The quest for quinine: those who won the battles and those who won the war.». *Angew Chem Int Ed Engl* **44** (6): pp. 854-85. PMID 15669029. 19 de febrero de 2018.
11. Kyle R, Shampe M (1974). «Discoverers of quinine». *JAMA* **229** (4): pp. 462. PMID 4600403. 19 de febrero de 2018.
12. Raju T (2006). «Hot brains: manipulating body heat to save the brain.». *Pediatrics***117**(2): pp. e320-1.PMID16452338. http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/117/2/e320.19 de febrero de 2018.
13. Krotoski W, Collins W, Bray R, *et al* (1982). «Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted Plasmodium vivax infection.». *Am J Trop Med Hyg* **31** (6): pp. 1291-3. PMID 6816080.c- 19 de febrero de 2018.
14. Meis J, Verhave J, Jap P, Sinden R, Meuwissen J (1983). «Malaria parasites--discovery of the early liver form.». *Nature* **302** (5907): pp. 424-6. PMID 6339945. 19 de febrero de 2018.

15. «La Medicina para el Viajero - Malaria». *University of Virginia Health System*. University of Virginia. Consultado el 19 de febrero de 2017
16. «Malaria». New York State Department of Health. Consultado el 19 de febrero de 2018.
17. «Malaria o paludismo». Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud. Consultado el 19 de febrero de 2017.
18. Breman J (2001). «The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden.». *Am J Trop Med Hyg* **64** (1-2 Suppl): pp. 1-11. PMID 11425172. http://www.ajtmh.org/cgi/reprint/64/1_suppl/1-c.19 de febrero de 2018.
19. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJ, Targett GA (2005). «Malaria». *Lancet* **365**: pp. 1487-1498. PMID 15850634. 27 de julio de 2018.
20. Rodriguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, Franco-Paredes C (2006). «Pregnancy outcomes associated with Plasmodium vivax malaria in northeastern Venezuela». *Am J Trop Med Hyg* **74**: pp. 755-757. PMID 16687675. 27 de julio de 2018.
21. Hay S, Guerra C, Tatem A, Noor A, Snow R (2004). «The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future.». *Lancet Infect Dis* **4** (6): pp. 327-36. PMID 15172341. C-27 de julio de 2017.
22. [Boseley] (30 de agosto). «Malaria fears over planned DDT ban». The Guardian. Consultado el 27 de julio de 2017.
23. [Boseley] (16 de septiembre de 2006). «Banned pesticide backed for malaria control» (artículo periodístico). The Guardian. Consultado el 27 de julio de 2017.

24. Rodríguez Ocaña E, Ballester Añón R, Perdiguero E, Medina Doménech RM, Molero Mesa J. (2003) *La acción médico-social contra el paludismo en la España metropolitana y colonial del siglo XX*. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.c- 27 de julio de 2017.

25. Cueto, Marcos (2007). Cold war, deadly fevers : malaria eradication in Mexico, 1955-1975 / Marcos . Washington, D.C. : Woodrow Wilson Center Press ; Baltimore : Johns Hopkins University Press, 27 de julio de 2017.

26. Por primera vez una vacuna ha protegido un gran numero de niños contra la malaria.http://www.washingtonpost.com/national/health-cience/experimental-malaria-vaccine-protects-many-children-study-shows/2011/10/17/gIQA5NyguL_story.html c- 27 de julio de 2017.

27- Artículos de prensa en español (en línea).. Un compuesto nuevo elimina la malaria en ratones, Público, 3/9/2010c- 27 de julio de 2017.