

22  
201



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**

**"ESTUDIO BIBLIOGRAFICO EN TORNO A Plasmodium vivax"**

**T E S I S**

Qué para obtener el Título de:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P r e s e n t a:

**MARIA DOLORES HERNANDEZ LUVIAMOS**



Director: M. V. Z. Juan Pablo Martínez Labat

Cuatitlán, Izcalli Edo. de Mex.

1990

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Página
I.- RESUMEN	1
II.- INTRODUCCION	2
III.- OBJETIVO	3
IV.- MATERIAL	3
V.- METODOLOGIA	4
VI.- NOMBRE DEL PARASITO	5
VII.- CLASIFICACION	5
VIII.- HISTORIA	6
IX.- NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	12
X.- ESPECIES AFECTADAS	13
XI.- LOCALIZACION EN EL HOSPEDERO	13
XII.- DISTRIBUCION GEOGRAFICA	14
1.- Paludismo	14
2.- <u>Plasmodium vivax</u>	16
a) Africa	21
b) Asia	22
c) Australia y Región del Pacífico	26
d) América	26

	Página
XIII.-	ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS 33
	A.- El Hombre como Donador 37
	B.- El Mosquito Vector 44
	C.- El Hombre como Víctima 52
	C.1 Mecanismos de Adquisición de Inmunidad 54
	C.2 Especies y Cepas de <u>Plasmodium</u> 61
	D.- El Paludismo en México 76
	E.- Condiciones Ambientales 80
XIV.-	MORFOLOGIA 82
	A.- En Preparaciones sin Teñir 82
	B.- Frotis Delgado 88
	C.- Frotis Grueso 97
XV.-	CICLO BIOLÓGICO 102
	A.- Fase Preeritrocítica en los Tejidos del Hombre 111
	B.- Ciclo Eritrocítico del Parásito 111
	C.- Ciclo Exoeritrocítico (Secundario) en los Tejidos del Hombre 112
	D.- Ciclo Esporogónico (en el Mosquito) 112
XVI.-	PATOGENIA 116
XVII.-	LESIONES 123
XVIII.-	SINTOMATOLOGIA 130

	Pagina	
XIX	DIAGNOSTICO	135
	A.- Frotis Sanguíneos	136
	a) Frotis Delgado	146
	b) Frotis Grueso	146
	B.- Biopsia de Médula Eterna	153
	C.- Reacciones Serológicas	154
	C.1 Métodos de Laboratorio pa-	
	ra la Investigación de - -	
	Anticuerpos	155
	C.2 Antígenos de los Parásitos	170
	D.- Cultivos de Parásitos del Paludismo	173
	E.- Eosinófilos	174
XX.-	TRATAMIENTO	178
	A.- Estudios Emprendidos en	
	E.U.A.	179
	B.- Estudios Emprendidos en	
	Australia	187
	C.- Otros Estudios Emprendidos	188
	D.- Dirección de Lucha contra el	
	Paludismo	190
	E.- Terapéutica Ideal	191

	Página
XXI.- PROFILAXIS	215
A.- Aspectos Bionómicos del Vector y Comportamiento de la Población Humana	215
B.- Dosis y Ciclos Recomendados	218
C.- Mecanismo de la Resistencia	219
D.- Aplicación Práctica de los Medicamentos Antipalúdicos	223
E.- Prevención del Paludismo y Lucha Antipalúdica	226
F.- La Lucha Antipalúdica en México	243
XXII.- RESULTADOS	250
XXIII.- DISCUSION	251
XXIV.- CONCLUSIONES	254
XXV.- BIBLIOGRAFIA	255

## R E S U M E N

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica - de Plasmodium vivax mediante una minuciosa selección de información obtenida de artículos, libros y revistas que se encuentran - en centros de estudio e investigación, así como en industrias químico-farmacéuticas; organizándose en tal forma en que se da a conocer desde el nombre de la enfermedad hasta su tratamiento y profilaxis.

De esta integración se conoce finalmente como ha ido evolucionando el estudio e investigación de esta enfermedad a nivel mundial y nacional. Con respecto a información actualizada de Paludismo - por P. vivax en México, se obtuvo principalmente de la Dirección de Enfermedades Transmisibles por vector y zoonosis, así como de - la Organización Mundial de la Salud/Oficina Panamericana de la - - Salud (OMS/OPS). Por otro lado, a nivel mundial, se tiene información actualizada escasa de este parásito, ya que en varios países ha sido erradicado o controlado.

## I N T R O D U C C I O N

La Parasitología ocupa un lugar de primerísima relevancia e importancia, sobre todo en los países latinoamericanos que, por su nivel socio-económico, localización geográfica, variedad de climas y costumbres, hacen que las enfermedades parasitarias ocupen lugares preponderantes como problemas de salud pública.

Se sabe que las enfermedades parasitarias han producido, a través de los tiempos, más muertes y daños económicos a la humanidad que todas las guerras juntas. Generalmente en los países con poco o nulo desarrollo socio-económico es donde las enfermedades parasitarias o las parasitosis se presentan con mayor frecuencia, viéndose esto favorecido por las condiciones climatológicas y por la falta de información y asistencia médica en las zonas no urbanizadas, ya que en los países desarrollados social, médica y económicamente, las enfermedades parasitarias han sido erradicadas o tienen poca significación.

Dentro de los estudios epidemiológicos de Parasitología, tenemos que el Paludismo ha tenido importancia preponderante desde la fundación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), dado que tiene una vasta zona de distribución mundial; ocupando los primeros lugares en aquellas zonas desurbanizadas y con falta casi total de asistencia médica y medidas preventivas en cuanto al desarrollo de los agentes etiológicos responsables de esta enfermedad.

La República Mexicana no escapa a estas estadísticas mundiales, encontrándose entre los primeros países que estudiaron planes de trabajo para la erradicación de esta enfermedad, los cuales, lograron avances muy importantes, pero que han quedado sin concluir dada la situación presupuestal que nos aqueja en todos los sectores de nuestra República, aunando a esto, otros facto-



res de organización, defectos en los estudios epidemiológicos, - resistencia de los vectores a los insecticidas, factores sociales, como son los de migración y educación sanitaria deficiente.

Así, podemos mencionar que en estudios de 1979, las entidades más afectadas en orden decreciente, tenemos los estados de: - Oaxaca, Chiapas, Sinaloa, Michoacán y Guerrero, que contribuyen con el 84.4% del total nacional; registrándose 21,761 casos de Paludismo para una tasa de 2.8 por 10,000 (Tay Zavala, 1982); encontrándose que la incidencia de Plasmodium vivax es la que ocupa el mayor porcentaje estadístico, por lo que nos decidió a la presentación de este trabajo.

#### O B J E T I V O

Estudio, integración y actualización de las investigaciones en Plasmodium vivax con respecto a su epidemiología, diagnóstico, tratamiento y profilaxis con la finalidad de establecer su trascendencia socio-económica en el País.

#### M A T E R I A L

Para la elaboración del presente trabajo, se obtuvo información de libros, revistas y manuales de Parasitología, con la finalidad de llegar a cumplir con el objetivo señalado.

La información fué obtenida de bibliotecas, hemerotecas, -- centros de investigación e industrias químicas, los cuales son:

- 1.- Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N.
- 2.- Centro Médico Nacional del I.M.S.S.
- 3.- Centro Médico La Raza del I.M.S.S.
- 4.- Dirección General de Educación Profesional de la S.S.

(Secretaría de Salud)

- 5.- Dirección de Lucha contra el Paludismo S.S.  
(Secretaría de Salud)
- 6.- Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia U.N.A.M.
- 7.- Hospital Infantil de México.
- 8.- Instituto de Biología U.N.A.M.
- 9.- Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias.
- 10.- Instituto Mexicano de Atención a la Niñez.
- 11.- Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales S.S.  
(Secretaría de Salud)
- 12.- Organización Panamericana de la Salud. Oficina - - -  
Sanitaria, Panamericana, Oficina Regional de la - - -  
Organización Mundial de la Salud.
- 13.- Química Hoechst de México, S. A.

M E T O D O L O G I A

La metodología que se siguió para la elaboración de este tra  
bajo consta de tres puntos:

- a) Obtención del material que consistió en libros, revistas y manuales de Parasitología, así como también revistas médicas.
- b) La consulta de esta información se realizó en bibliotecas de Escuelas de Estudios Superiores, Centros - - - Médicos e Industrias Farmacéuticas que se mencionan anteriormente.
- c) La integración del material se organizó de acuerdo a los siguientes puntos:
  - 1.- Nombre del parásito; 2.- Clasificación; 3.- -- Historia; 4.- Nombre de la Enfermedad; 5.- Especies-Afectadas; 6.- Localización en el hospedero; 7.- -- Distribución geográfica; 8.- Aspectos epidemiológicos; 9.- Morfología; 10.- Ciclo de vida; 11.- Patogenia;-

12.- Sintomatología; 13.- Diagnóstico; 14.- --  
Profilaxis y; 15.- Tratamiento.

NOMBRE DEL PARASITO

Plasmodium vivax (Grassi y Feletti, 1890). Laveran observó por primera vez a P. vivax en 1880, pero no lo diferenció como tal. En 1886, Golgi lo describió por primera vez como especie separada, pero el parásito no recibió nombre específico, sino hasta 1890, en que Grassi y Feletti lo denominaron Haemamoeba vivax debido a la gran agilidad que muestra el trofozoito al desplazarse de un lugar a otro. Se cree que fué Labbé en 1899, el que denominó a esta especie P. vivax.

Sinónimos: Ocellaria malariae (Laveran, 1881); Plasmodium tertiana (Golgi, 1889); Haemamoeba vivax (Grassi y Feletti, - - 1890); Plasmodium malariae tertianum (Labbé, 1899); Haemamoeba malariae variedad tertiana (Laveran, 1901); Plasmodium - - - - tertianae (Billet, 1904).

C L A S I F I C A C I O N

- Phylum : Apicomplexa (Levine, 1970)
- Clase : Sporozoa (Levckart, 1879)
- Subclase : Coccidea (Levckart, 1879)
- Orden : Eucoccidea (Leger y Duboseq, 1910)
- Suborden : Hemosporidiidea (Danilewsky, 1886)
- Familia : Plasmodiidae (Mesnil, 1903)
- Género : Plasmodium (Marchiafava y Celli, 1985)  
Plasmodium vivax (Grassi y Feletti, 1890)

Levine, 1981.

## H I S T O R I A

El Paludismo es una de las enfermedades que ha padecido el hombre desde las épocas más remotas. Se encuentra citado en los antiguos documentos literarios, como las escrituras chinas y los papiros egipcios.

Las descripciones más completas del Paludismo, fueron hechas en la Roma Antigua, en donde causó más estragos que en cualquier otro país europeo. Desde el siglo I a.C., los escritores romanos Marco Terencio Varron y Columela, asociaron la propagación del Paludismo con la existencia de mosquitos (Tay Zavala, 1982).

En 1631, Don Juan de Vega, usó la infusión de la corteza de la quina para tratar y curar el Paludismo a Don Luis Jerónimo de Cabrera y Bobadilla, IV Conde de Chinchón; siete años más tarde, su uso se extendió a toda Europa.

El Paludismo en México, se cree que fue introducido por los conquistadores españoles e inclusive, que esta enfermedad coadyuvó importantemente a la conquista.

En 1877, la Academia Nacional de México, señala que se hicieron importantes estudios sobre el padecimiento, desde el punto de vista de sus manifestaciones, en especial, de su forma perniciosa, ocupándose particularmente de su etiología, frecuencia y gravedad (Dirección de Lucha contra el Paludismo, S.S.A., 1983).

En 1880, Laveran descubrió el agente etiológico del Paludismo y demostró que era un microorganismo de naturaleza animal.

Danilewski, en 1885, describió el Paludismo aviar, Cuatro años más tarde (1889) Sajaron hizo, por primera vez la descripción detallada de P. falciparum.

En 1890, Romanowski introdujo en el estudio microscópico de-

los plasmodios, el método panóptico de coloración con azul de metileno y eosina.

En 1897, Ross, descubrió el Transmisor del Paludismo, el mosquito Anopheles y más tarde, todos los estadios de la esporogonia en el mosquito, confirmados experimentalmente por - - - - Bastianelli, Gignami y Grassi un año después, en mosquitos alimentados con sangre de enfermos de Paludismo.

En 1922, fué descubierto P. ovale en Africa.

En 1934, Raffaele y Colg. descubrieron las fases exoeritrocíticas pigmentadas en el ciclo esquizogónico de los plasmodios del Paludismo de las aves.

En 1948, Garnham, hace lo propio con P. cynomolgi en los monos y el mismo año describe la fase exoeritrocítica de P. vivax, en los hepatocitos humanos (Tay Zavala, 1982).

En 1936, se crea la Oficina de la Campaña contra el - - Paludismo en México.

No obstante la sostenida labor por la Campaña para el quinquenio 1948-1952, se registraron anualmente unos 2.5 millones de casos; de los que fallecían unos 25,000 enfermos (Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo, S.S.A., 1983).

Por otra parte, los conocimientos sobre la epidemiología del Paludismo y la lucha antipalúdica; que se habían venido adquiriendo en diversos países durante la primera mitad del siglo actual, permitieron a las autoridades internacionales de salud, vislumbrar la factibilidad de la erradicación de este padecimiento a nivel mundial.

En 1954, México sostiene, en la XIV Conferencia Sanitaria Panamericana, celebrada en Santiago de Chile, la factibilidad práctica de la erradicación del Paludismo, no sólo en nuestro

país, sino en el Continente Americano.

La decisión de llevar a efecto la erradicación del Paludismo en México, fué formalmente notificada en la VIII Asamblea Mundial de la Salud, celebrada en mayo de 1955 en la propia ciudad de México, D. F. Consecuentemente, con esta posición, el personal de la, en aquel entonces, Campaña Nacional contra el Paludismo y Profilaxis de la Fiebre Amarilla, en colaboración con asesores internacionales, elaboró el "Proyecto para la Erradicación del Paludismo en México", documento que sirvió de base para la formulación de un convenio con la Oficina Sanitaria Panamericana, Organización Mundial de la Salud (OPS-OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la protección de la Infancia (UNICEF). Con estos organismos México suscribe un plan tripartita de operaciones, con el objetivo fundamental de la "Erradicación del Paludismo" en todo el país y en el que se detalla la acción, los compromisos de las partes integrantes y se precisa la duración del acuerdo (Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo, S.S.A., 1983).

A partir del mes de Diciembre de 1955, la Comisión Nacional para la erradicación del Paludismo en México, comenzó formalmente sus trabajos. Por tanto, ya en 1956, se procedió a realizar la fase preparatoria, estableciendo en el país catorce zonas de la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo (CNEP). En esta fase, se determinó el área palúdica en México, que comprendía 1'150,000 Km<sup>2</sup>, equivalente al 58.2% del Territorio Nacional, con 64,252 localidades y una población que representaba el 53.1% del total en ese año (Fig. No. 1).

A partir de 1957, se incició la Fase de Ataque, que consistió en el rociado de las casas con insecticidas de acción persistente, siguiéndose los preceptos de la época, habiéndose utilizado básicamente DDT y en algunas áreas, Dieldrin (3,4,5,6,9,9-Hexacloro-la,2,2a,3,6,6a,7,7a-octahidro-2,7:3,6-dimetanonafto - -

2, 3-b oxireno; 1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a octahidroendo, exo,1,4:5,8-dimetanonaftaleno). Después de un período de cuatro años de aplicación de rociados domiciliarios semestrales, se logró reducir la Transmisión, en gran parte, del área palúdica inicial y, se clasificaron las primeras áreas en fase de consolidación (Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo, S.S.A., 1983).

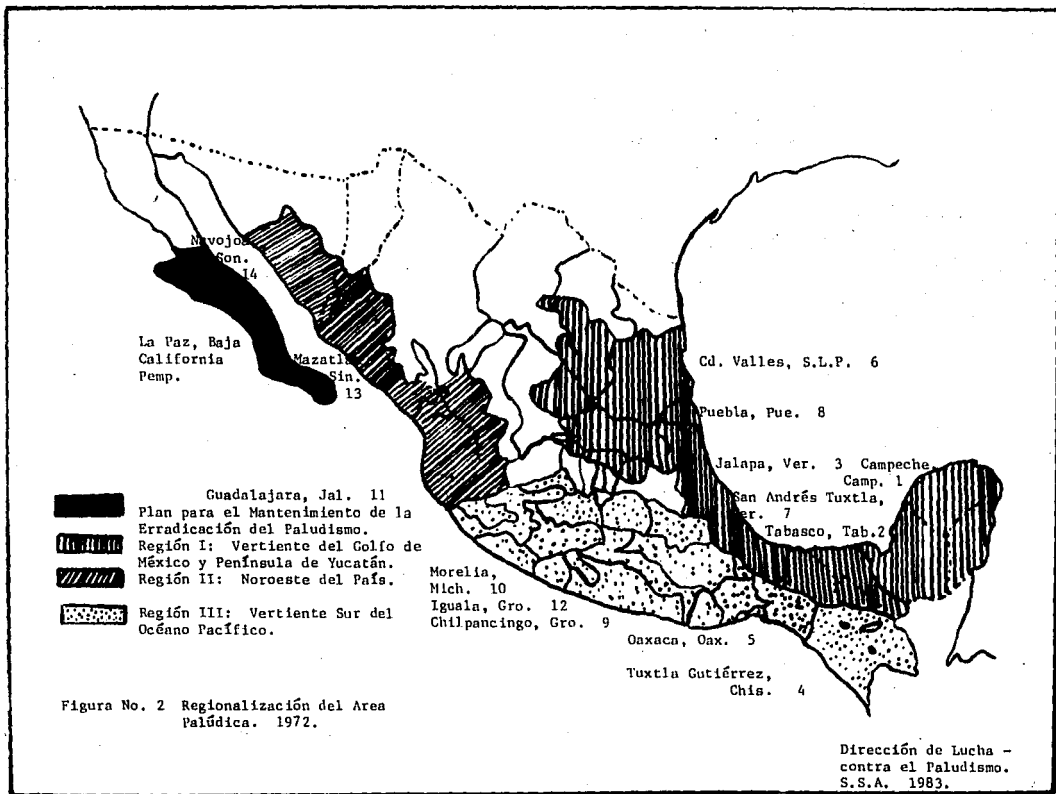
De manera experimental, a partir de 1962, en áreas circunscritas y con miras a encontrar la solución de la persistencia de la Transmisión, se efectuaron diversos planes experimentales de campo, con duración aproximada de dos años cada uno, en áreas seleccionadas por sus altos niveles de Transmisión en los que, como promedio, vivían entre cien mil y doscientos mil habitantes.

Al finalizar 1969, la situación epidemiológica del área palúdica modificó en algunas regiones ya que, por un lado, se registró un mayor número de casos en el área de ataque que los esperados en base a los datos de los años anteriores y por otro, se desarrollaron brotes de alguna consideración o el restablecimiento de la Transmisión, en diferentes partes del área que aún estaba clasificada en fase de consolidación. Esa reintroducción del Paludismo se originó como consecuencia de la vulnerabilidad propiciada por los movimientos migratorios de carácter principalmente agrícola, con fines de colonización y recolección de cosechas, hacia áreas de alta receptividad para el padecimiento, ubicadas en su mayor parte en los estados de Veracruz, Tabasco, Campeche, Yucatán, Quintana Roo, Michoacán, Sinaloa y Baja California Sur.

Al iniciarse 1970, las autoridades superiores conscientes de la situación que había venido prevaleciendo en el Programa y con miras a aliviarla en la medida de lo posible, acordaron que se incrementaran los trabajos en un área seleccionada del país, para lo cual, primeramente, se regionalizó el Territorio Nacional, estableciéndose tres regiones, a saber: Región de la Vertiente del







Golfo de México y Península de Yucatán, Región de la Vertiente - Sur del Océano Pacífico y Región del Noroeste del País (Fig. 2).

A partir de 1976, la endemia palúdica, no obstante permanecer focalizada en ciertas áreas, principalmente de la Región de la Vertiente Sur del Océano Pacífico, presentó un recrudecimiento y una dispersión, afectando, sobre todo, el área limitada con la República de Guatemala y con Belice, por la vulneración causada por los numerosos inmigrantes de Centroamérica; aunados a la aparición de brotes epidémicos en distintos lugares de las regiones mencionadas.

Sin embargo, para 1983, ante la difícil situación económica por la que atraviesa el País, por acuerdo superior y acorde con la política gubernamental, se llevó a cabo la reestructuración del Programa.

De tal suerte, la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo, se transformó en una Dirección de Lucha contra el Paludismo, la que, además de introducir los cambios para racionalizar las actividades de acuerdo con la situación epidemiológica del padecimiento de cada región, área y localidad, ha establecido las prioridades de atención a las mismas, para el logro de los objetivos (Dirección de Lucha contra el Paludismo, S.S.A., 1983).

#### NOMBRE DE LA ENFERMEDAD

El Plasmodium vivax, es la especie que, con mayor frecuencia infecta al hombre, el que más prevalece en zonas templadas y es el agente causal de un tipo de Paludismo conocido como Terciano, Terciano benigno, Fiebre terciana benigna, Malaria vivax o, - - - Paludismo vivax.

El Paludismo es una enfermedad infecciosa transmisible produ

cida por protozoarios, parásitos del género Plasmodium y transmitidos al hombre por las hembras adultas de mosquitos del género Anopheles (Meigen, 1818); cuya sintomatología típica está representada por fiebre con características especiales; anemia y esplenomegalia. Aunque generalmente es un proceso agudo, puede tener una evolución crónica (Dirección de Lucha contra el - - Paludismo, S.S.A., 1983).

#### ESPECIES AFECTADAS

Desde el punto de vista práctico, el hombre parece ser la única fuente de infección para el mosquito por plasmodios humanos, aunque en algunas zonas del Centro de África, no puede negarse la posibilidad de que existan infecciones humanas originadas en chimpancés y otros simios. En experimentos de laboratorio, Taliaferro y Taliaferro (1934), lograron transmitir el P. falciparum al mono aullador, Alovatta sp., en Panamá, Rodhain y Muylle (1939) inocularon el P. vivax a un chimpancé; - - - Knowlesi y Das Gupta (1932) y otros investigadores, han infectado a seres humanos con P. knowlesi, de una especie de monos hallados en Malaya; Rodhain (1940-1948), ha demostrado experimentalmente que, el P. rodhaini del chimpancé, es idéntico al P. malariae y, ha infectado a seres humanos con el primero de estos plasmodios y, a chimpancés con el segundo, obtenido del hombre. Pero de la experiencia que se posee hasta hoy, se deduce que tienen que ser raros los casos de Paludismo en el hombre por mosquitos portadores de plasmodios de simios.

#### LOCALIZACION EN EL HOSPEDERO

A Plasmodium vivax, se le encuentra en el endotelio de bazo,

hígado, pulmón o, en sangre, dependiendo de la etapa de reproducción en que se encuentre, conociéndose una fase preeritrocítica - del parásito y una eritrocítica (Carrol Faust, 1974).

#### DISTRIBUCION GEOGRAFICA

Los límites geográficos del Paludismo humano no son constantes, pues han ido cambiando siglo tras siglo, a medida que el parásito invadía nuevos territorios o abandonaba otros.

Desde sus centros de origen, situados probablemente en --- Africa, el parásito se ha propagado a todas las regiones de la -- Tierra donde han encontrado condiciones favorables.

La última invasión importante se produjo con toda probabilidad en la época en que los conquistadores españoles, venidos de -- Europa y los esclavos originarios de Africa entraron en las -- -- Américas. Desde entonces, la infección palúdica ha ido retrocediendo.

El Paludismo es endémico en una ancha faja que rodea al globo; cierto es que, dentro de esa faja hay algunas regiones indemnos, bien porque los vectores no pueden vivir en ellas o bien -- porque no albergan parásitos (OMS, 1969. Parasitología del -- Paludismo).

Desde 1920, el Paludismo ha llegado a invadir desde la -- -- Cuenca del Duina, cerca de Arcángel, en la U.R.S.S. (64° de latitud N), hasta Córdoba, Argentina (32° de latitud S). Se ha observado a 2,770 m., de altitud en la región de Cochabamba, Bolivia, -- donde el A. pseudopunctipennis es el vector y, a 2,591 m., cerca de Londiani, en Kenia, Africa, donde los A. gambiae, A. funestus, importados, se albergan en las cabañas de los naturales. Se dice

que el A. superpictus es el vector del Paludismo a 2,850 m., en Tadzshik, U.R.S.S. (Tadshikiastán), al sur del Asia Central. En contraste, la enfermedad se ha registrado también en el Valle del Mar Muerto, a 400 m., bajo el nivel del mar. Naturalmente, hay muchas zonas no infectadas dentro de estos límites de altitud y latitud. En lo que atañe al centro y sur del Pacífico, no hay Anopheles en las islas de los Galápagos, Marquesas, Fidji, Nueva Caledonia, Nueva Zelanda, Marshall, Carolinas y, por lo tanto, no son palúdicas. Lo mismo sucede en las islas Hawaii. A principios de la Segunda Guerra Mundial, apareció el Anopheles subpictus indefinitus en Guam; pero hasta ahora, no se ha observado en esa isla la transmisión del Paludismo.

Es muy probable que la transmisión del Paludismo en el mundo, haya alcanzado su máximo entre 1885, cuando se presentó en el Sur de Canadá y, 1922 a 1923, que se registró cerca del Círculo Polar Ártico, en Rusia. Desde esa última fecha, se observa que tanto la extensión de la enfermedad como la morbilidad de la misma tienden a disminuir en los últimos años en forma acelerada, si bien en grado mucho mayor en unos países que en otros, (compárense las Figuras 3 y 4), por ejemplo: en las antes zonas palúdicas de los Estados Unidos de América del Norte y en Venezuela, Guayanas (francesa e inglesa), Brasil, Italia, Yugoslavia, Grecia, Chipre, Islas Mauricio y Ceylán, la mortalidad y morbilidad por Paludismo, han experimentado enorme reducción. En extensas zonas de Bombay y de Misora, en la India, en Formosa y Tailandia, se ha interrumpido por ejemplo, la transmisión de la enfermedad y muchos otros países palúdicos pueden señalar con orgullo las zonas en que el Paludismo ha dejado de ser un problema de sanidad. No obstante, quedan aún grandes zonas de intensa endemia palúdica en América, entre los 15° de latitud S., Asia, al sur de los 40°N., Indonesia, sudoeste del Pacífico y Africa (Carroll, F., 1974).

Se ha estimado que en los años 1940 había 350'000,000 de casos de Paludismo repartidos por todo el mundo, lo que hacía del Paludismo la primera enfermedad humana. De este número, alrededor de tres millones de personas morían anualmente. Aunque los programas de control de Paludismo, fundamentalmente tendientes a la destrucción del mosquito, patrocinados por ciertas naciones, y por la OMS, han reducido el número de casos a 250'000,000, en 1958, el Paludismo continúa siendo el principal problema sanitario en muchas partes del mundo, como las tropas norteamericanas en Vietnam pueden testificar. Además se producen períodos eruptivos de formas epidémicas del Paludismo en áreas supuestamente controladas, debido a la relajación del control, como lo demuestra el brusco aumento de la incidencia de la enfermedad, ocurrido durante los años 1967 a 1970 en Ceylán y la India (Cheng, 1978).

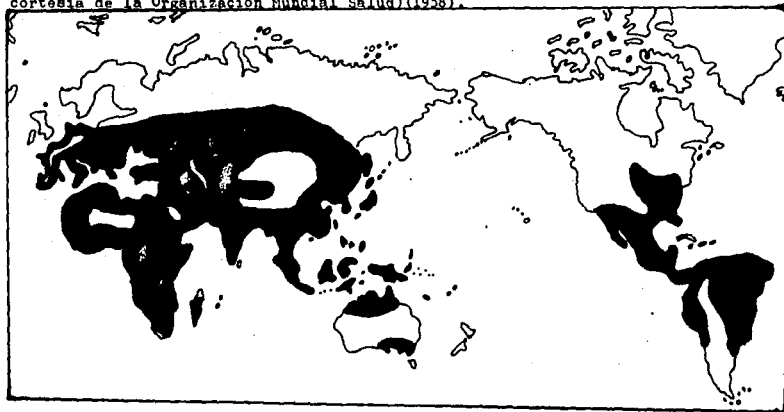
En 1956, la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo en México, determinó el área palúdica que comprendía 1'150,000 Km<sup>2</sup>, equivalente a 58.2% del territorio nacional, con 64,252 localidades y una población que representaba el 53.1% del total nacional en ese año.

Como se mencionó con anterioridad, en el año de 1970, la República Mexicana se dividió en tres regiones y a partir de este momento, los datos de Paludismo en los estados fueron recopilados por las sedes establecidas para, posteriormente concentrarse en el D.F. Desde 1970 a la fecha, se sigue realizando, teniendo los datos que se observan en el cuadro No. 5.

Plasmodium vivax.

Aunque P. vivax puede soportar temperaturas elevadas y, al igual que P. falciparum, prolifera en las regiones tropicales y subtropicales, también es capaz de adaptarse en las regiones de temperaturas más bajas y penetrar más en las zonas templadas que P. falciparum. En los trópicos es frecuente que los parásitos -

Fig. 3 Mapa que muestra la extensión de la malaria en el mundo antes de que se instauraran medidas de control y de erradicación (Según Alvarado y Bruce-Chwatt, cortesía de la Organización Mundial Salud)(1958).







Cuadro No. 5 Casos de Paludismo por Entidad en la República Mexicana de 1970 a 1983.

	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983
Aguascalientes	2	0	0	2	4	20	4	0	1	15	4	2	4	10
Baja Calif. Nta.	9	1	0	4	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0
Baja Calif. Sur	0	0	2	0	3	8	0	0	2	4	4	1	3	5
Campeche	582	223	40	10	38	8	6	44	220	331	813	1682	2441	3858
Coahuila	3	4	1	2	1	1	1	1	0	0	9	0	0	4
Colima	360	149	115	61	13	9	2	5	8	7	16	8	26	114
Chiapas	4389	3836	2907	2629	198	2965	1692	2110	2875	5389	7402	10642	14977	25563
Chihuahua	652	709	676	1058	1223	861	513	633	448	897	431	658	837	1016
Distrito Federal	40	38	28	14	18	21	13	10	7	17	63	39	19	38
Durango	358	348	256	406	522	317	285	211	271	194	205	380	720	600
Guanejuato	303	135	49	16	27	6	10	0	5	0	1	0	3	0
Guerrero	9994	8147	3601	2596	2871	4573	3001	3366	1878	1576	1679	2129	2318	3167
Hidalgo	445	284	752	316	157	86	42	44	4	1	0	3	2	0
Jalisco	796	491	440	340	256	170	99	69	116	119	142	190	801	737
México	901	336	116	71	46	29	61	33	42	88	83	56	60	227
Michoacan	5319	3864	3474	3529	3309	2409	1575	2266	2225	1926	2152	2439	2206	4596
Morelos	972	429	142	154	273	309	322	357	480	235	40	66	30	87
Nayarit	864	803	674	1023	836	604	596	603	411	486	602	918	1561	1450
Nuevo Leon	2	4	0	2	1	1	3	3	6	0	5	8	2	4
Oaxaca	16515	4365	7080	5405	7093	7576	5047	5034	5627	6239	7978	14897	15031	15194
Puebla	2680	1677	1056	530	345	296	406	679	612	382	224	170	327	1290

	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983
Queretaro	180	199	283	200	107	23	12	9	0	0	1	0	0	0
Quintana Roo	1199	537	31	17	2	1	37	74	214	316	658	493	1435	2782
San Luis Potosi	487	388	108	10	11	14	9	0	5	1	1	4	5	2
Sinaloa	5216	3759	3194	3966	6274	6598	3869	2856	2797	2230	2393	5491	6127	9835
Sonora	776	581	394	358	729	791	365	318	545	294	277	532	615	547
Tabasco	104	95	72	34	34	10	14	6	52	61	253	668	1440	2473
Tamaulipas	8	1	20	10	9	1	1	1	1	0	0	2	0	103
Tlaxcala	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	3
Veracruz	3576	1228	628	338	300	167	129	73	121	66	185	559	829	1011
Yucatan	606	234	16	0	4	0	0	15	22	54	67	43	128	218
Zacatecas	93	82	65	66	96	47	34	29	83	53	46	28	141	95

Dirección de Lucha contra el  
Paludismo, S.S.A. 1983.

terminen su desarrollo en el mosquito en un plazo de ocho días; a 17.5°C, el desarrollo exige un mes y en las condiciones naturales muchos mosquitos no sobreviven lo suficiente para transmitir la infección, por debajo de 15°C es muy poco probable que se pueda completar al ciclo esporogónico. De este modo, la especie P. vivax no se suele encontrar más allá de la isoterma de verano de 15°C, en realidad, la transmisión cesa mucho antes de ese límite, bien por falta de vectores, bien por otras razones. P. vivax ha sido el principal factor de mantenimiento de la endemia palúdica en las zonas templadas, por adaptarse en el mosquito a temperaturas estivales más bajas que P. falciparum. Además, es frecuente que en el hospedero humano pueda sobrevivir en forma latente a los fríos del invierno. Los antiguos límites de distribución del P. vivax en Europa, pasaban al oeste por las costas de Inglaterra y al norte por la región Arcángel, en la U.R.S.S. En Asia, la especie se extendía hasta el río Amur (Manchuria). En América del Norte, los focos de infección de las costas del Atlántico y del Pacífico llegaban hasta Nueva Inglaterra y Oregon, respectivamente, y, en la región de los Grandes Lagos P. vivax alcanzaba el Territorio Canadiense. Los límites meridionales de la zona parecían estar determinados más por la ausencia de vectores que por la temperatura. En Sudáfrica y en América del Sur la infección endémica era rara pasado el paralelo 30 y en Australia la especie se mantenía con dificultades.

Desde la Segunda Guerra Mundial, la situación se ha transformado. La especie ha desaparecido de Europa, los Estados Unidos de Norteamérica y la U.R.S.S., así como de cierto número de regiones asiáticas. Con pocas excepciones, los límites septentrional y meridional de las áreas de distribución de P. vivax y P. falciparum parecen coincidir en la actualidad.

#### AFRICA

La distribución de P. vivax en Africa no está bien delimitada.

da. En la mayor parte de las regiones esta especie es menos numerosa que P. falciparum y no parece existir en las zonas de África Occidental, donde la población negra tiene, probablemente, una resistencia natural a esta infección. Su prevalencia en relación con la de otras especies, sólo es alta en los territorios situados en los límites septentrionales de su área de distribución: -- 94% en Argelia; 92% en Marruecos; 99% en Túnez y 96% en el bajo Egipto. Al parecer ha quedado eliminado de las Islas Mauricio y la infección natural por este parásito es desconocida en Camerún, Ghana, Liberia, Nigeria, Senegal y Togo. La proporción de infecciones por P. vivax, respecto al total de infecciones es la siguiente: Uganda, 0.2%; Zanzíbar y Pemba (República Unida de -- Tanzania), menos del 1%; Sudán Meridional, 1%; Rhodesia del Sur, 3.5%; Sudáfrica, 5%; Swazilandia, 4.10%; Sudán Septentrional, 13.22%; Etiopía, 0.40%. Se ha observado la existencia de esta especie hasta 1,700 m., de altitud (Swazilandia, 1,150 m.; -- Sudáfrica, 1,150 m.; Uganda, 1,500 m.; Rhodesia del Sur, -- -- 1,600 m.; República Democrática del Congo, 1,700 m.) Cuadro -- No. 6 (Parasitología del Paludismo OMS, 1969).

#### ASIA

P. vivax ocupa una ancha faja que atraviesa el continente. -- Su límite septentrional no está claramente definido, pero parece ir desde Turquía, al oeste, hacia la República de Corea, al este, pasando por el norte de Irán, Afganistán, Pakistán Occidental y Nepal. La especie parece haber sido erradicada de Israel, Líbano, China (Taiwán) y Unión Soviética. No se poseen informaciones sobre China Continental, Corea del Norte ni Vietnam del Norte. Las respuestas a un cuestionario de la OMS indican los siguientes porcentajes de infección por P. vivax (calculado en función del total de infecciones: Arabia Saudita, 7%; Brunei, 20%; -- -- -- Thailandia, 21%; Camboya, 28%; Sabah, Malasia Oriental, 40%; -- Laos, 45%; Pakistán Oriental, 57%; Sarawak, Malasia Occidental,

Cuadro No. 6 Proporción del Total de Infecciones en Distintos Países del Continente Africano.

País	Año	P. falciparum	P. vivax	P. Malariae	P. ovale
Argelia	1953	63	34	01	00
	1967	06	94	41	00
Camerún	1967	91	00	06	02
Congo	1967	94-100	1-5	0-3-3-	raras
Dahomey	1964	87	00	15	01
Etiopía	1967	60-100	00-40	01-10	01
Ghana	1967	hasta 80	00	hasta 25	hasta 05
Liberia	1965	70-95	00	11-26	0-5
Marruecos	1961-1962	13	64	17	00
Mauricio	1966-1967	09	72	01	00
	1960	59	39	02	00
Mauritania	1967	80-90	03	10	0.1
Nigeria	1967	85-90	00	10-15	01
Estado Occidental	1967	80-90	00	hasta 15	hasta 04
República Árabe Unida	1940	36	44	00	00
Bajo Egipto	1950	09	91	00	00
	1960	01	95	00	00
	1967	04	96	00	00
Alto Egipto	1945	41	59	00	00
	1950	12	88	00	00
	1960	03	97	00	00
	1967	06	24	00	00
República Unida de Tanzania	1967	hasta 95	01	01-05	01
Rodesia del Sur	hacia 1960	hasta 90	03-05	01-02	raras
Senegal	1967	80-85	00	15-20	01
Sudáfrica	1960	95	05	01	00
Sudán					
Provincias Septentrionales	1961-1964	18-87	13.22	00-02	?
Provincias Ecuatoriales	1961-1964	99	01	01	?
Tago	1967	80-100	00	00-25	00-02
Túnez	1967	01	99	01	
Uganda	1967	92	00.2	07	01

PARASITOLOGÍA DEL PALUDISMO.

OMS. 1969

Cuadro No. 7 Proporción del Total de infecciones en países de Asia Mediterráneo Oriental y Sudoeste Asiático. 24

P A I S	Año	Proporción (%) del total de infecciones.			
		<u>P. falci-</u> <u>PARUM.</u>	<u>P. vivax.</u>	<u>P. malariae</u>	
Arabia Saudita	1967	92	7	1	
Irak	1958	26	70	1	
	1966	16	83	1	
	1967	11	89	1	
Irán	Región del mar Caspio	1950-54	22	68	10
	Noroeste	1950-54	6	90	4
	Este	1950-54	18	75	7
	Centro	1950-54	27	71	2
	Sudoeste	1950-54	33	54	13
	Sudeste	1950-54	31	53	17
	Región del mar Caspio	1967	2	98	0
	Noroeste	1967	2	92	0
	Este	1967	6	91	3
	Oeste.	1967	5	95	0
	Centro	1967	6	93	1
	Sudoeste	1967	13	87	0
	Sudeste	1967	15	85	1
	Bender Abbas	1964	36		64
		1965	53		47
		1966	60		40
		1967	60		32
	Israel	1948	32	68	0,6
		1955	15	83	2
		1959	35	59	6
Jordania	1967	10	90	0	
	antes de 1947	20,44	45,78	2,12	
Siria	antes de 1967	59	40	1	
	1967	1	99	1	
	1958	3	96	1	
Turquía	1956	1	99	raro	
	1967	2	98	0	

Parasitología del Paludismo.  
OMS 1968.

Cuadro No. 8 Proporción del total de infecciones en países de Asia Oriental.

PAIS	AÑO	PROPORCIÓN (%) DEL TOTAL DE INFECCIONES		
		<u>P.</u> <u>falciparum</u>	<u>P.</u> <u>vivax</u>	<u>P.</u> <u>malariae</u>
Birmania	1956	52	39	10
	1965	77	20	02
Brunei	antes de 1962	80	13	07
Programa p. de la erradicación	1962-65	15	10	75
Camboya	1956	32	65	04
	1965	68	27	05
	1967	71	28	01
Corea	1967		100	
China	1952	56	38	03
	1965			
Filipinas				
Indonesia				
Laos	1965	69	31	00
	1966	86	64	00
	1967	55	45	00
Malasia				
Malasia Occidental	1965	56	42	02
Malasia Oriental				
Sabah				
Programa preliminar de erradicación		66	30	05
	1967	55	40	03
Sarawak	1967	30	58	08
Tailandia	1967	hasta 80	21	01
Vietnam	1959	57	39	01
	1963	60	17	03
	1966	65	30	01

Parasitología  
del Paludismo.  
O.M.S. 1969.

58%; Pakistán Occidental, 66%; Iraq, 89%; India, 41.91%; -- Afganistán, 98%; Irán, 85.98%; Ceylán, 99%; y República de -- Corea, 100%. Se ha observado la transmisión hasta 2,000m., de al titud (Arabia Saudita, 700m.; Ceylán, 1,000m.; Thailandia, -- 1,300 m.; India, 1,500 m.; Birmania, 1,600 m.; Irán, 1,900 m.; Afganistán, Indonesia y Nepal, 2,000 m.) Cuadro No. 7 y No. 8.

#### AUSTRALIA Y REGION DEL PACIFICO

Las principales áreas de distribución de P. vivax se extiende en esta vasta región hacia el territorio de Papúa y Nueva -- Guinea, donde se ha comunicado una proporción de estas infecciones de un 50% aproximadamente, así como el Protectorado Británico de las Islas Salomón, con una proporción que varía entre 30% y -- 70%. La especie parece haber desaparecido de Australia.

#### AMERICA

En la actualidad, el área de distribución de P. vivax se extiende desde el Norte de México, hasta Paraguay y la parte septentrional de Argentina en el Sur. Dentro de estos límites, el parásito tiene una amplia distribución y suele ser la especie mayoritaria. En 1966, aún existía la transmisión y la proporción de infecciones por P. vivax en relación con el total daba las siguientes cifras: Argentina, 100%; Costa Rica, 100%; México, 99%; -- Paraguay, 98%; Perú, 93%; Honduras, 92%; Venezuela (Sur), 87%; Guatemala, 85%; Nicaragua, 85%; Estado de Sao Paulo (Brasil), -- 85%; El Salvador, 84%; Bolivia, 83%; Panamá, 75%; Honduras, -- 53%; República Dominicana, 49%; Brasil (excluido el Estado de -- Sao Paulo), 46%; y Colombia, 41%. Excepciones notables a este -- predominio de P. vivax son Haití y Surinam, donde la población negra es mayoritaria; en estos países el P. vivax no provoca más -- que 1% de las infecciones, lo que posiblemente se debe, en parte, a la resistencia de los negros al Paludismo por P. vivax. Cuadros No. 9 y No. 10 (Parasitología del Paludismo, 1969).



Cuadro No. 9 Proporción del Total de Infecciones en países de América.

27

P A I S	Año	Proporción (%) del Total de Infecciones		
		P. f.	P. v.	P. m.
Argentina	1960	1	100	0
	1966	0	100	0
Bolivia	1958	20	55	25
	1966	18	82	0
Brasil	1961	10	90	1
	1966	54	46	1
Estado de Sao Paulo	1960	1	99	0
Paulo	1966	15	85	0
Colombia	1959	27	72	1
	1966	59	41	1
Costa Rica	1960	9	89	2
	1966	1	100	1
Cuba	1960	15	95	0
	1966	4	96	0
Ecuador	1957	51	49	1
	1966	4	96	0
El Salvador	1957	45	55	1
	1966	16	84	0
E. U. A.	1943	31	60	10
Guatemala	1957	33	77	1
	1966	15	85	1
GUYANA Francesa	1960	82	15	3
	1966	67	33	0
Guyana	1959	32	60	8
	1966	2	98	0
Haití	1962	86	1	14
	1966	98	1	2
Honduras	1959	48	52	1
	1966	8	92	0

Parasitología del Paludismo  
OMS. 1969.

Cuadro No. 10 Proporción del total de Infecciones en Países de América.

País	Año	Proporción (%) del total de Infecciones		
		P.f	P.v.	P.m
Honduras	1957	59	22	19
	1966	47	53	0
Jamaica	1960	92	0	8
México	1957	12	88	I
	1966	I	99	I
Nicaragua	1959	33	67	0
	1966	15	85	0
Panamá	1958	24	75	I
	1966	25	75	I
Paraguay	1962	5	95	0
	1966	2	98	0
Perú	1959	6	93	I
	1966	2	93	5
República Dominicana	1960	65	35	I
	1966	96	49	5
Surivan	1959	87	I	12
	1966	98	I	2
Venezuela				

Con respecto a las especies de Plasmodium que afectan principalmente en la República Mexicana está P. vivax, P. falciparum y P. malariae, en orden de importancia estadística.

P. ovale no se encuentra en México. Datos estadísticos recientes (1982, 1983 y parte de 1984) demuestran que P. vivax es la especie más frecuente en México. Ver cuadros No. 11, No. 12 y No. 13 (Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

Cuadro No. 11 Casos Acumulados por Semana y por Entidad Federativa en México (Junio de 1983 y 1984).

Entidad Federativa	Semanas de 1983				Semanas de 1984			
	22	23	24	25	26	23	24	25
Agascalientes	00	00	02	02		00	00	00
Baja California Norte	00	00	00	00		00	00	00
Baja California Sur	02	02	02	02		02	02	02
Campeche	1,281	1,299	1,356	1,387		1,780	1,823	1,823
Coahuila	00	00	00	00		02	02	02
Colima	10	10	10	10		29	36	41
Chiapas	5,078	5,434	5,716	5,908		8,905	9,685	9,814
Chihuahua	127	144	152	154		160	180	187
Distrito Federal	10	10	10	10		07	07	07
Durango	145	154	154	166		65	74	74
Guanaajuato	00	00	00	00		01	01	01
Guerrero	733	785	876	903		1,437	1,437	1,474
Hidalgo	00	00	00	00		00	00	00
Jalisco	179	188	193	196		133	141	143
México	15	15	16	18		104	104	104
Michoacán	600	624	644	644		1,396	7,412	1,412
Morelos	02	02	02	02		35	36	38
Nayarit	287	318	348	348		400	411	411
Nuevo León	01	01	01	01		02	02	02
Oaxaca	3,961	4,348	4,532	4,751		5,900	6,065	6,091
Puebla	56	59	64	68		480	497	529
Querétaro	00	00	00	00		01	01	01
Quintana Roo	838	886	905	929		1,430	1,466	1,466
San Luis Potosí	00	00	00	00		01	01	01
Sinaloa	679	283	875	913		1,222	1,300	1,341
Sonora	55	64	74	77		48	54	58
Tabasco	573	599	622	642		996	1,051	1,105
Tamaulipas	01	01	01	01		51	51	51
Tlaxcala	00	00	00	00		00	00	00
Veracruz	217	219	233	236		300	307	307
Yucatán	42	42	43	43		75	77	80
Zacatecas	19	24	27	27		06	08	09
T O T A L	14,911	16,011	16,868	17,438		24,978	26,231	26,583
Casos por Semana	865	1,100	857	570		1,044	1,253	352

Dirección de Lucha contra el Paludismo. S.S.A. 1983

Cuadro No. 12 Informe Semanal de Paludismo por Entidad Federativa en México del 3 de Enero de 1982 al 1 de Enero de 1983.

Entidad Federativa	Localidad,	Muestras Sangre Examinadas	P. viv.	P. fal.	P. mal.	Mix.	Total
Aguascalientes	3	3 085	4	0	0	0	4
Baja Calif. Nte.	1	3	1	0	0	0	1
Baja Calif. Sur	2	2 174	3	0	0	0	3
Campeche	400	31 587	2 394	45	0	2	2 441
Cochuila	0	466	0	0	0	0	0
Colima	14	8 053	24	2	0	0	26
Chiapas	1 780	146 039	14 472	494	0	11	14 977
Chihuahua	352	21 166	837	0	0	0	837
Distrito Federal	1	88	28	0	1	0	29
Durango	195	17 717	720	0	0	0	720
Guanajuato	3	6 246	3	0	0	0	3
Guerrero	572	189 066	2 313	0	0	0	2 313
Hidalgo	2	17 377	2	0	0	0	2
Jalisco	251	68 001	801	0	0	0	801
México	35	8 833	59	0	1	0	60
Michoacan	930	119 704	2 209	0	1	0	2 206
Morales	24	45 431	30	0	0	0	30
Nayarit	427	41 009	1 561	0	0	0	1 561
Nuevo León	2	7 247	1	0	1	0	2
Oaxaca	1 591	225 775	15 027	4	0	0	15 031
Puebla	133	19 847	327	0	0	0	327
Queretaro	0	3 066	0	0	0	0	0
Quintana Roo	197	35 277	1 392	13	0	0	1 405
San Luis Potosí	5	18 023	5	0	0	0	5
Sinaloa	1 418	87 124	6 127	0	0	0	6 127
Sonora	202	23 682	615	0	0	0	615
Tlaxcala	283	35 227	1 388	49	0	3	1 440
Tampulipas	0	7 150	0	0	0	0	0
Tlaxcala	0	24	0	0	0	0	0
Veracruz	235	233 239	105	23	0	1	829
Yucatan	50	28 959	126	2	0	0	128
Zacatecas	71	11 097	141	0	0	0	141
Total	9 179	1 491 161	51 411	652	4	17	52 094

## Cuadro no. 13 Del 1º de Enero al 19 de Mayo de 1984. Informe Semanal de Paludismo por Entidad Federativa en México.

Entidad Federativa	Localidad Positiv.	Muestras Sangre Examinadas	P. viv.	P. A.S.O S. P. fal.	P. mal.	Mix.	Total.
Agascalientes	-	1033	-	-	-	-	-
Baja Calif. Nte.	-	-	-	-	-	-	-
Baja Calif. Sur	-	1 140	-	-	-	-	-
Campche	322	11 686	1 461	5	-	-	1 466
Coahuila	1	120	1	-	-	-	1
Colima	21	2 353	29	-	-	-	29
Chiapas	1 570	63 747	7 192	83	-	15	7 290
Chihuahua	72	5 940	95	-	-	-	95
Distrito Federal	1	9	1	-	1	-	2
Durango	42	4 638	51 51	-	-	-	61
Guanajuato	1	1 424	1	-	-	-	1
Guerrero	338	60 362	1 279	-	-	-	1 279
Hidalgo	-	4 621	-	-	-	-	-
Jalisco	88	20 581	121	-	-	-	121
México	53	7 401	83	-	-	-	83
Michoacán	539	22 173	1 314	-	-	1	1 315
Morelos	18	14 952	28	-	-	-	28
Nayarit	138	9 641	298	-	-	-	298
Nuevo León	1	1 907	2	-	-	-	2
Oaxaca	1 305	69 971	5 356	10	-	1	5 367
Puebla	133	20 718	420	-	-	-	420
Querétaro	1	1 045	1	-	-	-	1
Quintana Roo	173	12 285	1 128	19	-	-	1 167
San Luis Potosí	-	5 444	-	-	-	-	-
Sinaloa	528	21 017	936	-	-	-	936
Sonora	23	6 569	31	-	-	-	31
Tabasco	277	10 296	871	10	-	1	882
Tamaulipas	33	6 577	51	-	-	-	51
Tlaxcala	-	10	-	-	-	-	-
Veracruz	134	63 931	255	-	-	-	255
Yucatán	36	7 037	54	1	-	-	55
Zacatecas	3	3 290	4	-	-	-	4
Total	5,871	461,918	21,072	149	1	18	21,239

Dirección  
de Lucha  
Contra el  
Paludismo  
S.S.A.  
1983.

32

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

El riesgo de contraer el Paludismo está en razón directa del grado de contacto hombre-mosquito. De ahí que dicho contacto revista primordial importancia en las variaciones de la incidencia de esta enfermedad con relación a sexos, grupos étnicos, actividades económicas, tipos de vivienda, densidad demográfica, hábitos y costumbres humanas, etc. Es por ello que las localidades rurales son las más afectadas por la enfermedad y, en ellas, los enfermos suelen localizarse en su mayor número, dentro de las casas periféricas y cercanas a los criaderos, sobre todo, de construcción precaria. Los niños preescolares y escolares resultan también los más afectados; lo mismo sucede con los individuos del sexo masculino en comparación con los del femenino; lo que obedece en gran parte a una mayor desprotección en su vestir y en sus maneras de pernoctar.

Sin embargo, cabe destacar que el nivel nutricional del individuo y de las poblaciones en general, ejerce una influencia considerable en la gravedad o benignidad de estas infecciones.

En suma, los factores epidemiológicos primarios: el parásito, el vector y el ser humano, inter-relacionados con los factores ecológicos y con los del orden social, económico y cultural, constituyen el complejo epidemiológico del Paludismo en nuestro País (Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

El incremento en la prevalencia de Paludismo ha ido asociado con migraciones, pobreza y práctica de agricultura rudimentarias. La efectividad de especies anofelinos, como un vector de Paludismo humano depende de sus hábitos de picadura (preferencia para o disponibilidad de animales que rodean al hombre, fuera o dentro de la habitación), sitios preferidos de alimentación, la susceptibilidad a la infección y longevidad. Importantes factores climáticos incluyen temperatura, humedad, lluvia y viento. -

Los mosquitos se alimentan hasta dos veces diarias en áreas tropicales bajas, pero sólo una vez cada tres días, en temperaturas frías de tierras altas.

Tradicionalmente, la medida de incidencia o prevalencia de Paludismo en una comunidad, ha sido llevada por determinación de la proporción de personas con esplenomegalia o con parásitos en su sangre (portadores).

El grado de aumento esplécnico ha venido a ser probablemente; el método más ampliamente utilizado para medir la endemidad de Paludismo. Esto se hace principalmente en áreas endémicas estables en donde la tasa de transmisión de Paludismo es, generalmente alta y no está sujeta a marcadas fluctuaciones sobre un número de años. Bajo estas condiciones, diferentes grupos de edad en la población muestran más o menos grados fijos de esplenomegalia y, esto a menudo, es usado para comparar la exposición a Paludismo de diferentes grupos de población y para observar los cambios de condiciones palúdicas en la comunidad sobre un período de años.

El examen de frotis grueso para parásitos de Paludismo, ha sido el otro método principal de evaluación de la situación epidemiológica en un área dada.

Aunque muestras de grupos de todas las edades deben incluirse, los infantes y niños jóvenes proveen el indicador más sensible del grado de transmisión de Paludismo o de cualquier cambio producido por factores estacionales o medidas de control.

Los estudios tienden a centrarse alrededor de la medida del promedio de reproducción básica del parásito, por ejemplo: el número de infecciones secundarias, originadas de una infección primaria. Los factores que influyen en el promedio de reproducción incluyen la densidad de mosquitos vectores, su susceptibilidad a infección, su longevidad, la frecuencia con la cual ellos se alimentan de sangre humana, el período de esporogonia-



en el mosquito y la duración o infectividad de individuos no inmunes, no tratados en la comunidad. El promedio total de reproducción es más bajo, por la respuesta inmune de individuos en la localidad.

El poder epidemiológico del Paludismo en diferentes partes -- del mundo, puede registrarse de una situación muy estable en donde ninguna variación en la transmisión es observada sobre un número de años y de una situación muy inestable donde la incidencia de Paludismo muestra marcadas fluctuaciones. En áreas de Paludismo estable con un alto nivel de transmisión, niños jóvenes tienen alto promedio de morbilidad y mortalidad, con incremento en la edad, estos promedios disminuyen marcadamente y los adultos no muestran usualmente evidencia de infección o tienen sólo bajo grado de Parasitemia asintomática.

Por el otro lado, en áreas de Paludismo inestable, la inmunidad colectiva de la población puede no existir o ser bajo y un aumento en la gravedad de la enfermedad, a menudo, afecta a todas edades en grado similar. Dependiendo de las condiciones locales: humano, patrones epidemiológico-climáticos de la enfermedad, puede variar marcadamente entre dos extremos (Krier P., 1977).

Por lo que respecta al Paludismo, el vocablo endemia significa transmisión espontánea de la enfermedad en una zona, de manera que hay casos autóctonos o de infección contraída en la localidad. Se llama Paludismo importado al adquirido fuera de la zona de la que se trata y las infecciones derivadas de él se denominan Paludismo introducido, en contraste con la infección autóctona, que es indígena.

Cuando los casos de Paludismo son pocos y esparcidos, la enfermedad recibe el nombre de esporádica. La frecuencia e intensidad del Paludismo endémico se llama endemidad. El Comité de Peritos en Paludismo de la Organización Mundial de la Salud, ha

establecido la siguiente escala de endemicidad:

- 1.- Paludismo hipoendémico: el índice esplécnico en la población comprendida entre los 2 y 9 años de edad, no excede de 10%.
- 2.- Paludismo mesoendémico: el índice esplécnico en la población comprendida entre los 2 y 9 años de edad fluctúa entre 11 y 50%.
- 3.- Paludismo hiperendémico: el índice esplécnico en la población comprendida entre los 2 y 9 años de edad, es siempre superior a 50% y también es elevado en la población adulta.
- 4.- Paludismo holoendémico: el índice esplécnico en la población comprendida entre 1, 2 y 9 años de edad, es siempre superior a 75%; pero la tolerancia de los adultos es considerable y el índice esplécnico entre ellos es bajo (Carrol, 1974).

Cuando la morbilidad o la mortalidad por Paludismo aumentan de súbito por encima de lo ordinario en una región, se dice que hay en ella epidemia de Paludismo.

El Paludismo epidémico puede ser causado por un incremento en la densidad o longevidad de las especies de vectores, por un cambio en el patrón de conducta, o la introducción de nuevos gametocitos llevados dentro del área. Las epidemias pueden ser estacionales, localizadas y regionales y, cuando se extienden mucho más allá de los límites geográficos normales se denominan pandemias (Krier P., 1977).

En todas sus fases; el Paludismo endémico y el epidémico, son resultado de la interacción de gran número de factores; los más importantes de los cuales son, por supuesto, el hombre como portador de gametocitos, los mosquitos vectores del género Anopheles y el hombre como receptor de la infección. Modifica esta cadena de -

Transmisión del hombre al mosquito y al hombre varios factores que son: la cepa y especie de plasmodio, la inmunidad del hombre y - del mosquito, hábitos de uno y otro, el ambiente (temperatura, -- humedad relativa, precipitaciones pluviales, topografía, suelo), - flora y fauna; las medidas de lucha contra la enfermedad aplicadas al hombre y al mosquito, y el tratamiento medicamentoso de la infección en el hombre.

A.- El hombre como donador.

El hombre parece ser la única fuente de infección para el mosquito por plasmodios humanos. Aunque, en algunas zonas del centro de Africa, no puede negarse la posibilidad de que existan infecciones humanas originadas en chimpancés y otros simios. En experimentos de laboratorio se ha inoculado P. vivax a un chimpancé (Rodhan y Mylle, 1939).

En monos Aotus trivirgatus, se ha desarrollado infección por P. vivax primeramente y posteriormente con P. falciparum para el estudio de infecciones repetidas con infecciones homólogas y heterólogas (Collins, 1979). Fig. No. 14.

La cepa Kesson de P. vivax fué estudiada en monos Aotus trivirgatus que fueron marcados con los números 276, 278 y 233, - con la finalidad de facilitar su manejo. De experimentos con estos tres animales fué notable que la cepa Kesson puede rápidamente adaptarse para crecer en monos Aotus trivirgatus, los animales intactos pueden curarse, así mismo, después de un período corto de parasitemia y, los animales esplenectomizados pueden mantener la infección por largos períodos. La parasitemia en animales intactos y esplenectomizados fué similar a lo reportado para esta cepa en el hombre (Collins, 1980).

Los monos Saimiri sciureus, fueron estudiados, encontrándose libres de Paludismo al iniciarse el estudio. Fueron inoculados intrahépticamente con suspensión de esporozoitos. Como se muestra

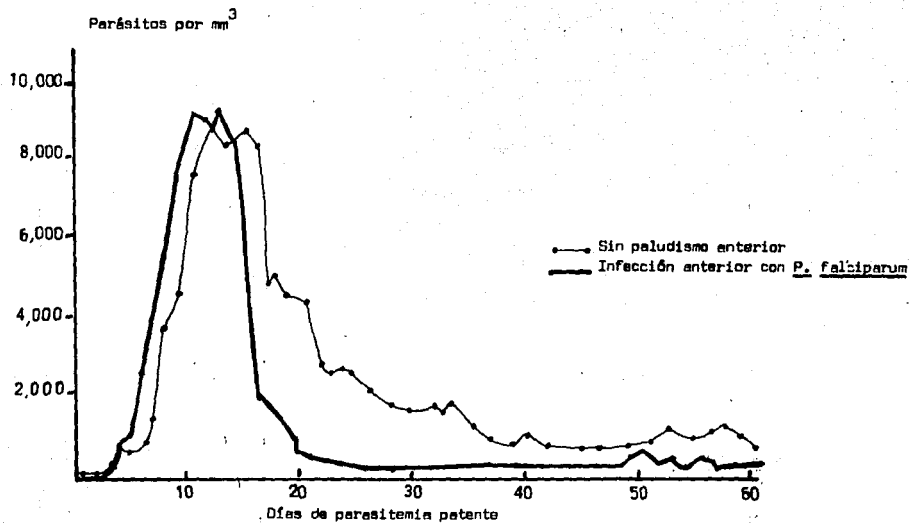


Fig. No. 14 Media geométrica de parasitemias por P. vivax en monos Aotus con y sin experiencia anterior a P. falciparum.

Collins William E. 1979.

en el cuadro número 15, las fases exoeritrocíticas, fueron encontradas en los días 7, 9 y 10. Estos hallazgos sugieren que S. -- sciureus es susceptible a trofozoitos, esporozoitos y esquizontes, induciendo infecciones con P. vivax (Rossan N., 1975).

En otros experimentos se estudiaron monos Saguinus geoffroyi, fueron inoculados intrahepáticamente con suspensión de esporozoitos. Se produjeron fases sanguíneas y exoeritrocíticas en estos monos, demostrando su susceptibilidad a cepas de P. vivax --- (Baerg C., 1975).

Otros investigadores han infectado a seres humanos con P. knowlesi, una especie hallada en monos de Malaya.

Se ha demostrado experimentalmente que, el P. rodhaini del chimpancé, es idéntico a P. malariae y, ha infectado a seres humanos con el primero de estos plasmodios y, chimpancés con el segundo obtenido del hombre (Rodhaini, 1940 y 1948).

El hombre puede infectar al hombre sin mosquito vector, por inyección o transfusión de la sangre que contiene trofozoitos eritrocíticos. También hay infecciones congénitas, pero, son relativamente raras, hasta en zonas de endemia intensa (Carrol, 1974).

Son sumamente raros los casos de parasitemia palúdica localizable en los recién nacidos de madres que viven en zonas de alta endemicidad. Los casos declarados de Paludismo, son muy poco frecuentes en la primera infancia; aunque a veces se encuentran índices bajos de parasitemia.

El Paludismo congénito es relativamente frecuente entre los lactantes nacidos de madres infectadas no inmunes, pero en cambio es excepcional en Africa entre los hijos de madres inmunes, a pesar de que la placenta se encuentra a menudo infectada. Es posible que los parásitos lleguen siempre a penetrar en la circulación fetal, pero que en las zonas hiperendémicas, la concentración de

Cuadro No. 15 Resultados de estudios con estados exoeritrocíticos de P. vivax en hospederos Saimiri sciureus.

Días de Biopsia	Mono No.	Examinación de No. de Secciones	Tejido No. total de cuerpos	Diámetro Máximo de Mediciones	No. de Cuerpos	Medida-rango
07	7005	76	14	10	23:4	(18-8-28-8)
09	6965	324	08	08	36:1	(15-0-50-0)
10	7005	70	38	10	47:8	(38-8-58-8)

Rossan, Richard N. 1975

anticuerpos protectores específicos que pasen de la madre al feto, sea suficiente para impedir la multiplicación de los parásitos - (Inmunología del Paludismo. OMS, 1968).

Se han descrito casos de Paludismo congénito debido a P. vivax, en un infante de ocho semanas de edad en Colombo (Sri Lanka). Con evidencia circunstancial y epidemiológica, la cual soporta fuertemente una ruta de infección transplacentaria. La madre en 1975 residió en Killinochehi (Sri Lanka, área altamente endémica para Paludismo) por un año, durante el cual, ella tuvo un estado febril agudo, el cual fué diagnosticado y tratado como Paludismo.

Desde 1976, residió en Colombo (en Sri Lanka, área no endémica para Paludismo). Durante el curso de esta preñez, después de tres meses de gestación visitó Anuradhapura (en Sri Lanka, otra área endémica) por unos días. Al regresar desarrolló fiebre intermitente, la cual fué diagnosticada como Paludismo. A los ocho meses de preñez volvió a visitar Anuradhapura, pero permaneció asintomática. Después del parto no viajó fuera de Colombo (en Sri Lanka).

Parece poco probable que la infección palúdica en el infante pudiera haberse adquirido por el piquete de un mosquito infectado; pero porque el niño permaneció todo el tiempo en Colombo, no salió a áreas palúdicas desde su nacimiento y Colombo es considerado libre de Transmisión palúdica.

El Paludismo adquirido por vía sanguínea postnatalmente está excluido en este caso, porque no hay una historia de transfusión sanguínea o intervención parenteral de cualquier clase.

La ruta de infección transplacentaria ya no es disputada, - siendo respaldada por otros ciento cincuenta casos reportados de Paludismo congénito, la mayoría de ellos considerados como auténticos. Lo poco común del Paludismo congénito es ampliamente atribuído

do a dos factores: primero a la eficacia de la placenta en presentar una barrera al paso de células infectadas y, segundo a la transferencia pasiva de inmunidad de la madre al feto (De Silva y colaboradores, 1982).

Por lo que respecta a la infección de hombre a hombre, por medio de transfusión, se reportó un caso de un recién nacido.

Una niña, la tercera sobreviviente de una mujer sana de 28 años de edad, de sangre grupo "A", Rh negativo. Durante su embarazo sencillamente diferente, la madre tuvo un título de anti-Rh (O) de 1:128. La sangre de la niña fué grupo "O", Rh positivo y la prueba de antiglobulina directa en cordón umbilical fué 4+. El nivel de bilirrubina sérica se elevó rápidamente y fueron realizadas transfusiones al día de nacimiento y dos días más tarde. La niña fué dada de alta y siete meses después presentó anemia con un valor de hemoglobina de 5.7 g/100 ml., y Hematocrito 17% y, fué admítida para una tercera transfusión. La niña fué afebril y pálida, el hígado y el bazo se palparon 3 cm., arriba del margen costal.

La observación rutinaria del flujo sanguíneo anterior a esta transfusión mostró contener formas parasitarias identificadas como P. vivax. La infante fué tratada con 260 mg., de cloroquina por tres días; seguido de primaquina 1 mg., diario por catorce días. Uno de los donadores presentó un título de 1:16 contra Antígeno (Ag) de P. falciparum y el segundo donador no fué localizado. La madre de la niña no presentó parásitos en sangre y las pruebas séricas fueron negativas, contra P. falciparum, P. vivax y P. malariae.

El problema de transfusión palúdica se incrementó en E.U.A., el diagnóstico temprano depende de la sospecha y cuidadosa investigación de la sangre para búsqueda del parásito (Mallin y cols., 1973).



Para que el hombre pueda infectar al mosquito, ha de tener gametocitos en la sangre periférica; pero ésta, no siempre los contiene y, de haberlos en ella, tampoco siempre son infectivos para el insecto. Por lo regular, los gametocitos, aparecen en la sangre unos cuantos días después de verse los trofozoitos en los glóbulos rojos, y este intervalo es de tres a cinco días para el P. vivax. En algunos casos, los gametocitos aparecen antes de que se inicien los síntomas.

El número, edad, distribución en sexos y calidad de los gametocitos influyen en la virulencia de la sangre para el insecto transmisor. Green (1929) advirtió que cuando el número de macrogametocitos es superior al de microgametocitos, disminuye el número de mosquitos infectados. Los gametocitos muy jóvenes y demasiado maduros, no se desarrollan en los mosquitos. Por último, según ha demostrado Boyd (1942), la calidad de los gametocitos no es siempre la misma, de modo que alguno de los portadores humanos de plagmodios en esta fase de desarrollo, resultan "poco infectivos" y otros "muy infectivos". El principal reservorio de gametocitos de una zona palúdica, suele encontrarse en la parte más pobre de la misma, donde el tratamiento de la enfermedad es menos satisfactorio y los portadores de mayor importancia son, con frecuencia, niños entre uno a cuatro años de edad, a veces sin síntomas agudos de la afección (Carrol, 1974).

El Paludismo en el este de la Selva de Bangladesh, nunca se controló y vino a ser la fuente de resurgimiento que ocurrió desde 1971. Viviendas de la comunidad, fueron estudiadas por veintidós meses. Exámenes sanguíneos, hemoaglutinación indirecta e historias detalladas se usaron. En cerca del 70% de la población, se encontró presente P. vivax por lo menos una vez, durante el estudio. La población exhibió características de intensa transmisión anual: infecciones patentes asintomáticas, baja densidad de trofozoitos y gametocitos, un incremento en anticuerpos y decremento pa

rasitario frecuente con la edad avanzada. Cuadro No. 16.  
(Rosenberg R., 1982).

En una población primitiva de la jungla amazónica peruana, se localizó un foco hiperendémico con infecciones palúdicas por P. malariae y P. vivax en 1975.

En las tierras altas de Papúa, Nueva Guinea, el Paludismo es inestable y severas epidemias son reportadas de tiempo a tiempo al final de la estación húmeda (Sulzer, 1975).

#### B.- El Mosquito Vector.

La historia natural de los anofelinos es una parte importante del ciclo de transmisión del Paludismo, porque sólo algunas especies del género Anopheles son los vectores naturales de la infección.

El ciclo biológico del anofelino, tiene una duración variable aproximadamente de ocho a doce días, dependiendo de factores climatológicos, como el grado de temperatura. Así, a los 30°C, este ciclo se acorta a unos ocho días, distribuyéndose, sus diversas etapas de duración más o menos semejante, de uno a dos días, cada una, a saber: huevo, larva en sus cuatro fases y, pupa, hasta llegar a imago, o sea, su forma adulta. Cuadro No. 17 (Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

La oviposición de los anofelinos, por lo común, es casi siempre en aguas dulces, limpias y tranquilas con poca corriente y con vegetación, ya que ésta le proporciona al anofelino, en sus diferentes estadios, protección contra depredadores y oxígeno, así como la alimentación requerida durante sus fases larvarias. Algunas especies entre las que se encuentra A. albimanus, poseen las características de poner también sus huevos en aguas ligeramente salobres (Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

Cuadro No. 16 Estudio de Paludismo en la Población del Este de la Selva de Bangladesh. (Rosenberg R., 1982).

Agrupaciones por edad, 1975 = 1976				
Edad Años	Número	% Total	No. Total de frotis colectados	No. Promedio de frotis por persona
1	6	3.01	106	17.70
1-4	18	9.04	336	18.67
5-9	41	20.60	694	16.93
10-14	38	19.09	621	16.34
15-19	17	8.54	285	16.76
20-29	18	9.04	324	18.00
30-39	37	18.59	687	18.57
40-49	12	6.03	221	18.42
50 +	12	6.03	209	17.42
Total	199	99.97	3 483	-
Media				17.68

CICLO BIOLÓGICO

46

De un mosquito Anopheles

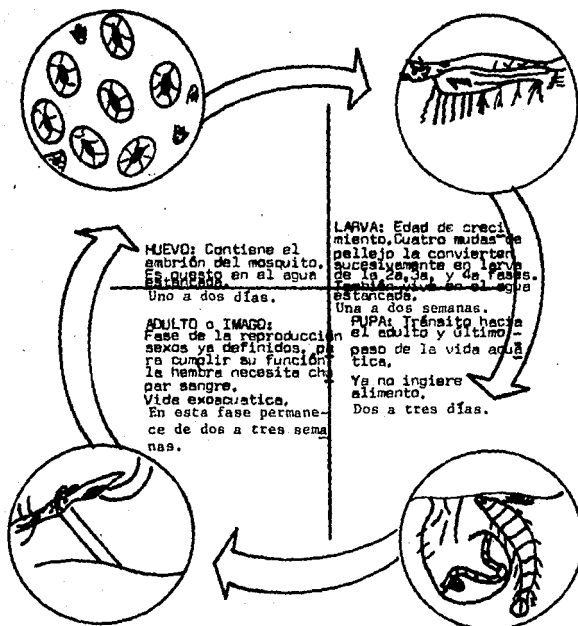


Lámina No. 17

Dirección de Lucha contra el  
Paludismo, S.S.A. 1983.

El ciclo de desarrollo del plasmodio en el mosquito, varía -- con la temperatura ambiente y se detiene por debajo de 15°C y muy por encima de 37.8°C. Por término medio dura diez días en el P. - vivax a 25°C y de dieciséis a diecisiete días a 20°C.

La infección por plasmodios, nunca es congénita en el insecto transmisor. Los esporozoitos se han hallado infectivos en el mosquito hasta por noventa días. Se ha demostrado que los plasmodios pueden permanecer infectivos en el mosquito durante el invierno y continuar su desarrollo en el insecto al llegar la primavera -- (Wenyon, 1921).

Las principales causas por las que determinada especie de mosquito es vector del Paludismo humano son: 1) no es inmune a la infección por el parásito; 2) se encuentra en número suficiente cerca de los lugares donde habita el hombre; 3) se alimenta rápidamente de sangre humana, en vez de sangre animal y, 4) por lo común, vive lo bastante para que, de los gametocitos se originen los esporozoitos.

Los dos factores vector y gametocito tienen gran importancia en el aumento y disminución de la frecuencia del Paludismo. Cada especie de mosquito vector tiene una densidad crítica de población. Cuando el número de vectores desciende por debajo de esa cifra crítica en una localidad, disminuye o cesa por completo la transmisión del Paludismo. También hay una densidad crítica de portadores de gametocitos, pues cuando éstos son en muy corto número, la transmisión del Paludismo es insignificante. Ni la densidad crítica del vector ni la de los gametocitos son fijas ni independientes, sino que, en gran parte, están en relación directa y, hay un nivel mínimo fluctuante, por debajo del cual, es muy poco probable la transmisión del Paludismo. Cuando los dos factores descienden a la vez, la frecuencia del Paludismo disminuye mucho y, cuando los dos factores aumentan, se puede esperar un brote epidémico de la enfermedad.

Con respecto a la relación vector parásito, se han hecho diversos estudios. En un experimento se infectaron dos especies de Anopheles con diferentes cepas de P. vivax. Los mosquitos A. maculatus, mostraron un índice de infección medio intestinal más bajo que A. freeborni. La infección de A. freeborni con diferentes cepas de P. vivax, indican que, aunque este mosquito puede fácilmente infectarse con P. vivax del sur de Vietnam, el nivel de desarrollo de infecciones intestinales a infecciones de glándulas salivales, es mucho más reducido con respecto a cepas de P. vivax de América Central. Cabe mencionar que hay barreras que pueden originarse durante el ciclo esporogónico, lo cual puede prevenir o reducir el potencial de transmisión entre el Plasmodium y su vector. Esto indica que la reducida infección de mosquitos A. maculatus con las cepas vietnamitas de P. vivax es posiblemente, una relación específica entre estos parásitos y el mosquito y no una relación general entre estos parásitos y todos los vectores potenciales (Collins, E., 1976).

En otros experimentos, se estudió la susceptibilidad a parásitos del Paludismo en tres diferentes fenotipos de Anopheles albimanus. Este mosquito es considerado el vector más significativo del Paludismo a través de la Costa Pacífica de América Central. Se utilizó A. freeborni como control. Las diferencias en la susceptibilidad fueron observadas, tanto en el número de mosquitos que empiezan a infectarse como en el nivel de infección obtenida. Las variaciones en la susceptibilidad al Paludismo, fueron marcadamente mayores con Plasmodium vivax que con Plasmodium falciparum. Todas las variantes de Anopheles albimanus son más bajos receptores a la especie Plasmodium falciparum que el Anopheles freeborni. Con respecto a la especie P. vivax, varía la susceptibilidad, dependiendo del fenotipo de A. albimanus. Esto indica que una especie de vector particular, puede ser más susceptible a una especie de Plasmodium humano que a otra (Warren, 1977).

La cepa Kesson P. vivax, fué estudiada en monos Aotus ----- trivirgatus y mosquitos anofelinos. El desarrollo de la cepa --- Kesson en monos Aotus provee una oportunidad para la alimentación de diferentes anofelinos y para la determinación de períodos de infectividad durante el curso de la parasitemia en los monos y determinación de niveles comparativos de infección en diferentes cepas y especies de mosquitos. El examen de los índices de infección intestinal indica que, los mosquitos A. freeborni fueron los más infectados, seguidos por A. balabacensis, A. culicifacies, A. --- maculatus, A. artroparvus, A. stephensi, A. quadrinaculatus y, - A. albimanus. El establecimiento y el estudio de muchas cepas de parásitos y vectores en varias áreas geográficas sobre una continua base, es de gran utilidad, en el entendimiento del Paludismo - (Collins, 1980).

En otros estudios, la cepa Oeste de Pakistán, P. vivax mostró ser muy infectiva a anofelinos asiáticos, A. maculatus, A. --- balabacensis, A. culicifacies y A. freeborni de California. Este último mosquito mostró ser susceptible a Paludismo humano de muchas áreas geográficas muy separadas y, parece ser un hospedero - universal (Collins, 1972).

La eficiencia en la transmisión del Paludismo, depende principalmente de las condiciones ambientales favorables para los mosquitos anofelinos. Para respaldar lo anteriormente mencionado, se efectuó un estudio en P. vivax y P. falciparum, causantes de terciana benigna y terciana maligna, respectivamente. Se encuentran principalmente en los trópicos, ellos se propagan al subtropical y Europa, pero en África Central y Este de Asia es más común. El Paludismo en Arabia Saudita se considera una enfermedad importante en las áreas rurales, en donde existen condiciones ambientales adecuadas para los mosquitos vectores. Demostrándose la existencia de cinco vectores anofelinos: A. stephensi, A. sergenti, A. --- gambiae, A. superpictus y A. fluviatilis (Magzoub, 1980) Fig. No. 18 A y No. 18 B.

Fig. 18 A MAPA ESQUEMATICO DE ARABIA SAUDITA MOSTRANDO AREAS ENDEMICAS PARA PALUDISMO. (MAGZOUN, 1980).

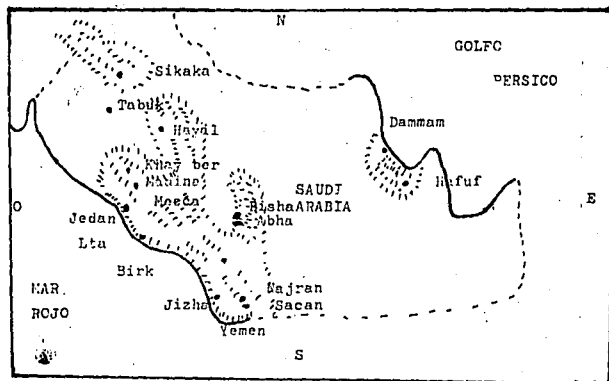
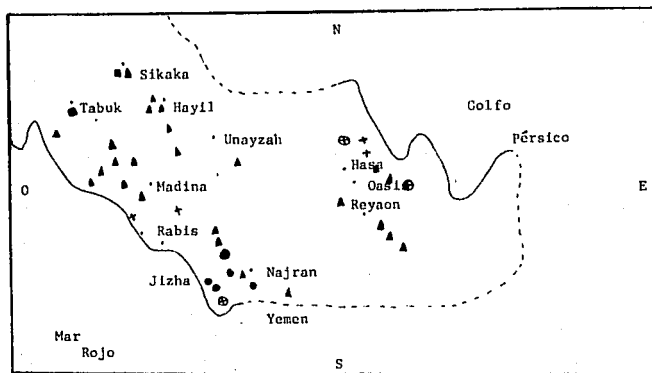




Figura No. 18-B Mapa Esquemático de Arabia Saudita, mostrando la distribución de vectores anofelinos.



■ A. superpictus

▲ A. sergenti

● A. gambiae

+ A. stephensi

⊕ A. fluviatilis

Magzoub, 1980

Como se observa, la relación vector-parásito es un factor -- muy importante en la transmisión de la enfermedad.

El índice esporozoítico varía mucho en las diversas especies de vectores anofelinos y depende de: 1) el grado de contacto con el hombre y 2) la intensidad de la endemia palúdica, cuando se -- calcula el índice.

#### C.- El Hombre como Víctima.

La inmunidad del hombre al Paludismo es otro de los factores en la epidemiología de la enfermedad. El vocablo inmunidad al -- Paludismo comprende, en el hombre, "los procesos que evitan la infección, reinfección o superinfección, los que contribuyen a la -- destrucción de los plasmodios o a limitar su multiplicación y los que modifican los efectos físicos de su invasión o ayudan de manera específica a la reparación de los tejidos" (Carrol, 1974).

La inmunidad natural (innata) del hombre a plasmodios avia-- rios y de los simios, suele ser completa; pero raras veces se ha observado inmunidad de este carácter a cualquiera de las cuatro eg pecies de los plasmodios que parasitan a la especie humana.

La compatibilidad hospedero-parásito, no depende de factores séricos, pero está relacionada con la presencia de receptores de -- superficie para el parásito específico sobre las células rojas ho pederas. La bien reconocida resistencia de personas del Oeste de Africa a P. vivax puede ser un ejemplo de este fenómeno.

En P. falciparum, factores intraeritrocíticos pueden ser responsables para el más bajo desarrollo de inmunidad parcial en americanos blancos que en americanos negros y, por la protección que dan los eritrocitos en forma de hoz contra infecciones letales en esta especie. Estas células adoptan esta forma clásica de media -- luna después de la desoxigenación de la sangre. Se encuentran aso ciadas con la anemia drepanocítica y asumen esta forma, debido a --

que poseen una hemoglobina electroforéticamente anormal, denominada Hemoglobina S (Hb S). Esta hemoglobina difiere de la normal A, por la sustitución de ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena B de la globina. La herencia de esta hemoglobina anormal, sigue la genética mendeliana clásica (Thorn, 1979).

La inmunidad adquirida contra el Paludismo es el resultado de la estimulación antigénica por el parásito o sus productos.

Puede ser pasiva, conferida por transmisión materna o, por inyección; o activa, originada por la enfermedad. La inmunidad activa se denomina concomitante, cuando existe al mismo tiempo que la parasitemia y, se llama residual a la que queda después de la erradicación de la parasitemia (Carrol, 1974).

La respuesta inmune parece estar dirigida contra la fase eritrocítica asexual del parásito palúdico y se expresa por la supresión de los síntomas a fiebre, reducción en la duración o intensidad de parasitemia, o, una completa liberación de parasitemia. La actual duración de parasitemia parece ser un factor más importante en estimular el desarrollo de inmunidad que la densidad de parasitemia, la cual se desarrolla durante el curso de la infección.

La respuesta inmune durante subsecuentes infecciones se hace progresivamente más pronunciada, especialmente cuando los pacientes son reinfectados con especies homólogas. Aunque menos marcado el curso de infecciones heterólogas también se modifica. Sin embargo, reinfecciones con cepas homólogas o heterólogas raramente previenen el desarrollo de parasitemia patente y una inmunidad estéril es raramente observada. Las personas no inmunes pueden empezar a ser parcialmente inmunes, sin desarrollar cualquier fiebre significativa o síntomas, si ellos reciben administración intermitente de drogas antipalúdicas que suprimen, pero no eliminan parásitos asexuales.

El desarrollo de inmunidad a Paludismo, en personas que viven en áreas endémicas, depende del nivel de transmisión de la enfermedad. Cuando la transmisión es baja, la comunidad no desarrolla al to grado de inmunidad a la enfermedad y personas de todas edades - pueden desarrollar infección clínica aguda.

La tolerancia es un vocablo utilizado para denominar a la in munidad que disminuye los efectos de determinada cantidad de parási tos sobre el hospedero. Las palabras inmunidad y tolerancia, no - son, por completo sinónimas, pues hay tolerancia que no evita una infección creciente, pero que permite soportarla. La tolerancia - puede también ser en parte de carácter racial y es más común en las zonas de Paludismo holoendémico.

Se ha observado en algunos estudios que la frecuencia con que- los individuos a los cuales se les inocular determinada cepa de - plasmodios, se hacen inmunes a ellas, y al mismo tiempo, la faci lidad con que se les reinfecta con otra cepa de la misma especie. - Otros han demostrado que la infección por una especie, no inmuniza contra otra (James y Shute, 1927).

#### C.1 Mecanismos de Adquisición de Inmunidad.

##### a) Anticuerpos protectores y no protectores.

Estudios experimentales y clínicos revelan que la infección - palúdica entraña un notable aumento de las concentraciones de inmu noglobulinas localizables por diversas técnicas.

Estos anticuerpos, dan reacciones cruzadas, con diversas es- pecies de plasmodios y, sin embargo, la inmunidad a la infección- palúdica es, en gran parte, específica de especie. Además la co- rrelación entre el estado de inmunidad y la concentración de anti- cuerpos es sólo relativa. Cabe afirmar, por lo tanto que, una - gran parte de inmunoglobulina antipalúdica formada, carece de efec to protector contra la infección palúdica.

Sin embargo, las pruebas de transferencia pasiva, parecen indicar claramente que, uno de los factores importantes de la inmunidad antipalúdica es, la elaboración de anticuerpos circulantes específicos.

De momento, no existe ningún método satisfactorio para distinguir entre los anticuerpos o las combinaciones de anticuerpos protectores y no protectores.

El establecimiento de pruebas para determinar el anticuerpo - protector, es esencial en el estudio de la inmunidad adquirida contra el Paludismo. Teniendo en cuenta que la inmunidad humoral actúa sobre el ciclo eritrocítico del parásito, es esta fase la que ofrece las mejores condiciones para la localización de anticuerpos protectores. Conviene estudiar en particular, el mecanismo de protección del merozoíto y la influencia de los anticuerpos sobre esa penetración y sobre la maduración ulterior y la supervivencia del merozoíto. Además, es preciso determinar la naturaleza del anti-cuerpo protector y, medir su actividad, según la supervivencia de los parásitos o de las células parasitadas in vivo.

No se conocen los factores que regulan la producción, la in-fectividad y la viabilidad de los gametocitos; ni se sabe, porqué los anticuerpos que reaccionan con los gametocitos in vitro no los destruyen in vivo. Es muy importante intensificar el estudio de las reacciones inmunogenas contra esta fase del parásito.

Convenría intensificar la transferencia pasiva de la inmunidad protectora en el hombre, mediante inmunoglobulinas distintas - de la inmunoglobulina C (Ig C) y, buscar anticuerpos protectores - antipalúdicos Ig D e Ig E (Inmunología del Paludismo, OMS, - - 1968).

En infecciones de Paludismo crónico, un tercio de las inmuno-globulinas circulantes son contra los parásitos, pero, probablemen

te, sólo una pequeña porción de los anticuerpos específicos tiene alguna función protectora.

b) Linfocitos y Macrófagos en las Respuestas  
Inmunoespecíficas.

Se sabe, que las células que intervienen principalmente en la respuesta, las células inmunológicamente competentes, están en estrecho contacto con macrófagos en los tejidos linfoides, y, que los macrófagos ingieren y desintegran la mayor parte del material-inmunógeno introducido en el organismo.

Se encuentran células inmunológicamente competentes entre los pequeños linfocitos, pero, es dudoso que todas esas células sean análogas en cuanto a su destino, a su función y a sus facultades. Por ejemplo, algunas células morfológicamente semejantes a los linfocitos, provienen de células madre de la médula; otros surgen por multiplicación en el bazo y en los ganglios linfáticos, en órganos linfoides especializados, como las amígdalas, las Placas de Peyer, el Timo y, en las aves, la bolsa de Fabricio.

Según los datos de que se dispone, parece ser que, en un momento dado, las células inmunológicamente competentes, cualquiera que sea su tipo sólo pueden reconocer y responder a un número limitado de determinantes antigénicos diferentes. Según su naturaleza, su intensidad, su localización y su duración, el estímulo antigénico puede producir tres efectos distintos, que, a veces son simultáneos cuando la población de células capaces de reaccionar es numerosa. Una de las respuestas posibles, es un estado de parálisis inmunológica (tolerancia) en el que el primer estímulo del antígeno específico u otros estímulos ulteriores provocan una respuesta negativa o muy atenuada. Una segunda respuesta al estímulo antigénico es, la síntesis y la liberación de anticuerpos específicos. Este fenómeno va acompañado de la transformación de las células estimuladas en blastocitos, que, sufren varias divisiones y se diferencian en plasmocitos. En las últimas fases de este proceso, la

síntesis y secreción de anticuerpos son intensas. Las células productoras de anticuerpos, se encuentran sobre todo en las regiones medulares de los tejidos linfoides, pero también puede pasar al torrente circulatorio. En el tercer tipo de respuesta al antígeno, no hay una producción apreciable de anticuerpos libres, pero aumenta el número de linfocitos específicamente capaces de reaccionar con el antígeno. Así se forma la inmunidad celular específica (Inmunología del Paludismo OMS, 1968).

La participación de células T timodependientes en la respuesta inmune al Paludismo, fue demostrada hace unos años, cuando linfocitos de personas parcialmente inmunes, experimentaron transformación blastoide en la presencia de antígeno P. falciparum (Kass y colaboradores, 1971). Esto se confirmó en estudios de transformación que involucraban incorporación de Timidina-tritiada, en preparaciones de linfocitos completos (Wyler y Oppenheim, 1974).

La hipersensibilidad tardía dérmica, se ha observado en primates y humanos expuestos a antígenos del Paludismo. El desarrollo de procedimientos para medir la respuesta inmune mediada por células, puede proveer posiblemente aproximaciones para determinar cuando una persona ha sido expuesta previamente o con susceptibilidad al Paludismo (Krier Paul, 1977).

Para determinar la función protectora de la inmunidad celular en el Paludismo, podría utilizarse animales en los que no hubiera inhibido esa inmunidad por timectomía, extracción de linfocitos por el canal torácico o administración de un suero antilinfocítico. En las aves, podría lograrse una inhibición selectiva de la formación de anticuerpos humorales, mediante bursectomía funcional (Inmunología del Paludismo OMS, 1968).

Los macrófagos derivan de los promonocitos de la médula ósea, los cuales, tras diferenciarse a monocitos sanguíneos acaban final

mente asentados en los tejidos como macrófagos maduros: ahí constituyen el llamado sistema retículo endotelial. Se encuentran en todo el tejido conectivo y alrededor de la membrana basal de los pequeños vasos sanguíneos y, están particularmente concentrados en el pulmón (macrófagos alveolares), en el hígado (células de Kupffer) y, bordeando los sinusoides del bazo y la médula de los ganglios linfáticos, donde se encuentran estratégicamente situados para servir de filtro de material extraño. Son células de larga vida, con un retículo endoplásmico rugoso prominente y mitocondrias.

El sistema retículo endotelial participa en la defensa contra la infección por los siguientes mecanismos fundamentales:

- 1) Mecanismos no específicos, por ejemplo la fagocitosis.
- 2) En los mecanismos específicos, también se ha comprobado claramente sus efectos cooperativos para la síntesis de anticuerpos.
- 3) Una combinación de mecanismos específicos y no específicos, ya que los anticuerpos facilitan por opsonización la fagocitosis de los microorganismos que se ha reforzado por el sistema de complemento (Roitt, 1978).

Los conocimientos actuales, acerca de la función del sistema retículo endotelial en la infección palúdica, se basan sobre todo en observaciones morfológicas de la ingestión de parásitos, así como de eritrocitos parasitados o no parasitados. Para realizar progresos en esta esfera, será preciso analizar la actividad del sistema por métodos cuantitativos modernos. Esos estudios analíticos permitirán conocer dos importantes aspectos de la función del sistema retículo endotelial en la infección palúdica, a saber:

- 1) El mecanismo de defensa contra la infección palúdica; y
- 2) La aparición de ciertas complicaciones de paludismo, en particular la esplenomegalia y la anemia.



Para determinar la función del sistema retículo-endotelial en la resistencia a la infección palúdica, pueden estudiarse en particular, los efectos sobre dicha resistencia.

- 1) La reducción de la actividad del sistema.
- 2) De su estímulo.

Estos experimentos permitirían esclarecer ciertos aspectos no específicos de la resistencia al Paludismo. Las investigaciones - sobre los factores específicos de la defensa del hospedero podrían consistir en estudios sobre:

- 1) La fagocitosis cuantitativa de los parásitos in vivo.
- 2) La función de las opsoninas en la fagocitosis de parásitos in vivo.
- 3) Las concentraciones séricas de opsoninas en el curso del Paludismo experimental y clínico.
- 4) El destino de los parásitos en el interior de los macrófagos esplénicos en la fagocitosis de los eritrocitos parasitados o de los eritrocitos portadores de un anticuerpo específico de los antígenos eritrocíticos o de los antígenos del parásito.

c) Inmunidad Específica de Base Celular (Hipersensibilidad Retardada)

La inmunidad de base celular es ante todo, una propiedad que poseen ciertos linfocitos sensibilizados que son capaces de reaccionar específicamente con los determinantes antigénicos presentes en el material inmunizante.

La inmunidad de base celular, parece ser esencialmente un proceso destructivo, dirigido contra las células que transportan un material extraño en su superficie.

d) Factores Genéticos de la Inmunidad al Paludismo.

La susceptibilidad a la infección palúdica, varía considerablemente, según las poblaciones. En el hombre, un ejemplo sorprendente de resistencia relativa de origen genético, es la que manifiestan los habitantes de Africa Occidental a la infección por P. vivax. Además, algunos negros americanos, que nunca han estado expuestos a la enfermedad, son menos susceptibles que otras razas a la infección por P. vivax.

Al parecer, los genes individuales, confieren cierta resistencia a la infección palúdica. Según un grupo científico de la OMS, en 1965, declaró lo siguiente:

"Parece razonable suponer que, cuando un gen nocivo en el estado homocigótico, alcanza una gran difusión en una colectividad, ello se debe a que provoca una selección que confiere ciertas ventajas a los individuos que lo poseen en estado heterocigótico. Este fenómeno se ha estudiado en el caso de las heterocigotías Hemoglobina S (Hb S), Hemoglobina C - (Hb C) y Hemoglobina E (Hb E) y en los portadores de deficiencias de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) y de talasemia beta (talasemia  $\beta$ )".

Los datos en favor de la acción selectiva del Paludismo por P. falciparum, sobre el gen Hb S, parecen bastante convincentes. Sin embargo, la falta de observaciones igualmente convincentes respecto a los genes de la Hb C, la Hb E, la talasemia  $\beta$  y las deficiencias de G6PD, no excluye la posibilidad de que el Paludismo ejerza también en esos casos un efecto de selección. Ahora bien, como todos esos genes, salvo el de la talasemia  $\beta$ , son mucho menos nocivos en el estado homocigótico que el de la Hb S, una mínima acción selectiva bastaría para mantener elevada su frecuencia, con la siguiente dificultad para obtener datos positivos. En el caso de la talasemia  $\beta$ , cuyo gen es, por lo menos tan letal como

el de la Hb S, en el estado homocigótico, la selección en favor de los heterocigotos debe ser muy fuerte, sin embargo, aparte de -- las correlaciones geográficas, no se han encontrado indicios que permitan considerar al Paludismo por P. falciparum como un factor de selección (Inmunología del Paludismo OMS, 1968).

#### C.2 Especies y Cepas de Plasmodium.

James, Shute (1927) y otros investigadores, han observado la frecuencia con que los individuos a los que se inoculó determinada cepa de plasmodio, se hacen inmunes a ella, y, al mismo tiempo la facilidad con que se les reinfecta con otra cepa de la misma especie. Otros han demostrado que la infección por una especie no inmuniza contra otra.

En las diferentes cepas de plasmodio y, en las distintas especies de estos parásitos, se observan variaciones de virulencia y, -- unas cepas ocasionan recidivas durante más tiempo que otras -- (Burgess, Young y Egles, 1948).

Se reconocen dos tipos de cepas en Paludismo por P. vivax -- (F. C.C. Garnham y colaboradores, 1975) la templada y la tropical. Las diferencias existentes entre varias cepas de P. vivax son: la relativa infectividad a diferentes especies de mosquitos, respuesta a drogas, períodos de recaída y las variaciones en la duración del período de incubación. Garnham estudió las características -- morfológicas de las cepas.

Norte de Korea y Madagascar. (Clasificó las cepas de acuerdo a la OMS (Organización Mundial de la Salud) quien se basó en el -- análisis de E.U.A., Inglaterra y la U.R.S.E.:

Tipo I: Período de incubación corto (doce a veinte días), -- recaídas frecuentes y no hay períodos prolongados de latencia.

Tipo II: Período de incubación corto (doce a veinte días) y un período prolongado (siete a trece meses) de latencia entre el primer ataque y primera recaída o serie de recaídas en intervalos cortos.

Tipo III: Período de incubación largo (seis meses o más). - El retraso del primer ataque puede suceder por una serie de recaídas a intervalos cortos y seguido por un segundo período prolongado de latencia y, posteriormente, recaídas.

El objeto principal de esta investigación fué, ver si la cepa Norte de Korea (retraso en prepatencia), difería de la cepa - - - Madagascar (período normal), en las etapas esporogónica y exoeritrocítica; observar el fenómeno de latencia y recaídas en relación a la fase del parásito en el hígado de animales experimentales.

En las tablas No. 19 y No. 20, se dan las características de las cepas Madagascar y Norte de Korea, con respecto al estado esporogónico y exoeritrocítico (Carnham y cols., 1975).

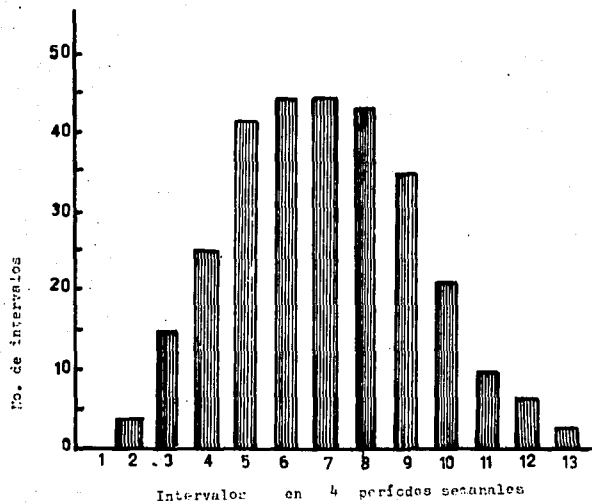
Tabla No. 19 Características del estado esporogónico de las cepas de - Madagascar y Norte de Korea.		
Fase de esporogonia ( días )	Cepa Norte-Korea ( Mm )	Cepa Madagascar ( Mm )
03	08	10
05	26	20
06	30	25
07	30	35
08	35	45

Tabla No. 20 Características de esquizogonia eritrocítica de <i>P. vivax</i> cepas Madagascar y - - Norte de Korea. Garnham y cols., 1975.			
Características	Cepa Madagascar en Hombre	Cepa Madagascar en Chimpancé	Cepa Norte-Korea en Chimpancé
Duración mínima	Siete días	Siete días	Ocho días
Para Madurar			
Contorno	Ovoide	Ovoide	Subesférico
Diámetro Medio	56 X 43 Mm		
En Seis Días			
En Ocho Días	?	52 Y 44 Mm	45 X 38 Mm
Citoplasma	Granular	Agrupaciones Obscuras	Denso Ocasionalmente con Agrupaciones
Tipo de Núcleo	Muy Alargado	A Menudo Alargado	A Menudo Alargado
Merozoito	Un Mm	Un Mm	Un Mm o menos

La cepa Norte de Korea, tomó un día más que la cepa Madagascar para madurar en los chimpancés. Los esquizontes fueron más pequeños en la cepa Norte de Korea. (Parasitología del Paludismo; OMS, 1969).

Se conoce que *P. vivax*, exhibe dos patrones de actividad, aparentemente dependiendo del origen geográfico del parásito; cepas que se originan en áreas tropicales reinciden en intervalos frecuentes durante el año. Las cepas originadas en zonas templadas, después del primer ataque hay un período latente de seis a catorce meses, seguido por intervalos de recaída cortos.

Tabla No. 21 Series positivas (casos tratados de Plasmodium vivax), en periodos de cuatro semanas. (Masen John, 1975).



Para determinar el período de latencia de P. vivax en un área costera de El Salvador; se tomó el intervalo entre un ataque confirmado durante la temporada principal de transmisión y el próximo ataque positivo para el mismo individuo, durante la siguiente estación seca.

Los hallazgos que se muestran en la gráfica No. 21, sugieren el patrón de vida caracterizado por largo período de latencia, la primera recaída ocurre a menudo después de cinco a ocho meses y, por la presencia de una o más subsecuentes recaídas con muchos intervalos cortos de latencia (Masson, 1975).

El que presente una recaída asintomática, no necesariamente elimina la posibilidad de una subsecuente recaída asintomática.

Aunque el período de latencia largo de la cepa P. vivax zona-templada, se considera un mecanismo de evolución de sobre-invierno para el parásito, puede evidentemente servir de una manera similar en el ambiente tropical que les permite la supervivencia en las temporadas secas (Collins y cols., 1980).

Se postula la existencia de dos tipos de esporozoitos en Paludismo por P. vivax, uno, causante de infecciones latentes a corto plazo y, otro de las infecciones a largo plazo. El curso normal de los eventos de la infección con la mayoría de las cepas P. vivax, puede resultar de la inoculación de una mezcla de estos dos tipos de esporozoitos. Hay una latencia a corto plazo, con síntomas de cerca de quince días, debido al Tipo I de esporozoitos, seguidos de siete a nueve meses después por una nueva invasión de la sangre, debidos al Tipo II de esporozoitos; designados como taquiesporozoitos y bradiesporozoitos respectivamente en estudios posteriores (Shute, 1976).

Algunos investigadores establecieron una relación en el número de esporozoitos inoculados con la amplitud de la incubación y -

períodos prepatentes en P. vivax. Estos autores, distinguen entre períodos prepatentes cortos (PPC) y períodos prepatentes largos (PPL), producidos por las dos clases de esporozoitos ya mencionados. Ellos basan su conclusión sobre observaciones del período prepatente e infecciones producidas por grados de dosis de esporozoitos de cepa templada (Korea) y tropical (Nueva Guinea) del parásito (Shute y cols., 1976; Rutledge, 1977).

Finalmente, otros investigadores tratan de explicar razonablemente la presencia de estos dos tipos de esporozoitos, estableciendo una teoría de poliformismo de esporozoitos y un fenómeno epidemiológico de P. vivax. Los autores sugieren un sistema de postulados, el cual da una explicación no contradictoria del fenómeno de recaídas e incubación amplia. La idea principal es, que la duración del desarrollo exoeritrocítico de P. vivax, es una característica polimórfica controlada por una serie de genes. De acuerdo a estos postulados, los esporozoitos pueden ser subdivididos en dos grupos designados como taquesporozoitos y bradiesporozoitos - responsables para las manifestaciones tempranas y tardías, respectivamente (Lysenko y cols., 1977). Figura No. 22.

Los experimentos de laboratorio, combinados con experimentos epidemiológicos, permiten un estudio poblacional completo.

#### I.- Postulados Principales:

- 1.- La esquizogonia exoeritrocítica es un proceso directo (no cíclico).

Los merozoitos no emergen de la sangre, simultáneamente, después de una simple inoculación de esporozoitos. El carácter asincrónico del paso de los merozoitos dentro de la sangre, se puede explicar por la lenta maduración de algunos esquizontes exoeritrocíticos, o por la interrupción en el desarrollo de esporozoitos, - esquizontes exoeritrocíticos o, por algunos estados hipotéticos - en transición, que, permanecían inactivos. Durante la inactivi-





dad, disminuye la velocidad metabólica y, de este modo, las drogas que inhiben la multiplicación celular no son efectivas.

Los esporozoitos que se desarrollan en esquizontes exoeritrocíticos, inmediatamente son taquiesporozoitos y los que se desarrollan sólo después de un período de inactividad son bradiesporozoitos.

2.- Los esporozoitos son polimórficos y la duración del desarrollo exoeritrocítico de la progenie de un esporozoito individual es una característica polimórfica. Se ha demostrado que P. vivax posee varias características polimórficas: tipos de isoenzimas, resistencia a drogas y composición antigénica.

3.- La duración del desarrollo exoeritrocítico, es controlado por varios loci. Como los plasmodios son haploides, la transmisión oculta del carácter, no puede ser explicada por la naturaleza recesiva del correspondiente alelo, como en los organismos diploides. Pero, si la duración del desarrollo exoeritrocítico es controlada por varios loci, organismos haploides del mismo fenotipo, pueden poseer diferente composición genética. La reproducción de tales organismos, puede llevar a la formación de un nuevo fenotipo.

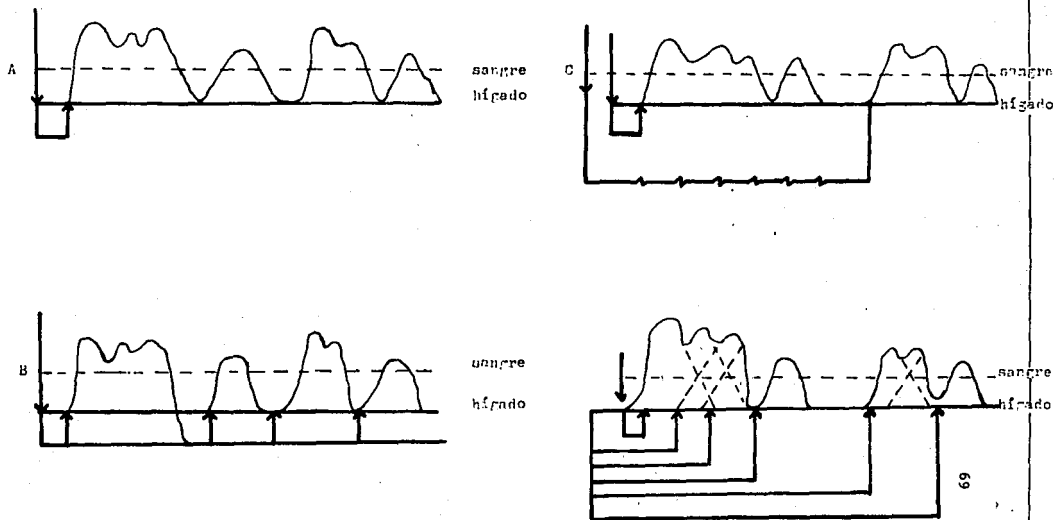
4.- La progenie de esporozoitos, pertenece a diferentes formas fenotípicas de líneas independientes de esquizontes eritrocíticos Figura No. 23 (Lysenko, 1977).

Si la sucesiva progenie en merozoitos tisulares aparecen uno después de otro, sus manifestaciones son superpuestas y se distinguen si se usa un esquizonticida después de la aparición de cada parasitemia.

II.- Polimorfismo de poblaciones naturales y fenómeno clínico epidemiológico.

El desarrollo de una infección depende del número de esporo-

Fig. No. 23 Curso de desarrollo de P. vivax de acuerdo a diferentes teorías (Lysenko A.J.A.,1977).



zoitos, que tiende a crecer en el estado de esquizontes maduros, esto depende de la proporción de taquiesporozoitos (TS) y bradiesporozoitos (BS), en la muestra  $(T+B=1)$ . A mayor número de esporozoitos, mayor la probabilidad de ambos tipos de esporozoitos en la muestra. La distribución de la probabilidad capacita la expansión de un binomial  $(T+B)^n$ . La probabilidad de una infección para TS es  $T^n$ , de BS es  $B^n$  y mezcla de infecciones  $1-T^n-B^n$ . Fig. No.24.

#### Evolución de P. vivax.

De acuerdo al tercer postulado, la recombinación y la formación de nuevas combinaciones de genes, se puede efectuar, cuando un mosquito se infecta por un par de gametos genéticamente diferentes, que pueden ser de diferentes fenotipos o de un mismo fenotipo. La recombinación se facilita si el mosquito se infecta con varios pares de gametos y cuando se alimenta sobre uno o varios transportadores.

La acción de los genes es pleiotrópica (múltiples efectos de un sólo gen). Si los genes controlan la duración del desarrollo exoeritrocítico (EE), entonces, una duración específica de desarrollo puede ser regulada por algunas otras características, tales como los requerimientos de temperatura y otros factores ambientales. Es bien conocido que, cuando se efectúan posterradicaciones epidémicas (erradicaciones posteriores a una epidemia por brotes esporádicos) de Paludismo, son provocadas, casi exclusivamente, por P. vivax. Una razón para este hecho, es que, la transmisión puede ser restablecida por sujetos con manifestaciones ultratardías, tales sujetos pueden ser fuente efectiva de infección, porque la recombinación genética en mosquitos, puede otra vez producir fenotipos con temprana efectividad (Lysenko; Rybalka y Beljaer, 1977).

Modelo matemático de la distribución de manifestaciones en un foco y en varios focos de Paludismo terciario.

Fig. No. 24 Distribución de frecuencia de diferentes tipos de infección de acuerdo a --- las dosis de esporozoítos y la proporción de TS y BS en el inoculo. (a = proporción de TS y B = proporción de BS (Lysenko A.S.A., 1977).

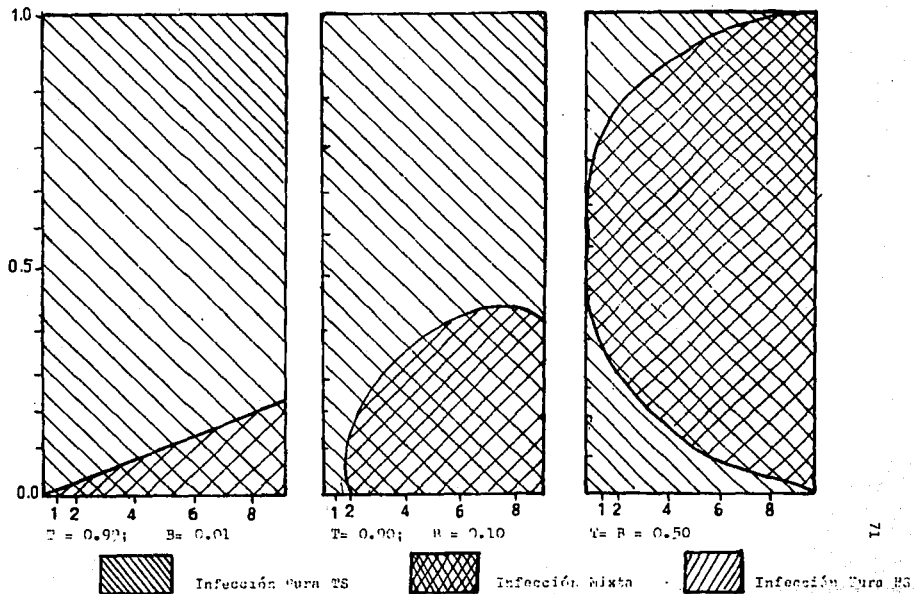
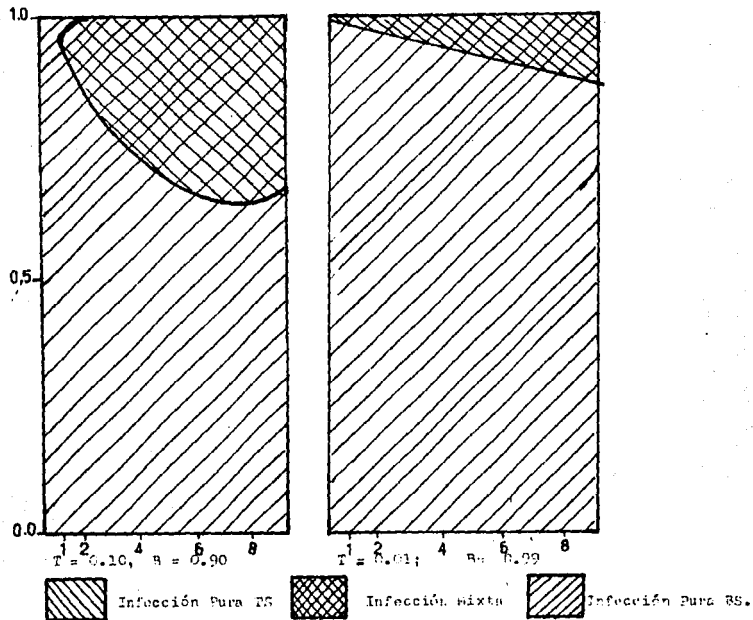


Fig. No. 24 Distribución de frecuencia de diferentes tipos de infección de acuerdo a las dosis de esporozoitos y la proporción de TS y BS en el inóculo.  
 T = proporción de TS y P = proporción de BS. (Iyzenko A.J.A., 1977).



1.- Modelo matemático de la distribución de manifestaciones en un foco. Basado sobre la Teoría, sugerida por Lysenko y, distribución de un foco de paludismo con período relativamente corto de intensiva transmisión (cerca de tres meses más o menos). De acuerdo a esto, se establece lo siguiente:

- a) Ataques tempranos causados por TS, mientras que las manifestaciones tardías son causadas por BS.
- b) TS y BS, son transmitidos independientemente.
- c) Cada acto efectivo de la infección puede ser registrado por separado, (estos actos son seguidos por manifestaciones).

$t$  = Número medio de infecciones efectivas por TS por persona, bajo riesgo de año epidemiológico.

$b$  = Número medio de infecciones efectivas por BS por persona, bajo riesgo por año epidemiológico.

$m = t + b$  Número de manifestaciones por persona, bajo riesgo por año epidemiológico. De la suposición tres, - el número de manifestaciones es igual al número de actos efectivos de infecciones y, por lo tanto,  $m$  es la fuerza de infección.

$e = 2.718$ .

$T_0, T_1, T_2 \dots T_n$  son las proporciones de personas bajo riesgo, quienes se infectan efectivamente en tiempos 0, 1, 2 ... n por TS, respectivamente.

$B_0, B_1, B_2 \dots B_n$  son las proporciones de personas bajo quienes se infectan efectivamente en tiempos 0, 1, 2 ... n, por BS, respectivamente.

$M_0, M_1, M_2 \dots M_n$  son proporciones de personas bajo riesgo, - que se infectan efectivamente en tiempos 0, 1, 2 ... n, por T - y/o B, respectivamente.

La proporción de los casos 1 -  $M_0$ .

La proporción de pacientes con recaídas fuera de la proporción infectada es:  $z = (1 - M_0 - M_1) / (1 - M_0) = 1 - M_1 / (1 - M_0)$ .

El número medio de recaídas por persona infectada es:

$$Y = (m - (1 - M_0)) / m (1 - M_0) - 1$$

Igual riesgo de infección.

Varios actos de infección por el mismo o diferentes tipos de esporozoitos se combinan al azar. La distribución de los sujetos por el número de manifestaciones entran en la distribución de Poisson.

$$M_n = m^n e^{-m} / n! \quad \text{donde } n! = \text{factorial de } n \text{ (producto de } n \text{ factores consecutivos desde } n \text{ hasta } 1).$$

$$T_n = t^n e^{-t} / n!$$

$$B_n = b^n e^{-b} / n!$$

La población del foco puede ser subdividida en cuatro grupos.

Fig. No. 25 (Rybalka, 1977).

- 1) Número de infectados  $To Bo = e^{-m}$
- 2) Infecciones puras TS  $Bo (1 - To) = e^{-bm} (1 - e^{-tm})$
- 3) Mezcla de infecciones  $(1 - To) (1 - Bo) = (1 - e^{-tm})(1 - e^{-bm})$
- 4) Infecciones puras BS  $To (1 - Bo) = e^{-tm} (1 - e^{-bm})$

Combinaciones individuales de esporozoitos se designan por combinaciones de letras (T y B) e índices. Las letras indican el tipo de infección y los índices nos indican el número de infecciones (Ti, Bj).

En la distribución de Poisson, la proporción de sujetos con una combinación dada de infecciones puede ser obtenida por la multiplicación de las probabilidades Ti y Bj.

$$T_i \text{ y } B_j = bt^{2-m}/2$$

Desigual riesgo de infección.

En estos casos, el modelo de distribución binomial negativo, se puede utilizar, donde:

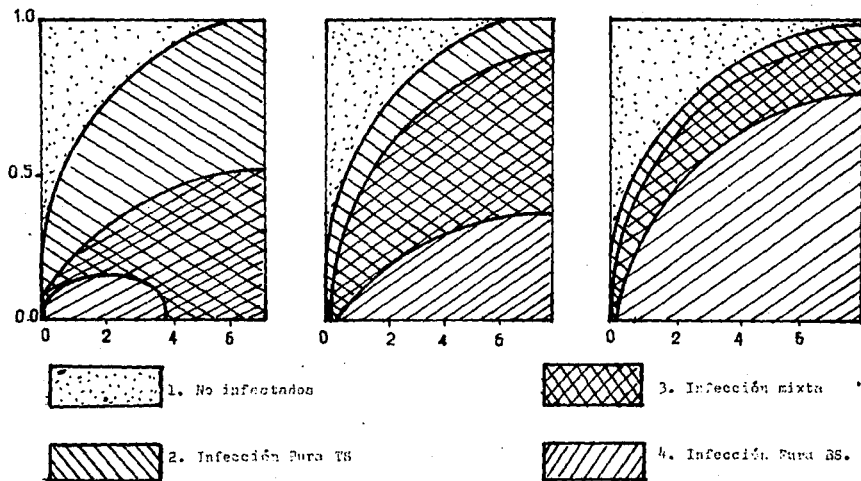


Fig. No. 25 Cuatro grupos poblacionales en fecha de paludismo terciario. (Rybalka V.M., 1977).

(A)  $t/m = 0.9$ ;  $b/m = 0.1$

(B)  $t/m = b/m = 0.5$

(C)  $t/m = 0.1$ ;  $b/m = 0.9$



$$M_0 = (1 + m/K)^{-K}$$

$$M_1 = M_0 - 1 (K + n - 1) / (K + m) n$$

2.- Distribución de manifestaciones de Paludismo en focos.-  
Tablas No. 26, No. 27 y No. 28.

Parece ser, que las suposiciones del modelo entran bien en los datos de campo. El procedimiento de la teoría, considerado en la primera parte de este artículo, ha hecho posible la descripción completa de diversas manifestaciones de Paludismo terciario en focos. La correlación entre los modelos de recaída y la fuerza de infección, fue notada a lo largo del año y, tiende a dar ahora una base teórica. Sin embargo, parece que las actividades antipalúdicas en focos de Paludismo, deben ser seriamente revisadas (Rybalka, 1977).

#### D.- El Paludismo en México.

En México, el Paludismo ha tenido notable importancia desde tiempos remotos. Se cree que fue introducido por los conquistadores españoles e inclusive, que esta enfermedad coadyuvó importantemente a la conquista.

En la historia de la Academia Nacional de Medicina en México, se señala que ya en 1877, se hicieron importantes estudios sobre el padecimiento del Paludismo.

A raíz de la Revolución de 1910, el Paludismo se recrudeció notablemente, tanto en las costas como en el Altiplano.

En el quinquenio de 1958 a 1962, dejó de estar dentro de las diez primeras causas de mortalidad en el País.

Datos registrados por la Dirección de Lucha contra el Paludismo, sobre la morbilidad por Paludismo en los Estados Unidos Mexicanos, de 1942 a 1983, nos demuestran como se ha tratado de

Cuadro No. 26 Distribución de Paludismo Terciano en Cuatro Focos-  
 Prestablecidos de Paludismo en el Azebajdan, URSS.  
 En éstos, la transmisión se efectúa durante el vera-  
 no. (Rybalka, V. H., 1977).

	FOCOS			
	A	B	C	D
Número de personas en riesgo	421	486	211	175
Número de casos	184	123	66	40
Número de manifestaciones				
Temprana	104	102	44	32
Tardía	126	60	37	10
Total	230	162	81	42
Distribución de personas en riesgo por número de manifestaciones.				
00	237	363	145	135
01	141	93	54	38
02	40	22	09	02
03	03	07	03	00
04	00	01	00	00
m	00.546	00.333	00.384	00.240
t	00.247	00.210	00.209	00.183
b	00.299	00.123	00.175	00.057
t/m	00.452	00.631	00.544	00.762
k	--	01.12		

Tabla No. 27 Número de Casos Propuestos y Observados de Varias Categorías de Focos de Paludismo Terciano. (Rybalka, V. M., 1977).

Características del Caso	Foco A		Foco B		Foco C		Foco D		Total	
	obs.	pred.	obs.	pred.	obs.	pred.	obs.	pred.	obs.	pred.
Número total de casos	184	177.2	123	122.9	66	67.3	40	37.3	413	404.7
Casos con Período de Incubación Corto.										
Total	91	92.2	90	85	40	39.7	30	29.2	251	246.1
Con recaída temprana	13	10.9	11	14.2	04	04.0	02	02.8	30	31.9
Con recaída tardía	29	23.8	21	15.8	11	06.4	00	01.7	61	47.7
Casos con Período de Incubación Largo.										
Total	93	85.0	33	37.9	26	27.6	10	08.1	162	158.6
Con recaída	04	12.1	04	03.4	00	02.4	00	00.2	08	18.1
Número total de casos de recaída	43	44.0	30	29.7	12	12.1	02	04.3	87	90.1

Tabla No. 28 Número de Recaidas Propuestas y Observadas en Focos de Paludismo Terciario. (Rybalka, V. M., 1977).

Tipo de recaídas	Número de recaídas									
	Foco A		Foco B		Foco C		Foco D		T o t a l	
	obs.	pred.	obs.	pred.	obs.	pred.	obs.	pred.	obs.	pred.
Temprana	13.0	11.8	12	16.9	04	04.3	02	02.8	31	35.8
Tardía	33.0	40.9	27	22.0	11	09.4	00	01.9	71	74.2
Total	46.0	52.7	39	38.9	15	13.7	02	04.7	102	110.0

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

erradicar definitivamente esta enfermedad y como ha ido evolucionando en cuanto a su incidencia en este País. Tabla No. 29.

El P. vivax es la más difundida de las especies en México, el que prevalece principalmente en zonas templadas. Así, nos muestran datos registrados por la Dirección de Lucha contra el Paludismo (DLCP) presentados con anterioridad. Estos datos fueron registrados por entidad federativa y utilizando las técnicas de frotis sanguíneos (extensión delgada y gota gruesa). Se realizó una comparación con respecto a especies P. falciparum, P. vivax y P. malariae; ya que P. ovale no existe en México.

#### E.- Condiciones Ambientales.

La eficiencia de transmisión de la enfermedad, depende principalmente de la presencia de las condiciones ambientales favorables para los mosquitos anofelinos que a continuación se citan. Tabla No. 29.

- 1) Precipitaciones pluviales (humedad).
- 2) Factor temperatura: zonas templadas prevalece P. vivax y zonas tropicales y subtropicales prevalece P. falciparum;
- 3) Topografía accidentada: charcos, lagos, presas, pantanos, etc.;
- 4) Pisos ácidos: favorecen la alimentación de larvas de mosquitos; y
- 5) Flora y fauna abundantes.

La oviposición de los anofelinos, por lo común, es en aguas dulces, limpias y tranquilas o con poca corriente y con abundante vegetación, ya que ésta le proporciona al anofelino, en sus diferentes estadios, protección contra depredadores y oxígeno, así como la alimentación requerida durante sus fases larvarias. Algunas especies entre las cuales se encuentra A. albimanus, poseen-

MORBILIDAD POR PALUDISMO. ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.

1942 - 1983

Por 10,000 habitantes. Dirección de Lucha contra el Paludismo.  
C.S.A., 1983.

AÑO	CASOS	TASA	AÑO	CASOS	TASA
1942	174 945	48.7	1963	15 928	4.09
1943	144 155	69.1	1964	13 026	3.24
1944	137 808	51.9	1965	9 871	2.37
1945	127 658	54.7	1966	11 387	2.64
1946	103 575	44.3	1967	15 163	3.43
1947	95 054	40.5	1968	26 039	5.71
1948	93 953	38.5	1969	42 243	10.42
1949	72 937	29.1	1970	57 331	11.39
1950	63 029	24.4	1971	42 978	8.19
1951	54 366	20.5	1972	26 216	4.93
1952	35 991	13.2	1973	23 176	4.13
1953	50 347	18.2	1974	26 800	4.61
1954	43 521	16.8	1975	27 920	4.64
1955	40 581	13.7	1976	18 153	2.91
1956	3 332	1.09	1977	18 851	2.92
1957	4 387	1.40	1978	19 080	2.35
1958	3 390	1.02	1979	20 933	3.22
1959	2 302	0.96	1980	27 734	3.70
1960	3 563	1.02	1981	42 104	5.63
1961	11 648	3.27	1982	52 094	6.47
1962	13 721	3.67	1983	75 029	9.46

Morbilidad: Número proporcional de personas que enferman en población y tiempo determinados.

la característica de poner sus huevos en aguas ligeramente salobres.

Plasmodium falciparum y Plasmodium vivax, los causantes de Paludismo maligno y terciano benigno, respectivamente, se encuentran principalmente en los trópicos, ellos se propagan al subtrópico y Europa, pero es más común en Africa Central y Este de Asia.

El Paludismo es anual en épocas de lluvia en México y afecta a una parte de la población, principalmente a trabajadores y habitantes de áreas cercanas a lagos, charcos y con abundancia en flora y fauna (Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

La construcción de buenas carreteras y la existencia de fáciles medios de comunicación, ayuda a la erradicación de Paludismo y al control de la transmisión (Magzoub, 1980).

#### M O R F O L O G I A

Plasmodium vivax, agente causal de la forma terciana benigna, tiene fases que se desarrollan en el interior de los glóbulos rojos y otras destinadas a proseguir su desarrollo en el mosquito. Debido a la importancia que tiene el identificar estos parásitos, es necesario describir la morfología de los plasmodios vivos y de los teñidos (Carrol, 1974).

##### A.- Morfología en Preparaciones sin Teñir.

El P. vivax, completa su ciclo esquizogónico en la sangre humana en unas cuarenta y ocho horas.

La célula roja infectada está aumentada de tamaño 1.4 veces más, su coloración es pálida, a menudo con formas extrañas. Los



gránulos eosinofílicos aparecen más tarde (de Schüffner). La infección múltiple es común y sobre todo P. vivax prefiere células jóvenes (reticulocitos).

El trofozoito aparece sobre un glóbulo rojo o, dentro de él como un pequeño disco hialino, que adquiere formas amiboideas y, que al cabo de unas horas comienza a mostrar en su interior, delgados granos de pigmento pardo-rojizo. Al continuar el desarrollo, el plasmodio aumenta de tamaño, forma más pigmento y, al cabo de veinticuatro a treinta y seis horas, ocupa casi un tercio del eritrocito infectado (Carrol, 1974).

La cantidad de pigmento y medida de los gránulos de Schüffner se incrementa con el crecimiento del trofozoito, aquí, el pigmento se puede usar como una medida de la edad del parásito (Wilcox, 1960).

Como el parásito crece, la cromatina nuclear y el citoplasma, empiezan a hacerse más prominentes y el pigmento hemozoina se acumula como resultado de la digestión incompleta de las células rojas hospederas (Krier, 1977).

En este estadio, el organismo es de forma irregular y tiene movimientos amiboideos. Al finalizar las treinta y seis horas, llega a la mayor parte del hematíe infectado, el pigmento tiende a agruparse cerca de la parte central, se pierde el movimiento amiboideo y comienzan a aparecer estriaciones radiales que dividen internamente al parásito (esquizonte maduro) en doce a veinticuatro células hijas o merozoitos (Carrol, 1974).

En esta división, el citoplasma también se rompe en partes, una parte, finalmente se acompaña con una pequeña masa de cromatina. Estas divisiones de cromatina son los merozoitos.

Hay tendencia del pigmento en P. vivax a agregarse cuando la cromatina empieza a dividirse y continúa este proceso, hasta que

esta división se completa. Poco después que la división finaliza, el esquizonte revienta la célula roja y los merozoitos son liberados en la sangre con el pigmento y, posiblemente, con algunos residuos citoplásmicos y materiales tóxicos, producidos por el parásito. El pigmento y residuo citoplásmico son fagocitados en la sangre periférica por los leucocitos, usualmente los monocitos, aun que algunas veces, los neutrófilos también (Wilcox, 1960).

Después de una o más generaciones de esquizogonia eritrocítica, algunos parásitos no se segmentan, pero empiezan a formarse gametocitos machos y hembras, algunas veces referidos a microgametocitos y macrogametocitos, respectivamente.

Los gametocitos, son de aspecto hialino, y en las preparaciones sin teñir, sólo se diferencian porque cuando están completamente desarrollados no muestran indicios de segmentación (Carrol, - 1974).

Los trofozoitos viejos pueden diferenciarse por su citoplasma más compacto, ausencia de división de cromatina y tipo de pigmentación. Difieren de los esquizontes segmentados en llenar solamente dos terceras partes de la célula roja y en la ausencia de segmentos de cromatina; tienen forma oval o esférica, un núcleo no vacuolado central y, una gran cantidad de pigmento (Baerg, 1975).

Los gametocitos maduros no se desarrollan posteriormente en el hospedero humano, son sólo formas de parásitos infectivos a mosquitos anofelinos susceptibles (Krier, 1977).

Estos gametocitos permanecen entre la membrana de la célula roja por el período de su vida en la sangre del hombre por pocos días, ya que estos degeneran y mueren (Wilcox, 1960).

La exflagelación puede ser observada en sangre citratada mantenida por algunas horas. Los cuerpos exflagelantes se proyectan de la periferia del parásito. Estos pequeños microgametos, tienen

un color rojizo y disminuyen gradualmente las extremidades. Con respecto al evento de exflagelación en la sangre periférica, se citan dos casos. En 1975, un niño de ocho años, presentó un historial de diez días con fiebre y escalofrío cíclico cada cuarenta y ocho horas, con duración de dos horas. Se sospechó de Paludismo y se practicaron frotis sanguíneos; estos, revelaron trofozoitos típicos, esquizontes y gametocitos de P. vivax. Se identificaron microgametocitos exflagelantes y microgametos machos, los cuales, pueden ser observados si una gota de sangre colectada sobre un portaobjetos es expuesta al aire. Este fenómeno, también ha sido reportado cuando la sangre es colectada en un tubo de prueba y, llevado al laboratorio para examinación.

La exflagelación de parásitos palúdicos, probablemente ocurrió como resultado de un retraso en el procesamiento del espécimen, una vez que éste fue obtenido. Los factores que pueden iniciar o apresurar el proceso de exflagelación incluyen la alcalinización de la sangre y bajas temperaturas; ambos cambios ocurren con el tiempo y exposición a las condiciones ambientales atmosféricas. La pronta examinación del espécimen, puede minimizar la presentación de este fenómeno (Weinstein, 1982).

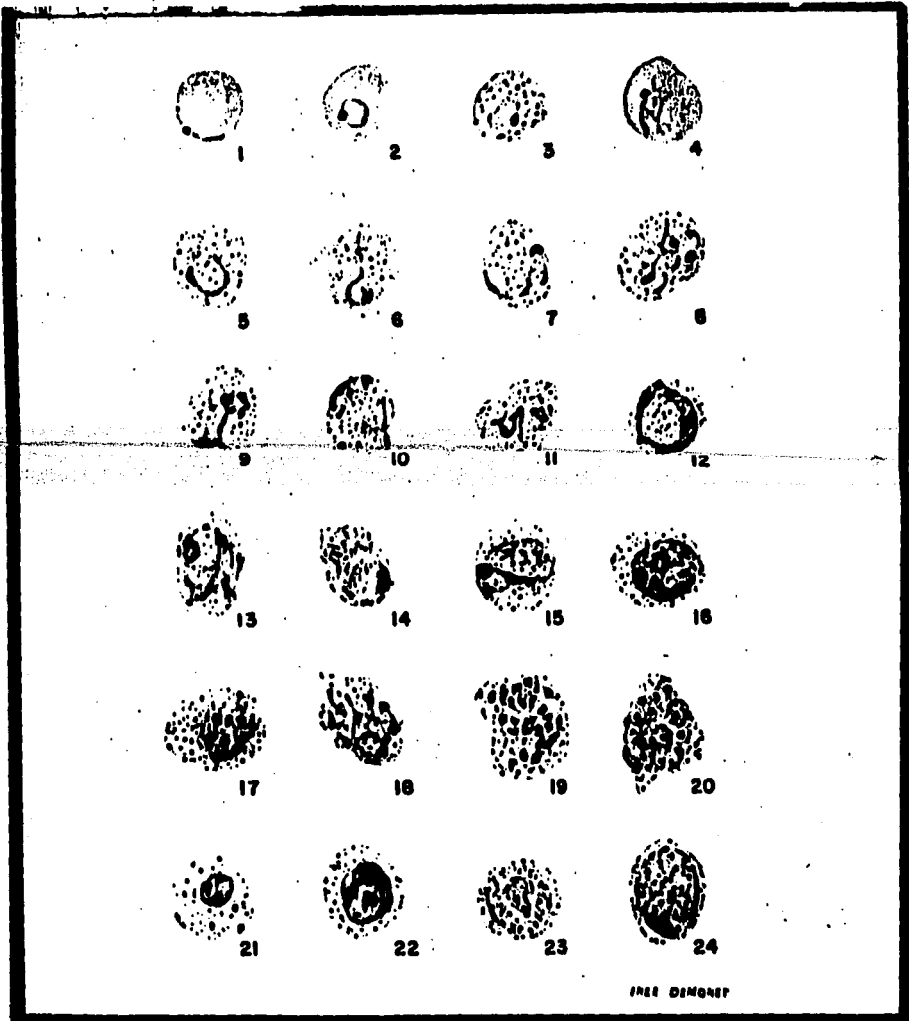
Otro caso similar fué reportado en 1982 en un niño de la misma edad, presentando cuadro clínico de Paludismo en los frotis sanguíneos se observaron trofozoitos, esquizontes y gametocitos de P. vivax. Subsecuentemente se identificaron microgametocitos exflagelantes y microgametos machos, los cuales fueron observados en igual forma que las anteriores (Weinstein, 1982) Lámina No. 30.

Características observables en la morfología de P. vivax en preparaciones teñidas. En las preparaciones de sangre teñidas con Giemsa, Wright o cualquier modificación del Método Romanowski, el citoplasma del plasmodio se colorea de azul y la cromatina nuclear aparece carmesí o violeta, mientras que el citoplasma del eritrocito parasitado, se colorea de rosa o rosa amarillento.

- 1.- Eritrocito de tamaño normal con un trofozoito marginal - en forma de anillo.
- 2.- Trofozoito en forma de anillo de sello, en un macrocítico, (eritrocito que rebasa el tamaño normal, que es hasta 9 mm).
- 3.- Un trofozoito algo mayor en forma de anillo, en un eritrocito que presenta punteado basófilo.
- 4.- Eritrocito policromatófilo que presenta un parásito joven con pseudópodos.
- 5.- Forma anular de un trofozoito mostrando pigmento en el citoplasma de una célula agrandada, que presenta un punteado de Schüffner. Este punteado no aparece en todas las células que contengan las formas en desarrollo o más viejas de P. vivax. Pero, puede haberlo en cualquier estadio, desde las formas anulares más jóvenes y en adelante.
- 6 y 7.- Formas anulares intermedias muy delicadas de trofozoitos.
- 8.- Tres trofozoitos ameboides.
- 9, 11, 12, 13.
- 10.- Dos trofozoitos ameboides en una sola célula.
- 14.- Trofozoito maduro.
- 15.- Trofozoito maduro con cromatina, que, aparentemente se encuentra en el proceso de división.
- 16, 17, 18 y 19.- Esquizontes que ilustran las fases sucesivas de la división (esquizontes en estado de pigmentación).
- 20.- Esquizonte maduro.
- 21 y 22.- Gametocitos en desarrollo.
- 23.- Microgametocito maduro.
- 24.- Macrogametocito maduro.

Figura No. 30.- Plasmodium vivax. (Wilcox Aimee, 1960).

Figura No. 30

Plasmodium vivax

B.- *Protis Delgado.*

**Célula infectada:** los eritrocitos infectados por *P. vivax*, son pálidos, deficientes en hemoglobina y de diámetro ancho, (7.3 a 7.6 micras). Su afinidad por los reticulocitos ha sido demostrada por observación directa y por hallazgos con hierro radioactivo, efectuada solamente durante el período formativo de los eritrocitos (Baerg, 1975).

**Trofozoitos pequeños:** las formas más jóvenes anulares, consisten de un margen azul de citoplasma y un punto rojo algo notable de cromatina, el cual puede estar localizado central o periféricamente, ocupa un tercio del diámetro de la célula roja normal y posiblemente con finos pseudopodos. El eritrocito infectado toma un tinte rosa salmón. Con mucha frecuencia se ven dos gránulos de cromatina, juntos o separados y, en esto, se fundaron algunos investigadores para suponer que estas formas en anillos podrían segmentarse por división binaria.

**Trofozoitos crecientes:** como el desarrollo prosigue, el parásito puede continuar mostrando una apariencia anular con citoplasma abundante y una gran cromatina. Puede muy tempranamente exhibir proceso pseudopodial indicativo de movimientos amiboideos, una característica, la cual es muy pronunciada en esta especie y lo cual dió lugar a su nombre de *vivax*. Después de cinco a seis horas, el trofozoito empieza a mostrar gránulos de pigmento amarillo café. Estos son pequeños en forma redonda o angular y se incrementa en número con el crecimiento de los parásitos. En las formas jóvenes, frecuentemente no pueden ser distinguidos como gránulos separados a puntos aislados, pero exhiben su presencia para dar un matiz amarillo o porciones del citoplasma. Como el trofozoito se desarrolla, puede asumir una gran variedad de formas entre la extensión celular, con proyecciones pseudopodiales y una o más vacuolas. En *P. vivax*, el trofozoito completamente crecido, es más grande que las correspondientes fases de otras especies.

Trofozoito grande: posee una abundante masa de cromatina --- irregular cerca del citoplasma, con incremento en la cantidad de pigmento café fino. Al final de cerca de treinta y seis a cuarenta horas, el parásito prácticamente llena la totalidad celular. Es te, ahora ha completado su crecimiento vegetativo y se prepara para su reproducción. El eritrocito que contiene el plasmodio, se encuentra algo aumentado de volumen y, en la parte del mismo que no está ocupada por el parásito, se advierten con frecuencia, varios puntos de color rosa o rosa anaranjado que se denominan gránulos de Schüffner. En 1975, se efectuó una investigación exhaustiva sobre la morfología de los gránulos de Schüffner, utilizando pa ra este fin microscopía electrónica e inmunocitoquímica. Observán dose complejos vesícula-cavidad, los cuales consisten de una cavi dad circundada por vesículas, en una forma alveolar, formadas a lo largo del plasmalema del eritrocito. Estos complejos cavidad-vesícula, probablemente correspondan a los gránulos de Schüffner, porque la alteración es única en los tipos de Paludismo vivax y ovale, su medida y distribución, son de acuerdo a los gránulos de Schüffner. Aunque, también se observaron fisuras entre el cito--- plasma de eritrocitos infectados, éstas se presentan en todos los tipos de Paludismo y son candidatos poco probables para corresponder a los gránulos de Schüffner (Aikawa M., 1975).

Los cambios en los eritrocitos infectados por parásitos del Paludismo son muy marcados. El incremento en la medida del eritrocito y desarrollo de gránulos de Schüffner, los cuales aparecen como múltiples puntos pequeños en bloques rojos en preparaciones teñidas por Romanowsky. Estos gránulos fueron descritos primeramente en eritrocitos infectados por P. vivax en 1899 por Schüffner quien especuló que éstos se originaban del parásito mismo. El, su girió que durante el movimiento del parásito, parte del citoplasma del parásito, era separado como hilos o cintas en todo el glóbulo-rojo. En suma, los eritrocitos dañados por toxinas del parásito, residuos nucleares del parásito, o gránulos reticulares de la célu

la hospedera, se ha sugerido por otros investigadores como una posible causa de los gránulos (Aikawa, 1975).

Otros investigadores demostraron que en eritrocitos infectados por P. vivax o P. cynomolgi expuestos a anticuerpos unidos a fluoresceína contra estos parásitos tenían puntuado fluorescente en una distribución parecida a los gránulos de Schüffner (Tobie y Coatney, 1961).

Para el estudio de los gránulos de Schüffner en 1975, se utilizaron varios métodos: microscopía electrónica convencional, microscopía electrónica de alto voltaje, seccionamiento por congelamiento, ferritina cationizada, tinción con hidrosol de óxido férrico, ensayo inmunoenzimático ligado a enzima (E L I S A). Los eritrocitos infectados tuvieron tres tipos de estructuras, las cuales, no fueron encontradas en eritrocitos no infectados: complejos vesícula-cavidad, fisuras y grandes vacuolas.

Los complejos vesícula-cavidad, miden aproximadamente 90 nm. de diámetro. Los eritrocitos infectados suspendidos en un medio de ferritina cationizada, mostraron depósitos de ferritina en las cavidades del complejo y pequeñas vesículas.

En la Técnica de E L I S A, depósitos densos de electrones fueron observados en los complejos cavidad-vesícula.

Estos complejos se originan probablemente de vesículas endocíticas por las siguientes razones: si las vesículas se originaron del parásito y se extendieron directamente al citoplasma del parásito para fusionarse con la membrana plasmática del eritrocito (vesícula exocítica), entonces el citoplasma debería contener muchas vesículas y éstas deben observarse a lo largo de la membrana plasmática igual que la cavidad. En su lugar, pocas vesículas fueron observadas entre el citoplasma y siempre fueron asociadas con la cavidad. Segundo la membrana plasmática del eritrocito en varias



formas del Paludismo tienen cavidad sin vesículas atadas, la cavidad puede originarse independientemente de las vesículas y no necesita formarse como un resultado de la fusión de vesículas con la membrana plasmática. Tercero, las partículas de ferritina están presentes entre los complejos cavidad-vesícula de eritrocitos infectados con P. vivax y P. cynomolgi suspendidos en solución - buffer de fosfatos (PBS), conteniendo ferritina cationizada - (Aikawa, 1975).

La presencia de peroxidasa de rábano (en el método E L I S A) entre las vesículas, también indican una entrada al fluido extracelular. Aunque el aumento del eritrocito y la presencia de antígenos palúdicos entre los complejos puede ser explicada por vesículas exocíticas, el parásito puede controlar la síntesis de la membrana celular del hospedero independientemente de vesículas exocíticas (Aikawa, 1975).

Esquizonte inmaduro: al seguir creciendo, el plasmodio pierde su forma irregular y aparece como un cuerpo oval o redondo coloreado de azul, el esquizonte, cuyo citoplasma contiene al principio unos cuantos gránulos grandes de cromatina irregularmente distribuidos, los cuales aumentan posteriormente en número y mucho pigmento pardoverdoso en forma de gránulos que están esparcidos por todo el citoplasma. En esta etapa de desarrollo del parásito, el eritrocito infectado ha aumentado mucho de volumen, es muy pálido y su citoplasma quizá se encuentre lleno de gránulos de - - - Schüffner.

A punto de segmentarse, el parásito llena casi por completo el eritrocito infectado, la cromatina se ha reunido en masas irregulares en el citoplasma y los gránulos de pigmento se han agrupado en una masa compacta de color verde pardusco, situada de ordinario en las proximidades del centro del parásito.

El eritrocito infectado aparece muy aumentado de tamaño y se-

ve como un delgado anillo de citoplasma, a menudo con gránulos de Schüffner que rodea al esquizonte joven. (Carrol, 1974).

La cromatina empieza a dividirse en dos o más masas irregulares y la masa citoplasmática empieza a romperse gradualmente en porciones. El pigmento empieza a agruparse en varias partes del citoplasma. El número de núcleos en la división final depende de la cepa del parásito (Wilcox, 1960).

Esquizonte maduro: el eritrocito aumentado de tamaño y muy pálido, aparece como un conjunto de corpúsculos azules ovales o redondos, cada uno de los cuales tiene un gránulo de cromatina coloreado en rojo o violeta brillante y situado en la periferia o cerca de ella. Estos corpúsculos son los merozoitos usualmente en número de doce a veinticuatro, cada uno compuesto de un punto de cromatina y pequeña masa circular de citoplasma.

El pigmento se agrupa en una o dos masas. El parásito prácticamente llena la célula en su totalidad. Cuando la división es completa, los núcleos son más pequeños y más redondos. El pigmento en este estado es completo, aunque quizá, aproximadamente agrupado en una masa, esto es un signo definitivo en *P. vivax*, donde, la segmentación es completa. Al madurar los parásitos, las células revientan y los merozoitos quedan libres en el plasma sanguíneo y en las preparaciones teñidas, se ven a veces penetrar en un eritrocito no parasitado; entonces, los parásitos se presentan como corpúsculos ovales coloreados de azul, que tienen un gránulo rojo de cromatina en una parte de la periferia o, como una delgada banda de citoplasma azul con un gránulo rojo de cromatina en el centro de la misma. Ambas formas se encuentran en este momento, situadas sobre el eritrocito o dentro de él, junto a la periferia. Al entrar a nuevas células, empiezan otra generación (Wilcox, 1960).

Antes de la división nuclear, en todas las etapas de desarro-

llo del P. vivax, se ve en el parásito teñido una zona incolora, - como velada, o vacuola que rodea el gránulo o masa de cromatina o está en contacto con ella y que es la porción vesicular del núcleo. Esta zona no coloreada se percibe con mucha mayor claridad en los anillos completamente desarrollados o trofozoitos y, en los esquizontes más jóvenes, pero desaparece al progresar la división nuclear.

Gametocitos: Se desarrollan en órganos profundos. Las formas jóvenes no se encuentran regularmente en la sangre periférica; pero cuando son vistos, son usualmente redondos con citoplasma homogéneo y con un área vesicular, alrededor de la masa de cromatina.

Machos y hembras jóvenes, no son fácilmente diferenciados como en las formas maduras.

En la fase inicial de desarrollo dentro del eritrocito infectado, los gametocitos del P. vivax constan de una masa ovoide o redondeada de citoplasma azul, en cuyo centro hay una masa de cromatina coloreada de rojo oscuro o violeta y falta la forma de anillo, tan característica en los trofozoitos jóvenes. Al crecer los gametocitos conservan su forma redonda u ovoide y no representan los irregulares contornos característicos del estado amiboideo del trofozoito semiadulto (Carrol, 1974).

#### MACROGAMETOCITO Y MICROGAMETOCITO

El macrogametocito es redondo u oval, usualmente de exterior regular, azul oscuro, citoplasma homogéneo con ninguna vacuola, cromatina pequeña compacta rojo oscuro excéntrica. Abundante pigmento café, esparcido por todo el citoplasma. Cuando crece, llena o casi llena la totalidad de la célula.

El microgametocito posee un citoplasma en pequeña cantidad color azul grisáceo, azul rosáceo, azul verdoso o incoloro; contiene

ne grandes masas difusas de color rojo o rosa mexicano de cromatina. Abundante pigmento oscuro en todo el citoplasma. Crece al tamaño normal de la célula. Usualmente circular en el exterior.

El microgametocito maduro es, a menudo, cerca de la medida de una célula roja normal, el macrogametocito maduro es distintamente mayor. Ambos causan agrandamiento de la célula roja.

El macrogametocito posee una densa tinción azul; generalmente homogénea en el citoplasma. El núcleo es usualmente compacto y muy rico en coloración, rojo oscuro o rosa mexicano.

Alrededor de esta cromatina hay un área vesicular sin color.- El núcleo está usualmente situado cerca de la periferia del parásito.

El microgametocito contiene menos citoplasma que el macrogametocito, se tiñe más ligeramente que el femenino y puede ser azul-grisáceo, azul verdoso, azul rosáceo o, a veces, prácticamente sin color; a menudo posee una gran área vesicular no teñida alrededor de la cromatina teñida (Wilcox, 1960).

Los microgametocitos en proceso de flagelación se ven como corpúsculos de contorno irregular y color azul pálido, de cuya periferia sobresalen varias prolongaciones filamentosas o flageladas (los microgametos) teñidas en rojo o en violeta. Por lo regular, el pigmento se reúne en una masa irregular, y la cromatina, que se tiñe en rojo oscuro, es abundante y no uniforme en el citoplasma; algunos microgametos se originan de las masas de cromatina.

Los microgametos están formados casi exclusivamente por cromatina teñida de rojo o violeta; pero algunas veces, aunque muy raras, se ve en ellos una pequeña cantidad de citoplasma coloreado de azul. Tienen los extremos puntiagudos y son un poco más gruesos en la parte central.

Como ya se ha dicho, los microgametocitos en proceso de flagelación y los microgametos que de ellos derivan, no se observan en los frotis de la sangre periférica, salvo que éstos se hagan en portaobjetos húmedos y se examinen de cinco a diez minutos después de haberlos preparado.

El núcleo del macrogametocito de P. vivax es más pequeño que el del microgametocito y, la cromatina está agrupada en una masa compacta cerca de la periferia.

El citoplasma se tiñe de azul oscuro y la cromatina de rojo-oscuro o violeta. El pigmento palúdico que se encuentra en menor cantidad que en el microgametocito se haya distribuido en pequeñas masas o, a manera de guirnalda, cerca de la periferia del organismo (Wilcox, 1960). Fig. No. 31.

A veces se observan hematíes que contienen dos formas de anillo u otras más maduras de P. vivax y, en raras ocasiones es posible ver un mismo glóbulo rojo que contiene un esquizonte completamente desarrollado en segmentación y un gametocito. La existencia de estas formas fué la causa de que Schaudinn describiera la partenogénesis de los plasmodios, tomando la presencia de dos parásitos en una misma célula por la segmentación del macrogametocito. Ninguna especie de plasmodio se reproduce por partenogénesis, y éste término debe abandonarse por lo que atañe a estos parásitos.

Los gametocitos pueden diferenciarse de los trofozoitos vivos por su citoplasma más compacto, ausencia de división de cromatina y tipo de pigmentación.

Los gametocitos difieren de los esquizontes segmentados en -- llenar solamente dos terceras partes de la célula roja y en la ausencia de segmentos de cromatina, en tener forma oval o esférica, un núcleo no vacuolado central, y una gran cantidad de pigmento. --



Fig. No. 31 Reproducciones de estados de *P. vivax*. Milcox Aimee, 1960.

- 1.- Trofozoito joven. anillo.
- 2.- Trofozoito mayor. Alargamiento de la célula
- 3.- Trofozoito más viejo mostrando proceso pseudopodial.
- 4.- Trofozoito maduro mostrando bordes irregulares.
- 5.- Esquizonte que muestra división inicial de cromatina.
- 6.- Esquizonte que muestra 4 divisores de cromatina.
- 7.- Esquizonte maduro.
- 8.- Esquizonte maduro con cerca de 10 divisiones de cromatina.
- 9.- Macroparasitocito.
- 10.- Microparasitocito.

El microgametocito exflagelante, puede mostrar dividirse en masas de cromatina y ser parecido a esquizontes maduros (Baerg, 1975).

Uno puede encontrar dificultad en diferenciar entre un trofozoito completamente crecido y el macrogametocito ligeramente inmaduro. El pigmento del trofozoito; aunque disperso en todo el citoplasma, está en pequeños gránulos café-oro. En los macrogametocitos el citoplasma es más bien homogéneo y no contiene vacuolas como el trofozoito. El crecimiento total del macrogametocito es usualmente mayor que el trofozoito maduro (Wilcox, 1960), Lámina No. 32.

#### C.- Frotis Grueso.

Pequeño trofozoito: formas anulares, se ven a veces como anillos normales íntegros, aunque más pequeños que en los frotis. Sin embargo, lo más común es que sean mucho menos identificables y que aparezcan como anillos incompletos e interrumpidos, con un gránulo distinto de cromatina y el citoplasma en varios fragmentos; o con el citoplasma como una masa sólida que, junto con la masa de cromatina, parece un grueso signo de admiración o de exclamación; o bien, la masa de cromatina está en el centro y a ambos lados tiene dos masas de citoplasma, de modo que el aspecto de plasmodio recuerda al de un pájaro volando.

Trofozoito en crecimiento: estado usualmente ameboide en apariencia con una gran variedad de formas; citoplasma frecuentemente fragmentado y arreglado irregularmente en grupos de varias medidas cerca o unidos a una gran masa de cromatina. Pequeños gránulos de pigmento café-amarillento esparcidos en todo el citoplasma. Esta es la característica más importante de P. vivax.

Trofozoito grande: los trofozoitos más maduros tienen una masa mayor de cromatina, mayor cantidad de citoplasma y, por supuesto, el característico pigmento hematinico del P. vivax. Este tro-

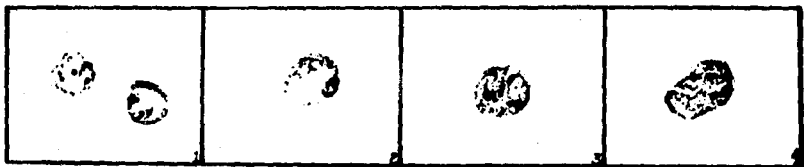


Fig. No. 32 Células que muestran doble infección de *P. vivax*. Wilcox Aimee, 1960.

- 1.- Dos células que contienen dos trofozoitos jóvenes cada una. Formas anulares.
- 2.- Alargamiento celular mostrando trofozoitos jóvenes asexuales.
- 3.- Gránulos de Schüffner y dos trofozoitos crecientes.
- 4.- Doble infección celular por un esquizonte inmaduro y un macrogametocito.



fozoito se tiñe fuertemente. Más o menos irregular en su exterior; posiblemente con una o más vacuolas. Fino pigmento café es parcido por todo el citoplasma. Puede confundirse con el macrogametocito.

Esquizonte inmaduro: divisiones de cromatina inmadura y compactas, a menudo de color rojizo-morado oscuro. El citoplasma se rompe en masas irregulares y agrupamientos que contienen pigmentos granulares café luminoso, los cuales se agrupan en manchas. Usualmente contiene cerca de dieciséis merozoitos (los cuales, individualmente son más grandes que los de P. falciparum), acompañados por un agrupamiento de pigmento.

Los esquizontes más maduros poseen gran número de gránulos de cromatina, que se disponen alrededor del centro, y en los esquizontes segmentados, cada masa de cromatina tiene una pequeña porción de citoplasma que la rodea.

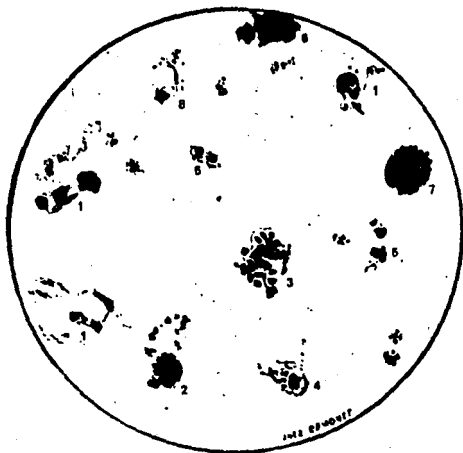
Gametocitos jóvenes: son más difíciles de identificar, tienen el tamaño de los trofozoitos crecidos, el citoplasma más continuo y con mayor cantidad de pigmento. No se diferencian fácilmente del trofozoito creciente en frotis gruesos, cuando se encuentra es un parásito usualmente redondo, con una masa de cromatina, la cual, a menudo está en el centro del citoplasma y frecuentemente no se tiñe el área que está alrededor de la cromatina. El sexo es imposible de determinar. Los gametocitos adultos son a veces de contorno muy irregular y tienen el citoplasma disperso, pero son más ricos en pigmento. Como se ha disuelto la hemoglobina de los eritrocitos no hay gránulos de Schüffner que ayuden a confirmar el diagnóstico, ni existe la posibilidad de comparar las dimensiones y el índice de color de las células parasitadas con las que no lo están.

Macrogametocito: por regla, es más grande que el de otras especies, el pigmento es luminoso, abundante; bien disperso en

todo el citoplasma no vacuolado; excepto en los bordes delgados, no puede ser diferenciado de algunos trofozoitos maduros de la misma especie.

**Microgametocitos:** a menudo tienen grandes y densas manchas de cromatina (varían de rosa a rojo púrpura) rodeadas por escasa cantidad de citoplasma, en el cual, muchos gránulos de pigmentos están más o menos uniformemente distribuidos. La masa de cromatina es mayor que cualquier otro estado, esto lo hace fácil de distinguir (Wilcox, 1960). Fig. No. 33.

Figura No. 33 P. vivax Frotis grueso.  
Wilcox, Aimee, 1960.



- |   |                              |
|---|------------------------------|
| 1.- Trofozoito.                                 | 4.- Microgametocito.         |
| 2.- Esquizonte. Dos divisiones<br>de cromatina. | 5.- Plaquetas.               |
| 3.- Esquizonte maduro.                          | 6.- Núcleo de un neutrófilo. |
|   | 7.- Eosinófilo.              |

CICLO BIOLÓGICO

La mayoría de las características del ciclo vital de ----- Plasmodium, son las mismas para todas las especies. Hay: (a) el desarrollo esporogónico o ciclo sexual en ciertas especies de anofelinos; (b) el desarrollo de los esporozoitos en los tejidos humanos, denominado por Garnham la "esquizogonia preeritrocítica"; (c) la esquizogonia asexual, la cual se efectúa en las células rojas; y, una fase (d) postpatente tisular, denominada por Garnham "esquizogonia exoeritrocítica", la cual no ha sido completamente diferenciada de la fase tisular de la esquizogonia preeritrocítica y la cual, casi certeramente, produce las formas responsables de -reincidencia en ciertas especies (Wilcox, 1960).

La infección en el hombre, tiene lugar cuando los esporozoitos son inyectados en la sangre por medio de la picadura del mosquito vector Anopheles.

Es preciso destacar que sólo los mosquitos hembras actúan como vectores de Plasmodium sp., ya que los machos se alimentan, --fundamentalmente, de jugos vegetales. Una vez en el interior de la víctima, los esporozoitos desaparecen casi inmediatamente de la circulación periférica y son transportados por la sangre, en el plasma, al hígado, donde penetran en las células hepáticas.

El descubrimiento de que los esporozoitos no invaden los eritrocitos, sino que son transportados por la sangre al sistema retículoendotelial (el hígado en el caso del hombre), ha dado lugar a una compleja nomenclatura. Así, exoeritrocítico es un término --generalmente usado para describir los estados que no se encuentran en el interior de los eritrocitos. Preeritrocítico, se utiliza para designar colectivamente a criptozoitos y metacriptozoitos, (se desconoce aún si los metacriptozoitos se encuentran en todas las especies de Plasmodium, sólo descrito en P. gallinaceum). Dentro

de las células hepáticas tiene lugar la esquizogonia exoeritrocítica, formándose numerosos criptozoitos (un término aplicado a la primera generación de merozoitos exoeritrocíticos de Plasmodium), que abandonan las células y vuelven a invadir otras células hepáticas sanas. Puede tener lugar una segunda fase esquizogónica; formándose metacriptozoitos (la segunda generación de merozoitos -- exoeritrocíticos de Plasmodium), que abandonan las células hepáticas e invaden los eritrocitos, iniciándose así, la fase eritrocítica (Wilcox, 1960). Lámina No. 34.

Los metacriptozoitos invaden los eritrocitos del hospedador -- aproximadamente seis días después de la infección inicial en -- Plasmodium vivax (Cheng, 1978).

Parece ser que la liberación intermitente de merozoitos hepáticos dentro del torrente sanguíneo, es responsable de las reinfecciones observadas durante el curso de estas infecciones, aunque esto es incierto y parece más probable que las incidencias ocurren después de la reactivación de formas tisulares inactivas (Krier, 1977).

Con respecto a estas formas tisulares inactivas, en 1982 se -- realizó un experimento para demostrar la presencia de hipnozoitos -- en infección de P. vivax (Paludismo reincidente), por esporozoitos transmitidos. Los hipnozoitos son estados hepáticos uninucleados persistentes y no reconocidos de parásitos del Paludismo reincidente en simios, P. cynomolgi.

Son nuevas formas tisulares latentes descubiertas en 1982 por Krotoski y colaboradores en Paludismo de primates. Ellos detectaron hipnozoitos de dos cepas de P. vivax entre esquizontes -- preeritrocíticos (maduración del día 7 al día 10), en biopsias -- de hígado de chimpancés infectados por inoculación intravenosa de esporozoitos obtenidos en las glándulas salivales de mosquitos anofelinos altamente infectados. Como en las especies que producen --

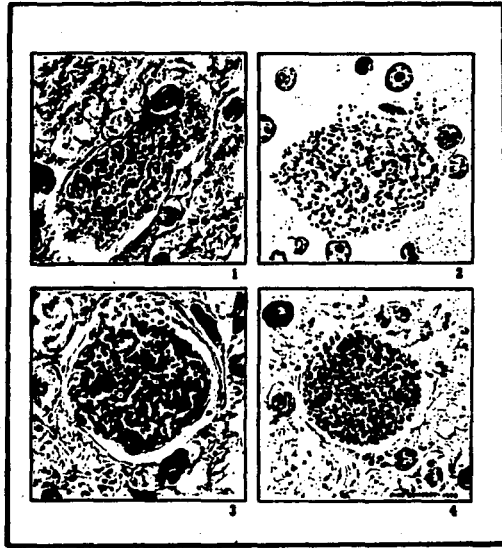


Lámina No. 34 Estados preeritrocíticos de *P. vivax* en células de hígado humano. Wilcox, Aimee, 1960.

el Paludismo reincidente del simio P. cynomolgi, los hipozoitos de P. vivax en los días 7 y 10, son formas uninucleadas, de aproximadamente 4 a 5 micrometros de diámetro. Situados entre el citoplasma de hepatocitos individuales.

En 1982, se formuló la teoría del hipozoito en Paludismo reincidente, teniendo dos requerimientos complementarios: 1) hipozoitos o su equivalente, están presentes en Paludismo reincidente y; 2) ellos pueden estar ausentes en Paludismo no reincidente. Para la demostración de hipozoitos, se utilizó la inmunofluorescencia y tinción de Giemsa-Colofonia.

En 1980, un probable hipozoito de P. vivax, cepa Madagascar, fue encontrado en una sección de hígado de chimpancé teñida con Giemsa-Colofonia y se reportó con una nota la final del artículo. Sin embargo, este es el primer reporte corroborado por inmunofluorescencia de formas hipozoitos que han sido detectadas en dos cepas, cada cual, con diferente potencial de reincidencia.

Los merozoitos una vez que abandonan las células hepáticas e invaden eritrocitos, P. vivax prefiere invadir células rojas jóvenes (reticulocitos).

En el interior de los eritrocitos, tiene lugar un proceso conocido como esquizogonia eritrocítica. Morfológicamente, los estados sucesivos de este proceso, se caracterizan por la siguiente secuencia:

- 1.- Aparición del estado de anillo, que se asemeja a un sello anular, causado por un área vacuolizada en el citoplasma del parásito. El citoplasma circundante está unido a un núcleo situado en la periferia, que, es la "gema" del anillo. Cuando se tiñen frotis sanguíneos con tintura de Giemsa o Wright, el anillo de citoplasma aparece de color azul y núcleo de rojo (Cheng, - 1978).

- 2.- Aumento del tamaño, fácilmente reconocible por el incremento del citoplasma azul.
- 3.- La aparición de pequeños gránulos rojos en el citoplasma corpuscular (conocidos como gránulos de Schüffner), es característico de P. vivax. Estos gránulos no aparecen en las infecciones por P. malariae, mientras que en las infecciones por P. ovale, existen gránulos similares, pero las células infectadas no se alargan y son ovales. En las infecciones por P. falciparum, los eritrocitos parasitados se encuentran generalmente en los órganos viscerales.
- 4.- Comienzo de la división nuclear. El único núcleo se divide, dando lugar a la formación de núcleos hijos, a su vez, se dividen originando cuatro núcleos nietos. Siguen divisiones posteriores.
- 5.- Realización de la segmentación, en la que los núcleos están situados periféricamente, con grumos de citoplasma rodeando cada núcleo.
- 6.- Formación del merozoito, durante la cual, cada unidad-compuesta por un núcleo rodeado por citoplasma, llega a transformarse en merozoito. Estos merozoitos abandonan el eritrocito e invaden otras células en las que repiten el ciclo eritrocítico esquizogónico. La célula fantasma abandonada por los merozoitos al salir, es destruida en el bazo. Las disfunciones adrenales acompañan normalmente al Paludismo, ocasionando la coloración amarillenta de las víctimas de esta enfermedad.

Es de destacar que, durante la fase eritrocítica, los merozoitos que salen de un eritrocito hospedador pueden invadir otro. -- Trubowitz y Masek (1968) han comprobado que, al menos in vitro, los leucocitos polimorfonucleares del hospedador, pueden reconocer y fagocitar merozoitos libres, que son así destruidos, pero estas mismas células del hospedador, no engullen a los eritrocitos que



albergan Plasmodium.

En el momento en que los merozoitos abandonan los eritrocitos, es cuando el hospedador se ve afectado por accesos de escalofrío y fiebre, (lo que se conoce con el nombre de paroxismo), -- originándose generaciones de esquizontes eritrocíticos.

Algunos merozoitos, después de invadir las células, no se dividen, sino que conservan su único núcleo y, aumentan su tamaño hasta transformarse en gametocitos redondeados.

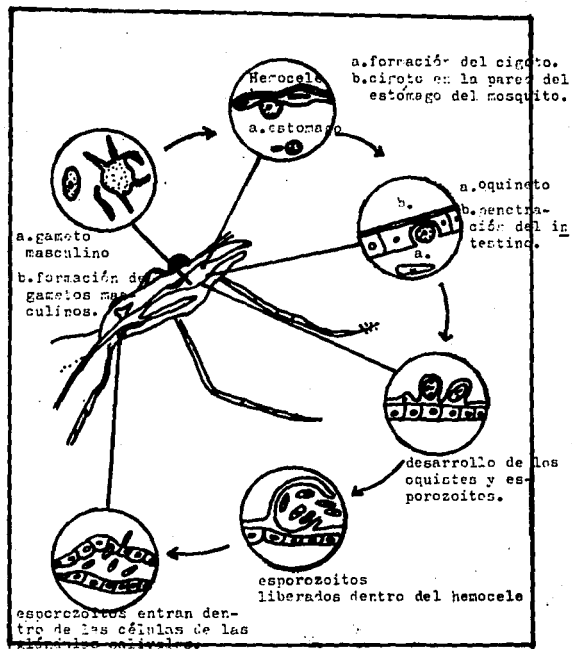
Los gametocitos son de dos formas: el masculino y el femenino. Los gametocitos femeninos se tiñen dando un color un poco más claro, pero, a no ser que se trate de un observador experimentado, es difícil distinguirlos de los masculinos. Los gametocitos permanecen como parásitos intracelulares, sin más transformaciones.

Cuando un mosquito ingiere hemáties que contienen gametocitos, se inicia el ciclo sexual. Figura No. 35 (Read, 1970).

Los mosquitos hembras requieren sangre para la maduración de sus huevos. Después de alimentarse con la sangre de una persona infectada, que contiene gametocitos maduros, los anofelinos proceden a digerir la sangre en su tracto alimentario. En el intestino medio, los gametocitos maduran, se liberan de su envoltura celular roja, se transforman en microgametos y macrogametos (Read, -- 1970).

El gametocito masculino (microgametocito) del intestino hospedador pasa por un proceso conocido como exflagelación, durante el cual el núcleo se divide y de la periferia del protoplasma se proyectan procesos flageliformes o colas, forma ocho estructuras filiformes. Estas se liberan como microgametos maduros, alejándose del cuerpo original y uno de ellos entra a un macrogameto (macrogametocito maduro). La fusión de los gametos origina un cigoto --

Fig. No. 35 Ciclo sexual de Plasmodium vivax en el mosquito  
 hospedero. Rea: Clark P., 1970.



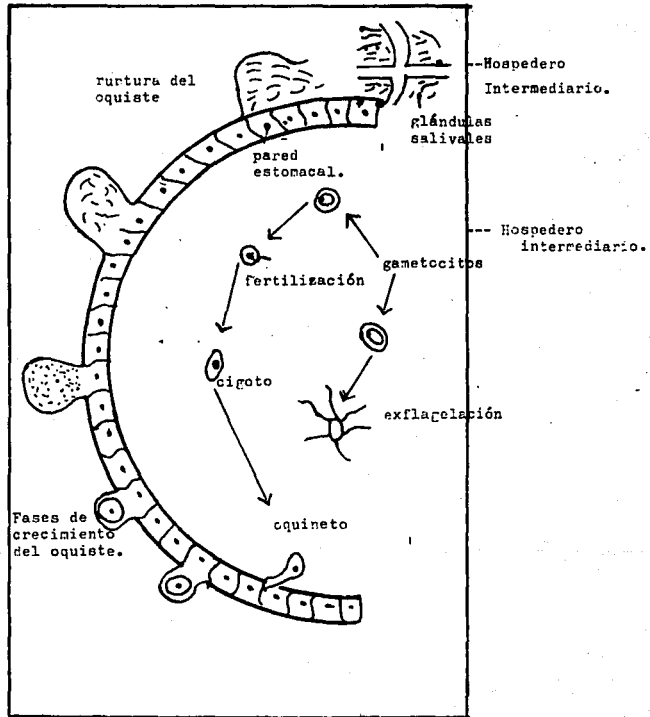
que aumenta de tamaño y se alarga, tomando un aspecto vermiforme-  
que se denomina ooquineto móvil. El ooquineto penetra en le reves  
timiento estomacal del mosquito y en este lugar aumenta su tamaño,  
dentro del quista que él mismo ha formado. En este estado recibe  
el nombre de ooquiste. Dentro del ooquiste se producen divisiones  
nucleares que forman una célula multinucleada. Alrededor de cada  
núcleo se agrupa una masa de citoplasma. Cada una de estas unida  
des se denomina esporoblasto. En el interior del esporoblasto, se  
forman esporozoitos, mediante divisiones nucleares y plásmicas.-  
El esporoblasto se rompe y los esporozoitos, en número superior a  
10,000 llenan la cavidad del ooquiste.

Al cabo de diez a veinticuatro días, después de la ingestión  
de los gametocitos por el mosquito, los ooquistes estallan, expe  
liendo los esporozoitos en la cavidad corporal (hemocele). Estos  
esporozoitos migran activamente e invaden las células de las glán  
dulas salivales del mosquito hospedador (Krier). Fig. No. 36.

Desde las glándulas salivales del mosquito; los esporozoitos  
tienen acceso al lumen de los conductos glandulares y son fácilmen  
te inyectados en el hombre, cuando el mosquito se alimenta de la  
sangre del hospedador (Wilcox, 1960). Fig. No. 37.

Justo antes de la ingestión de la sangre, el mosquito inocu  
la fluido salivario infectado que contiene algunos esporozoitos,  
éstos inician el ciclo en el hospedero humano. La mayoría de los  
esporozoitos son retenidos en las glándulas salivales y los mosqui  
tos permanecen infectivos hasta doce semanas. El ciclo esporogóni  
co en el mosquito, depende de las condiciones ambientales. Este-  
no puede ser completado si la temperatura está abajo de 16°C., ó  
arriba de 33°C (Cheng, 1978). Tabla No. 38.

Fig. No. 36 Ciclo de vida de *P. vivax* en el mosquito. Silverman (H. Paul, 1977).



## Descripción de la Figura No. 37

Ciclo Vital de Plasmodium vivax

- 1.- Esporozoitos de las glándulas salivales del mosquito, como son inoculados dentro del hombre, al mismo tiempo - del piquete del mosquito infectado.

Fase Preeritrocítica en los Tejidos del Hombre(Fase Primaria)

- 2.- Estado muy joven en parénquima celular-parásito en este estado (2, 6 y 10).
- 3, 4.- Crecimiento progresivo de la fase preeritrocítica en parénquima celular (Shortt y Garnham) muestra la división del núcleo e incremento en la medida del parásito.
- 5.- Esquizonte maduro de la fase preeritrocítica en proceso de ruptura. Pequeños merozoitos entran a la célula roja (14), para iniciar el ciclo eritrocítico, también, probablemente, entran a otras células del parénquima (6) - a iniciar el ciclo tisular.

Ciclo Eritrocítico del Parásito

- 14.- Trofozoito joven (estado anular) en células rojas.
- 15.- Trofozoito joven en crecimiento.
- 16.- Trofozoito ameboide en crecimiento.
- 17.- Trofozoito maduro.
- 18.- Crecimiento de un esquizonte inmaduro con seis divisiones de cromatina.
- 19.- Crecimiento de esquizonte maduro, mostrando dieciocho merozoitos y agrupamiento del pigmento.
- 20.- Ruptura del esquizonte. Algunos de los merozoitos entran a otras células rojas para continuar el ciclo eritrocítico. Otros entran a las células rojas para formar gametocitos (estados sexuales). Flechas azules del número 13 al 21 y 24, representan la teoría de formación de gametocitos de los merozoitos exoeritrocíticos.

21, 22, 23.- Estados progresivos del crecimiento del microgametocito (macho).

24, 25, 26.- Estados progresivos del crecimiento del macrogametocito (hembra).

Ciclo Exoeritrocítico (Secundario) en los - -  
Tejidos del Hombre, el cual se cree Explicado  
por las Reincidencias. (Flechas Azules del 13  
al 14, Indican la Iniciación del Ciclo - -  
Sanguíneo por Formas Exoeritrocíticas).

6, 7, 8, 9.- Crecimiento progresivo de una generación de esta fase tisular.

10, 11, 12, 13.- Otra generación de esta fase tisular-indicativa de la producción continua en los tejidos.

27.- Piel del Hombre.

Ciclo Esporogónico - en el Mosquito

28.- Microgametocito liberado desde la célula roja en el estómago del mosquito.

29.- Microgametocito exflagelante.

30.- Macrogametocito liberado de la célula roja en el estómago del mosquito.

31.- Microgameto entrando al macrogameto.

32.- Parásito fertilizado o cigoto.

33.- Parásito fertilizado, elongado, móvil, oocineto, penetrando la pared estomacal del mosquito.

34.- Tejido estomacal del mosquito, mostrando células epiteliales y el exterior de la pared muscular.

35.- Estado primario del oocineto.

36, 37, 38.- Desarrollo progresivo del oocineto, que termina en el número 38, con la ruptura de la pared quitina y la liberación de los esporozoitos.

39.- Secciones de la glándula salival del mosquito, mostrando esporozoitos.

40.- Cabeza del mosquito. La parte superior representa al mosquito succionando sangre del humano. Abajo, representa la inyección de saliva por el mosquito, al tiempo que pica a otra persona.

Figura No. 37 Ciclo de vida de *Plasmodium vivax*. (Wilcox, Aimee, 1960)

# The Life History of *Plasmodium vivax*

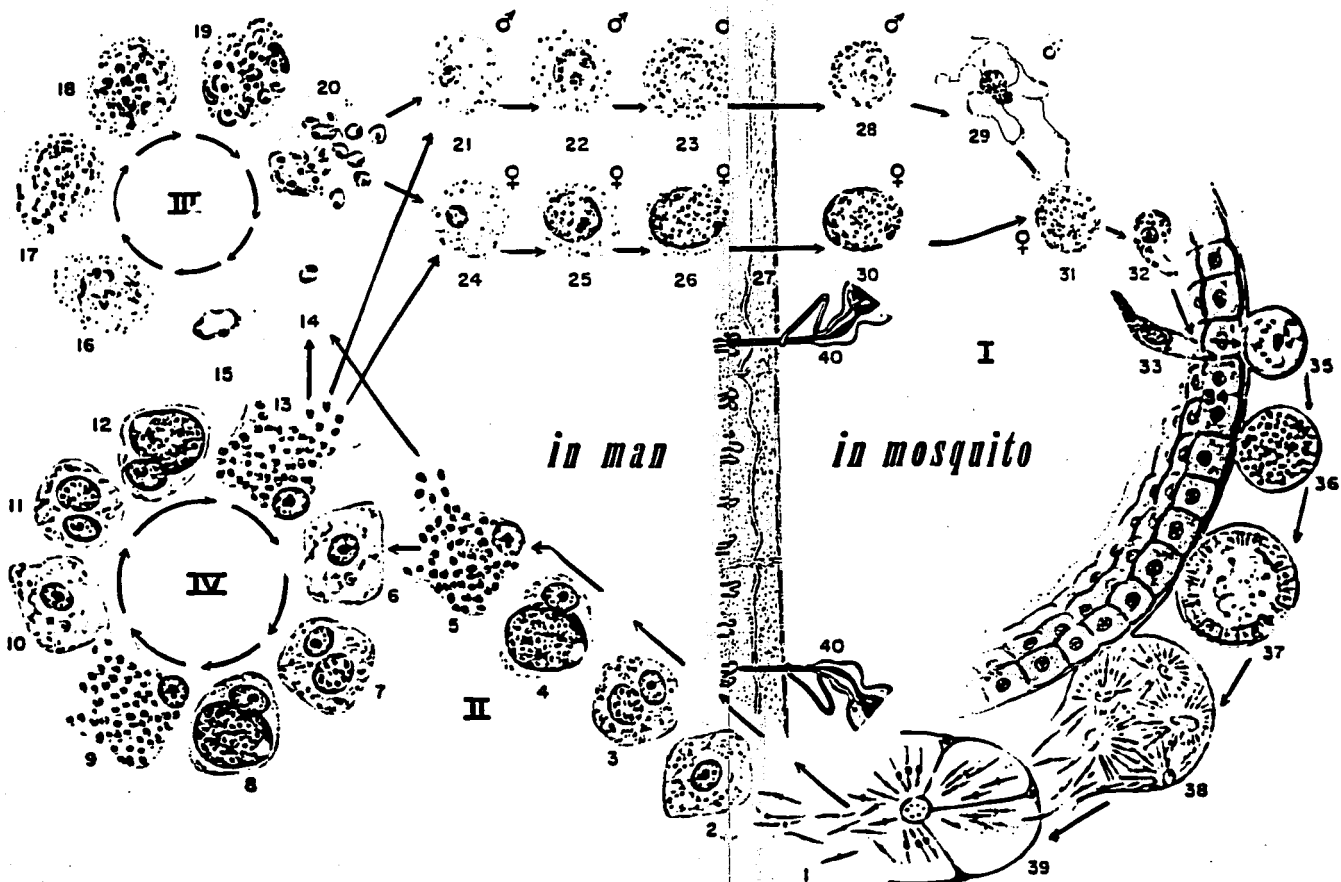




Tabla No. 38 Influencia de Diferentes Temperaturas en el Tiempo Requerido Para el Desarrollo en los Mosquitos Hospedadores de las Cuatro Especies de Plasmodium que infectan al hombre. (Cheng, 1978).

Especie del parásito	16°C	17°C	18°C	20°C	24°C	30°C	35°C
<u>P. vivax</u>	----	Interrupción	----	16 días	09 días	07 días	No hay desarrollo
<u>P. falciparum</u>	----	Interrupción	----	20 días	11 días	09 días	Generalmente - no hay desarrollo
<u>P. malariae</u>	Interrupción	----	----	30 días	21 días	15 días	No hay desarrollo
<u>P. ovale</u>				15 días a 26°C			

## P A T O G E N I A

### Mecanismos indirectos que afectan órganos.

Un factor importante en la patogénesis del Paludismo es, el - bloqueo en el uso de oxígeno causado por la infección. Puede ocurrir de dos maneras: 1).- el suministro de oxígeno puede reducirse por debajo de las necesidades fisiológicas mínimas, ocasionando un estado de anemia anóxica, y; 2).- el hospedero puede no utilizar un aporte adecuado de oxígeno, debido a los cambios patológicos en las células que lo metabolizan, estado de anemia citotóxica. Este campo tan importante resulta todavía confuso, ya que en primer lugar, no hay pruebas de que falle el transporte de oxígeno en el paciente palúdico.

Aún en infecciones intensas, con anemia grave, debida a la -- destrucción de eritrocitos, fagocitosis y la conversión de hemoglobina en pigmento inerte, parecen dejar suficiente hemoglobina - para un adecuado transporte de oxígeno que llene las necesidades - metabólicas básicas.

Una causa probable de anemia anóxica local en el Paludismo, - es la estasis sanguínea, debida al aumento de la permeabilidad del endotelio de los pequeños vasos, que trae como resultado la acumulación de eritrocitos por la pérdida anormal de moléculas pesadas y agua del plasma, a veces, en forma tal que la circulación se - bloquea y provoca daño histico local por falta de oxígeno. - - - Maegraith cree que tal estasis, más que la formación de trombos o - émbolos, explica los signos del sistema nervioso central.

La anemia citotóxica, que también es importante en la patogénesis del Paludismo, puede ser debida a un producto metabólico re sultante de la infección.

En el sentido convencional, no se ha demostrado ninguna tox

na específica. El pigmento palúdico es, básicamente, inerte y atóxico. Sin embargo, parece claro que, los cambios hísticos, tales como el daño estructural y bioquímico de las mitocondrias, tiene lugar en realidad como resultado de una anemia citotóxica. --- Maegraith (1967) sugiere que ciertos tejidos se vuelven impotentes para aceptar o utilizar el oxígeno disponible y, el metabolismo celular consiguiente se paraliza a medida que los iones hidrógeno se acumulan y el pH del citoplasma cae. Entonces puede tener lugar la destrucción celular. Antes de la muerte de las células de los tejidos puede haber degeneración grasa, como, por ejemplo en las células del parénquima hepático.

Maegraith sugirió que esta anemia citotóxica se desarrolla en respuesta a una sustancia soluble de bajo peso molecular y, probablemente unida al ácido láctico, la cual causa una inhibición de la respiración y fosforilación oxidativa en las células de los tejidos. Notó también que, ciertas cadenas largas de ácidos grasos-insaturados, pueden estar involucradas. Estos ácidos aparecen en estadios tardíos de la infección de los vasos constreñidos por la hiperactividad del sistema nervioso simpático con o sin choque.

#### Interacción de los parásitos con los tejidos.

La formación de trombos en vísceras y cerebro, se debe a la acumulación de pigmento, plasmodios libres, eritrocitos infectados y fagocitos conteniendo plasmodios y eritrocitos infectados.

Las células endoteliales del cerebro pueden desprenderse de la íntima, causando pequeñas hemorragias en el parénquima, debido a una masa de parásitos que producen bloqueo y rotura de los capilares.

En el estómago e intestino, algunas veces, se observa ulceración debida al bloqueo de capilares por pigmento, eritrocitos infectados y macrófagos.

En el corazón puede ocurrir oclusión coronaria por bloqueo o trombosis por la tendencia de los eritrocitos infectados y parásitos libres a adherirse a la pared capilar.

Debido a la destrucción de los glóbulos rojos por los plasmodios, la sangre demuestra siempre una anemia secundaria, la cual en infecciones de larga duración puede asemejarse a la anemia perniciosa primaria (Macgraith, 1967).

Al desarrollarse los parásitos en los hematíes, elaboran sustancias extrañas, las cuales junto con los productos de desintegración de los glóbulos rojos, quedan en libertad al final de cada ciclo esquizogónico y, probablemente sensibilizan al hospedero, de manera que las reacciones que se observan en éste, quizá puedan considerarse como fundamentalmente alérgicas. Además, el estancamiento de células rojas parasitadas en los senos sanguíneos viscerales y el bloqueo de los capilares de las vísceras, complican las lesiones, que se localizan, según el lugar de bloqueo (Carrol, 1974).

Se han formulado por lo menos tres hipótesis para explicar la intensa destrucción de los glóbulos rojos en los casos de - - - - Paludismo:

- 1.- La destrucción se debe a las sustancias hemolíticas producidas por los propios parásitos o liberados de los tejidos.
  - 2.- La hiperesplenía que acompaña al Paludismo, explica el aumento de la eritrofagocitosis, que no se debe a anticuerpos, sino que representa un fenómeno análogo a la destrucción eritrocitaria observada en algunas otras enfermedades infecciosas y en los animales estimulados con metilcelulosa o zimosan.
  - 3.- La destrucción de los glóbulos rojos, se debe a la intervención de anticuerpos.
- La primera y segunda de estas teorías, no son satisfactorias-

para explicar este fenómeno. La tercera, que postula la existencia de un mecanismo inmunitario, supone que la destrucción de los glóbulos rojos es provocada, a) por anticuerpos dirigidos directamente contra los antígenos parasitarios, o, b) por anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocitarios normales.

a) Es sabido que los trombocitos, los leucocitos y los eritrocitos pueden ser destruidos por anticuerpos combinados con antígenos extraños presentes en la circulación. Se ha comprobado asimismo que la citopenia puede aparecer bajo el efecto de un medicamento y del anticuerpo que éste provoca. Las células pueden ser destruidas, sea por una reacción entre un anticuerpo y el antígeno que se han absorbido. El problema podría aclararse, mediante los experimentos siguientes. Eritrocitos lavados, procedentes de enfermos de Paludismo con anemia, pero con una parasitemia moderada, podrían marcarse con un isótopo radiactivo e inyectarse por un lado, a individuos normales y, por otro, a personas inmunizadas por parásitos; si el tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos del segundo grupo, es más breve que el del primer grupo, ello indicará que los eritrocitos han fijado en su superficie antígenos plasmódicos y que son destruidos por los anticuerpos correspondientes. Por otra parte, cuando se dispone de antígenos plasmódicos solubles en cantidad suficiente, cabe inyectarlos a personas inmunes y no inmunes y, estudiar las reacciones respectivas. Si la anemia sólo aparece en las personas inmunes, se puede deducir que en la destrucción eritrocítica interviene un complejo inmune formado in vivo.

b) Convendría estudiar el posible papel de los anticuerpos en las anemias observadas en el curso del Paludismo, teniendo en cuenta los conocimientos actuales acerca de la anemia hemolítica adquirida. Hoy en día, se admite generalmente que esa enfermedad se debe a anticuerpos adquiridos contra los -

propios glóbulos rojos del enfermo.

Estos anticuerpos se pueden observar en los glóbulos rojos -- del enfermo, mediante la prueba de Coombs y, se les puede aislar -- mediante técnicas de elución adecuadas. Es raro que estos anti--- cuerpos existan en estado libre en el suero del enfermo.

En muchos casos, los anticuerpos de la anemia hemolítica ad--- quirida, poseen una clara especificidad de grupo sanguíneo y son -- dirigidos contra los antígenos Rh (sobre todo el antígeno e), en las anemias de tipo "anticuerpo caliente" y contra el antígeno l -- en las de tipo "anticuerpo frío".

Todavía no se ha explicado el mecanismo de formación de los -- autoanticuerpos dirigidos contra los eritrocitos. Algunos investi--- gadores opinan que, en los enfermos de anemia hemolítica adquirida existe una anomalía genética del sistema inmunitarios; otros pien--- san que los autoanticuerpos se forman en respuesta a un estímulo -- antigénico procedente de eritrocitos parcialmente modificados por un factor exógeno, por ejemplo, por microorganismos o por sus pro--- ductos. Una configuración antigénica extraña, crearía un podero--- so estímulo inmunizante que llevaría a la producción de anticuer--- pos capaces de reaccionar con ciertos determinantes antigénicos -- autólogos modificados, como la tiroglobulina, acarrea la forma--- ción de autoanticuerpos.

Existen también ciertas pruebas experimentales de la forma--- ción de autoanticuerpos en respuesta a una inmunización con eritro--- citos parcialmente modificados.

Teniendo en cuenta que los plasmodios están en estrecho con--- tacto con los eritrocitos; no sería sorprendente que en el - - - Paludismo se modificase la configuración antigénica de estos glóbu--- los. Por eso, la teoría de los autoanticuerpos es atrayente, pero las pruebas a su favor son insuficientes. Una reacción Coombs po---

sitiva no prueba por sí sola que los anticuerpos se hayan fijado - sobre los glóbulos rojos; en efecto, los reticulocitos normales, - por ejemplo, pueden dar reacciones positivas con ciertos reactivos de Coombs. Las investigaciones que verifican los hechos abajo indicados, permitirían confirmar la hipótesis de la etiología ---- autoinmune:

- 1) Aislamiento de una inmunoglobulina de especificidad anti cuerpo definida a partir de eritrocitos de enfermos de - - - Paludismo afectados de anemia.
- 2) Reducción del período de supervivencia de los eritrocitos normales cuando esos glóbulos son inyectados en el torrente sanguíneo de enfermos de Paludismo (OMS Inmunología del Paludismo, 1968).

El bazo, la médula ósea y el hígado, se hallan notablemente - afectados. Al observar el bazo al microscopio, los capilares aparecen repletos de eritrocitos infectados y plasmidios en segmentación, debido a esto, son frecuentes las hemorragias (Carrol, - 1974).

La esplenomegalia, en respuesta a una enfermedad sistémica - que provoque una respuesta, ya sea linfoproliferativa o macroproliferativa, es debida, en parte, a replicación celular intraesplénica. Después de la administración intravenosa de hematíes extraños a ratas, se produce una intensa proliferación macrofágica, seguida de proliferación linfocítica. El bazo contiene todos los elementos celulares requeridos para la expresión inmune. Las suspensiones de células del bazo de roedores y del hombre, montarán respuestas inmunes del tipo Inmunoglobulinas (Ig) primarias y secundarias in vitro, frente a eritrocitos extraños. La pulpa sinusoidal (roja) del bazo, contiene normalmente, progenie de linfocitos y células plasmáticas, así como de otros tipos celulares sanguíneos a elevada concentración. Dado que los linfocitos que emer

gen del bazo, lo hacen más a través de las venas esplénicas que de los linfáticos, el bazo es el mayor contribuyente de linfocitos - que entran nuevamente en la sangre.

La fagocitosis de parásitos es una característica bien conocida de infecciones por Paludismo. Monocitos y leucocitos polimorfo nucleares a menudo contienen parásitos y pigmentos, pero, las células fagocíticas fijas del sistema reticuloendotelial son las más importantes en la eliminación de parásitos del flujo sanguíneo.

Cabe mencionar que el sistema reticuloendotelial juega un papel importante en las infecciones por Paludismo. Los órganos del sistema reticuloendotelial son los responsables primarios de la eliminación de escombros producidos por interacción del hospedero y parásitos; así como también es el sitio de mayor proliferación del parásito. La incrementada fagocitosis esplénica es demostrable y, desde que la estimulación del sistema reticuloendotelial en animales experimentales puede producir profunda anemia, es posible que la fase hiperfagocitosis del sistema reticuloendotelial en Paludismo juegue un papel importante en la anemia. En adición el bazo muestra ser el sitio de marcada eritrofagocitosis de eritrocitos no parasitados en Paludismo y la esplenectomía puede remover una fuente de destrucción de células rojas (Littman, 1974).

La marcada proliferación e hiperplasia de macrófagos del bazo e hígado es acompañada por fagocitosis de parásitos libres y pigmentos, así como células rojas parasitadas y no parasitadas. Esta actividad fagocítica aumentada se refleja clínicamente por el aumento del hígado y bazo en muchos pacientes con Paludismo. Estos órganos usualmente regresan a su estado normal después del tratamiento de la infección. En personas con infecciones latentes y subpatentes, la remoción del bazo a menudo conduce a recrudescencia de parasitemia.



El término de síndrome esplenomegálico tropical o enfermedad del bazo grande, ha sido aplicado al aumento del bazo; parece ser que la exposición repetida a Paludismo es un requisito para el desarrollo de este síndrome (Krier, 1977).

Se ha comprobado que la esplenomegalia se presenta asociada a una linfocitosis de los senos hepáticos, a una elevación del índice de IgM y, a un aumento del factor reumatoide y las aglutininas frías.

El aumento del bazo, asociado con niveles séricos elevados de inmunoglobulina M y Anticuerpos contra Paludismo, se ha observado en áreas palúdicas altamente endémicas de África y Nueva Guinea.

#### LESIONES

A causa de la destrucción de los glóbulos rojos por los plasmodios, se produce anemia secundaria. La cantidad de hemoglobina descende en proporción a la anemia. Es frecuente hallar poiquilocitos y glóbulos rojos de centro pálido y, a veces, en la sangre periférica o, en la obtenida por punción del bazo, se encuentra pigmento libre, leucocitos pigmentados y fagocitos que contienen plasmodios (Carrol, 1974).

La anemia y trombocitopenia, a menudo se observan durante el curso de la infección. El grado de anemia es frecuentemente mucho mayor que lo esperado por la hemolisis de células rojas infectadas (Krier, 1977).

Hay varios factores que se encuentran involucrados en la anemia por Paludismo: factor circulante tóxico, proceso hemolítico tipo inmune en el hospedero infectado, disminución en la producción de eritrocitos, aumento en la fagocitosis y eritrofagocito-

sis, así como la destrucción de eritrocitos parasitados.

Se ha postulado que el mecanismo inmunológico, tal como los autoanticuerpos de células rojas o enlaces de complejos circulantes antígeno del Paludismo-anticuerpo (Ag Paludismo-Ac) a células rojas no infectadas pueden estar involucradas en el proceso en que aumenta la eritrofagocitosis no específica.

El bazo está aumentado de volumen, blando en el estado inicial agudo y endurecido en las infecciones crónicas y su color es grisáceo o castaño oscuro, y aún negro, en las infecciones de larga duración.

El hígado está pigmentado en algunos casos y, siempre está aumentado de volumen y congestionado, y al microscopio se observan en los capilares, los mismos tipos de células que en el bazo, si bien los macrófagos no son tan abundantes.

En la médula ósea, si se observa también la obstrucción de los capilares y, las células reticuloendoteliales que los tapizan despliegan gran actividad fagocitaria.

En el encéfalo se encuentra gran congestión, aumento del número de capilares y tortuosidad de las arteriolas más pequeñas, las que presentan engrosamiento y endarteritis.

Las células endoteliales de estos vasos, están a veces desprendidas de la íntima y quizá se hallen pequeñas hemorragias parenquimatosas causadas por la aglomeración de los parásitos que bloquean los capilares y posteriormente causan rotura. Al microscopio se observa que los capilares contienen esas células y con frecuencia están obstruidos por ellas. La corteza es, en algunos casos, de color grisáceo.

El Paludismo cerebral puede causar una variedad de síndromes clínicos. La anomalía neurológica toma diversas formas: dis-

turbios de la conciencia, ataques, cambios en el comportamiento, manifestaciones focales o desórdenes en el movimiento. Uno o más de los cambios patológicos observados en el cerebro pueden ser responsables de las manifestaciones del Paludismo cerebral: 1) Trombosis de vasos intracerebrales por infección, eritrocitos amontonados. La adhesividad de células infectadas por esquizontes se puede pensar que es primariamente responsable de los tapones de los pequeños vasos sanguíneos. Más recientemente, se ha postulado que la inhabilidad de las células rojas parasitadas para cambiar su forma tan fácilmente como las células normales les impide viajar a través de algunos capilares sanguíneos y consecuentemente el flujo de la sangre es interrumpido. 2) Anoxia causada por estancamiento del flujo sanguíneo; y, en particular, por disminución de la capacidad de captación del oxígeno de eritrocitos parasitados y, 3) edema asociado con hemorragia perivascular - - - (Krier, 1977).

La presencia de trombos en los vasos, así como congestión glomerular y trombosis, se debe a una disminución de varios factores de coagulación y evidencia de disminución de la activación del plasminógeno con una acumulación de los productos de degradación del fibrinógeno en la sangre del humano (Dennis y colaboradores, 1967).

Estas observaciones preliminares sugieren que la heparina puede ser una terapia efectiva. Las drogas trombolíticas y anticoagulantes son auxiliares vitales en el Paludismo severo.

La evidencia de coagulación intravascular diseminada asociada con Paludismo, ha sido reconocida en animales experimentales y, también reportada en casos humanos (Denson, 1966; Borochovitse, 1970; Jaroovesama, 1972).

La liberación de sustancias trombolíticas seguida de una hemólisis intravascular masiva, debido a Paludismo, es un mecanismo

de acción bien conocido para la coagulación intravascular diseminada.

En adición, la coagulación intravascular diseminada, puede -- ser iniciada por disminución del volumen efectivo de sangre circulante, severa disfunción de microcirculación e incremento en la -- permeabilidad capilar y activación de los factores de coagulación (Bergin, 1967; Maegraith y Fletcher, 1972).

En Paludismo vivax no hay defectos significativos de coagulación y hay niveles normales de productos de degradación del fibrinógeno sérico, indicando que no hay coagulación intravascular Ta bla No. 39 (Jaroconvesama, 1975).

Los riñones están congestionados y se encuentra en ellos el -- cuadro anatomopatológico de la glomerulonefritis aguda y subaguda, asociado a las lesiones propias del Paludismo, como hemorragias -- por roturas de los capilares, causadas por trombos compuestos de -- plasmedios, hematíes parasitados, pigmento libre y fagocitos -- (Carrol, 1974).

La nefritis y fallo agudo renal, puede ocurrir durante el cur so del Paludismo agudo. Los pacientes usualmente responden bien a la adecuada terapia y el daño al riñón es completamente reversible (Krier, 1977).

Los métodos empleados para provocar una nefritis experimental puede dividirse en dos grupos principales: los que se basan en la intervención de anticuerpos anti-riñón y los que hacen intervenir -- el complejo antígeno-anticuerpo circulante. Ahora bien, esta clasificación es, en realidad, más complicada, puesto que existen -- las posibilidades siguientes:

- a) Los anticuerpos anti-riñón pueden comprender no sólo los -- autoanticuerpos dirigidos contra la proteína de la membrana --

Tabla No. 39 Resultados encontrados en estudios de coagulación y productos de degradación del fibrinógeno en seis casos de P. vivax. (Jaroovesama, 1975).

Número	Tiempo de Coagulación Sanguínea	Plaquetas $\times 10^3$ cm.	Tiempo Protrombina TP (seg.)	Tiempo Trombina TT (seg.)	Fibrinógeno mg/100 ml.	Productos de degradación del fibrinógeno mg/ml.	Tiempo Trombina TTP (seg.)	Parcial Factor VZ	Factor VIII%	Factor IX%
1	6.1	241	21.6	8.5	227	16.6	67	92	118	98
2	5.6	226	16.6	4.8	278	8.3	62.5	100	122	120
3	5.3	234	16.5	6.2	278	7.68	73	110	119	105
4	7.3	230	17.5	6.2	298	7.68	77	115	118	120
5	5.8	298	17.5	4.8	305	8.3	65	110	120	120
6	6.5	201	18.0	7.8	247	6.7	85	110	115	120
Normal	7-15	129-230	15-17	5-6	270-360	6-9	55-69	110-130	110-120	120-130

basal, sino anticuerpos dirigidos contra los antígenos adheridos a esa membrana, incluidas las inmunoglobulinas extrañas, (administradas experimentalmente o una inmunoglobulina-desnaturalizada) del hospedero;

b) La producción de autoanticuerpos antirriñón puede ser estimulada por microorganismos infectantes, cuyos antígenos son capaces de tener reacciones cruzadas con la membrana basal del riñón;

c) Numerosos antígenos solubles, entre ellos los autoantígenos, pueden provocar una nefritis del tipo complejo soluble.

Los estudios por inmunofluorescencia de biopsias renales de niños nigerianos que presentaban el síndrome nefrítico y, la localización en su suero por inmunoelectroforesis del componente del complemento  $\beta$ 1C modificado, parecen indicar la intervención de un proceso inunopatológico. El depósito grumoso de inmunoglobulinas y de complemento que se observa en el riñón y la presencia en el suero de agregados de  $\beta$ 1C hacen pensar que la nefritis es provocada por un complejo antígeno-anticuerpo circulante. Esta opinión es tanto más plausible cuanto que en el riñón de Macaca mulatta infectado por P. cynomolgi se han localizado por inmunofluorescencia, no sólo inmunoglobulinas y componentes del complemento, sino también antígenos plasmódicos (OMS Inmunología del - - - - Paludismo, 1968).

La orina suele ser normal en las infecciones por P. vivax y P. malariae, pero en las producidas por P. falciparum, en particular en las formas perniciosas hay, a veces, albuminuria y el sedimento contiene cilindros granulosos y hialinos. En las supra-renales, se producen a veces, lesiones graves, a consecuencia de la toxemia y de la oclusión arteriolar, las cuales, pueden ser la causa de la hipertensión y de insuficiencia cardíaca. -

Es raro que estos órganos presenten pigmentación macroscópica; pero con frecuencia el epitelio de los cordones está pigmentado.

Los pulmones pueden estar pigmentados y los capilares contienen pigmento libre, leucocitos pigmentados, fagocitos y hemáties parasitados.

En algunos casos, en el intestino y estómago se encuentra intensa hiperemia y ligera pigmentación de la mucosa; pero son raras las ulceraciones por bloqueo de los capilares, ocasionado por pigmento, hemáties parasitados y macrófagos.

El corazón a veces muestra degeneración adiposa.

La anatomía patológica del Paludismo crónico se caracteriza por la anemia, aumento del volumen y consistencia del bazo, hepatomegalia y pigmentación de la corteza cerebral, del bazo, del hígado y de los riñones. En las infecciones latentes puede haber esplenomegalia y hepatomegalia ligeras y los capilares de estos órganos contienen a veces algunos hemáties parasitados, leucocitos pigmentados y pigmento libre.

Maegraith y Deegan en 1955, hallaron que el pigmento palúdico del hígado es una proteína desnaturalizada, similar a la producida en los corpúsculos de Heinz, con muy poco hierro libre en las células de Kupffer; en el bazo, es hemosiderina, utilizable para la síntesis de hemoglobina (Carrol, 1974).

También otro factor a considerar, es una sustancia circulante tóxica, demostrada en animales infectados por Paludismo. Esta sustancia muestra alterar el transporte de sodio y, elevar la concentración de sodio intracelular por disminución del flujo exterior de sodio e incremento de flujo interior de sodio (Littman, 1974).

En adición, se ha comprobado la presencia de interferón cir-

culante en Paludismo por P. vivax, P. falciparum y P. ovale. - La prevalencia de actividad de interferón es similar en tres especies.

Se ha confirmado que en el hombre, como en el conejo, el interferón producido, puede estar relacionado con infecciones palúdicas.

El patrón de producción de interferón en ratones, difiere de lo observado en conejos y humanos, esto se debe a que el tipo de interferón producido por P. berghei es, probablemente, alfa-interferón, ya que es resistente a pH 2, mientras que el interferón inducido por P. vivax, P. ovale y P. falciparum es gamma-interferón, ya que la dialisis a pH 2 indicó una actividad ácido-lábil en este tipo de interferón (Orvilhe, 1983).

También se ha demostrado la presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos tisulares en el Paludismo. Poco tiempo después de la introducción de la reacción de Wasserman para el serodiagnóstico de la sífilis, se observó que el suero de enfermos de Paludismo daba con frecuencia resultados positivos. Hay una hipótesis que establece que el anticuerpo de Wasserman se forma en respuesta al estímulo ejercido por los lípidos tisulares liberados en las lesiones. La formación de anticuerpos de Wasserman en los casos de Paludismo, refleja probablemente, la extensa destrucción tisular que se observa en esta enfermedad (OMS - - - Inmunología del Paludismo, 1968).

#### SINTOMATOLOGIA

La manifestación típica de las infecciones para todas las especies de Plasmodium son los accesos de escalofrío, fiebre y sudor que se presentan en intervalos regulares, determinados por el



tiempo de segmentación del Plasmodium causal. Así, el P. vivax y el P. ovale se segmentan o completan el ciclo esquizogónico en -- unas cuarenta y ocho horas y los accesos se presentan terciados.

El período de incubación del Paludismo, varía según la resistencia del individuo y la cepa de Plasmodium. Pero, en experimentos con adultos no inmunes sometidos a las picaduras de mosquitos infectados, se ha observado que en las infecciones por P. vivax, los síntomas aparecen de catorce a diecisiete días después de la inoculación de los esporozoitos. En las cuatro formas, el período natural de incubación puede prolongarse varias semanas, e incluso meses. Por ejemplo, en los países bajos, el Paludismo por -- P. vivax contraído en el otoño no se manifiesta a veces hasta --- abril o mayo.

Al terminar el período de incubación, se inicia el primer - ataque palúdico con molestias tales como: malestar general, dolor de cabeza y cuerpo, fiebre, náuseas, vómitos, taquicardia y taquipnea, etc., que pueden ocasionar confusiones en el diagnóstico diferencial con una u otras enfermedades infecciosas. Después se presenta el primer paroxismo de dicho primer ataque, comenzando por escalofríos intensos que duran más o menos una hora por lo común y son seguidos de elevación térmica por unas tres o cuatro horas, pero el cuadro febril puede prolongarse hasta por diez a doce horas, terminando con sudoración abundante, en particular en las infecciones por P. vivax. Las formas perniciosas, con coma, convulsiones o insuficiencia cardíaca, se observan raras veces en el Paludismo por P. vivax y P. malariae. Pasando el paroxismo, el enfermo se siente bien y, así permanece por un lapso de veinticuatro, cuarenta y ocho o setenta y dos horas, según la especie causante de la infección; para volverse a presentar seguidamente otro paroxismo y continuar así hasta sufrir, como término medio, de cinco a siete paroxismos cotidianos, terciados o cuartanos. A este conjunto de paroxismos se le llama ataque.

Un enfermo puede presentar varios ataques de Paludismo separados uno de otro por periodos asintomáticos, pero el enfermo continúa teniendo parásitos en su sangre (parasitemia patente asintomática), por un tiempo que puede llegar a treinta días después de la terminación del último ataque. El período sin paroxismos dura de tres a cuatro meses como término medio (Lámina No. 40), pudiendo haber parasitemia patente subclínica, aparente microscópicamente; o parasitemia subpatente, no aparente por el examen microscópico de la muestra hemática. Posteriormente, suele presentarse el segundo ataque clínico palúdico (primera recaída) con características semejantes al primero (Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

Cuando la infección palúdica no es tratada y el enfermo la recibe, ésta tiende a la curación espontánea en un tiempo que varía, según sea la especie de plasmodio causante de la misma.

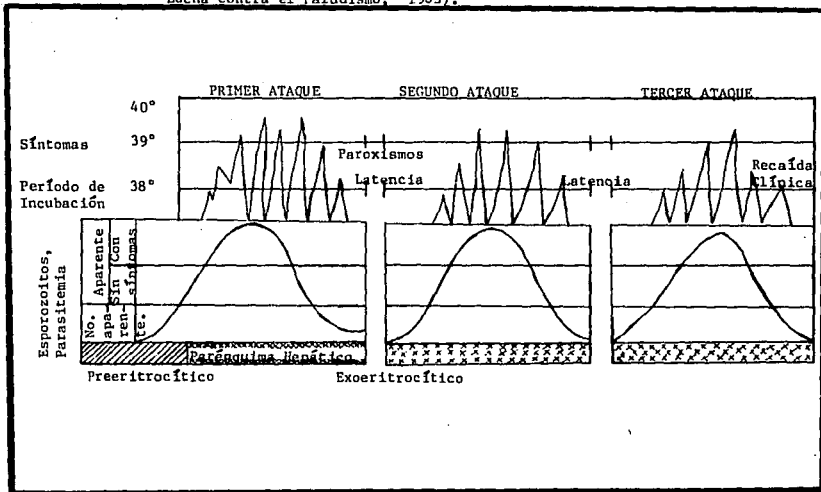
Un individuo puede infectarse una o varias veces en su vida, la primera recibe el nombre de primoinfección, las siguientes son reinfecciones.

#### Recrudescencia de la Infección.

La parasitemia patente puede repetirse después de un período variable de subpatencia debido a la persistencia de la infección original. La recrudescencia puede ser sintomática o asintomática, dependiendo del grado de inmunidad parcial adquirida por pacientes durante su previa exposición al Paludismo. En áreas endémicas, es a menudo difícil diferenciar entre una infección nueva, una recrudescencia y vieja infección.

Las reincidencias son comúnmente observadas en P. vivax después del ataque clínico original. Son causadas por reinvasión intermitente del flujo sanguíneo de parásitos exoeritrocíticos. Diferentes cepas de P. vivax varían en su patrón de reincidencia. -

Lámina No. 40.- Esquema Febril y Parasitario de *P. vivax*, S.S.A. (División de Lucha contra el Paludismo, 1983).



La primera reincidencia de la cepa Kesson vivax ocurre en cerca de seis meses. En la cepa St. Elizabeth ocurre en cerca de nueve meses después del primer ataque (S.S.A. Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

#### Cuadro Clínico.

El cuadro clínico del Paludismo, puede asemejarse al de cualquier enfermedad. Aunque, escalofríos, fiebre y sudor profuso son las principales manifestaciones en no menos de 80% de los casos de Paludismo recién adquirido, se presentan uno o más de los siguientes síntomas: Cefalea, lumbalgia, dolor en la región posterior del cuello; mialgias y rigidez muscular; síntomas gastrointestinales, como molestias gástricas con vómitos y, en ocasiones, un síndrome que se asemeja al de la apendicitis aguda, bronquitis subaguda; ictericia y tinte ictérico de las conjuntivas; y en las formas perniciosas complicaciones cerebrales (Faust - - - Carrol, 1974).

Las formas perniciosas del Paludismo se han dividido, según la sintomatología, en comatosa, algida, biliosa, cardiálgica, colérica, delirante, disentérica, eclámptica, hemorragia hemipléjica y neumónica. Por ejemplo, el paciente puede encontrarse frío, sin pulso y, a menudo, inconciente (tipo algido); comatoso o inquieto y a veces agitado (tipo cerebral); sangrado de la piel o de las mucosas (tipo hemorrágico); con vómitos, diarrea profusa o disentería aguda (tipo gastrointestinal). A causa de sus proteicas manifestaciones, el Paludismo puede semejarse a cualquier tipo de síndrome nosológico.

Las recidivas son más frecuentes en todo enfermo sometido a tratamiento y se observan en no menos de 90% de los casos. Probablemente, la causa de las recidivas es la persistencia de un pequeño número de plasmodios en las vísceras y otros focos exoeritrocíticos. La recidiva puede presentarse cuando disminuye la resis-

cia del individuo parasitado, lo que permite que el número de -- plasmodios aumente lo suficiente para causar síntomas. En algunas infecciones se producen las recidivas a largos intervalos; pero -- de ordinario, la primera de ellas aparece entre el vigésimo y tri-- gésimo días después de terminado el ataque inicial.

La mayoría de las autoridades en la materia opinan que las re-- cidivas están en estrecha relación con el desarrollo exoeritrocíti-- co de los parásitos.

Cualquier factor que disminuya las defensas del paciente pue-- de desencadenar los accesos palúdicos. Las infecciones gastroin-- testinales, como disentería bacilar, amibiasis, salmonelosis, -- fiebre tifoidea, anquilostomiasis, infecciones agudas de las -- vías respiratorias o del riñón, son a veces la causa desencadenan-- te. Pero a este particular quizá tengan mayor importancia las in-- tervenciones quirúrgicas, traumatismos graves y choque. La súbi-- ta elevación de la temperatura de ocho a doce horas después de una intervención quirúrgica importante es con frecuencia resultado de-- la reactivación del Paludismo latente (Faust Carrol, 1974).

#### DIAGNOSTICO

La posibilidad de una infección palúdica debe considerarse en cualquier paciente febril con una historia de posible exposición -- al parásito del Paludismo. Pero, cabe mencionar que, hay una -- acentuada tendencia a diagnosticar el Paludismo por su cuadro clí-- nico. Esto induce a graves errores, ya que la sintomatología, -- aunque se denomina típica, puede ser confundida con la de otros pa-- decimientos. Por otra parte, existen cuadros clínicos de -- -- Paludismo atípico en gran número, a medida que el padecimiento va desapareciendo como consecuencia de las medidas puestas en prácti-- ca. Por lo anterior, únicamente se acepta como diagnóstico cier--

to de Paludismo, la presencia de los plasmodios en sangre, puestos en evidencia por la observación microscópica de una gota de ésta.- La Dirección de Lucha contra el Paludismo (DLCP) de la S.S.A., - recomienda que se tome muestra de sangre a todos los enfermos febriles actuales o recientes, o sospechosos epidemiológicamente -- (provenientes de áreas o zonas de transmisión de Paludismo), tanto porque la fiebre es el síntoma dominante del Paludismo, tanto porque cualquier otra enfermedad que evolucione con fiebre, puede provocar la recaída de un enfermo palúdico, al disminuir sus defensas orgánicas (Dirección de Lucha contra el Paludismo, - - - S.S.A., 1983).

A.- Frotis Sanguíneos.

Normas Para la Toma de Muestras de Sangre y su Envío al Laboratorio.

Cuando la localidad en que se toma la muestra de sangre se encuentra ubicada en el área palúdica, se tomará muestras de sangre a todo enfermo febril actual o reciente de quien se tenga conocimiento. Se entiende como enfermo febril actual, aquel que presenta fiebre en el momento de la toma de muestra de sangre, o la haya tenido en los últimos cuatro días y, febril reciente, a todo - - aquel que haya padecido fiebre dentro del quinto y trigésimo días anteriores a la consulta.

Cuando la localidad no se encuentre en área palúdica y se presente una persona con sintomatología típica de Paludismo o haya padecido esta enfermedad últimamente (sospechoso clínico), se le tomará muestra hemática. Asimismo, en el interrogatorio que se le haga al paciente, no deberá pasarse por alto el preguntarle si ha recibido transfusión sanguínea y/o si proviene de alguna región o área palúdica (sospechoso epidemiológico), en cuyo caso, - también será motivo para tomarle muestra hemática.

En las visitas domiciliarias, siempre se investigará la existencia

tencia de enfermos febriles y se informará si se han presentado algunos de las casas vecinas o en la localidad, para tomarles a su vez la muestra de sangre.

La técnica recomendada para la toma de muestras de sangre se detalla en la lámina No. 41 y, la técnica que se recomienda para enviar y empacar estas muestras se detalla en la Lámina No. 42 - (Dirección de Lucha contra el Paludismo, S.S.A., 1983).

Envío de la Sangre Parasitada a los Centros  
Especiales de Referencia del Paludismo.

Material.

1.- Recipientes y Anticoagulantes.

Para la extracción de la sangre y el envío de la muestra, es preferible emplear ampollas de vacío (Vacutainer) de 5 ó 10 ml., de capacidad, que contengan un anticoagulante y vayan provistas de una aguja estéril para punción venosa; el vacío acelera la entrada de la sangre.

Como anticoagulante puede utilizarse heparina (a razón de -- 2 mg/ml de sangre), o citrato sódico al 2% en solución de cloruro sódico al 0.85% con volumen de solución de citrato por cuatro de sangre.

2.- Envoltura de Protección.

Las ampollas de vacío o los viales se envolverán en una compresa de gasa quirúrgica de unos 50 cm., de logitud, el envoltorio se atará con un bramante fino, pero resistente.

3.- Refrigeración.

Cuando las tomas de sangre se confien a equipos móviles, será necesario utilizar neveras portátiles con hielo triturado. Si la extracción de sangre se hace en un hospital, las muestras podrán conservarse en un frigorífico ordinario hasta el momento de su envío.

TECNICA PARA LA TOMA DE MUESTRAS SANGUINEAS.

Lámina No. 01

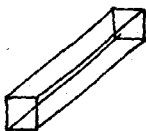


Fig. 1 Lancetas portabijetas  
limpias y empujadas.



Fig. 2 Manera correcta de extraer  
de su empaque los portabijetas.



Fig. 3 Los portabijetas deben ser  
3 manipulados por los bordes.





Fig. 4 Sitio de elección para puncionar.

LANCETA  
ESTERILIZADA.

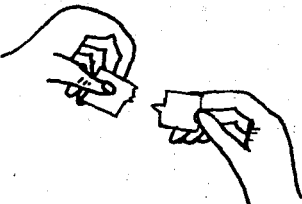


Fig. No. 5 Esta lanceta debe usarse una sola vez.

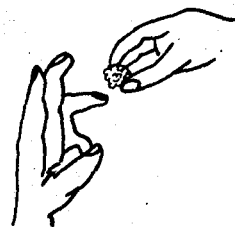


Fig. 6 Se limpia la parte de elección.

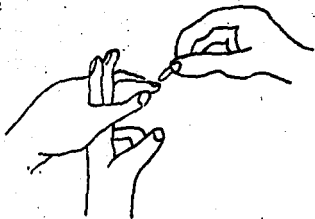


Fig. 7. Se pica el dedo con la lanceta.



Fig. 8. La primera gota de sangre se elimina.

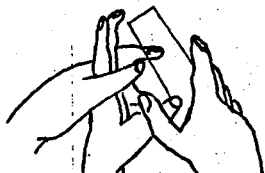


Fig. 9. Se coloca una gota de sangre en la parte media del portainstrumentos.

Fig. 10 Se colocan la  
 lamina auxiliar  
 a la gota y se  
 dej. extender.  
 Fig. 11 Se des-  
 liza el bol  
 de la la --  
 lamina auxil  
 llar.  
 Fig. 12 Extendido  
 realizndo.  
 Fig. 13 En esa misma la-  
 mina se coloca una  
 gota de sangre.  
 En el punto ppio de  
 la otra mitad de la  
 lamina.

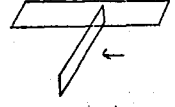
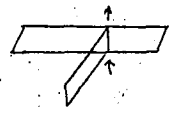
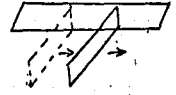
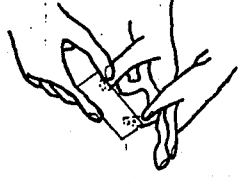




Fig. 14 Con el extremo del  
bordo negro de la lí-  
nea auxiliar se apoya  
sobre la pata.

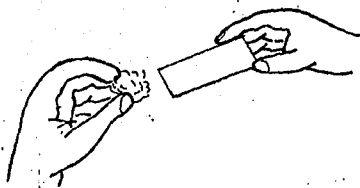


Fig. 15 Debe limpiarse la lími-  
na auxiliar.

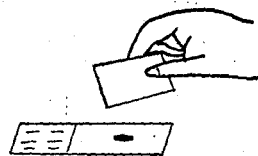
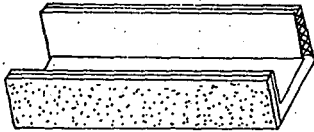
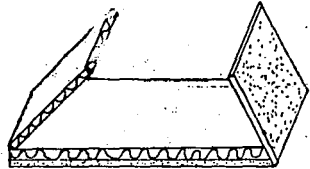


Fig. 16 No debe sacarse  
de la sobre una superficie  
horizontal.

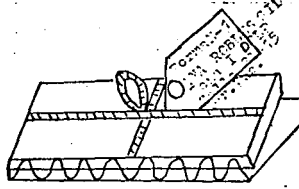
Lámina No. 42 Encaje con cartón corrugado en caso de no tener tubo de cartón.



A.- Colocación de la primera cubierta de cartón.

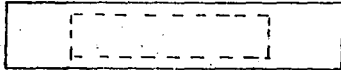


B.- Colocación de la segunda cubierta de cartón.

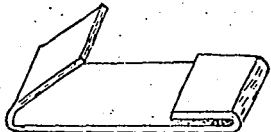


C.- Lámina solidamente empacada y lista para su remisión.

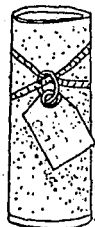
EMPAQUE CON TUBO DE CARTON



1.- Lámina envuelta en la forma N-1



2.- Doblar los extremos.



3.- Enrollarse en el tubo de cartón.

#### 4.- Recipiente Para el Envío.

Los envíos a largas distancias se harán en termo de capacidad suficiente para contener, además de las muestras, una cantidad - de hielo triturado veinte veces mayor que el volumen total de éstas. Antes de la expedición habrá que cerciorarse de que el termo cierre bien y de que el recipiente interior está bien sujeto.

#### 5.- Material de Embalaje.

El material se embalará en una caja de madera. La dirección- se escribirá en etiquetas engomadas.

#### Procedimiento.

a.- Inmediatamente antes de tomar la muestra de sangre- se examinará un frotis para cerciorarse de que el sujeto tiene un- grado de parasitemia suficiente (para mayor seguridad en la trans- misión experimental de la infección convendrá utilizarse sangre - con un recuento de parásitos superior a los 5,000 por mm.<sup>3</sup>).

b.- Mediante la ampolla de vacío (Vacutainer) se ---- extraen en las debidas condiciones de asepsia de 5 a 10 ml., de - sangre venosa.

c.- Se pegará en el vial una etiqueta en la que consten la identidad del donante, la fecha y el lugar de origen.

d.- La muestra se colocará inmediatamente en la nevera- que se use para el transporte al centro de recogida y; una vez - llegada a éste, se guardará en un refrigerador (fuera del depart- tamento de congelación) hasta el momento del envío al laboratorio de referencia.

e.- Antes del envío, se envolverá el vial en varias ca- pas de gasa y se atará con todo cuidado, dejando sobresalir una - parte del bramante que permita sacarlo fácilmente del termo.

f.- El termo se llena de hielo triturado (nunca de - - anhídrido carbónico o nieve carbónica) hasta la mitad de su conte- nido; la muestra se coloca encima de la primera capa de hielo y - se recubre con una segunda capa. Al tapar el recipiente interior- del termo, se cuidará de que el bramante del vial sobresalga y -

permita su fácil extracción.

g.- El termo se embalará en una caja de madera de poco peso, en una cestilla de mimbre forrada o, en un embalaje de cartón, de manera que esté bien protegido durante el transporte más rápido (generalmente por correo aéreo), para que la muestra llegue al laboratorio a los cinco días máximo de haberse tomado - - (Inmunología del Paludismo, OMS, 1968).

h.- El expedidor comunicará al laboratorio de referencia, la salida de estas muestras, para el pronto estudio de las mismas.

#### Tipos de Extensiones Sanguíneas y Ventajas de Cada Una.

El único método práctico para establecer con certeza el diagnóstico de Paludismo, es el hallazgo de los parásitos en la sangre. Si bien la sintomatología de las infecciones por P. vivax y P. malariae es a veces característica y el diagnóstico, fundándose en ella, es casi seguro, siempre deberá confirmarse por la búsqueda de los parásitos en la sangre periférica. En la infección por P. falciparum y en las mixtas, los síntomas no son fidedignos desde el punto de vista diagnóstico y nunca se prescindirá del examen de la sangre. Según Craig, en todo tipo de Paludismo, lo bastante grave para causar síntomas se hallan plasmodios en la sangre periférica. Por lo tanto, hay que poner en duda el diagnóstico de Paludismo en pacientes que tienen síntomas sin parasitemia. Boyd (1944), ha observado que si bien el número de plasmodios varía en los distintos períodos de la enfermedad, la mayor parte de las manifestaciones clínicas se produce con menos de cien parásitos por mm<sup>3</sup>, aunque algunas se retardan hasta que los plasmodios alcanzan mayor número. La cantidad de parásitos por mm<sup>3</sup>, necesaria para originar la elevación febril de 40°C es mayor que la que inicia el primer acceso.

En la sangre periférica de los pacientes de Paludismo por - -

P. vivax, P. ovale y P. malariae se observan todas las fases - del ciclo esquizogónico del parásito y los gametocitos, mientras - que las infecciones por P. falciparum sólo suelen hallarse en - ella los anillos o trofozoitos jóvenes y los gametocitos (Carrol, 1974).

a.- Frotis Delgado.

El frotis delgado, es ampliamente familiar a hematólogos y - malariólogos, es ideal para el estudio morfológico de parásitos - individuales de las diferentes especies de Plasmodium, cuando la - infección es suficientemente fuerte por parásitos se encuentran - sin un gran esfuerzo. Este frotis delgado tiene la gran desventa - ja, sin embargo, de fallar a revelar muchas infecciones leves.

Método de Extensión Delgada.

Se prepara de la manera habitual, una extensión de sangre pe - riférica procedente de un pinchazo en el dedo o de un tubo de san - gre entera, usando portaobjetos limpios, sin grasa, debidamente - marcados. La extensión se fija en metanol durante dos minutos y - se tiñe con una solución de Giemsa diluida 1:20 con agua destila - da, a pH 7.2, durante quince minutos. Los portaobjetos se lavan - en agua corriente y se dejan secar a temperatura ambiente. Cuando - se usa el colorante de Wright, no es necesaria la fijación preli - minar (Wilcox, 1960).

b.- Frotis Grueso.

Es un método por el cual una gran cantidad de sangre es pues - ta en una pequeña área, y se tiñe de tal manera que la hemoglobi - na es disuelta de las células rojas y el frotis rinde suficiente - transparencia para la examinación por microscopio de luz. El cono - cimiento del procedimiento es indispensable para la persona quien - examina la sangre. Este revela rápidamente, las infecciones débi - les o fuertes, tal como ocurre en casos nuevos o crónicos - - - (William, 1983).



-Para hacer el frotis grueso, el portaobjetos debe estar limpio, no rayado, no corroído y meticulosamente limpio, libre de grasa, ácido o alcali y polvo.

-Se debe estar seguro que la sangre esté libre de grasa, sudoración o polvo, lo cual puede estar sobre la piel y que el alcohol usado para limpiar nunca se mezcle con la sangre.

-Punzar la piel profundamente para permitir que la sangre fluya en una gran caída bajo ligera presión, pero no tan profunda como para causar excesivo sangrado.

-Para el frotis grueso, al final del portaobjetos, cubrir un espacio de medida de 15 mm., de diámetro, con sangre y secar.

-Sobre el lado opuesto, final del frotis sanguíneo, poner una identificación, número o marca con un lápiz graso.

-Se coloca el portaobjetos en una superficie plana para secarse, así que la sangre puede ser uniformemente distribuida. Se seca al aire, sin aplicación de excesivo calor.

-Cuando los frotis son hechos fuera del laboratorio, deben enviarse inmediatamente a la persona que los tiñe, por el efecto adverso del calor o del tiempo sobre el frotis (Wilcox, 1960).

#### Método de la Gota Gruesa.

La preparación gruesa, es particularmente útil en infecciones clínicamente leves en las que los organismos podrían pasar fácilmente inadvertidos en la extensión delgada. Cubrir una extensión de aproximadamente 15 mm., de diámetro, con sangre y secar completamente. La solución de Giemsa diluida 1:20 con agua destilada a pH 7.2 se vierte cuidadosamente sobre el portaobjetos y se tiñe durante quince minutos, sin fijación previa. Durante la tinción los hematíes son lisados. Después se inclina cuidadosamente el portaobjetos y se deja escurrir el colorante, se colocan algunas gotas de agua destilada para lavar el residuo sin desprenderlo. Se seca a la temperatura ambiente (Wilcox, 1960).

#### Método de Gota Gruesa Usando Saponina como Agente Lisante.

El frotis grueso es lisado por extensión en la sangre seca de tres gotas de solución de saponina (0.5 a 1%). Con suave agitación manual, la saponina empieza débilmente a teñirse de rosa en cinco segundos; en este momento se seca por gravedad. Cuando el frotis grueso y delgado son preparados sobre el mismo portaobjetos, la porción gruesa debe ser puesta en la parte inferior y la porción delgada, superiormente. Los frotis se secan en diez minutos. Este tiempo no es crítico, pero sí debe estar completamente seco el frotis antes de teñirse (Umlas, 1971).

#### Frotis Grueso y Delgado Sobre el Mismo Portaobjetos.

Para iniciadores, esto da oportunidad de checar la identificación de especies en el frotis delgado después que los parásitos se encontraron en los frotis gruesos.

El frotis delgado, en especímenes de este tipo, debe hacerse primero, usando una pequeña gota de sangre, se pone cerca de una punta del portaobjetos y, se desliza hacia la otra punta, en donde el frotis grueso es hecho (Wilcox, 1960).

#### Tinción del Frotis.

La tinción más segura para parásitos del Paludismo, particularmente frotis grueso, se obtiene con una solución de Giemsa al 2% diluida con solución amortiguadora de pH 7.0 a 7.2.

#### Tinciones.

Desde 1949, hay dos colorantes de Giemsa: tinte Giemsa tipo Azure A y Azure tipo B. Este segundo es el más recomendable para teñir parásitos del Paludismo. Si la solución para teñir es hecha por los trabajadores del laboratorio, se utiliza tinte en polvo, alcohol metílico (neutro, libre de acetona) y glicerina, -

ambos deben ser envases recientemente abiertos.

El tinte de Giemsa en polvo se prepara con 600 mg., de tinte en polvo, 50 ml., de alcohol metílico y 50 ml., de glicerina neutra.

Se pulveriza el tinte y se pesa. Después se pone una parte de glicerina con el polvo y se mezclan. Se coloca en un matraz limpio, se adiciona más glicerina y polvo nuevamente. Repetir -- hasta que la mayoría del polvo se haya mezclado con la glicerina. Se tapa el matraz con un tapón de algodón. El matraz se coloca en un baño de agua a 55°C - 60°C, se agita en intervalos de media hora. Después de añadir el último polvo y glicerina, adicionar un poco de alcohol y dejar el matraz durante dos horas en el baño, se deja a temperatura ambiente y se adiciona el alcohol medido. Poner el colorante en un frasco ámbar. El tinte puede filtrarse y usarlo inmediatamente; pero es preferible dejar la botella reposando dos semanas, con agitación intermitente y entonces se puede filtrar en pequeñas cantidades del tinte cuando se necesite. Se agita la botella del tinte filtrado antes de pipetear la cantidad requerida.

#### Soluciones Buffer o Buffer-agua.

El Buffer de agua destilada para la tinción y lavado, asegura que los elementos azules y rojos en la tinción vayan en el correcto grado, esto debe dar un máximo contraste de color y facilitar el diagnóstico. Para obtener un pH de 7.0 a 7.2 se debe -- adicionar una solución buffer al agua destilada, así como las siguientes soluciones stock; fosfato disódico y fosfato ácido de sodio o potasio en soluciones 1/15 M son usadas. Estas son preparadas por disolución de las sales como sigue:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (anhidro), M/15=9.5 g/l;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , M/15=

=9.2 g/l y  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  M/15= 9.07 g/l.

Las soluciones stock son llevadas por separado a envases -- pyrex de vidrio de los cuales son removidas las siguientes cantidades.

pH	M/15 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$	M/15 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{H}_2\text{O}$ dest.
		6 M/15 $\text{KH}_2\text{PO}_4$	
7.0	61.1 ml.	38.9 ml.	900 ml.
7.2	72.0 ml.	28.0 ml.	900 ml.

El pH del agua es entonces probado y ajustado, si es necesario. La solución indicadora del bromotímol azul y un color de bromotímol azul fijo son usados. La solución buffer debe prepararse cada semana o, se coloca indefinidamente en una botella estéril -- provista con un tapón y un tubo invertido en forma de U; una de cuyas puntas alcanza casi el fondo interior de la botella. La otra punta alcanza casi el exterior de la botella.

#### Métodos de Tinción.

a) Método Largo: Se usa una parte de Giemsa con cincuenta partes de agua destilada neutral para hacer la cantidad de tinte -- necesaria para cubrir los frotis de lado a lado.

Se deja el frotis en tinte diluido durante cuarenta y cinco minutos.

Se remueve el frotis del tinte y se le pone agua destilada -- neutra por tres a cinco minutos.

Remover el frotis del agua y secarlo al aire y colocarlo sobre un papel absorbente. Un secador eléctrico puede facilitar el secado, pero el calor directo no es aconsejable.

b) Tinción de Frotis Delgado y Grueso Sobre el Mismo Lado:- El frotis delgado debe ser fijado por inmersión de la parte final del portaobjetos en alcohol o por toques del frotis delgado con un algodón sumergido en alcohol. Por economía, usar una cubeta de tinción que ocupa menos cantidad de tinte diluido, el cual cubre los frotis sanguíneos cuando los portaobjetos son puestos sobre los bordes de las cubetas.

c) Métodos de Tinción Cortos:

Tinción de Wright-Giemsa: Disolver 2 gm., de polvo Giemsa en 100 ml., de glicerina. Este puede hacerse por calentamiento en baño de agua de 55°C ó 60°C por dos horas, mezclar bien a intervalos de treinta minutos. A esta mezcla adicionar 100 ml., de solución de Wright (2 gm., de polvo en 1000ml., de alcohol metílico). Se deja reposar y entonces se adicionan 800 ml., de solución de Wright preparada. Se filtra y se usa.

Tinción de Giemsa: Poner 2 ml., de colorante Giemsa a 50 ml. de Buffer de agua destilada. Se tiñe por veinte minutos. Sumergir los portaobjetos en buffer de agua destilada para lavarlos. Secar y examinar (Wilcox, 1960).

Todas las fuentes de referencia están de acuerdo en que los frotis gruesos y delgados teñidos por Giemsa son necesarios para la detección y definitiva identificación de Plasmodium (Wilcox, 1960).

Algunos investigadores opinan que el apropiado estudio de frotis teñidos con Wright puede, a menudo, ser útil en la detección de parásitos durante los ataques de Paludismo agudo. Naturalmente, una vez que los parásitos se han identificado, es necesario proceder con una identificación definitiva usando frotis teñidos con Giemsa (Braunstein, 1980).

#### Método de Concentración por Hemolisis con Saponina:

Este método puede ser empleado en lugar de la preparación --- gruesa, pero no es tan práctico. A dos mililitros de la sangre total con etilendiaminetetracetato (1 mg., EDTA a 1 ml., de sangre total) se añade 1.5 ml., de solución de saponina al 1%, en solución salina al 0.9% utilizando tubos de ensayo serológicos de 75 mm. La lisis de los hematíes queda generalmente completa en -- treinta a sesenta segundos. La mezcla se centrifuga a 2,300 g., -- durante un minuto. El sobrenadante es decantado a otro tubo y cen trifugado a la misma velocidad durante diez minutos. Después se -- extienden los sedimentos de la primera y segunda centrifugación, -- se desecan y se tiñen, según se ha descrito con la solución de -- Giemsa (extensión delgada). Se obtiene una elevada concentración de parásitos palúdicos con morfología bien conservada. Las for-- mas anulares se encuentran en el primer sedimento.

Cuando se examina una extensión de sangre en busca de plasmodios, el observador debe ser capaz de distinguir las formas plasmodiales de otros elementos de la sangre o artefactos. Las inclusiones intraeritrocíticas tales como los cuerpos de Howell Jolly, -- (partículas lisas y redondeadas, son restos de cromatina nuclear; pueden observarse aisladamente en la anemia megaloblástica, anemia hemolítica y después de esplenectomía); Anillos de Cabot (son es estructuras en forma de anillo o asa, se cree que son restos de mem brana nuclear o proteína desnaturalizada o lipoproteínas resultantes de degeneración celular, se interpretan como prueba de una -- eritropoyesis anormal); plaquetas superpuestas, células crenadas o distorsionadas y el colorante precipitado, pueden simular parásitos palúdicos (William, 1983; Davidsonhn, 1979).

#### Fuentes de Confusión o Error:

La falta de experiencia microscópica puede causar confusión -- en el examen de frotis gruesos por bacterias o basura de la piel;--

por partículas de polvo sobre el portaobjetos; por polen de vegetales; levaduras u hongos de aire; mohos, protozoarios, u otros contaminantes del agua destilada, usada en la tinción.

#### Enumeración de Parásitos:

Un simple método de enumeración de parásitos, el cual no es muy exacto, pero puede dar una aproximada estimación de parásitos sin equipo especial, es el siguiente: un frotis grueso de sangre es hecho al mismo tiempo que un conteo de células blancas. Un --- cierto número (ó múltiplo de 100) de células blancas son contadas sobre el frotis grueso. En el mismo campo microscópico, las células del parásito son contadas también. Entonces los parásitos por  $\text{mm}^3$ , son calculados por la siguiente fórmula:

$$\frac{X \text{ (Número de parásitos X cm.}^3\text{)}}{\text{(Conteo de células blancas X cm.}^3\text{)}} = \frac{\text{Número de parásitos contados en los mismos campos con 100 células blancas.}}{\text{Número de células blancas contadas (100 en este caso).}}$$

Ejemplo:

$$\frac{X \quad 1,200}{4,000 \quad 100} \qquad 100X = 4'800,000$$

$$X = 48,000$$

#### B.- Biopsia de la Médula Estial.

Se ha empleado como complemento del examen de la sangre para el diagnóstico de Paludismo. Aitken (1943); Rumball, Parsons-Smith y Nance Kievill (1943) y Yu-Ying (1943), han obtenido buenos resultados con este método. Pero como advierte Aitken, "la interpretación de las preparaciones de la médula estial teñidas, especialmente en gota gruesa, es tarea difícil y no debe emprenderse

derse sin poseer experiencia". En general, el estudio de la médu la ósea para el diagnóstico del Paludismo no ha resultado útil.

Desde el punto de vista clínico, las infecciones más importantes con las que puede confundirse el Paludismo son: tuberculosis, fiebre tifoidea y paratifoidea, fiebre ondulante, fiebre amarilla, dengue, fiebres recurrentes, disenterías amebianas y bacilar, cólera, bronconeumonía, influenza, septicemia, hemorragia cerebral y uremia. El empleo de los diversos métodos de laboratorio para el diagnóstico de estas afecciones permite diferenciarlas del Paludismo sin gran dificultad. En ninguna afección febril debe omitirse el examen microscópico minucioso de los frotis de sangre, teñidos por Giemsa, Wright o alguna otra de las modificaciones al método de Romanowsky. Esto tiene particular importancia en pacientes que han vivido en los trópicos u otras zonas palúdicas.

#### C.- Reacciones Serológicas.

Se han propuesto reacciones serológicas diversas para el diagnóstico del Paludismo. Así, De Blassi (1907); Mircoli (1908); Ferramini (1911); Casbarrini (1913); J. C. Thomson (1919); - Kingsbury (1927) y Coggeshall y Eaton (1938), han descrito -- reacciones fundadas en la Prueba de Fijación del Complemento; - - Taliaferro y Fisher (1927), una de precipitación; Henry (1927), la llamada prueba de la melanofloculación (no específica); - - - Chorine (1933) una de floculación; Proske y Watson (1939), la de protefina-tirosina; y Dulaney y House (1942), una de precipitación. En la práctica se ha hecho poco uso de las reacciones serológicas para el diagnóstico del Paludismo, pero es importante su revisión para el adecuado entendimiento de la inmunología del Paludismo (Carrol, 1974).



C.1) Métodos de Laboratorio Para la Investigación de Anticuerpos.

Las diversas pruebas serológicas, que han venido utilizándose ampliamente en los estudios sobre Paludismo, presentan cada una de ellas ventajas e inconvenientes que deben conocerse bien.

1.- Pruebas de Precipitación y Difusión en Gel.

Son las que convienen mejor para la investigación de los antígenos solubles. Son también las más prácticas para el estudio -- cuantitativo y el análisis inmunológico de antígenos y anticuerpos. Ahora bien, su ejecución exige cantidades considerables de anticuerpos y, por ello, son relativamente poco sensibles como métodos de serodiagnóstico. Las pruebas de fijación de complemento son relativamente sensibles para la investigación de antígenos, pero no lo son tanto, cuando se trata de anticuerpos. A diferencia de la precipitación, la prueba de fijación del complemento, no es solamente aplicable a los antígenos solubles, sino que puede utilizarse con buenos resultados para poner de manifiesto los antígenos insolubles.

Las pruebas de aglutinación constituyen un método bastante -- sensible de localización de anticuerpos. Los antisueros que sólo forman precipitados visibles, cuando no están diluidos, pueden aglutinar partículas recubiertas de antígenos en diluciones de hasta 1:1000.

Las pruebas de aglutinación pasiva sólo pueden utilizarse si se dispone de antígenos solubles. Sensibilizando con antígeno, - partículas inertes, las pruebas de aglutinación pueden sustituir a las de precipitación o las de fijación del complemento, de ese modo se puede aumentar en un factor de 100 ó incluso más la sensibilidad de las pruebas.

Las técnicas de inmunofluorescencia están particularmente indicadas para localizar antígenos en los tejidos y en las células y

permiten descubrir tanto a los antígenos solubles como insolubles. La sensibilidad de estas técnicas para la investigación de anticuerpos en líquidos biológicos es escasa y viene a ser análoga a la de las pruebas de precipitación.

1a. Prueba de Fijación del Complemento.

En esta prueba intervienen dos reacciones antígeno-anticuerpo que compiten por activar el complemento.

Reacción Principal	Complemento	Sistema Indicador
Antígeno - Anticuerpo	Complemento	Antígeno - Anticuerpo
Extractos de <u>P. vivax</u> paciente	Suero del paciente	de Eritrocitos de carnero
	de Cobayo	Anticuerpos contra eritrocitos de carnero. - (Hemolisina)

Esta prueba consta de dos partes:

- 1.- Reacciones preliminares.
  - a.- Titulación del antígeno (hemolisina).
  - b.- Titulación del complemento.
- 2.- Reacción principal.

Reactivos:

-Antígeno: Es obtenido a partir de las glándulas salivales de mosquitos infectados con esporozoitos de P. vivax.

-Control Negativo del Antígeno: Se obtiene de la misma manera que el antígeno, pero a partir de glándulas salivales de mosquitos no infectados.

-Suero Control Positivo: Es obtenido de donadores humanos, los cuales son liofilizados, después de reconstituirlo con 0,5 ml., de agua destilada, se diluye a 1:5.

-Suero Control Negativo: Simultáneamente se corre la prueba con un suero definitivamente negativo.

-Complemento de Cobayo: Este producto se obtiene a partir de sueros frescos de cobayos sanos. El título permanece constante por un período largo.

-Eritrocitos de Carnero: Se prepara una suspensión de eritrocitos de carnero al 2% en solución amortiguadora de dietilbarbiturato y cloruro de sodio.

-Amboceptor: El suero de antieritrocitos de carnero se prepara mediante la inmunización con eritrocitos de carnero a conejos. Se prepara una dilución madre del amboceptor mezclando volúmenes iguales de amboceptor y glicerol. 2 ml., de esta mezcla se diluyen con 94 ml., de solución salina fenolada al 5%, para así obtener una solución madre diluida 1:100.

-Solución Amortiguadora de Dietilbarbiturato-Cloruro de Sodio.

-Sueros de los Pacientes: Los sueros se inactivan por calentamiento.

#### Reacción Principal.

En la reacción principal, se determina si están presentes en el suero del paciente los anticuerpos. Primero como en toda reacción de fijación de complemento, el suero se inactiva (treinta minutos a 56°C ó tres minutos a 63°C), ya que es necesario eliminar el complemento del suero del paciente, debido a que el resultado de la prueba depende de la cantidad de complemento libre. Si los anticuerpos contra el antígeno P. vivax están presentes en el suero del paciente, reaccionarán con el antígeno consumiendo el complemento que se adicionó. Por su parte, como el sistema hemolítico depende de la presencia de complemento, no habrá hemólisis. Pero si no hay anticuerpos frente al antígeno P. vivax en el suero del paciente, el complemento estará disponible para la reacción entre el amboceptor y los eritrocitos de carnero. En es-

te caso resulta hemólisis.

El suero control positivo se trabaja de la misma manera que el suero problema.

Los resultados de esta prueba varían según los elementos componentes (o de los extractos) utilizados como antígenos, pero es indudable que en el curso de las infecciones plasmódicas se forman anticuerpos fijadores de complemento. Estos anticuerpos aparecen poco después de haberse manifestado la parasitemia y persisten durante varios meses después de la eliminación de los parásitos de la sangre. La prueba es específica de grupo pero no de especie y, se han obtenido resultados positivos con sueros de no palúdicos - (OMS Inmunología del Paludismo, 1968).

#### 2a. Reacciones de Precipitación.

Aunque los primeros resultados positivos se obtuvieron ya en 1918, al ensayar suero de palúdico en presencia de antígeno extraído de coágulos de sangre palúdica, la prueba siguió siendo poco segura durante muchos años. Recientemente, las técnicas de precipitación en agar se han utilizado con éxito para el estudio de Paludismo de roedores, monos y seres humanos. Con las técnicas de doble difusión, el antígeno que generalmente se prepara a partir de parásitos eritrocíticos asexuados desintegrados por compresión, reacciona en presencia de suero inmune, dando una o varias líneas de precipitación; se piensa que estas líneas representan reacciones específicas entre el antígeno y el anticuerpo. Ciertas reacciones de precipitación parecen ser específicas de grupo y otras específicas de especie.

#### Inmunodifusión.

Es una reacción de precipitación que se efectúa en un medio semisólido (un gel de agar). Consiste en la difusión a través de

un gel, de un antígeno y su anticuerpo correspondiente, con la aparición de una banda de precipitación en el sitio en el cual alcanzan las concentraciones óptimas de ambos reactivos.

La velocidad de difusión depende de: forma, tamaño y concentración de las partículas, así como la temperatura a la cual se realiza la reacción.

Existen diferentes tipos de Inmunodifusión:

a) Doble difusión radial.

También se llama método de Ouchterlony, en este método el antígeno y el anticuerpo se difunden uno hacia el otro, partiendo de los lugares de aplicación separados. Tiene diversas aplicaciones como lo son: determinación de la posible relación inmunológica entre dos antígenos, número de sistemas antígeno-anticuerpo presentes y la semicuantificación de un antígeno o de un anticuerpo.

Técnica.-En una caja de petri se colocan 5 ml. de agarosa y se espera a que solidifique. Se le hacen los pozos correspondientes. Se distribuyen los sueros hiperinmunes colocándolos alrededor del pozo central, en el cual se colocará el suero humano. Tapar y guardar en refrigeración veinticuatro horas.

Lectura.-Leer bandas en precipitación.

b) Inmunodifusión Lineal Simple.

Aquí, sólo uno de los reactantes (generalmente el antígeno) difunde en el gel, en el cual se encuentra embebido el otro (generalmente el anticuerpo).

En 1946, Oudin describió el método para la determinación cuantitativa de una proteína. Consiste en poner en un tubo de ensayo un gel que contenga el anticuerpo correspondiente y recubrir-

lo con una capa de la solución de proteína respectiva (antígeno), formándose así un precipitado.

c) Inmunodifusión Radial Simple.

Este método de la determinación cuantitativa de las proteínas es la técnica más sencilla de las actualmente usadas. El antígeno se deposita en un pozo excavado en una capa de gel que contiene el antígeno correspondiente. Desde el comienzo de la difusión del antígeno se forma el complejo antígeno-anticuerpo. Después del tiempo suficiente de difusión se llega a la zona de equivalencia y se alcanza el punto final de difusión (OMS *Inmunología del Paludismo*, 1968).

d) Reacción de Precipitación Circumsporozoito (CSP).

Fue primeramente descrita en un sistema de prueba Anopheles stephensi-Plasmodium berghei por Vanderberg y colaboradores, 1969. Ellos notaron que muchos esporozoitos incubados en suero inmune formaban una precipitación.

La reacción CSP de esporozoitos P. falciparum en suero inmune humano fue primeramente observado por Clyde y colaboradores en 1973. Una reacción similar tomó lugar cuando esporozoitos de P. vivax fueron puestos en suero inmune humano (Clyde y colaboradores, 1975); el suero normal no fue tan reactivo, como fue el suero de individuos con altos niveles de inmunidad al estado sanguíneo del parásito. No hubo reacción cruzada de esporozoitos de P. vivax o P. falciparum con suero inmune heterólogo humano. Es notable que la reacción circumsporozoito fue siempre paralela al desarrollo de inmunidad protectora en el hombre, pero la duración de la reacción antiesporozoito y la inmunidad misma fueron estudiadas.

Das cepas de parásitos fueron estudiadas, la cepa Kesson de

Nueva Guinea y la cepa de El Salvador. Estas cepas son antigénicamente similares en las reacciones circumesporozoitos y transmiten una inmunidad recíproca en los intentos de infección.

La transmisión e inmunización se realizó mediante la utilización de Anopheles stephensi. Estos fueron usados para transmitir ambos esporozoitos normales e irradiados. Para el intento de inmunización los mosquitos infectados fueron irradiados con el fin de atenuar la infectividad al hombre de estos esporozoitos los cuales, sin embargo, retienen su antigenicidad. La técnica es similar a la descrita por Vandenbergh y colaboradores (1970) en un sistema P. berghei. La infectividad de los mosquitos fue evaluada por demostración de esporozoitos en las glándulas salivales, la densidad fué estimada sobre la escala 1+ a 4+ por falta de un método más preciso (McCarthy, 1977).

La experiencia adquirida hasta ahora, indica que las pruebas de precipitación en gel pueden ser muy útiles para el estudio de la inmunidad antipalúdica, pues son fáciles de realizar sobre grandes cantidades de muestras como lo son las que se obtienen en las encuestas epidemiológicas. El gel desecado y teñido, constituye un registro suficientemente duradero de los resultados, mientras que el número de líneas de precipitación observadas en cualquier interacción antígeno-antisuero da una indicación de la cantidad de antígenos y anticuerpos presentes. Por último, esta prueba o técnica puede utilizarse para comparar la identidad serológica de diferentes preparaciones de antígenos o de anticuerpos.

Las ratas y los monos infectados producen precipitaciones antipalúdicas y el número de arcos de precipitación apreciables en las placas de gel aumenta después de la reinfección. La vacunación con glóbulos rojos infectados o con extractos exentos de células, provoca la producción de varias precipitinas.

### 3a. Inmunofluorescencia.

Empleada para el estudio de la inmunidad antipalúdica en 1961, la técnica de inmunofluorescencia, permitió disponer por primera vez de una prueba, en la que el antígeno era el parásito intracelular entero y no extractos. Actualmente se sabe que muchas especies de Plasmodium poseen antígenos comunes y que todas las formas evolutivas pueden reaccionar con el anticuerpo fluorescente.

En el Paludismo provocado en voluntarios por inoculación de esporozoitos, la inmunofluorescencia no revela anticuerpos antes de la aparición de la parasitemia. Esto parece indicar que, en las infecciones naturales, las primeras fases del desarrollo de Plasmodium no estimulan la aparición de anticuerpos específicos -- incapaces de reaccionar con los parásitos eritrocíticos (OMS -- -- Inmunología del Paludismo, 1968).

#### Prueba Indirecta de Anticuerpos Fluorescentes. (IFA).

Fue utilizada para detectar la presencia de anticuerpos contra P. vivax en suero de individuos infectados (Collins y colaboradores, 1975).

Para esta prueba, se utilizó un conjugado de Fluoresceína -- unida a Anti-Inmunoglobulina G Humana. Este fue estandarizado con un suero positivo conocido y una dilución 1:160 se comprobó -- ser comparable con los conjugados usados previamente.

Para la prueba de IFA portaobjetos con antígeno (frotis delgados) de las cepas I y II de El Salvador de P. vivax, fueron preparados de una infección primaria patente y se guardaron a --70°C hasta que se necesitaron. Antes de usarse se llevaron a -- temperaturas ambiente en un desecador. Después de secarse, cada portaobjetos fue marcado con seis círculos de aproximadamente --- 5 mm., de diámetro y cada círculo fue anillado con una solución --



de silicón. Los portaobjetos fueron fijados y dehemoglobinizados-- por cinco minutos en 0.5% de HCL, seguido por lavados de un minuto en agua destilada y buffer de fosfato salino (PBS), pH 7.1. - Diluciones dobles del suero testigo, empezando en 1:10 fueron adicionadas al antígeno y dió reacción a temperatura ambiente por veinte minutos, seguido por tres minutos de lavado en PBS.

El conjugado de fluoresceína, diluido 1:160 en PBS, fué en entonces aplicado al antígeno y dió una reacción por veinte minutos,- seguido por lavados de cinco minutos en PBS. Los portaobjetos fueron entonces montados con una cubierta de glicerina-salina y examinados por fluorescencia.

El grado de fluorescencia fué 1+ a 4+; una lectura de 2+, - fué considerada positiva y reproducible.

En la Tabla No. 43 se observa la respuesta a IFA entre los -- días once a veinte, la mediana y título medio descienden después.- Los niveles de respuesta fueron mayores en los individuos infectados con cepas de P. vivax de intervalos de recaídas largos que - con los de recaídas tempranas. Tabla No. 44 y Tabla No. 45.

Esta prueba es un procedimiento tedioso y, en el que un pequeño número de muestras se puede trabajar. Aunque siempre hay una - respuesta detectable, es a menudo de corta duración (Collins, - 1975).

#### 4a.- Reacciones de Aglutinación.

La aglutinación de las formas eritrocíticas maduras y asexuadas de Plasmodium en presencia de suero de palúdico se conoce desde hace mucho tiempo. Es una prueba basada en el fenómeno de la capilaridad, los plasmodios aviáres liberados por las células hospedaderas se aglutinan en el suero de aves infectadas. Más recientemente, se han empezado a emplear técnicas de hemaglutinación pasiva - en las que se utiliza eritrocitos curtidos de ovejas, sensibiliza-

Tabla No. 43 Prueba de Anticuerpos Fluorescentes. Títulos en Sueros de Cincuenta y Cinco Voluntarios Infectados con P. vivax, Quienes Presentaron Períodos Cortos - de Parasitemia Patentes. (Media Setenta y Nueve Días). Collins, 1975.

Días después de la primera aparición de parásitos.	Número de Muestras	% de Positivos	Prueba Indirecta de anticuerpos fluorescentes		
			Rango	Mediana	Media
Preinfección	55	00	1:10-1:10	1:10	1:6
1 - 10	105	41	1:10-1:1,280	1:10	1:18
11 - 20	17	100	1:40-1:2,560	1:160	1:202
21 - 30	26	100	1:40-1:640	1:80	1:109
31 - 60	34	97	1:10-1:1,280	1:80	1:94
61 - 90	17	82	1:10-1:80	1:20	1:24
91 - 120	22	77	1:10-1:40	1:20	1:20
121 - 180	30	50	1:10-1:40	1:20	1:16
181 - 240	12	33	1:10-1:40	1:10	1:13

Tabla No. 44.- Títulos de Anticuerpos Fluorescentes en Sueros de trece voluntarios infectados con P. vivax quienes tuvieron intervalos largos entre la parasitemia y la primera reincidencia (rango de ciento treinta y dos días a trescientos un días, media ciento ochenta y nueve días). - - - Collins, 1975.

Días después de la primera reincidencia de infección.	No. de muestras	IFA Rango	Diluciones finales del suero	
			Mediana	Media
Prereincidencia	13	1:10 -- 1:160	1:20	1:17
1 - 10	26	1:10 - 1:5,120	1:240	1:176
11 - 20	06	1:160 - 1:2,560	1:640	1:708
21 - 30	09	1:160 - 1:1,280	1:640	1:541
31 - 60	05	1:40 - 1:1,280	1:640	1:417
61 - 90	13	1:40 - 1:1,280	1:640	1:255

Tabla No. 45.- Títulos de Anticuerpos Fluorescentes (I F A), en sueros de trece voluntarios infectados con *P. vivax* quienes tuvieron intervalos cortos entre la parasitemia primaria y la primera reincidencia, (rango de trece a noventa y un días, media - de cuarenta y tres días). Collins, 1975.

Días después de la primera reincidencia de infección	No. de muestras	I F A Rango	Diluciones finales del suero	
			Mediana	Media
Prereincidencia	13	1:10 - 1:640	1:160	1:104
1 - 10	17	1:40 - 1:1,280	1:320	1:293
11 - 20	03	1:40 - 1:320	1:160	1:126
21 - 30	12	1:160 - 1:640	1:320	1:316
31 - 60	14	1:40 - 1:320	1:80	1:124
61 - 90	07	1:40 - 1:160	1:80	1:80
91 - 120	05	1:40 - 1:160	1:80	1:69

dos con extractos plasmódicos. Esas técnicas han permitido localizar anticuerpos del Paludismo en infecciones experimentales en el breve plazo de dos días después del comienzo de la parasitemia. -- Los anticuerpos hemaglutinantes parecen ser específicos de grupo, aunque los títulos más elevados, se obtienen en presencia del antígeno homólogo.

Ultimamente se ha descrito una prueba de aglutinación modificada, utilizando partículas de látex o de bentonita sensibilizadas con antígeno plasmódico. (OMS Inmunología del Paludismo, 1968).

La serología se empezó a usar como un método adjunto para el estudio de la distribución de Paludismo en áreas endémicas del mundo.

El desarrollo y persistencia de anticuerpos del Paludismo siguiendo una infección experimental, fueron estudiados por Collins y colaboradores.

#### Prueba de Hemaglutinación Indirecta.

Esta prueba para Paludismo humano, fue introducida por Stein y Desowitz, quienes sensibilizaron, formalizaron y tamizaron eritrocitos de oveja con extractos de P. vivax. Collins y colaboradores encontraron una característica a saber, una incrementada sensibilidad de antígeno P. vivax y P. falciparum, para detectar anticuerpos resultantes de respectivas infecciones homólogas.

En 1982, Henry M. Mathews y Timothy J. Dondero, estudiaron los niveles de anticuerpos en intervalos frecuentes en individuos que viven en áreas endémicas, utilizando la prueba de hemaglutinación indirecta. Tabla No. 46 y Tabla No. 47.

Con anterioridad, Henry M. Mathews y Janet A. Fried, en 1975 mostraron que estos antígenos de P. vivax y P. falciparum pueden ser usados en esta prueba de hemaglutinación indirecta. El uso si-

Tabla No. 46 Sensibilidad de los Antígenos, de Acuerdo a los Resultados de los Frotis Sanguíneos. (Mathews, Henry, 1982).

Resultados del examen de los frotis.	Antígenos de <u>P. falciparum</u>			Antígenos de <u>P. vivax</u>		
	Número de Exámenes	Título 32 Número	%	Número de Exámenes	Título 32 Número	%
Negativo	1,604	1,165	72.6	1,595	630	39.5
<u>P. vivax</u>	186	130	69.8	185	92	49.7
<u>P. falciparum</u>	337	305	90.5	338	181	53.6
Mezcla <u>P. f.</u> - <u>P. v.</u>	44	42	95.4	44	22	50.0
Total positivos	567	477	84.1	567	295	52.0
T o t a l	2,171	1,642	75.6	2,162	925	42.8

Tabla No. 47 Efecto de Ataques Previos de Paludismo, sobre Parámetros Serológicos.

Edad (años)	<u>Antígeno P. falciparum</u>						<u>Antígeno P. vivax</u>					
	Número de Ataques Previos	Número de Pruebas	No. 32	% 32	GMT (media geomé- trica- del título)	95% CL (lími- tes con- fiabiles)	Número de Pruebas	No. 32	% 32	GMT	95% CL	
0-9	0	35	12	34.3	57	48-67	28	5	17.9	97	74-128	
	1	15	12	80.0	228	139-374	14	3	21.4	51	40-164	
	2	06	06	100.0	1,625	735-3,595	14	7	50.0	141	118-169	
10-19	0	28	22	78.6	165	128-211	14	6	42.9	72	52-100	
	1	08	08	100	790	390-1,597	20	13	65.0	371	237-581	
	2	07	07	100	1,248	686-2,273	09	3	33.3	64	43-96	
20	0	34	34	100	754	551-1,032	34	20	58.8	326	235-452	
	1	17	17	100	2,615	1,657-4,128	19	15	79.0	813	569-1,160	
	2	07	07	100	9,986	7,788-12,804	05	01	20.0	2,048		

multáneo de los antígenos de ambas especies es necesario para alcanzar máxima sensibilidad en la detección de anticuerpos palúdicos en el hombre.

Los parásitos que Henry M. Mathews utilizó en la preparación del antígeno, fueron obtenidos de monos Aotus trivirgatus.

Para la preparación de células fijadas, se utilizó eritrocitos humanos tipo "O".

Finalmente, las células fijadas fueron sensibilizadas con antígenos palúdicos.

Fuente de suero testigo: para estimar la sensibilidad de antígenos específicos, sueros de casos naturalmente adquiridos de P. falciparum y P. vivax fueron usados.

Para evaluar la especificidad de la prueba, se obtuvo suero de personas no expuestas a Paludismo.

Se usaron controles positivos como negativos, diariamente, para asegurar la reproducibilidad de la prueba.

El principio de esta reacción está basado en: una absorción inespecífica llamada también covalente, los antígenos pueden ser fijados a la superficie de los eritrocitos (sensibilización de los eritrocitos). Posteriormente, en presencia del anticuerpo frente a esos antígenos, se produce la reacción Ag-Ac y ocurre la formación de agregados de eritrocitos de soporte (aglutinación).

Para la interpretación de la prueba se utiliza el siguiente criterio, de acuerdo al fundamento:

Aglutinación completa de los glóbulos rojos	- Positiva
Aglutinación con formación de un pequeño botón	- Positiva Débil.
Sedimentación de las células	- Negativa



Los resultados de esta prueba, nos indican lo siguiente:

Especificidad: 137 de 139 sueros probados, reaccionaron en títulos de 8 ó menos, con cada antígeno. Considerándose un título de 8 como el límite superior de reacciones no específicas, el 1.4% de los sueros, mostraron falsos positivos.

Sensibilidad: el antígeno P. falciparum detectó anticuerpos (títulos mayores o iguales a 16), en 112 sueros (95%) en infecciones con P. falciparum y 124 sueros (76%) de personas con infecciones de P. vivax reaccionó en títulos positivos (mayores o iguales a 16) en 91% de las infecciones con P. vivax y 72% en infecciones con P. falciparum.

Esta prueba se puede potencializar completamente, si los datos se colectan sobre el desarrollo y persistencia de anticuerpos específicos y la reactividad de clase de Ig., específicas y la influencia en los valores de sensibilidad de la edad específica -- (Mathews, 1973; Kagan, 1975).

#### C.2) Antígenos de los Parásitos.

Se han utilizado diversas técnicas para caracterizar y localizar los antígenos de los parásitos, principalmente en la fase eritrocítica.

##### a) Aglutinación Directa.

Los esporozoitos de varias especies de parásitos del ----- Paludismo y los eritrocitos que contienen esquizontes de P. knowlesi, se aglutinan en suero inmune, lo cual indica la presencia de antígenos en la superficie del esporozoito y de antígenos procedentes de los parásitos sobre los eritrocitos que contienen esquizontes en desarrollo. Estos últimos son, ante todo, específicos de variante, aunque también se advierte la presencia de determinantes antigénicos menos específicos.

b) Prueba de los Anticuerpos Fluorescentes.

Los resultados de esta prueba hacen pensar que ciertos antígenos son comunes a todas las fases del ciclo vital.

La localización precisa de los antígenos se ve complicada por los dispositivos de fijación. Se han localizado antígenos sobre la membrana del eritrocito parasitado, así como sobre el parásito, pero el pigmento y los núcleos de este último no reaccionan. La película del esporozoito reacciona mientras que las formas pre-eritrocíticas se colorean fuertemente en los agregados citoplásmicos y en la película.

c) Técnicas Basadas en el Uso de Parásitos Disgregados.

Para el análisis y la caracterización de los antígenos "solubles", se han aplicado casi exclusivamente a material homogeneizado de eritrocitos parasitados enteros, a parásitos eritrocíticos-aislados o fracciones de éstos. Entre los métodos empleados, cabe citar el de la difusión en gel, la inmunolectroforesis en gel de acrilamida y una combinación de cromatografía de exclusión y difusión en gel.

-Aplicación de los Métodos Actuales para la Localización de la Infección.

Entre los numerosos problemas que plantea el serodiagnóstico, están los que se refieren a:

- 1) La disponibilidad de antígeno,
- 2) A la especificidad de las reacciones, y
- 3) A los recursos en cuanto a material, reactivos y personal técnico capacitado.

-Utilización de Métodos Serológicos en las Encuestas Epidemiológicas.

Reacción de fijación del complemento: se ha utilizado rara vez en las encuestas epidemiológicas, por lo que es difícil apreciar su utilidad. En el curso de un estudio realizado entre la población de una zona de Paludismo hiperendémico, los sueros del 98% de los niños menores de 12 años, dieron resultados positivos, independientemente de la presencia o de la ausencia de parasitemia en el momento de la encuesta.

Entre los adultos el cuadro era diferente: en los que padecían Paludismo, los resultados fueron aproximadamente iguales a los obtenidos en la población infantil, pero, entre los individuos con buena salud se obtuvo únicamente un 10% de resultados positivos.

Reacción de hemaglutinación pasiva: Esta prueba no se ha utilizado mucho en la práctica y los resultados obtenidos hasta ahora son más bien incoherentes y difíciles de interpretar.

Inmunofluorescencia: Diversos estudios sobre el nivel de anticuerpos fluorescentes en poblaciones expuestas al Paludismo hiperendémico han dado resultados semejantes. Los títulos elevados observados entre los recién nacidos, debidos sin duda a la presencia de anticuerpos de origen materno, disminuían en los meses siguientes para volver a aumentar gradualmente hasta la edad adulta. En los niños de corta edad, el título de anticuerpos estaba en relación directa con el grado de esplenomegalia.

Se ha efectuado así mismo un estudio comparativo de los títulos de anticuerpos en dos colectividades africanas expuestas, en distintas medidas, a la transmisión del Paludismo. La frecuencia de las reacciones positivas y los títulos correspondientes eran, francamente inferiores en la colectividad menos palúdica.

En una zona donde se había interrumpido la transmisión de la enfermedad desde hacía dos años, fué imposible encontrar anticuerpos en la sangre de los niños de menos de dos años, mientras que los adultos poseían todavía títulos elevados.

Esas observaciones demuestran que las técnicas de inmunofluorescencia pueden ser útiles para evaluar los progresos de las campañas de erradicación del Paludismo.

Reacciones de precipitación en gel: muestras tomadas entre la población de una zona de Paludismo hiperendémico en Africa fueron sometidas a la prueba de difusión en gel, en presencia de un antígeno preparado a partir de esquizontes intraeritrocíticos de P. falciparum. En más de 1,200 muestras examinadas, el 86% dieron reacciones positivas. Los anticuerpos eran apreciables con una frecuencia elevada durante el período neonatal; se formaron líneas de precipitación en trece de las quince muestras de suero obtenidas en lactantes, en el curso de las primeras semanas de vida. Esa frecuencia disminuía lentamente en los dos meses siguientes, hasta alcanzar un nivel bajo que se mantenía durante el segundo año de vida para aumentar luego, lentamente hasta el 89% en el quinto año. Entre los adultos, la frecuencia global de los resultados positivos fué del 94%. Se observó que la aparición de líneas de precipitación múltiple, en lugar de una sola, se hacía más frecuente con la edad (Inmunología del Paludismo, 1968).

#### D.- Cultivos de Parásitos del Paludismo.

Treinta y dos años transcurrieron desde que Laveran descubrió los plasmodios en 1880, hasta que Bass y Johns, en 1912, lograron cultivarlos por primera vez; sin embargo, es dudoso si en los cultivos se producían nuevas generaciones. A partir de 1941, los trabajos de Trager y los de Geiman condujeron al descubrimiento de técnicas de cultivo que permiten la multiplicación in vitro

de los plasmodios. Lo mismo ha logrado Hawking en medios tisulares de cultivo. No obstante, los resultados con estas técnicas no son satisfactorios como en el caso de los cultivos de bacterias (Carrol, 1974).

El cultivo de estados exoeritrocíticos de Paludismo humano, no ha sido reportado y puede ser difícil de efectuar. Sin embargo, la disponibilidad de varias líneas celulares de mamíferos y la demostración de que formas exoeritrocíticas de Plasmodium de aves pueden madurar en cultivos de hígado de ratón, puede incrementar la posibilidad de cultivarse. Los estados eritrocíticos de Plasmodium requieren de células frescas rojas (Krier, 1977).

Los cultivos in vitro de parásitos permiten obtener material para vacunaciones y facilitan los estudios sobre la composición antigénica y el poder inmunógeno. El estudio de los factores que rigen la penetración de los parásitos en las células del hospedero, así como el de la influencia de los anticuerpos y de otros factores (incluidos los medicamentos), sobre esa penetración serían mucho más fáciles si se mejoraran las técnicas que actualmente permiten ya el cultivo in vitro durante un tiempo limitado.

#### E.- Eosinófilos.

En los enfermos con infestación parasitaria la eosinofilia es extremadamente variable; pero es máxima en los casos con afección hística. El recuento de eosinófilos aumenta tras la reinfestación con el mismo parásito, con recrudescencia después de un tratamiento incompleto y con la reactivación de las infecciones larvarias latentes. La eosinofilia es generalmente leve y continuará mientras exista exposición al parásito o a sus productos. La eosinofilia aparece en las infecciones por protozoos cuando existe destrucción de tejidos epiteliales.

T E C N I C A	FUNDAMENTO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
A) <u>Frotis Sanguíneos</u>  Frotis grueso	Una cantidad de sangre es puesta en una pequeña área, se tiñe de tal forma que la hemoglobina es disuelta de las células rojas, dejando libres las fases intraeritrocíticas de <u>Plasmodium</u> .	Revela rápidamente las infecciones débiles o fuertes.	
Frotis delgado	Se prepara de manera habitual una extensión de sangre periférica.	Muy utilizado para el estudio morfológico de <u>Plasmodium</u> .	Falla a revelar muchas infecciones leves.
Método de concentración por hemólisis con saponina.	A sangre total, se le añade solución de saponina al 1% para lisar los glóbulos rojos y liberar las fases intraeritrocíticas de <u>Plasmodium</u> .	Revela rápidamente la presencia de <u>Plasmodium</u> .	No es tan práctico como la preparación gruesa.
B) <u>Prueba de Fijación de Complemento.</u>	En esta prueba intervienen dos reacciones antígeno-anticuerpo que compiten por activar el complemento.	Detecta infecciones palúdicas poco después de haberse manifestado la parasitemia.	Es específica de grupo pero no de especie y se han obtenido resultados positivos con sueros de no palúdicos.
C) <u>Pruebas de Precipitación. Doble difusión radial.</u>	El antígeno y el anticuerpo difunden uno hacia el otro, partiendo de los lugares de aplicación separados.	Semicuantificación de anticuerpos.	Poca disponibilidad del antígeno.

Inmunodifusión  
Lineal Simple.

Aquí sólo uno de los reactan--  
tes, (generalmente el antige--  
no) difunde en el gel, en el  
cual se encuentra embebido el  
otro (generalmente el anti--  
cuerpo).

En el estudio de  
poblaciones ex--  
puestas al - - -  
Paludismo, es -  
sencilla de rea--  
lizar.

Poca disponibilidad -  
del antígeno.

Inmunodifusión  
Radial Simple.

El anticuerpo deposita en un -  
pozo excavado en una capa de -  
gel que contiene el antisuero--  
correspondiente. Desde el co--  
mienzo de la difusión del anti--  
geno, se forma el complejo -  
antígeno-anticuerpo.

Es una técnica -  
muy sencilla.

Poca disponibilidad -  
del antígeno.

Reacción de  
Precipitación  
Circum esporo--  
zoito.

Al incubar esporozoitos incuba  
dos en sueros inmunes, forman  
una precipitación.

Util para el es--  
tudio de inmuni--  
dad antipalúdica,  
en las encuestas  
epidemiológicas.  
Es una técnica -  
sencilla.

Poca disponibilidad -  
del antígeno.

Prueba  
Indirecta de  
Anticuerpos  
Fluorescentes

El conjugado Fluoresceína-Anti--  
-inmunoglobulina G humana, es  
aplicado a frotis preparados -  
del antígeno para posteriormen--  
te examinarse por fluorescenc--  
cia.

Siempre hay una--  
respuesta detec--  
table.

Es un procedimiento -  
tedioso y en el que -  
pocas muestras se pue--  
den trabajar.

- D) Pruebas de Aglutinación, Hemaglutinación Indirecta. Mediante una absorción inespecífica llamada también covalente, los antígenos pueden ser fijados a la superficie de los eritrocitos (sensibilización de los eritrocitos). Posteriormente en presencia del anticuerpo frente a estos antígenos, se produce la reacción Ag-Ac y ocurre la formación de agregados de eritrocitos de soporte (aglutinación). Permiten localizar anticuerpos de Paludismo en el breve plazo de dos días después del comienzo de la parasitemia. Es un procedimiento tedioso poco práctico.
- E) Cultivo de Parásitos del Paludismo. Multiplicación in vitro del Plasmodium. Los cultivos in vitro permiten obtener material para vacunaciones y facilitan el estudio sobre la composición antigénica y el poder inmunógeno. No es tan satisfactorio como en el caso de cultivo de bacterias.
- F) Eosinófilos. En enfermedades parasitarias es presente casi siempre una eosinofilia, lo cual es variable. Para demostrar la presencia de este parásito, el recuento de eosinófilos aumenta tras la reinfección con el mismo parásito. No siempre es presente en infecciones leves.



Eosinofilia (mayor a 450 células-mm<sup>3</sup>): en infecciones por protozoos, neumocistosis, toxoplasmosis, amibiasis y Paludismo - (William, 1983).

#### T R A T A M I E N T O

El tratamiento etiológico del Paludismo se inició con el descubrimiento de la actividad de la corteza de la quina. Posteriormente, la quinina, más tarde Perkin inició la síntesis de los colorantes, curiosamente reintroducidos en la terapia del Paludismo por Erlich al tratar de colorear parásitos tisulares. El primer medicamento antipalúdico sintetizado y utilizado fué la pamaquina, pero el primero universalmente empleado fué la mepacrina, según algunos autores, tan eficaz como la quinina, pero mejor tolerada.

Durante la Segunda Guerra Mundial, debido a que la mayoría de las áreas de operaciones bélicas eran zonas palúdicas, así como el que las zonas productoras de quina como Java, se encontraban ocupadas por los japoneses, se planteó con toda agudeza el problema de los antipalúdicos a los países aliados, lo que dió extraordinario impulso al estudio de la síntesis de este tipo de productos en Inglaterra y E.U.A., a tal grado que se estudiaron más de catorce mil preparados, de los cuales, la cloroquina resultó la más esperanzadora y su uso se inició durante las fases finales de la Guerra.

Junto con ella fueron desarrollados otros medicamentos como la hidroclo-roquina, la amodiaquina, la quinacrina, eficaces contra las formas eritrocíticas, pero ineficaces contra las exoeritrocíticas y los gametocitos (Tay, 1982).

Antes de que se iniciaran los estudios experimentales sobre el Paludismo humano, algunos científicos dedicados al Paludismo,

habían llegado por razones puramente clínicas, a la conclusión de que la gravedad de la enfermedad y, a veces el resultado del tratamiento con quinina variaban de unos lugares a otros.

En 1920, la aplicación de la terapéutica antipalúdica permitió por primera vez estudiar en condiciones controladas y bastante comparables el comportamiento de cepas de plasmodios procedentes - de zonas geográficas muy diversas en el ser humano y, desde entonces se han obtenido indicios más precisos de esas diferencias intraespecíficas.

El descubrimiento de que en cada especie del parásito hay varias cepas que difieren en virulencia y susceptibilidad a los medicamentos, ha influido poderosamente en la orientación de los estudios terapéuticos.

En el Tercer Informe General de la Comisión de Paludismo de la Sociedad de Naciones, se señalaba ya la necesidad de determinar la dosificación óptima del medicamento con arreglo a las circunstancias de cada lugar y de cada caso. Las pautas de tratamiento deben de establecerse teniendo en cuenta los extremos siguientes:

- a) especie del parásito;
- b) virulencia de la cepa causante de la infección;
- c) intensidad de la infección;
- d) grado de inmunidad que puede haber adquirido el enfermo en anteriores infecciones, y;
- e) fase en que está la enfermedad cuando se inicia el tratamiento. (OMS Resistencia de los Parásitos del Paludismo a los Medicamentos, 1965).

Estudios Empeñados en E.U.A. (1948)

Los extensos programas de investigación iniciados durante la Segunda Guerra Mundial, aportaron numerosas observaciones suple-

mentarias de las variaciones en la acción de los medicamentos sobre diferentes especies de plasmidios y, sobre diferentes cepas de una misma especie. Dada la necesidad de perfeccionar las pautas de administración de los medicamentos supresivos y el tratamiento de los ataques de Paludismo agudo, los E.U.A., dieron gran importancia en su programa de investigaciones a la experimentación clínica cuantitativa de los medicamentos antipalúdicos. En estos estudios se utilizaron cepas escogidas de P. vivax y P. falciparum.

Muchas de las pautas de administración recomendadas anteriormente para el tratamiento supresivo y para la quimioterapia antipalúdica, se han establecido tomando como base los resultados obtenidos por los investigadores estadounidenses. Muchas publicaciones citan esos resultados como valores "normales", por lo cual, es conveniente explicar someramente las condiciones en que se efectuaron dichos trabajos de experimentación (Taggar, J.V., y colaboradores, 1948; Berliner, R.W., y colaboradores, 1948; Earle, D.P., y colaboradores, 1948). Esta tenía por objeto determinar cuantitativamente la actividad antipalúdica de varios medicamentos, tomando como criterio de valoración su eficacia para suprimir los ataques de Paludismo agudo, provocados por la inoculación de sangre infectada con P. vivax y P. falciparum (Resistencia de los Parásitos del Paludismo a los Medicamentos, OMS, 1965).

Se utilizaron en total cuatro cepas de parásitos: dos de P. vivax (Mc.Coy, aislada en 1931 en un caso de Paludismo indígena declarado en Florida, Estados Unidos de Norteamérica y la Chesson, aislada en 1944 en un soldado que, probablemente, había contraído la enfermedad en Nueva Guinea), y dos de P. falciparum (Mc.-Lendon y la Costa, la primera aislada en 1932 y la segunda en 1940).

El tratamiento se inició el cuarto y quinto día después del acceso febril en las infecciones por P. vivax, y en el primero o

segundo día de fiebre o, al llegar la parasitemia a 50,000 por -  
mm.<sup>3</sup>, si antes no se había declarado la fiebre, en las de P. - -  
falciparum.

Los medicamentos ensayados se administraron con arreglo a pau-  
tas de dosificación que permitieron obtener una concentración plas-  
mática bastante estable por espacio de cuatro, seis u ocho días.-  
En todos los casos, el tratamiento se inició con una dosis de ata-  
que y se continuó con dosis menores, (dosis de mantenimiento) ad-  
ministradas a intervalos de cuatro a seis horas. Las muestras de  
sangre usadas para determinar la concentración del medicamento en  
el plasma sanguíneo, se tomaron a intervalos bastante cortos (va-  
rias veces al día), a fin de calcular la media diaria de las con-  
centraciones observadas en cada enfermo.

Según el efecto del tratamiento, en el curso de la parasite-  
mia y en la curva de temperaturas, los resultados se clasificaron  
en las tres categorías siguientes:

Categoría I: efecto nulo (la administración del medicamento  
no surte efectos apreciables en la parasitemia, ni en el curso de  
los accesos febriles).

Categoría II: efecto parcial o transitorio (supresión tran-  
sitoria, parcial o completa de la parasitemia, la fiebre o ambas  
manifestaciones).

Categoría III: efecto duradero. Interrupción completa del -  
ciclo de reproducción asexual del parásito, es decir, desapari-  
ción de la parasitemia, por espacio de catorce días (en las in-  
fecciones de P. vivax) contados desde la última determinación de  
un nivel eficaz de concentración plasmática del medicamento, si -  
transcurrido ese plazo, la reinoculación de un millón de parási-  
tos da resultado positivo y, permite por tanto, afirmar que, el  
enfermo sigue siendo susceptible a la enfermedad.

En la fase inicial del estudio, se investigó la relación --- existente entre las dosis de administración oral, la concentra--- ción plasmática del medicamento y su acción antipalúdica; los re- sultados obtenidos indicaron que no había una correlación muy alta entre las dosis de ingestión y la eficacia terapéutica, pues en - un grupo de enfermos tratados por vía oral con las mismas dosis, - se obtuvo una gran variedad de concentraciones plasmáticas. En - cambio, la elevada correlación observada entre el efecto terapéu- tico y las concentraciones medias de quinina en el plasma, mante- nidas por espacio de cuatro o seis días, permitió determinar el - nivel de la concentración crítica, por encima de la cual se puede predecir la interrupción permanente del ciclo eritrocítico de una- cepa dada del parásito (Resistencia de los Parásitos del - - - Paludismo a los Medicamentos, OMS, 1965).

Los resultados de conjunto dieron de manifiesto que la - - - susceptibilidad de las formas eritrocíticas del parásito para la - acción del medicamento dependen en general (pero no siempre) de- la concentración media plasmática y del tiempo durante el que esa concentración es eficaz. Los resultados obtenidos por los investi- gadores estadounidenses concuerdan con las observaciones anterio- res realizadas en Inglaterra, en Italia y en otros países y con- firman que la concentración plasmática del medicamento y la dura- ción del tratamiento necesarias para conseguir un efecto de cate- goría III, varían no sólo de una especie a otra, sino de una cepa a otra de la misma especie; por consiguiente, los valores obteni- dos por una sola cepa del parásito, no son necesariamente aplica- bles al tratamiento de las infecciones palúdicas provocadas por - otras cepas.

Susceptibilidad a la acción de la quinina.

Los resultados obtenidos confirmaron las observaciones ante- riores, según las cuales, los casos de Paludismo por P. falcipa-

rum, responden en general menos bien a la quinina que las infecciones por P. vivax. En el Cuadro número 48, se resumen los resultados obtenidos con la administración de la quinina (Resistencia de los Parásitos del Paludismo a los Medicamentos, OMS, 1965).

Susceptibilidad a la acción de mepacrina.

La susceptibilidad de P. vivax y de P. falciparum se estudió en las mismas cepas de esas especies y los resultados obtenidos concordaron con los obtenidos para la quinina; las concentraciones plasmáticas de mepacrina y la duración del tratamiento necesarias para obtener efectos de categoría III en el Paludismo provocado por inoculación de sangre infectada con P. vivax y P. falciparum variaron según la especie y según las cepas (OMS - - - Resistencia de los Parásitos del Paludismo a los Medicamentos, - - - 1965).

Susceptibilidad a la acción del proguanil.

También se obtuvieron datos sobre el efecto supresivo de la administración del proguanil.

Las infecciones por la cepa Mc.Coy de P. vivax, resultaron muy susceptibles, pues se obtuvieron regularmente efectos de categoría III con dosis totales de 50 mg., y con niveles plasmáticos-medios de 10 microgramos/1 ó más, mantenidos durante cuatro días. La cepa Chesson de P. vivax manifestó una susceptibilidad ligeramente inferior.

Susceptibilidad a la acción de las 4-aminoquinolinas.

En las infecciones por P. vivax de cepa Mc.Coy se obtuvieron efectos de categoría III en los seis casos tratados con una dosis total de 300 mg., de cloroquina base, que permitió mantener concentraciones plasmáticas de 14 a 42 microgramos/1 durante cuatro días. En los Cuadros II y III (Láminas números 49 y 50), se

Tabla No. 48 Relación del efecto terapéutico con la dosis de quinina (OMS Resistencia de los parásitos del Paludismo a los medicamentos, 1965).

Especies de y cepas	No. Casos	Duración del tra- tamiento en días	Dosis total (en gramos de base activa).			Concentración media plasmática (en mg/lt) mantenida durante el tratamiento).		
			Categoría I dosis máxima	Categ. II dosis má- xima y mí- nima.	Categ. III Conc. máx.	Categ. I Concent. máxima.	Categ. II Conc. máxi- ma y míni- ma.	Categ. III conc. mínima.
<u>P. vivax</u>								
Mc Coy	54	4	1.2	0.5-2.5	1.2	2.2	2.3-5.0	4.1
Chesson	7	4	-	1.4-6.5	6.5	-	5.1-12.8	10.4
	10	6	-	2.0-4.5	4.5	-	3.6-6.6	8.0
<u>P. falciparum</u>								
Mc Lendon	15	4	0.8	0.8-8.0	4.0	2.6	2.1-10.4	8.1
	13	6	-	2.7-4.7	3.6	-	2.9-5.4	4.5
	6	8	-	6.0	6.0	-	4.1	3.2
Costa	16	6	-	3.1-13.0	8.4	-	3.8-14.8	7.0
	8	8	3.1	7.8-14.3	7.8	2.8	6.5-13.0	5.4

Tabla No. 49 Relación del efecto terapéutico con la dosis del medicamento, con la concentración plasmática y con la duración del tratamiento. (OMS Resistencia de los parásitos del Paludismo a los medicamentos, 1965).

Medicamento	Especies y cepas	Número de casos	Duración del tratamiento en días.	Dosis total (mg. de base activa).			Concentración media plasmática		
				Categ. I Dosis máx.	Cat. II Dosis máx. y mínima. mg.	Cat. III Dosis mínima.	Cat. I. Conc. Máx. y mínima.	Categ. II Conc. Máx. y mínima.	Cat. III Conc. Mi- nima.
Mepacrina	<u>P. vivax.</u>								
	Mc. Coy	32	4	380	300-630	470	8	10-27	21
	Chesson	2	4	S.D.	S.D.	S.D.	-	26-29	-
	<u>P. falciparum.</u>	3	6	S.D. (sin datos).	S.D.	S.D.	-	14	28
	Mc. London	24	6	-	590-930	590	-	9-47	22
Costa	22	6	-	450-1,100	890	-	13-61	32	
Proguanil	<u>P. vivax.</u>								
	Mc Coy	28	4	-	12.5-25	12.50	-	S.D.	10
	Chesson	16	4	-	25 -100	25.00	-	S.D.	17
	<u>P. falciparum.</u>								
	Costa	9	6	-	340-750	550	-	55-106	78
Cloroquina	<u>P. vivax.</u>								
	Mc Coy	25	4	225	130-225	200	5	2-10	5
	<u>P. falciparum.</u>								
Mc. London	20	6	-	225-350	225	-	10-18	11	
Amodiaquina	<u>P. vivax.</u>								
	Mc. Coy	7	4	300	220-300	350	5	8	11
	<u>P. falciparum.</u>								
Mc London	9	6	-	650-750	375	-	23-30	26	
Santoquina	<u>P. vivax.</u>								
	Mc. Coy	19	4	-	350-800	700	-	54-81	81
	<u>P. falciparum.</u>								
Mc. London	25	6	1400	700-1700	900	50	65-197	71	



Tabla No. 50 Dosis totales aproximadas, concentraciones medias plasmáticas, duración del tratamiento y de la concentración plasmática eficaz, necesarias para obtener regularmente efectos de categoría III en infecciones por inoculación de sangre infectada con *P. vivax* y *P. falciparum*. (OMS. -- Resistencia de los parásitos del Paludismo a los medicamentos, 1965).

Medicamento	Cepas de <i>P. vivax</i>		Cepas de <i>P. falciparum</i>	
	Mg. Coy	Chesson	Mg. Lendon	Costa
<b>Quinina</b>				
Dosis total(g. de base activa).	2.5 g.	9.0g.	3.6 g.	9.3g.
Conc. media plasmática.	5.2mg./l	8.0 mg/l	5.6mg./l	14.8mg./l
Duración del tratamiento y de la conc. plasmática eficaz.	4 días	6 días	6 días	6 días
<b>Hepacrina</b>				
Dosis total(mg. de base activa).	720mg.	1,100 mg.	930 mg.	1,100 mg.
Conc. media plasmática.	30mg/l	30 Mg/l	50 Mg/l	65 Mg./l
Duración del tratamiento y de la conc. plasmática eficaz.	4 días	6 días	6 días	6 días.
<b>Proguanil</b>				
Dosis total(mg. de base activa).	50 mg.	150 mg.	S.D.	750 mg.
Conc. media plasmática.	10 Mg/l	30Mg/l	S.D.	100Mg/l
Duración del tratamiento y de la conc. plasmática eficaz.	4 días	4 días	S.D.	6 días
<b>Gloroquina</b>				
Dosis total(mg. de base activa).	300 mg.	S.D.	650 mg.	S.D.
Conc. media plasmática	15 Mg/l	S.D.	30Mg/l	S.D.
Duración del tratamiento y de la conc. plasmática eficaz	4 días	S.D.	6 días	S.D.
<b>Sontoquina</b>				
Dosis total(mg. de base activa).	1,100mg.	S.D.	1,700 mg.	S.D.
Conc. media plasmática	90 Mg/l	S.D.	197Mg/l	S.D.
Duración del tratamiento y de la conc. plasmática eficaz.	4 días	S.D.	6 días	S.D.

resumen los resultados obtenidos acerca de la acción supresiva de varios medicamentos antipalúdicos.

B.- Estudios Emprendidos en Australia. (1948).

Se ha observado que las cepas de Nueva Guinea de P. vivax presentan, respecto de otras de la misma especie, aisladas en la zona del Mediterráneo Oriental, y de las utilizadas en anteriores experiencias en Inglaterra y en E.U.A., las dos diferencias siguientes: a) gran regularidad de las recidivas en el transcurso de las cuatro a ocho semanas siguientes al ataque primario o a la interrupción del tratamiento con mepacrina, y; b) elevada proporción de recidivas ulteriores, pese a la gran facilidad con que se reducen los ataques agudos, mediante la administración de medicamentos.

La acción supresiva de la quinina, de varias sulfonamidas, de la mepacrina, del proguanil y de las 4-aminoquinolinas (sontoquina y cloroquina), se ensayó en grupos de voluntarios infectados experimentalmente con esporozoitos de la cepa Nueva Guinea de P. vivax y P. falciparum.

El sulfato de quinina en la dosis recomendada de 540 mg., -- diarios de quinina base, no tuvo ninguna eficacia supresiva en las infecciones causadas por la cepa de Nueva Guinea de P. falciparum, ni en la mayoría de los casos debidos a P. vivax.

Una dosis diaria de 1.1 g., de quinina base, tuvo en cambio, un efecto supresivo completo en las infecciones de P. vivax. Como esta dosis no se tolera en una administración prolongada, la quinina resulta de escasa utilidad como medicamento supresivo en Nueva Guinea.

La mepacrina, en la dosis total, inicialmente recomendada, de 400 mg., semanales (en dos tomas de 200 mg.), surtió efectos -

supresivos en las infecciones con cepas de Nueva Guinea de P. vivax, pero no en las de P. falciparum.

Una investigación muy detenida, permitió comprobar que la me pacrina, en dosis de 100 mg., diarios, tenía una acción supresiva completa en los casos de infección repetida con esporozoitos de P. vivax y P. falciparum, siempre que la administración se iniciara por lo menos cuatro o cinco semanas antes de la primera pica dura infectante y se continuara con regularidad, durante todo el período de exposición.

El proguanil resultó muy eficaz contra las cepas de Nueva Guinea de P. falciparum y de P. vivax. Mientras se administraron dosis diarias de 100 mg., de este medicamento a voluntarios infectados repetidamente con esporozoitos de P. vivax y P. falciparum, no se pudieron encontrar parásitos en la sangre de los enfermos (Resistencia de los Parásitos del Paludismo a los Medicamentos, OMS, 1965).

C.- Otros Estudios Empezados. (1970-1982).

Susceptibilidad a la acción del Metotrexato (1970).

Entre los más prometedores grupos de drogas que experimentan evaluación como drogas o agentes antipalúdicos, son los antagonistas del ácido fólico. Estos agentes destruyen Plasmodium, probablemente por la inhibición competitiva de dihidrofolato reductasa, la enzima que cataliza la conversión de ácido dihidrofólico al ácido tetrahidrofólico metabólicamente activo. Esta reacción es necesaria para la síntesis de ácido nucleico y mitosis celular.

Pirimetamina (2,4-diamino-5-(p-clorofenil)-6-etil pirimidina) y Cloroguanida(N-(p-clorofenil)-N<sup>5</sup>-isopropildiguana), fueron usados extensivamente para la quimiopprofilaxis y tratamiento durante los pasados veinte años. Desafortunadamente, estos agentes -

son de lenta acción para el tratamiento de infecciones establecidas con P. falciparum. En adición a estas observaciones, la aparición de P. falciparum resistente a cloroquina en muchas ciudades tropicales, condujo a la búsqueda de otros antagonistas del ácido fólico con más rápida acción esquizontocida. El trimethoprim (2, 4 -- diamino-5-(3, 4, 5-trimethoxibencil) pirimidina), es uno de los más exitosos antagonistas del ácido fólico. Es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, pero su habilidad para destruir el -- Plasmodium resistente a pirimetamina, sugiere que puede inhibir la enzima parasítica por un diferente mecanismo.

El 4-aminofólico análogo, metotrexato, también difiere de pirimetamina. Su afinidad para la dihidrofolato reductasa eritrocítica es mil veces mayor que la de pirimetamina.

En 1970 se realizó un estudio con metotrexato en tres pacientes con infección de P. vivax adquirida en el sudeste de Asia. Los siguientes estudios de laboratorio fueron realizados antes y después de iniciar la terapia con metotrexato: conteo celular sanguíneo, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina sérica, TGO, creatinina, bilirrubinas y urea sanguínea. Los valores de estas pruebas no fueron alterados significativamente por la terapia con metotrexato.

Estos pacientes, tuvieron rápida respuesta clínica y libres de parasitemia microscópica entre las cuarenta y ocho horas. En este respecto, metotrexato se compara favorablemente con cloroquina y actúa más rápidamente que pirimetamina. La cantidad total de metotrexato requerida para la cura clínica (7.5 mg., y 17.5 mg.), es considerablemente más bajo que el necesario con pirimetamina (15 mg., en tres días) ó trimethoprim (2.5 mg., en cinco días).

Metotrexato actúa rápidamente contra la división inmediata de tejido humano y probablemente, este destruya los organismos -- Plasmodium en división por interrupción en su habilidad para sinte

tizar ácidos nucleicos.

Algunos estudios sugieren que ellos son dependientes del eritrocito por el ácido fólico. Metotrexato es ideal para entrar a células rojas parasitadas e inactivar dehidrofolato reductasa por enlace de la enzima. La rápida liberación de parásitos de la periferia sanguínea, sugiere que la droga también entra a eritrocitos maduros parasitados. Esta observación y la demostración de que metotrexato penetra reticulocitos es terapéuticamente ventajoso, porque P. vivax se conoce que parasita estas células en preferencia. (Sheeny, 1970).

Susceptibilidad a la acción de Terramicina. (1971).

En 1971, se realizó un estudio con terramicina en un mono infectado de P. vivax y un mono infectado con P. cynomolgi y demostró anomalías en los esquizontes exoeritrocíticos (escasez, corta medida), sobre el octavo día y un retraso en el período prepatente de doce días, en lugar de ocho días.

El aparente efecto de terramicina sobre los esporozoitos o esquizontes exoeritrocíticos primarios de dos especies fué demostrado: el período prepatente fué alargado por doce y cuatro días, respectivamente. El daño morfológico que causa el antibiótico a esquizontes de P. cynomolgi fué claro (Garnham, 1971).

Susceptibilidad a la Primaquina. (1973).

La eficacia curativa radical del régimen con cinco días de primaquina para P. vivax fué ensayada en voluntarios no inmunes, con cepas del Oeste de Pakistán de P. vivax.

La terapia standard recomendada para la cura radical de - - - Paludismo reincidente (P. vivax y P. ovale), consiste en la administración de un esquizonticida sanguíneo (usualmente cloroquina, una 4-aminquinolina) combinado con, o seguido por un esquizonti-

cida tisular (usualmente primaquina, una 8-aminoquinolina).

Los resultados de este estudio, confirmaron la opinión de --- otros investigadores de que un curso con cinco días de primaquina -- es inadecuado como un esquizotocida tisular curativo (Contacos, - 1973).

Susceptibilidad a la terapia combinada Cloroquina-Primaquina. (1973).

La eficiencia del régimen terapéutico consistente de ocho do-- sis semanales de cloroquina-primaquina, fué evaluado en contra de la cepa Sur Vietnam y Chesson P. vivax. La cloroquina se dió en -- una dosis de 300 mg., base y la primaquina en 45 mg., base. Con-- tra la cepa Sur Vietnam, hubo un promedio protectivo de 90% y un promedio curativo radical de 100% para este régimen terapéutico. -- La eficiencia contra la cepa Kesson vivax fué más baja. Esto nos indica que la combinación de tales drogas es efectiva para la profi-- laxis supresiva y/o cura radical de la cepa Sur de Vietnam, no -- siendo así para la cepa Kesson vivax, en cuyo caso esta terapia -- fué menos efectiva (Contacos, 1974).

Dos casos de P. vivax reincidente después del tratamiento -- convencional con primaquina y cloroquina se reportaron en 1973 -- (Pricha Charoenlarp y col.), en Tailandia. Si ocurren reincident-- cias después del tratamiento convencional, una alta dosis de prima-- quina debe considerarse para ser utilizada (Charoenlarp Pricha, - 1973).

Susceptibilidad a la terapia combinada Pirimetamina-Sulfonami-- da. (Sulformetoxina-pirimetamina o Sulfamonometoxina-pirimetamina). (1974).

La combinación de sulfonamida y pirimetamina es efectiva en la liberación de formas asexuales y sexuales de P. vivax en el flujo sanguíneo y causa rápida disminución de la parasitemia (Isao --

Ebisawa y col.).

Ambas combinaciones causaron esquizogonia defectuosa y retrasada, indicada por la aparición de abundantes preesquizontes defectuosos con una gran matriz de cromatina pobremente teñida en el tiempo de la próxima esquizogonia. Defectuosos y desordenados segmentos de cromatina fueron vistos doce horas más tarde, pero desaparecen completamente en uno o dos días. Los cambios morfológicos son indicativos de la inhibición del ordenamiento de la cariogénesis, debido a la acción de la sulfonamida y pirimetamina inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa.

La sulfonamida compete con PABA en la síntesis de ácido fólico y pirimetamina es un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa, la cual cambia dehidrofolato a tetrahidrofolato; una forma activa del ácido fólico, necesario para la síntesis del nucleótido-pirimidina que conduce a DNA.

Jeffrey y col., clasificaron los cambios morfológicos de parásitos del Paludismo, en cuatro tipos, de acuerdo al tratamiento: a) trofozoitos tardíos; b) preesquizontes defectuosos; c) el tercer tipo de cambio morfológico a saber, interfiere con la propia maduración de esquizontes con falta de ordenamiento en la división nuclear, y d) casi total desaparición de citoplasma.

Los cambios morfológicos inducidos por las combinaciones de sulfonamida y pirimetamina caen dentro de la cuarta categoría citada (Ebisawa, 1974).

Susceptibilidad de infecciones P. vivax a Pirimetamina, Cloroquina y Primaquina. (1975).

Estos compuestos antipalúdicos fueron probados contra infecciones inducidas por trofozoitos o esporozoitos de P. vivax (cepa - Panamá Achiote) en monos Saimiri sciureus y Aotus trivirgatus - (Rossan, 1975).

Pirimetamina (dosis simples de 1 mg/Kg.), curó infecciones - inducidas por trofozoitos en los cinco hospederos Saimiri sciureus. Curación radical de infecciones inducidas por esporozoitos en seis hospederos Aotus trivirgatus con cloroquina (25 mg., base/Kg.), más primaquina (1 mg/Kg., por catorce días).

Los objetivos de este estudio, incorporando modelos nuevos, - fueron usados para establecer lo siguiente:

a) Actividad curativa de los esquizonticidas sanguíneos, cloroquina o pirimetamina, contra infecciones inducidas por trofozoitos; b) respuesta de infecciones inducidas por esporozoitos a cloroquina sola, y, c) propiedades curativas radicales de cloroquina más un esquizonticida de tejido; primaquina contra infecciones - inducidas por esporozoitos (Rossan, 1975).

Los resultados obtenidos con cloroquina y pirimetamina, corresponden a estos obtenidos en hombre. Primaquina, en cuatro veces - la dosis usual en hombre, radicalmente cura las infecciones - - - (Rossan, 1975).

Susceptibilidad de Paludismo a Clindamicina. (1975).

La clindamicina en una dosis de 450 mg., cada ocho horas, por tres días, alivió a tres pacientes no inmunes de P. falciparum, - aunque la respuesta fué lenta (Clyde, 1975).

En el caso de la cepa Kesson vivax reincidente en hombre, no fué inhibida por la ingestión de 450 mg., de clindamicina cada seis horas por catorce días. Estas infecciones fueron curadas con cloroquina y primaquina.

A pesar de la eficiencia de clindamicina para el tratamiento - de P. falciparum, es poco recomendable, dado sus efectos secundarios tan serios como son colitis pseudomembranosa y Síndrome de - - Stevens-Johnson (Clyde, 1975).



#### Modo de acción de Cloroquina contra Paludismo.

Eritrocitos infectados con parásitos susceptibles a cloroquina degradan hemoglobina y almacenan ferriprotoporfirina IX en forma del pigmento de Plasmodium, también acumulan cloroquina, en forma de un complejo cloroquina-ferriprotoporfirina. En adición, ferriprotoporfirina (FP) y complejo cloroquina FP, son tóxicos por aislarse de P. berghei y P. falciparum. Estos hechos son las bases de esta hipótesis, que la selectiva acción antimalárica de cloroquina, es debido a la acumulación de un complejo tóxico cloroquina-FP. (Marjeet, S. Banyal y col., 1982). Estos autores sugieren que los parásitos del Paludismo poseen uno o más sustancias solubles, con las cuales enlazan a la ferriprotoporfirina y se previenen de un daño celular (en la membrana). A este respecto, se sabe que la albúmina se enlaza a la FP y la albúmina imita el efecto protector de las sustancias intracelulares. Tales sustancias, pueden tener valor de supervivencia para un organismo que degrada hemoglobina y libera, excepcionalmente, grandes cantidades de FP intracelularmente.

Las sustancias enlazadas a FP intracelularmente, no solamente pueden proteger a los parásitos del Paludismo por reducción de la concentración de FP libre; ellos sirven como precursores para el pigmento palúdico. En adición, estos datos indican afinidad para enlazarse a cloroquina. En forma transitoria de FP, la cual permite una alta afinidad enlazante a cloroquina, se había propuesto previamente. Además, la existencia de una forma transitoria de FP está de acuerdo con el hecho de que la alta afinidad enlazante a cloroquina ocurre solamente en parásitos del Paludismo en actividad metabólica. De este modo, en condiciones comunes, la concentración intracelular de FP libre, puede mantenerse abajo de ser tóxico, pero en un parásito activamente degradando hemoglobina en presencia de cloroquina, un complejo FP-cloroquina, puede acumularse en suficientes cantidades y ser tóxico (Banyal, 1982).

Resistencia a Cloroquina en una infección por P. vivax. (1978).

La infección se presentó en una niña con marcada caquexia palúdica e hiperesplenismo secundario. Esta infección fue resistente a cloroquina, una característica poco común de P. vivax, y respondió a una combinación tetraciclina-quinina. (Gupta, 1978).

Los signos y síntomas presentados por la paciente, fueron típicos de Paludismo crónico. La biopsia de hígado, mostró desorden en su arquitectura, células oscurecidas con cambios grasos, áreas de necrosis y fibrosis periportal. El aspirante esplénico, reveló un gran número de células reticulares con pigmento de Plasmodium y células rojas con parásitos. El Paludismo crónico ocurre en áreas endémicas (Gupta, 1978).

Susceptibilidad a Pirimetamina-sulfadoxina en infecciones P. vivax. (1982).

La sulfadoxina-pirimetamina sola o en combinación con cloroquina, fue comparada con cloroquina para el tratamiento de Paludismo agudo por P. vivax en niños (Darlow, 1982).

La resolución de la fiebre fue más lenta en el grupo tratado con el primero y el tiempo de liberación de parasitemia fue significativamente mayor en este grupo (P 0.001), con respecto a los otros dos grupos (Darlow, 1982).

Resolución de la fiebre en infecciones tratadas de <u>P. vivax</u> .			
Datos sobre:	Fandar	Fandar + cloroquina	Cloroquina
	(Sulfadoxina-Pirimetamina)		
No. de lecturas	12	4	6
Tiempo medio (hrs.) a resolución de fiebre	25.7	20.5	13.0
Rango (hrs.)	12-43	9-40	2-28
Liberación de parasitemia en infecciones <u>P. vivax</u> tratadas.			
	Fandar	Fandar + cloroquina	Cloro Total
	(Sulfadoxina-Pirimetamina)		
Menores que la media	3	5	5 13
Mayores que la media	11	1	1 13
T o t a l :	14	6	6 26

La sulfadoxina-pirimetamina sola, no es satisfactoria como -- tratamiento en comparación con cloroquina. Parece no haber ventaja en la combinación de drogas (Darlow y cols. 1982).

Susceptibilidad a fenantrenometanol halofantrina. (1982).

La halofantrina fue administrada a sujetos no inmunes, infectados con cepas de P. falciparum resistente a varias drogas. También se administró a sujetos infectados con la cepa Camboyana - - - Buchanan de P. falciparum y dos infectados con la cepa de P. vivax (Cosgriff, 1982).

La infección producida por la cepa Smith fue curada con un simple régimen diario. La droga fue bien tolerada y produjo una rápida liberación de parasitemia en cada caso y baja temperatura corporal.

Esta droga fue elegida por su buena actividad, comparada con mefloquina en varios sistemas de prueba. La droga mostró ser efectiva para el tratamiento y profilaxis supresiva.

La droga fue administrada en cantidades decrecientes para de--

terminar la dosis mínima efectiva.

Estudios definitivos de biodisponibilidad y farmacocinética -- clínica de halofantrina se han considerado. El mecanismo de acción de halofantrina como droga antipalúdica no se conoce. Pero, al -- igual que la mefloquina, es un aminoalcohol (Cosgriff y cols. - 1982).

Susceptibilidad comparativa de P. vivax a Cloroquina oral y Cotrimoxazol. (1982).

La respuesta de parasitemia y fiebre en P. vivax a dosis estándar de-cloroquina y diferentes dosis registradas de cotrimoxazol fueron comparadas en niños. Aunque ambas drogas fueron efectivas, - la cloroquina fue significativamente más rápida en la desaparición - de la parasitemia y disminución de fiebre que con todas las dosis - probadas de cotrimoxazol (Harbans, 1982).

Intolerancia gastrointestinal fue persistentemente alta con - cloroquina. Cristaluria por sulfonamida asintomática fue vista en - un gran número de casos que recibieron dos altas dosis de cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol).

En el caso de adultos, usando dosis estándares diarias de cuatro tabletas (trimetoprim 80 mg., y sulfametoxazol 400 mg.), por cinco días, hay liberación de parásitos en cuarenta y ocho horas, - en un 88% de los casos.

La posible baja inmunidad a Paludismo en los niños de este estudio, puede contribuir a la baja respuesta a cotrimoxazol, en - comparación a los pacientes adultos (Lal Harbans, 1982).

Tratamientos y Empleo de Medicamentos Antipalúdicos.

Los parásitos del Paludismo se encuentran en el hombre en dos - clases de células: en los glóbulos rojos, donde realizan el llama

do ciclo eritrocítico y en las células del parénquima hepático, --- efectuando el ciclo exoeritrocítico.

Cuando los plasmodios se encuentran en el tejido sanguíneo (ciclo eritrocítico), producen la sintomatología propia del Paludismo. Hasta la fecha, no se conocen síntomas producidos por los plasmodios en el ciclo exoeritrocítico, pero estos son los que mantienen la infección a través del tiempo y pasan periódicamente a la sangre, produciendo la sintomatología ya descrita.

Los conocimientos anteriores, tienen una gran importancia en el tratamiento del Paludismo, ya que las drogas con que actualmente se cuenta, sólo atacan al plasmodio en uno de estos ciclos. No hay, hasta la fecha, una droga que actúe eficazmente sobre los plasmodios en los dos ciclos simultáneamente, por lo que es conveniente administrar asociaciones medicamentosas, para lograr la cura radical (Lámina No. 51) (S.S.A. Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

En general, existen fármacos supresivos, que son aquellos que actúan sobre las formas eritrocíticas y suprimen el cuadro clínico, los más importantes de este grupo, comprenden a la quinina, cloroquina, hidrocloroquina, la amodiaquina, la quinacrina, cloroguanida, pirimetamina, sulfonamida y sulfonas.

Las formas exoeritrocíticas responden bien al tratamiento con pirimetamina, primaquina y cloroguanida. Así mismo, la primaquina es el gametocida más efectivo.

En el tratamiento radical del Paludismo, los medicamentos más utilizados son aquellos que actúan sobre el ciclo exoeritrocítico: primaquina, pirimetamina y cloroguanida (Tay Zavala, 1982).

El medicamento más antiguo es la quinina. En el presente siglo se han logrado sintetizar medicamentos más efectivos y menos tóxicos para el hombre.

Lámina No. 51 Clasificación de drogas antipalúdicas en relación con las diferentes fases del ciclo vital del parásito. (S.S.A. Dirección de Lucha -- contra el Paludismo, 1983).

Nombre de la droga en relación con la fase del ciclo vital del parásito.	Fase del ciclo vital del parásito en que actúa.	Nombre de las drogas.
Drogas profilácticas causales.	Esquizontes tisulares primarios en las células hepáticas.	Proguanil, pirimetamina, pamaquina y primaquina.
Drogas esquizonticidas.	Activas en la fase eritrocítica.	Acción potente: quinina, mepacrina y cloroquina. Acción limitada: proguanil.
Drogas antirecaída.	Esquizontes tisulares secundarios en las células hepáticas.	Pamaquina, primaquina y quinocida.
Drogas gametocitocidas.	Activas para todas las formas sexuales de todo parásito palúdico.	Pamaquina, primaquina y quinocida.
Drogas esporonticidas.	Activas para los parásitos desarrollándose en el mosquito.	Proguanil, pirimetamina, primaquina y quinocida.

D.- Dirección de Lucha contra el Paludismo.

La Dirección de Lucha contra el Paludismo, utiliza la cloroquina y la primaquina.

Con la cloroquina se destruyen los parásitos en el torrente sanguíneo y se hacen desaparecer los síntomas de la enfermedad, obteniéndose la llamada cura supresiva, pero no tiene acción sobre los plasmodios del ciclo exoeritrocítico, que se encuentran en las células del parénquima hepático.

La combinación de un tratamiento con cloroquina y primaquina logran la cura radical de las infecciones causadas por P. vivax y P. malariae. La cloroquina actúa sobre los plasmodios de la sangre, en el ciclo eritrocítico y la primaquina, sobre los del ciclo exoeritrocítico en el hígado.

La DCLP (Dirección de Lucha contra el Paludismo) de la S.S., en la República Mexicana, emplea los medicamentos antipalúdicos bajo las siguientes modalidades:

- 1.- Tratamiento presuntivo.
- 2.- Tratamiento de cura radical individual.
- 3.- Tratamiento de cura radical en masa.
- 4.- Tratamiento colectivo.

1.- El tratamiento presuntivo, consiste en la administración de cloroquina o de cualquier otro medicamento del grupo de las 4 - aminoquinoleínas, inmediatamente después de las muestras de sangre. Este tratamiento tiene por objeto: a) aliviar los síntomas febriles, si éstos son debidos al Paludismo; b) lograr que, al abatir la parasitemia, el enfermo deje de ser infectante para los anofelinos y, c) facilitar la toma de la muestra de sangre, empleándolo como incentivo.

La cloroquina se administra de acuerdo con la dosificación por

grupos de edad (Lámina No. 52). Para evitar intolerancias gástricas, debe procurarse no administrar la cloroquina en ayunas. Para facilitar la administración de cloroquina a los niños, conviene reducir la a polvo y mezclarla con miel o azúcar.

2.- El tratamiento de cura radical individual, consiste en la administración de medicamentos que destruyan las formas parasitarias circulantes en la sangre y las alojadas en otros tejidos, evitando así, la posibilidad de sufrir recaídas. Este tratamiento se administra a los casos convincentes y sospechosos clínicos y/o epidemiológicos; utilizando cloroquina y primaquina (Lámina No. 53).

3.- Los tratamientos de cura radical en masa y los colectivos, son utilizados por la DCLP como apoyo a las medidas básicas de ataque, en áreas o localidades de alta positividad y en determinadas situaciones epidemiológicas, administrados y/o vigilados por personal propio de la campaña (S.S. Dirección de Lucha contra el Paludismo. 1983)

#### E.- Terapéutica Ideal.

Empleo de medicamentos antipalúdicos, bajo las siguientes modalidades.

La terapéutica ideal del Paludismo, debe: 1) matar rápidamente todas las formas asexuadas del parásito en el torrente circulatorio, para curar las manifestaciones clínicas del ataque; - - 2) hacer lo mismo con las formas exoeritrocíticas para evitar las recidivas, y, 3) acabar con los gametocitos para prevenir la infección de los insectos vectores. Ninguna sustancia, por sí sola, puede satisfacer estos requisitos, pero como se explica más abajo, con la administración sucesiva de dos medicamentos, se obtienen a menudo los efectos deseados.



Lámina No. 52.- TRATAMIENTO PRESUNTIVO.- Administración de cloroquina, de acuerdo a la dosificación - por grupos de edad. (S.S.A. Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

C L O R O Q U I N A	COMPRIMIDOS	MILIGRAMOS BASE
Menores de seis meses	1/4	37.5
De seis meses cumplidos a un año y once meses	1/2	75
De dos años cumplidos a cinco años y once meses	1 1/2	225
De seis años cumplidos a doce años y once meses	2	300
De trece años cumplidos o mayores.	3	450
Menores de sesenta kilos	3	450
De sesenta kilos y más	4	600

Lámina No. 53 Esquema de tratamiento de cura radical en infecciones causadas por *P. vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum* y mixtas. (S.S.A. Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

DIAS DE ADMINISTRACION		Menores de 6 meses 1/		De 6 meses a un año y 11 meses		De 2 a 5 años y 11 meses	
		Cloroquina 1 comp. 150 mg.	Primaquina 1 comp. 5 mg.	Cloroquina 1 comp. 150 mg.	Primaquina 1 comp. 5 mg.	Cloroquina 1 comp. 150 mg.	Primaquina 1 comp. 5 mg.
10		1/4		1/2		1/2	1
20		1/4		1/2		1/2	1
30		1/4		1/2		1/2	1
40		1/4		1/2		1/2	1
50		0		0		1/2	1
DOSIS TOTAL	5 DIAS	1 comp. 150 mg.		2 comp. 300 mg.		2 1/2 comp. 12.5 mg.	3 comp. 450 mg.
	14 DIAS 2/	1 comp. 150 mg.		2 comp. 300 mg.		7 comp. 35 mg.	5 comp. 70 mg.

1/ En el grupo de menores de 6 meses no está indicada la administración de primaquina.

2/ En esquema de 14 días adminístrase únicamente primaquina en las mismas cantidades del 60 al 140 día.

DIAS DE ADMINISTRACION		De 6 a 12 años y 11 meses		De 13 años y más			
		Cloroquina 1 comp. 150 mg.	Primaquina 1 comp. 5 mg.	Menores de 60 Kilos		De 60 Kilos y más	
		Cloroquina 1 comp. 150 mg.	Primaquina 1 comp. 5 mg.	Cloroquina 1 comp. 150 mg.	Primaquina 1 comp. 15 mg.	Cloroquina 1 comp. 150 mg.	Primaquina 1 comp. 15 mg.
10		2		3		4	1
20		1		1 1/2		2	1
30		1		1 1/2		2	1
40		1		1 1/2		2	1
50		0		0		0	1
DOSIS TOTAL	3 días	5 comp. 750 mg.	10 comp. 50 mg.	7 1/2 comp. 112.5 mg.	5 comp. 75 mg.	10 comp. 1500 mg.	5 comp. 75 mg.
	14 días	5 comp. 750 mg.	20 comp. 140 mg.	7 1/2 comp. 112.5 mg.	14 comp. 210 mg.	10 comp. 1500 mg.	14 comp. 210 mg.

## I.- Tratamiento Curativo.

a) Hay cuatro métodos para tratar un ataque franco de - - Paludismo en individuos no inmunes; es decir, en pacientes de la primera o segunda infección. En orden de preferencia son los siguientes:

= Sulfato o fosfato de cloroquina. La dosis corresponde a 600 mg., de base, seguidos de 300 mg., de base a las seis horas y después 300 mg., diarios, durante dos días.

= Biclorhidrato de amodiaquina dihidratado. 600 mg., de base seguidos de 400 mg., diarios de base, durante dos días.

= Clorhidrato de quinacrina. 300 mg., tres veces al día - el primer día; 300 mg., dos veces al día el segundo día, y, después 100 mg., tres veces al día, durante siete a diez días.

b) En pacientes parcialmente inmunes por ataques anteriores, el tratamiento se puede modificar de esta manera:

= Fosfato o sulfato de cloroquina. 600 mg., en una sola dosis.

= Biclorhidrato de amodiaquina dihidratado. 600 mg., de base en una sola dosis.

= Biclorhidrato de quinacrina. 300 a 500 mg., en una sola dosis.

= Sulfato o clorhidrato de quinina. 1 a 1.5 g., diarios, durante dos a cinco días.

c) Pacientes que necesitan tratamiento de urgencia porque no es posible medicarlos por vía bucal. Para estos casos, hay tres métodos terapéuticos, que se enumeran en orden de preferencia:

= Biclorhidrato de quinina. 650 mg., en solución isotónica estéril de Cloruro de sodio, que se inyectan por vía intravenosa y se repiten a las seis horas, si es necesario. No se administran más de tres dosis de 650 mg., en veinticuatro horas.

= Clorhidrato de cloroquina. 200 a 300 mg., de base por vía intramuscular, dosis que se repite a las seis horas, si es necesario, ó 400 mg., de base en 500 ml., de solución salina isotónica, por gota a gota intravenosa en una hora.

= Metilsulfonato de mecaprina. 375 mg., o clorhidrato de mecaprina, 300 mg., por vía intramuscular, repetidos a las seis horas, si es necesario.

d) Los métodos de tratamiento enumerados más arriba, suelen curar de manera radical las infecciones de P. falciparum; pero es frecuente que no den el mismo resultado en el Paludismo por P. vivax o P. malariae. La mejor terapéutica para la erradicación de estos dos y de P. ovale es la siguiente:

Difosfato de primaquina. 15 mg., de base, durante catorce días.

Menos apropiada por su mayor toxicidad es otra, 8-aminoquinolina, la plasmuquina, que se administra por lo común a la dosis de 8 a 10 mg., de base, tres veces al día, durante diez a catorce días (S.S.A. Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

## II.- Tratamiento Supresivo.

El tratamiento supresivo se emplea para prevenir los accesos francos, cuando es inevitable la exposición frecuente a los mosquitos infectivos. Para este fin se usan varios medicamentos, los cuales se enumeran en orden de preferencia:

- Difosfato o clorhidrato de cloroquina. Una dosis a la se

mana de 300 mg., de base.

= Diclorhidrato de amodiaquina dihidratado. Una dosis a la semana de 400 mg., de base.

= Monoclorhidrato de cloroguanida. 100 a 200 mg., diarios. En adultos parcialmente inmunes, puede bastar 300 mg., una sola vez a la semana.

= Pirimetamina. 200 mg., de base a la semana.

= Clorhidrato de quinacrina. 100 mg., diarios.

= Sulfato o biclorhidrato de quinina. 650 mg., diarios - (S.S. Dirección de Lucha contra el Paludismo, 1983).

#### Descripción de los Medicamentos Antipalúdicos.

1.- La cloroquina (7-cloro-4, 4 dimetilamino-1 metilbutil- - aminoquinolina) es menos tóxica que la quinacrina y no se colorea la piel. En ciertos casos, produce algunas molestias gástricas, - pero son raras las manifestaciones graves de toxicidad. Es un enér gico esquizonticida que limpia rápidamente la sangre de las formas- asexuadas de plasmodios y termina así con el ataque clínico.

2.- Amodiaquina (biclorhidrato de camoquina, biclorhidrato- de flavoquina, biclorhidrato de miaquina). Esta sustancia es muy - semejante a la cloroquina; tiene casi la misma acción sobre los pa rásitos y también es poco tóxica para el hombre.

3.- Cloroguanida (N-P-clorofenil-N-5-isopropilbiguanida), es relativamente atóxica para el hombre. En ciertas zonas, los plas- modios han adquirido gran tolerancia a la cloroguanida y esta resis tencia al medicamento, se transmite a través de los mosquitos veg tores. La cloroguanida tiene la ventaja como agente supresivo de - ser más barata y menos tóxica.

4.- Pirimetamina (2,4-diamino-5-(p-clorofenil)-6-etil-pirimidina). Al igual que ha sucedido con la cloroguanida, los plasmodios se han hecho resistentes a la pirimetamina; además, hay resistencia cruzada para estos dos medicamentos.

5.- Clorhidrato de quinacrina. Aunque carece de acción sobre las formas preeritrocíticas, la quinacrina, biclorhidrato de 2-cloro-5-dietilamino-isopentilamino-7-metoxiacridina, actúa rápidamente sobre los esquizotes eritrocíticos; y por esto, no solo es eficaz para el tratamiento de los accesos, sino también como medicación supresiva en todas las formas de Paludismo. Es más tóxica que la cloroquina y a veces colorea temporalmente la piel de amarillo. No es raro que produzca ligeros trastornos gastrointestinales, y cuando se ingiere durante mucho tiempo, puede causar lesiones cutáneas, como por ejemplo, dermatitis liquenoide (afectación de la lengua en los niños pequeños, que consiste en placas blanquecinas, rodeadas de anillos amarillos).

6.- Primaquina. Esta sustancia, 8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metoxiquinolona, actúa sobre las formas preeritrocíticas y las posteriores exoeritrocíticas del parásito. También mata los gametocitos. Pero su efecto sobre los trofozoitos eritrocíticos no es rápido y es un medicamento que hay que utilizar con cierta precaución. Los síntomas de toxicidad varían desde ligeras molestias gástricas, hasta graves reacciones hemolíticas; pero la intoxicación grave es rara, tanto en blancos como en negros, con dosis que no sobrepasan de los 15 mg., diarios, durante dos semanas.

7.- Pamaquina. Esta sustancia, 6-metoxi-8-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-quinolona, tiene sobre los plasmodios la misma acción que la primaquina; pero es mucho más tóxica y ya no debe usarse porque con la primaquina se obtiene la misma cura radical con menor peligro para el paciente.

8.- Quinina. La quinina, 6-metoxi-alfa-(5-vinil-2-quinuclidi-

dil-4-quinolina-metanol), posee largo historial de eficacia contra el Paludismo. La quinina no tiene efecto sobre las formas exoeritrocíticas de los plasmodios; la acción tóxica de la quinina da origen al denominado cinchonismo y parece que este alcaloide interviene en la patogenia de la fiebre hemoglobinúrica (O.M.S. - - - Resistencia de los Parásitos al Paludismo a los Medicamentos, 1965).

### III.- Tratamiento de Sostén.

Aunque muchos palúdicos no necesitan ser hospitalizados, si se someten pronto a la terapéutica específica, la mayor parte de ellos necesitan reposo y tal vez, algunas medidas de tratamiento sintomático para combatir la cefalea, la intranquilidad y el estreñimiento. Lo mejor contra la fiebre alta, son los medicamentos antipalúdicos; pero a veces también se mitiga con compresas frías. Hay que proteger a los pacientes delirantes para que no se lesionen. En las formas cerebrales de Paludismo, está indicada en ocasiones la punción lumbar para extraer el líquido cefalorraquídeo, hasta que se normalice su presión. En la convalecencia, la alimentación debe ser rica en vitaminas y proteínas y se complementará con sulfato ferroso a la dosis de 0.6 gramos, después de cada comida, durante un mes, o más, según esté indicado (Carrol Faust, 1974).

### Efectos Secundarios de los Medicamentos Antipalúdicos.

En particular, las 4-aminoquinoleínas, pueden producir náuseas, dolores abdominales y vómitos, especialmente en niños y cuando se administra en ayunas.

Un efecto secundario importante de la cloroquina y de otras 4-aminoquinoleínas es la posibilidad de que se produzca una rinopatía cuando se administran diariamente varios centenares de miligramos de esos medicamentos durante largos períodos. Afortunadamente, esas cantidades son muy superiores a las dosis necesarias en cualquier tratamiento antipalúdico.

Los efectos secundarios de las 8-aminoquinoleínas (primaquina y quinocida), son de particular atención, ya que estos medicamentos pueden provocar una hemólisis intravascular aguda en ciertas personas sensibles a la primaquina, sobre todo en las razas de piel oscura. Hay, por otra parte, abundantes pruebas de que, administradas a las dosis recomendadas, las 8-aminoquinoleínas, rara vez provocan síntomas de intoxicación. De ordinario, cuando las dosis diarias repetidas son fuertes (30 mg., de base), los fenómenos tóxicos pueden manifestarse en forma de náuseas, cianosis intensa, debida a una hemoglobinemia, dolores abdominales y debilidad general. El medicamento puede ejercer efectos muy acusados sobre los elementos de la sangre y de la médula ósea, seguidos de hemólisis y eliminación subsiguiente de orina oscura. Una cianosis grave indica la necesidad de suspender la administración diaria de primaquina; la eliminación de orina oscura exige la suspensión inmediata del tratamiento.

La mepacrina refuerza el efecto tóxico de la primaquina, al impedir su degradación metabólica.

Los individuos de raza caucásica de la región mediterránea, griegos, judíos, sefarditas, árabes, persas sensibles a la primaquina, pueden presentar reacciones hemolíticas más graves que los africanos o los indios sensibles al mismo medicamento.

La aplicación de las técnicas hematológicas modernas del estudio a la sensibilidad hacia la primaquina, ha permitido descubrir una deficiencia metabólica hereditaria. Los eritrocitos de los individuos que presentan esa anomalía son sensibles a la hemólisis por las aminoquinoleínas. Se ha observado que los hematíes sensibles a la primaquina lo son también a la glucosa 6-fosfato dehidrogenasa, enzima que interviene en el metabolismo oxidativo de la glucosa por intermedio del ácido pentosafofosfórico. Esta deficiencia se traduce en una disminución de la concentración del producto de reducción del glutatión en los hematíes y en una inestabilidad



del glutatión en presencia de ciertas sustancias como varias aminas aromáticas, entre las que se cuentan la primaquina y otras 8-aminoquinoleínas (O.M.S. Quimioterapia del Paludismo, 1961).

#### Adaptación de las Dosis de Medicamentos Antipalúdicos.

Para adaptar las dosis de un medicamento a la corpulencia del enfermo, cuando se está investigando la susceptibilidad de una cepa del parásito, parece preferible tener en cuenta la superficie corporal, en vez del peso. Según ciertos autores, la experiencia clínica confirma la conveniencia de ajustar las dosis en función de la superficie corporal, pues si la dosis normal para adultos se ajusta para los niños en proporción al peso, resultará insuficiente.

La conveniencia de que todos los enfermos; cualquiera que sea su edad, reciban dosis farmacológicamente equivalente, no puede ponerse en duda, pero los datos conocidos sobre la tolerancia de la cloroquina no permiten afirmar que el aumento absoluto de las dosis que habrían de administrarse a los niños de poca edad si se adoptara el ajuste en función de la superficie corporal, estaría exento de riesgo. No es posible, por tanto, recomendar con carácter general ese aumento de la dosis, pero convendría, en extremo, seguir investigando las ventajas terapéuticas y los eventuales efectos secundarios de las pautas de administración de cloroquina en dosis relacionadas con la superficie corporal (O.M.S. Quimioterapia del Paludismo, 1961).

#### Posibilidades de Prolongar la Acción de los Medicamentos Antipalúdicos.

Para que la medicamentación antipalúdica permita interrumpir la transmisión y eliminar definitivamente la enfermedad, es ante todo, necesario mantener constantemente el medicamento en la sangre de cada individuo de la colectividad a una concentración esqui-

zonticida eficaz.

Un medicamento que después de una sola dosis se mantuviese en la sangre a una concentración eficaz, durante un mes como mínimo, sería de una enorme utilidad, pues permitiría espaciar suficientemente las tomas.

La duración del efecto de un medicamento, depende de la rapidez con que se verifican sucesivamente en el organismo su absorción, su degradación y su eliminación. En consecuencia, la actividad de un medicamento puede prolongarse:

- 1.- Retardando su degradación;
- 2.- Retardando su eliminación; y,
- 3.- Haciendo más lenta su absorción.

En el caso de los medicamentos antipalúdicos, los resultados obtenidos hasta ahora, por cualquiera de estos métodos, han sido en general, desalentadores. (O.M.S. Quimioterapia del Paludismo, 1961).

Susceptibilidad de los Parásitos del Paludismo al Tratamiento.

1.- Resistencia de los medicamentos.- Es la aptitud de los parásitos de una cepa para sobrevivir y multiplicarse en presencia de una concentración de un medicamento, que normalmente destruye los organismos de la misma especie o impide su multiplicación. La resistencia puede ser relativa cuando cede a la administración de dosis mayores del medicamento, toleradas por el hospederero.

2.- Evaluación de los efectos del tratamiento sobre los parásitos del Paludismo.- Al determinar la acción de los medicamentos sobre los parásitos del Paludismo, hay que tener en cuenta la existencia de numerosas variables y de posibles causas de error. Entre

los factores que deben tomarse en consideración, están los relativos a: a) medicamento; b) a la forma de administración; c) al grado de absorción de los medicamentos que se administran por vía oral; y, d) los efectos que tiene el medicamento sobre el parásito en el enfermo tratado.

a) Factores relacionados con el medicamento. El preparado que se administra debe ser estable, de calidad satisfactoria y su composición química y dosificación han de corresponder a las indicaciones dadas en la etiqueta.

b) Administración del medicamento. La dosis se fijará con arreglo al peso del enfermo y la administración se hará bajo vigilancia estrecha y directa para cerciorarse de que la ingestión y la retención se hacen debidamente.

c) Grado de absorción. Los análisis de orina y de plasma son útiles en extremo para comprobar si el medicamento se ha tomado y en que proporción se ha absorbido.

d) Evaluación de los efectos sobre el parásito. La prescripción de los análisis microbiológicos es muy importante. Los errores se deben, por lo general, al empleo de técnicas de tinción defectuosas o condiciones deficientes de conservación de los colorantes. Conviene tener muy presente que las causas principales de los errores cometidos en el estudio de la resistencia a los medicamentos, han sido los artefactos y la confusión entre plaquetas y parásitos (O.M.S. Resistencia de los Parásitos del Paludismo a los Medicamentos, 1965).

Variaciones de la Sensibilidad a los Medicamentos.

Cepas de P. vivax.

Desde hace muchos años se sabe que las infecciones por P. vivax, pueden presentar diferencias en la duración de sus períodos

de incubación, la gravedad de los síntomas clínicos que provocan y sobre todo, las características de sus reactivaciones.

La duración del tratamiento esquizotocida y, el momento en que éste se aplica, pueden modificar considerablemente el cuadro clínico.

Desde hace unos treinta años, se sabe que las cepas de P. vivax del Sur de Italia, son más resistentes a la quinina que las del Norte y del Centro del País.

La cepa McCoy de Florida y la cepa Kesson de Nueva Guinea, se han empleado mucho en los Estados Unidos de Norteamérica, para evaluar los medicamentos antipalúdicos. Las diferencias de sensibilidad a la quinina y a la mepacrina de las cepas McCoy y Kesson, se pueden resumir del siguiente modo: la cepa Kesson necesitó más del doble de quinina base que la McCoy, y resultó de dos a tres veces menos sensible a la mepacrina y al proguanil.

En los estudios realizados en Australia, las cepas de P. vivax de Nueva Guinea, dieron lugar a recaídas rápidas y frecuentes, semejantes a las provocadas por la cepa Kesson y, se mostraron menos sensibles al tratamiento supresor con quinina que ciertas cepas indias.

En el Reino Unido, los estudios sobre el Paludismo provocado, han puesto de manifiesto considerables diferencias en la respuesta a los medicamentos de las cepas de P. vivax. También, un estudio realizado recientemente en la U.R.S.S., ha revelado diferencias de respuesta a las 8-aminoquinoleínas aparentemente relacionadas con la cepa: las infecciones por P. vivax de largo período de incubación, resultaron más sensibles a la quinocida, que las infecciones de incubación corta (O.M.S. Parasitología del Paludismo, - 1969).

SINONIMOS DE LOS PRINCIPALES MEDICAMENTOS ANTIPALUDICOS

<u>NATURALES</u>		<u>4-AMINOQUINOLINAS</u>		<u>DIGUANIDAS</u>	
<u>9-AMINOACRIDINAS</u>		<u>8-AMINOQUINOLINAS</u>		<u>DIAMINA PIRIMIDINAS</u>	
<u>QUININA</u>	<u>QUINACRINA</u>	<u>CLOROQUINA</u>	<u>PANAQUINA</u>	<u>CLOROGUANIDA</u>	<u>PRIME- TAMINA</u>
Sulfato en com- primidos	Atebrina	Aralen	Pamaquine	Paludrine	Prime- thamine
	Atebrine	Acloclor	Quipenyl	Proguanil	Daraprim
	Atebrin	Nivaquina B	Plasmoquina	Diguanil	SW SO-68
	Arichin	Resochin	Plasmochin	Drinopal	Nalocida
	Metoquina	Tanakan	Plasmoquine	Cuanotol	
	Netoquine	SN 7618	Aminoquin	Palusil	
Clorhi- drato inyecta ble	Acriquina	3377 R.P.	Plasmocide	Bigunal	
	Ariquina	Win-244	Reprochin	Tirian	
	Mepaquina		Camafar	N-4888	
	Chemoquin	<u>OXICLOROQUINA</u> SN 8137	Praequin	Cloroguanida	SN 12887
	Chinancrin				
	Crinodora		Rourneau 710		
	Erión	<u>AMODIAQUINA</u>	Rhodoquine		
	Italchine	Camaquin			
		Camaqui			
	Malaricida		<u>PENTAQUINA</u> SN 13276		
	Palusan	Flavoquina			
		Miaquin	<u>ISOPENTAQUINA</u> SN 13274		
	<u>AZACRIN</u>	SN 10751			
	<u>SONTOQUINA</u> Nivaquina A	<u>PRIMAQUINA</u> Primaquina SN 13272			
	Santochin	Weo-quipenyl			
	Santochin				
	Sontoquine				
	Santoquine				
	SN 6912				
	3038 R.P.				
	<u>HIDROXICLORO QUINA</u> Win 1288 Plaquinol Plaquenil				

### P R O F I L A X I S

Aunque se ha realizado una amplia labor y hasta la fecha se -- han obtenido resultados innegables, es preciso proseguir las inves- tigaciones sobre Paludismo. Sólo así se podrán comprender las nume- rosas características desconocidas de la vida parasitaria de los - plasmodios, como asimismo idear medios más eficaces de control de la enfermedad.

En los últimos quince años, se ha analizado la investigación-- sobre el Paludismo en diversas reuniones nacionales e internaciona-- les. En 1968, el Colegio Médico Americano, dedicó su sesión -- anual al problema de esta enfermedad, su erradicación y necesida-- des de investigación, de la misma manera que la Sociedad Americana de Medicina Tropical en su Sesión de 1969 (Lepes Tibor, 1978).

Aunque los logros pasados son dignos de atención, varios pro-- blemas tienden a disminuir el progreso de los programas de erradica-- ción. En años recientes, se incrementó el énfasis dado al concep-- to de control de soporte de Paludismo, en comunidades donde la -- erradicación de la enfermedad todavía no es factible. Esto es de -- grado considerable por la falta de progreso en algunos programas de erradicación de Paludismo y en la realización de éste en los servi-- cios de salud básica de muchas ciudades. El principal objetivo de-- los programas de control, es reducir la mortalidad palúdica, así-- como también la morbilidad, por los medios más eficientes y econó-- micos posibles a una comunidad particular, área o ciudad (Krier, 1977).

#### A.- Aspectos Bionómicos del Vector y Comportamiento de la Población Humana.

El Programa Mundial de Erradicación de Paludismo, se inició -- con la suposición de que el rociamiento con insecticidas de acción--

residual, acortaría la vida del vector, sin considerar las características bionómicas específicas de una especie determinada. La erradicación se logra una vez que se interrumpe la transmisión, se localiza y, por último, se agota el vector del parásito. La población sobreviviente de anofelinos, podría desempeñar la función de insectos molestos, estado conocido como "anofelismo sin -- Paludismo".

Desde que se inició dicho programa, en las revistas de salud pública y especializadas, ocuparon lugar destacado cuatro grupos de temas referentes al vector: 1) susceptibilidad de distintas especies de anofelinos a los plaguicidas aplicados por diversos medios; 2) preparación de agentes biológicos para controlar los vectores; 3) posibles métodos para el control genético de los mosquitos anófeles, y; 4) función que desempeñan ciertas especies de anofelinos en la transmisión del Paludismo (Hamon Jacques, 1978).

1) Susceptibilidad de distintas especies de anofelinos a los plaguicidas aplicados por diversos medios.

En la fase de ataque, se tiende sobre todo a suprimir la transmisión de la enfermedad, aplicando insecticidas de acción residual contra el mosquito vector. Se aprovechan para tal efecto, dos puntos vulnerables en el ciclo de transmisión: la imposibilidad de que el mosquito transmita la infección mientras dura el período de incubación del parásito que ha ingerido al alimentarse con sangre, es decir, durante diez, doce o más días y la circunstancia de que casi todos los mosquitos se posan en las paredes de las casas y demás locales, donde entran para alimentarse. Un ataque sistemático consistente en aplicar insecticidas a esas paredes, reduce mucho las posibilidades de que el mosquito sobreviva el tiempo suficiente para transmitir la enfermedad.

Si la campaña se lleva a cabo de manera metódica y eficaz, esas probabilidades son insignificantes y la transmisión se inter-

rumpe. Cuando los procedimientos no son tan eficaces, algunos insectos pueden sobrevivir hasta hacerse infecciosos, pero la velocidad de propagación de la enfermedad, suele disminuir hasta que paulatinamente desaparece.

Hay tres insecticidas de uso corrientes en la lucha contra los anófeles adultos: el DDT (1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano); el HCH (hexaclorociclohexano); y el dieldrin (3,4,5,6,9,9-hexacloro-1a,1,2a,3,6,6a,7,7a,octahidro-2,7:3,6-dimetanonapto 2,3-b oxireno;1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oxotetrahidroendo, exo,1,4:5,8-dimetano-naftaleno). Pertenecen a un mismo grupo químico, los hidrocarburos clorados y, tienen en común muchas propiedades, aún cuando difieren en algunos aspectos de detalle, circunstancia que determina su utilidad respectiva en distintas condiciones (O.M.S. Paludismo, 1957).

Se ha comprobado en algunos casos y, probablemente es regla general que se puede establecer una distinción entre grupos de hidrocarburos clorados, según la resistencia que suscitan en los anófeles. El DDT y el metoxicloro forman un grupo; el clordano, el eldrin 3-(6-O-(6-deoxi-L-manopiranosil)-O-glucopiranosiloxi-2-(3,4-dihidroxifenil)-5,7-dihidroxi-4H-1-benzopirano-4-ona), el dieldrin y el HCH integran el otro. Cuando aparece la resistencia, se extiende a todos los productos del mismo grupo y pocas veces a los demás.

El DDT, una vez aplicado, tarda en desaparecer y conserva su actividad durante mucho tiempo, salvo cuando se producen desprendimientos mecánicos, o, se cubre el insecticida con otros materiales o, en caso de absorción por las paredes. Por regla general, una dosis de 2 gr./m<sup>2</sup>, conserva su eficacia durante cuatro meses y, si las condiciones son favorables, incluso durante un año entero (O.M.S. Paludismo, 1957).

El dieldrin también es muy persistente y la duración de su - -



efecto está limitada por los mismos factores que intervienen en el caso del DDT. En la mayoría de los casos, una dosis de 0.6 gr./m.<sup>2</sup> basta durante seis meses y a veces continúa siendo mucho más tiempo.

El HCH es volátil y muy resistente a los fenómenos de absorción o de adsorción que pueden incluso prolongar su eficacia. Su actividad, muy intensa al principio, disminuye inevitablemente a medida que el producto va evaporándose. A razón de 0.4 gr., de isómero gamma por m.<sup>2</sup>, puede durar hasta seis meses o más.

La elección del insecticida al comienzo de las campañas es, sobre todo, una cuestión de precio, que ha de resolverse teniendo en cuenta la dosis y el número de aplicaciones anuales que exige cada una, los gastos de transporte y el costo de la aplicación -- (O.M.S. Paludismo, 1957).

#### B.- Dosis y Ciclos Recomendados.

Las dosis y ciclos que a continuación se indican, han resultado útiles en numerosos países y pueden considerarse apropiados mientras las condiciones locales no indiquen lo contrario. Conviene efectuar las aplicaciones de manera que, antes de empezar el período de transmisión, todas las viviendas de la zona palúdica, hayan recibido las dosis recomendadas y que las pulverizaciones continúen durante el período prescrito hasta que haya desaparecido el peligro de transmisión.

DDT	2.0 g/m <sup>2</sup>	6 a 12 meses
HCH (isómero gamma)	0.4 g/m <sup>2</sup>	6 meses
	0.2 g/m <sup>2</sup>	3 meses
Dieldrin	0.6 g/m <sup>2</sup>	6 meses hasta un período - mucho mayor.

Estas dosis o ciclos han de ser considerablemente modificados en algunas localidades.

El número de aplicaciones al año, depende de la duración del período, sin perder de vista que, cuando no es posible efectuarlas todas el primer día, la práctica aconseja mantener los depósitos durante un tiempo algo mayor.

#### C.- Mecanismo de la Resistencia.

La aparición de la resistencia en los mosquitos depende de la composición genética de la población primitiva, del potencial biótico (Número de generaciones, intensidad de la multiplicación, grado de tolerancia a las condiciones del medio, etc.), y de la acción de los procesos selectivos.

En ciertas especies, los genes favorables a una resistencia fisiológica específica a determinados insecticidas, están presentes en algunos individuos, o pueden formarse por mutación. Cuando una gran población de insectos contenga una cierta proporción de esos individuos, está expuesta a un intenso proceso de selección por efecto de la aplicación de insecticidas, la proporción de los genes inductores de la resistencia, aumenta mucho más de prisa en la población superviviente y, el grupo en su conjunto, se hace, por lo tanto, más resistente al insecticida.

Las condiciones más propicias para desarrollar la resistencia a los insecticidas, consisten probablemente en acelerar moderadamente los procesos de selección durante un largo período. Cuando la parte de la población expuesta a un proceso lento de selección es pequeña, los supervivientes capaces de transmitir la resistencia, se cruzan con el resto de la población y, probablemente, se diluyen o se retrasan los procesos selectivos que tienden a facilitar la aparición de un grupo resistente.

### 1.- Localización y Determinación de la Resistencia.

Recientemente se ha propuesto el empleo de las larvas de mosquitos para determinar la resistencia a los insecticidas, pero, en general, es preferible localizar y medir la resistencia por medio de mosquitos adultos.

De los dos métodos que pueden utilizarse, la aplicación local y la exposición a los residuos en condiciones normales, el primero, es seguramente un instrumento de investigación muy preciso, pero el segundo, sigue siendo más práctico en la generalidad de las encuestas (O.M.S. Paludismo, 1957).

### 2.- Preparación de Agentes Biológicos para Controlar los Vectores.

En materia de control biológico, mediante la aplicación masiva de microorganismos, las investigaciones han estado semiparalizadas durante largo tiempo.

Se han realizado algunas investigaciones en Díptera Nematocera en general y de algunas especies de anofelinos en particular, con respecto a su control biológico y genético.

Se han ensayado algunos gérmenes, virus, protozoos, hongos y ciertos nematodos, para determinar su eficacia contra las formas acuáticas de mosquitos (Lepes, 1978).

### Utilización de Peces Larvívoros.

Desde hace algunos años, ha aumentado el interés por utilizar peces y se han reanudado los estudios que habían sido abandonados. Entre las numerosas especies citadas en la literatura, Gambusia affinis, es la única de eficacia comprobada en casi toda clase de condiciones de trabajo, si bien es cierto que sólo en unas pocas ocasiones se evaluó epidemiológicamente su efecto sobre-

la transmisión del Paludismo. Para ser agente eficaz de control de mosquitos se requerirán densidades adecuadas por metro cuadrado y una continua inspección de las regiones tratadas.

En realidad, se trata simplemente de otro larvicida biológico, de más delicado manejo que el promedio, pero que se autoreproduce en ciertas condiciones. Esto podría acarrear ventajas incalculables en los criaderos permanentes, aunque a veces constituyen un peligro grave para otros organismos. G. affinis es relativamente resistente a la contaminación química y puede utilizarse con eficacia justamente con larvicidas químicos.

Se han realizado algunos intentos para utilizar peces larvívoros autóctonos en la lucha contra el Paludismo, con resultados poco satisfactorios. Una de las mayores dificultades radica en que la dinámica de población de casi todas las especies de peces es regulada por poderosos mecanismos relacionados con la densidad. Es por ello que resulta difícil producirlos en masa y mantenerlos naturalmente en número bastante elevado para garantizar un control adecuado de larvas de los vectores de Paludismo. A pesar de todo, deberán estimularse dichas investigaciones, dondequiera que sea posible, ya que los peces nativos, son menos objetables desde el punto de vista del ambiente que G. affinis en los países donde éste no ha sido introducido. Por las razones antes mencionadas, es poco probable que otros peces sean más eficaces que G. affinis -- aunque, actualmente habría que prestar más atención al uso combinado de especies de peces herbívoros y larvívoros (Hamon Jacques, 1978).

### 3.- Estudios Genéticos.

En la actualidad, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC/EVA) y la Agencia para el Desarrollo Internacional (AID/EVA) han realizado progresos asombrosos en el control genético de A. albimanus en una región en la que ofrece resistencia a casi toda -

clase de plaguicidas disponibles.

Los estudios sobre la relación entre complejos de especies---vectoriales y el parásito transmisor del Paludismo han progresado - bastante bien desde hace algunos años. Dichos estudios son de gran utilidad para interpretar mejor las observaciones hechas sobre el - terreno.

Cuando los recursos profesionales y financieros lo han permitido, algunos países han continuado realizando estudios biológicos - sobre vectores, bajo la acción de insecticidas o en condiciones - normales. Algunos de estos estudios podrían contribuir, en medida considerable al mejoramiento de los métodos de control (Hamon, - 1978).

Los estudios genéticos han contribuido a identificar, no sólo especies hermanas, sino también variantes genéticas, lo que es de particular importancia e interés, en relación con la capacidad vectorial de varios complejos de especies vectoras. A este respecto, - había motivos para esperar que la variante actual, dentro de la población natural de una especie de anofelinos, permitiría obtenermás conocimientos acerca del mecanismo que rige el contacto del mosquito con el hombre. Sin embargo, por la experiencia adquirida - hasta ahora, no se pueden formular conclusiones de gran alcance sobre el particular. En realidad, las fluctuaciones estacionales y las variaciones geográficas, podrían interpretarse solo como un mecanismo genético innato, que permite la supervivencia de una especie en condiciones ecológicas ambientales difíciles.

Se ha estudiado la posibilidad de lograr el control genético - de A. gambiae y A. albimanus.

Los resultados de estos estudios indican que eran válidos los principios aplicados, pero que es preciso contar con otras investigaciones.

Además, según la experiencia adquirida, para obtener resultados perceptibles, tiene que estimarse matemáticamente el número de machos estériles que deben ser liberados en el ambiente. Si bien, en teoría, no se podría eliminar la posibilidad de establecer métodos genéticos para controlar los anofelinos, ésta no es precisamente una técnica de la que se podría disponer a corto plazo, a fin de utilizarla en la práctica (Lepes, 1978).

#### Medio Ambiente.

La función del medio ambiente, en lo que respecta a la latitud, topografía, tipo de vegetación, cantidad de lluvia durante un tiempo determinado, etc., es bien conocida en la epidemiología del Paludismo. No obstante, los adelantos tecnológicos en este campo, no se han aplicado en los programas para control de Paludismo. En vista del creciente interés, de casi todos los países de las zonas tropicales y subtropicales, por establecer métodos de administración de sistemas de agua con fines agrícolas y energéticos, los ingenieros hidrólogos participan en la etapa de planificación, a fin de garantizar que los trabajos realizados, reduzcan la cría de mosquitos en lugar de aumentarla. Al mismo tiempo, deben llevarse a cabo los estudios prácticos sobre el posible manejo de técnicas conocidas en hidrología, que impedirían el aumento de la densidad del vector, (construcción de canales para drenajes de terrenos pantanosos por ejemplo) (Lepes, 1978).

#### D.- Aplicación Práctica de los Medicamentos Antipalúdicos en las Diversas Fases de los Programas de Erradicación del Paludismo.

Cuando la aplicación de insecticidas basta por sí sola para interrumpir por completo la transmisión, la quimioterapia no es indispensable durante el primer año de la fase de ataque, aunque la administración suplementaria de medicamentos, puede acelerar el éxito de la campaña de rociamiento. Durante el segundo o tercer

año de la fase de ataque, tan pronto como se inician las actividades de vigilancia, el empleo de medicamentos adquiere cada vez -- más importancia. En esta fase, el objetivo primordial de la quimioterapia es interrumpir la transmisión y eliminar rápidamente las infecciones residuales, evitando así, la aparición de nuevos focos de transmisión.

En algunas regiones del mundo, la administración de medicamentos antipalúdicos a los individuos con fiebre, localizados por los agentes de vigilancia, puede contribuir a reforzar la colaboración de la población. Parece, sin embargo, que el empleo de medicamentos con ese objeto, sólo está plenamente justificado al final de la fase de ataque y en la fase de consolidación.

Durante la fase de consolidación, una vez terminadas las operaciones de cobertura total con insecticidas, la utilización de medicamentos antipalúdicos, reviste una importancia decisiva. El tratamiento de dosis única de todos los casos sospechosos de -- Paludismo y el tratamiento radical subsiguiente de los casos confirmados, son las principales medidas que deben adoptarse para -- eliminar todas las infecciones subsiguientes e impedir la formación de nuevos focos de transmisión.

Por último, durante la fase de mantenimiento, la quimioterapia es indispensable para la cura radical rápida de cualquier caso de Paludismo importado, a fin de impedir la reaparición de la enfermedad.

a) Tratamiento Supresivo.

Se designa con esta expresión general la prevención o supresión de los síntomas clínicos, mediante la administración de medicamentos que actúan contra las formas hemáticas asexuadas del parásito. Los problemas de la profilaxis individual, caen más bien,

fuera del ámbito de los programas de erradicación del Paludismo, y, sólo se han tenido en cuenta, dos tipos especiales de tratamiento-presuntivo y la quimioterapia colectiva.

1) Tratamiento Presuntivo.

Es la administración de una dosis única de un medicamento a una persona sospechosa de padecer Paludismo, antes de conocer el resultado del análisis de sangre.

2) Quimioterapia Colectiva.

La administración general de medicamentos antipalúdicos, puede efectuarse como medida única o, lo que es preferible, puede ir acompañada del rociamiento de insecticidas de acción residual.

b) Tratamiento Radical.

Tiene por objeto la curación radical de los casos confirmados de Paludismo, cualquiera que sea la especie de parásito responsable y existan o no síntomas clínicos.

c) Medicamentos Gametocitocidas y Esporantocidas Para la Prevención de la Transmisión.

Las 8-aminoquinoleínas, la pirimetamina y el cloroproguanil, están indicados para completar el tratamiento presuntivo en la fase de consolidación, cuando se trata de suprimir la infecciosidad de los posibles portadores de gametocitos y, en el curso de la quimioterapia colectiva destinada a interrumpir la transmisión del Paludismo.

En las infecciones de P. vivax, rara vez es necesario emplear gametocitocidas más eficaces que las 4-aminoquinoleínas.



E.- Prevención del Paludismo y Lucha Antipalúdica.

Medidas que se Proponen Para Combatir los Casos de Resistencia Confirmados.

- a) Limitar la difusión de los parásitos resistentes con toda la rapidez y toda la eficacia posibles.
- b) Eliminar los parásitos resistentes en el hospedero y en el vector, para que el foco no siga poniendo en peligro la erradicación del Paludismo.
- c) Organizar las actividades ulteriores en la zona de manera que siempre se disponga de esquizonticidas eficaces para el tratamiento de las infecciones agudas (O.M.S. Paludismo, 1957).

A N E X O 1

PREVENCIÓN DEL PALUDISMO Y LUCHA ANTIPALUDICA

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable (s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
1. Reconocimiento precoz de casos sospechosos de Paludismo tratado apropiado y envío.	1.1 Hogar.	<p>a) Reconocimiento de los síntomas usuales del Paludismo, especialmente la fiebre.</p> <p>b) Solicitud de asistencia.</p> <p>c) Toma de los medicamentos prescritos.</p> <p>d) Como en a), b), y c).</p> <p>e) Obtención de extensiones de sangre en casos sospechosos, cuando sea practicable.</p>	<p>Distintos miembros de la familia, madre/padre.</p> <p>Agentes de salud de la comunidad, voluntarios.</p>	<p>-Conocimiento de los principales síntomas palúdicos, complicaciones del Paludismo grave y consecuencias.</p> <p>-Conocimiento de la disponibilidad y emplazamiento de los servicios de salud.</p> <p>-Capacidad para identificar los síntomas del Paludismo y las consecuencias sociales y sanitarias.</p>	<p>-Material de información apropiado (folletos, etc.)</p> <p>-Como arriba.</p> <p>-Lista de comprobación y/o manual sobre las tareas.</p> <p>-Medicamentos esenciales.</p>	<p>-Adquisición de medicamentos y su ministro agentes domiciliarios y de salud de la comunidad.</p> <p>-Medios de educación sanitaria.</p> <p>-Supervisión por otros niveles de los servicios de salud.</p> <p>-Como arriba.</p> <p>-Transportes para visitas domiciliarias.</p> <p>-Inventario/mapas de aldeas y viviendas.</p>	<p>-Apoyo generado por la comunidad, por ejemplo, comités y voluntarios de salud.</p> <p>-Apoyo y educación sanitaria en escuelas, iglesias, mezquitas, etc.</p> <p>-Instalaciones para agentes de salud de la comunidad.</p> <p>-Apoyo financiero para la adquisición de medicamentos.</p>

Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable(s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
				-Recogida de extensiones, empaquetado y envío de las mismas al laboratorio.			
f)		Administración de tratamiento normalizado.		-Conocimiento de la dosificación terapéutica para diferentes grupos de edad y de las contraindicaciones.	-Estuche con formularios de registro, material de escritorio, portaobjetos, agujas, algodón, alcohol, etc.	-Acceso a formación de repaso y consulta. -Espacio de almacén para medicamentos y otros suministros.	-Cooperación y aceptación por la comunidad. -Apoyo de comités de desarrollo de la comunidad u órganos similares.
g)		Registro de pacientes y tratamiento administrado.		-Conocimiento de los servicios de envío de enfermos.			-Medios de almacenamiento.
h)		Dirigir a los pacientes a los servicios de envío de enfermos cuando sea necesario.		-Formación básica en la práctica de la educación sanitaria.			-Herbolarios y curanderos locales.
i)		Mantenimiento de un suministro regular de medicamentos.		-Capacidad para comunicarse con el nivel de supervisión.			-Identificación, selección y formación de agentes de salud de la comunidad.

Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas co-respondientes	Persona(s) responsable (s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
1.2 Primer servicio de salud.		<p>a) -j) en 1.1 - arriba.</p> <p>k) obtención de extensiones de sangre, - examen microscópico o envío a un hospital.</p> <p>l) Registro y comunicación de datos sobre morbilidad y mortalidad - - - - Paludismo.</p> <p>m) Supervisión de los agentes de salud de la comunidad.</p>	<p>Enfermeras, parteras, y auxiliares médicos.</p>	<p>-Suficiente conocimiento teórico y capacidades prácticas en materia de Paludismo, con elementos básicos de epidemiología, parasitología, entomología y métodos de lucha antipalúdica.</p>	<p>-Medicamentos esenciales.</p> <p>-Manuales.</p> <p>-Equipo y suministros de laboratorio.</p> <p>-Medios de transporte para la supervisión.</p>	<p>-Registros.</p> <p>-Almacenes.</p> <p>-Sistema de envío de enfermos.</p> <p>-Supervisión.</p>	<p>nidad en lo que se refiere a cooperación con las autoridades sanitarias.</p> <p>-Apoyo financiero para la adquisición de medicamentos.</p> <p>-Ayuda con medios de transporte, -Ayuda con terrenos y edificios.</p> <p>-Sistema de comunicación apropiado, por ejemplo, - transporte público, - telecomunicaciones.</p>

Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas co- rrespondientes	Persona(s) responsable (s)	Competencia y conocimien- tos requeri-- dos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comuni- dad
		n) Formación de miembros de la comunidad y agentes de salud de la comunidad -- cuando sea -- posible.					
1.3 Primer nivel de envío.		a) Tratamiento adecuado de casos graves o enviados. b) Supervisión y formación -- continua de voluntarios y agentes de salud de la comunidad.	Enfermeras, médicos.	-Adecuado conocimiento y capacidades -- prácticas en relación con los aspectos clínicos y preventivo del Paludismo. -Capacidad para tratar casos graves de Paludismo y administrar tratamiento radical. -Conocimiento de la estrategia nacional de lucha anti palúdica.	-Manuales  -Medicamentos esenciales y otros medicamentos anti-palúdicos; - servicios para casos graves. -Suministros de laboratorio.	-Material de escritorio.  -Gestión de suministros. -Almacenes. -Transporte.	-Transporte público.  -Sistema de comunicación apropiado, por ejemplo, - transporte público, - telecomunicaciones.

Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable (s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
2. Tratamiento preventivo a: embarazadas y lactantes.	2.1 Hogar.	<p>a) Adopción de medidas protectoras, incluso la toma con regularidad de los medicamentos prescritos.</p> <p>b) Identificación de las personas que han de ser protegidas.</p> <p>c) Visitas domiciliarias.</p>	<p>Embarazadas, madre/padre, personas en riesgo.</p> <p>Agentes de salud de la comunidad, voluntarios, parteras tradicionales.</p>	<p>-Conocimiento de las consecuencias sanitarias y sociales, servicios preventivos y disponibilidad de medicamentos normales.</p> <p>-Como arriba.</p> <p>-Identificación de los grupos elegidos para la protección.</p>	<p>-Material de información apropiado (folletos, etc.).</p> <p>-Medicamentos.</p> <p>-Medicamentos adecuados.</p> <p>-Estuche con formularios de información y material de escriptorio.</p>	<p>-Servicios para educación sanitaria.</p> <p>-Abastecimiento regular de medicamentos.</p> <p>-Medios para educación sanitaria.</p> <p>-Transporte para visitas domiciliarias.</p> <p>-Manuales.</p> <p>-Supervisión.</p>	<p>-Apoyo generado por la comunidad, por ejemplo, comités sanitarios y voluntarios.</p> <p>-Apoyo y educación sanitaria en iglesias, escuelas, mezquitas, etc.</p> <p>-Apoyo financiero para la adquisición de medicamentos.</p> <p>-Instalaciones para agentes de salud de la comunidad, vivienda, etc.</p>

Continuación . . . ANEXO I

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable(s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
		d) Distribución de medicamentos. e) Sistema de registro e información. f) Mantenimiento de una reserva suficiente de medicamentos. g) Supervisión de las tareas domiciliarias.		-Conocimiento de la acción preventiva de los medicamentos y dosificación por grupos de edad. -Conocimiento de almacenamiento de medicamentos y de la manera de llevar los registros.	-Material de información pertinente, (folletos, etc.).	-Inventario/ mapas de aldeas y viviendas.	
2.2 Primer servicio de salud.	a)	Como arriba en 2.1, pero aquí, los receptores de medicamentos van al servicio de salud. -Supervisión de agentes de salud de la comunidad. -Evaluación operacional.	Enfermeras, enfermeras/ parteras, auxiliares- médicos, médicos.	-Como arriba en 2.1. -Conocimiento de elementos básicos de epidemiología, parasitología, entomología y métodos de lucha antipalúdica. -Capacidad de participación en la formación de agentes de salud de la comunidad.	-Medicamentos apropiados. -Material de información pertinente (folletos, etc.). -Material y equipo para formación.	-Instalaciones para educación sanitaria. -Manuales. -Supervisión. -Preparación para la formación de agentes de salud de la comunidad. -Servicios de transporte. -Inventario/ mapas de aldeas y viviendas.	-Locales para los agentes de salud de la comunidad en formación. -Transporte.

Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable(s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
	2.3 Primer nivel de - envío de - enfermos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Supervisión de los agentes de salud de la comunidad y primeros servicios de salud.</li> <li>b) Formación de agentes de salud de la comunidad y de personal del primer servicio de salud.</li> <li>c) Evaluación epidemiológica.</li> </ul>	-Enfermeras, médicos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Como arriba en 2.2.</li> <li>-Conocimientos básicos de - Paludismo y - de estrategia nacional de - lucha antipalúdica.</li> <li>-Capacidad de planificación, supervisión y evaluación.</li> <li>-Capacidad de formación.</li> </ul>	-Como arriba en 2.2.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Servicios para educación sanitaria.</li> <li>-Participación en la formación de agentes de salud de la comunidad y personal del primer servicio de salud.</li> <li>-Supervisión.</li> <li>-Servicios de transporte y comunicación.</li> </ul>	-Sistema apropiado de comunicación, - por ejemplo, transporte público, telecomunicación.
3. Reducción de la prevalencia del - - - Paludismo.							
3.1 Reducción de la longevidad del vec-- tor.	3.1.1. Hogar	a) Aceptación de las operaciones de rociamiento, etc., y cooperación en las mismas.	Miembros de la familia.	-Conocimiento de la importancia de las operaciones de rociamiento para la salud.	-Folletos de educación sanitaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Servicios para educación sanitaria.</li> <li>-Elaboración de material de educación sanitaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cooperación de la comunidad.</li> <li>-Educación sanitaria al nivel de la comunidad.</li> </ul>



Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable(s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
				-Conocimientos de la transmisión del -- Paludismo por los mosquitos y de la necesidad del rociamiento.			
b)		Información y motivación de las personas para las operaciones de rociamiento.	-Agentes de salud de la comunidad, -dirigentes voluntarios de la comunidad. -Jefes de equipos de rociamiento.	-Conocimientos de los métodos empleados en las operaciones de rociamiento y de su importancia para la salud de la población.	-Como arriba. -Suministros pertinentes, equipo y piezas de repuesto, - insecticidas, ropas protectoras y estuche de emergencia para accidentes tóxicos.	-Supervisión. -Servicios de transporte.	-Como arriba. -Servicios para alojamiento del personal de rociamiento; - agua para diluir el insecticida. -Instalaciones para el almacenamiento de los insecticidas y el equipo.
c)		Ejecución del rociamiento, - si se ha programado.		-Marco socio-cultural con vistas a la aplicación de principios apropiados de educación sanitaria.			
d)		Inventario/mapas de aldeas, viviendas, -- etc.					
e)		Rociamiento de edificios con insecticidas de acción residual.		-Conocimiento de los métodos de las operaciones de rociamiento y evaluación.			

Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas co-respondientes	Persona(s) responsable (s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
		f) Registro y comunicación de actividades.		-Formación y readiestramiento de personal de rociamiento.			
		g) Formación y supervisión de personal de rociamiento.					
		h) Comprobación de la cobertura, dosificación y fecha de aplicación del insecticida de acción residual.					
	3.1.2 Primer servicio de salud.	a) Evaluación operacional.	Inspector sanitario.	-Como arriba en 3.1.1.		-Como arriba en 3.1.1.	-Servicios de almacenamiento.
		b) Supervisión de los agentes de salud de la comunidad.					
		c) Promoción de la educación sanitaria.					
	3.1.3 Primer nivel de enfermos.	a) Evaluación epidemiológica y operacional.	Funcionario médico de salud pública.	-Conocimiento de las operaciones de rociamiento y de lucha antipalúdica.	-Material pertinente para la evaluación.	-Servicios de transporte.	-Servicio consultivo de un epidemiólogo, según proceda.
		b) Supervisión de niveles inferiores.					

Continuación . . . ANEXO I

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable(s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
3.2 Reducción del contacto hombre-vecino.	3.2.1 Hogar.	a) Empleo de repelentes, mosquiteros, rejillas en las ventanas, elección de sitios apropiados para las viviendas.	Miembros responsables de la familia, agentes de salud de la comunidad/dirigentes de la comunidad, servicios técnicos.	-Conocimiento de la transmisión del Paludismo y capacidad para aplicar medidas preventivas. -Conocimiento de los criterios relativos a los emplazamientos adecuados de las viviendas.	-Las necesarias rejillas y repelentes, cuando sea factible. -Como en 3.1.1, si está programado.	-Disponibilidad de material. -Documentos acerca del Paludismo y protección individual. -Asesoramiento de servicios técnicos.	-Motivación mediante educación sanitaria de la comunidad. -Formación de agentes de salud de la comunidad. -Coordinación y cooperación intersectorial (diferentes ministerios, etc.)
		b) Rociamiento de acción residual como en 3.1.1. c) Elección de lugares de construcción y fomento de las tareas mencionadas más arriba.					
Primer servicio de salud.	3.2.2	a) Promoción de la educación sanitaria. b) Supervisión de los agentes de salud de la comunidad.	Enfermera, auxiliar médico.	-Conocimiento de la enfermedad y de las medidas preventivas. -Conocimientos básicos de parasitología y entomología.	-Servicios para educación sanitaria.	-Servicios de transporte.	

Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable(s)	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
	3.2.3 Primer nivel de envío.	a) Evaluación epidemiológica y operacional. b) Fomento de la educación sanitaria. c) Supervisión de niveles inferiores.	Médico de salud pública, técnico entomólogo.	-Como arriba en 3.2.2. -Métodos de lucha antipalúdica.	-Servicios para educación sanitaria. -Servicios para evaluación.	-Servicios de transporte.	-Coordinación y cooperación intersectorial.
3.3 Reducción de la población de vectores.	3.3.1 Hogar.	a) Sanamiento peridoméstico. b) Vaciamiento intermitente de los recipientes de agua, reparación de charcas, desagüe de pozos, plantación de árboles, etc. c) Prevención del Paludismo provocado por el hombre (es decir, cister	Miembros de la familia. Dirigentes de la comunidad, voluntarios, agentes de salud de la comunidad.	-Conocimiento de la transmisión del Paludismo por ciertos mosquitos. -Conocimiento del ciclo del mosquito. -Identificación de los criaderos de mosquitos transmisores del Paludismo.	-Documentos sobre el tema. -Suministros y equipos adaptados a las condiciones locales.	-Aportación individual y de la comunidad. -Herramientas. -Servicios para educación sanitaria. -Formación e información. -Supervisión.	-Educación sanitaria al nivel de la comunidad. -Programas educativos para adultos. -Formación de agentes de salud de la comunidad. -Educación sanitaria sobre el tema.

Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable (s)	Competencia y conocimientos requeridos.	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
		nas, pozos en desuso, zanjas producidas por trabajos de construcción, desagües obstruidos, etc.).					
3.3.2 Primer servicio de salud.		a) Aplicación de larvicidas (zonas urbanas y rurales seleccionadas, proyectos de desarrollo). b) Aplicaciones de insecticidas de volumen ultra reducido (VUR) (en caso de epidemia solamente).	Agentes de la comunidad o de la lucha anti-palúdica, jefes de operaciones, técnicos en tomólogos. Técnicos.	-Conocimiento de los mosquitos, ciclo de larvas y cridas. -Conocimiento de los métodos de aplicación de larvicidas. -Conocimiento técnico del equipo de VUR. -Conocimiento de la ecología de los vectores. -Capacidad para establecer contactos con las personas.	-Suministros, equipo y tecnología adecuados. -Larvicidas.  -Suministros y equipo adecuado. -Insecticidas.	-Formación. -Medios de transporte. -Supervisión.  -Transporte y gasolina.	-Cooperación de la comunidad. -Servicios para agentes sobre el terreno y alojamiento. -Cooperación de la comunidad.

Continuación . . . ANEXO 1

Actividades	Nivel	Tareas correspondientes	Persona(s) responsable	Competencia y conocimientos requeridos	Suministros y equipo	Apoyo logístico	Apoyo de la comunidad
	3.3.3 Primer nivel de envío de enfermos.	a) Evaluación epidemiológica y operacional.	Epidemiólogo.	Métodos de lucha antipalúdica.	Servicios para evaluación.	Medios de transporte.	
4. Interrupción de la transmisión del Paludismo.		Como en 3, pero con adaptación a las estructuras y estrategias de erradicación del Paludismo.					

## ANEXO 2

IDENTIFICACION PROVISIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE APOYO PARA EL EMPLEO DE  
MEDICAMENTOS ANTIPALUDICOS

Distintas Tareas	Actividades de apoyo
1) Diagnóstico y tratamiento de casos febriles que se presentan espontáneamente.	
1) Tratamiento por motivos clínicos solamente.	
a) Formulación del diagnóstico y administración del tratamiento.	-Elaboración de normas prácticas para el diagnóstico y el tratamiento y fomento de su empleo por todos los encargados de prestar asistencia.
b) Comprobación de la respuesta al tratamiento.	-Elaboración de criterios prácticos de la respuesta medicamentosa.
c) Envío al siguiente nivel si la respuesta al tratamiento no es satisfactoria.	-Diagnóstico adicional (incluido examen microscópico) y acción apropiada (tratamiento, nueva investigación, etc.), e informe al nivel de la comunidad.
d) Observación ulterior después de la acción prescrita tras el envío.	
e) Inventario de las reservas de medicamentos y nuevos pedidos, según proceda.	-Reposición de las reservas al nivel de la comunidad, inventario de las propias reservas (incluso medicamentos sustitutivos) y nuevos pedidos, según proceda.
f) Registro y comunicación de actividades, según proceda.	-Acuse de recibo, reacción, orientación (además de consolidación y comunicación al nivel superior).
g) Posiblemente obtención de extensiones de sangre en una muestra de casos.	-Examen de las extensiones e informes sobre las mismas (además de informar al nivel superior). -Visitas periódicas. -Nueva información periódica (o cuando sea necesario).
ii) Tratamiento por motivos clínicos y por el examen microscópico inmediato.	
- Formulación del diagnóstico, incluso examen microscópico inmediato.	-Inspección de la calidad del examen microscópico. -Suministro de equipo y suministros para examen microscópico.

## Continuación . . . ANEXO 2

Distintas tareas	Actividades de apoyo
- Actividades (b) - (f) como en (i) arriba.	-Véase apoyo a las actividades (b) - (f) en (i) arriba.
- Detección precoz y comunicación de brotes de Paludismo.	-Acuse de recibo, reacción, orientación (además de consolidación e información al nivel superior).
11) Detección tradicional pasiva de casos (con modificaciones).	
- Formulación del diagnóstico presuntivo y administración del tratamiento presuntivo.	
- Obtención y envío de extensión de sangre.	-Rápido examen e información al remitente (además de consolidación e información al nivel superior).
- Administración de tratamiento radical.	
- Actividades (b)-(f) como en (i) arriba.	-Véase apoyo a las actividades (b)-(f) en (i) arriba.
- Prompta detección e información de brotes de supuesto Paludismo	-Acuse de recibo, confirmación, reacción, orientación, (además de consolidación e información al nivel superior). -Visitas periódicas. -Nueva información periódica (o cuando sea necesario).
2) Detección tradicional activa de casos; decisión: hacerla o no hacerla.	
- Véase estrategia de erradicación del Paludismo.	-Véase estrategia de erradicación del Paludismo.
3) Quimioprofilaxis.	
i) Embarazadas; decisión: practicarla o no practicarla.	
- Promoción a través de la educación sanitaria.	-Facilitar información pertinente (y medios auxiliares educativos, si son necesarios).
- Identificación de embarazadas.	
- Asistencia prenatal ordinaria con inclusión de quimioprofilaxis del Paludismo.	-Elaboración de normas prácticas para la asistencia prenatal (incluso criterios para envío a otro nivel, incluyendo evaluación de aparente irrupción de la enfermedad).



## Continuación . . . ANEXO 2

Distintas tareas	Actividades de apoyo
- Envío al siguiente nivel en condiciones específicas (incluyendo aparente irrupción de la enfermedad).	-Rápida exploración, acción apropiada e informe al nivel de la comunidad.
- Observación ulterior de la acción prescrita después del envío.	
- Actividades (e)-(f) como en (i) arriba.	-Visitas periódicas. -Nueva formación periódica (o cuando sea necesario).
ii) Lactantes y niños en edad preescolar; decisión: practicarla o no practicarla.	
iii) Personas no inmunes, temporalmente expuestas (en particular ((acumulación tropical de mano de obra)); decisión: practicarla o no practicarla.	
- Distribución regular de medicamentos.	
- Comprobación de casos de aparente irrupción de la enfermedad.	
- Posiblemente obtención de extensiones de sangre de casos de aparente irrupción de la enfermedad.	-Rápido examen e informe al remitente.
- Envío de los casos de aparente irrupción de la enfermedad.	-Diagnóstico adicional, acción apropiada e informe al remitente.
- Observación ulterior de la acción prescrita tras el envío.	
- Inventario de la reserva de medicamentos y nuevos pedidos, según proceda.	-Reposición de las reservas a nivel de la comunidad, inventario de las propias reservas y nuevos pedidos, según proceda.
- Registro y comunicación de actividades, según proceda.	-Acuse de recibo, reacción, orientación.
4) Administración en masa de medicamentos; decisión: hacerlo o no hacerlo.	

F.- La Lucha Antipalúdica en México.

Independientemente de que ya, desde 1903, se venían haciendo trabajos en forma más o menos organizada de lucha antipalúdica, para 1936, se declara de interés público la Campaña contra el Paludismo, creándose la Oficina de la Campaña contra el Paludismo.

No obstante la sostenida labor organizada por la Campaña, para el quinquenio 1948-1952, se registraban anualmente unos 2.5 millones de casos; de los que fallecían unos 25,000 enfermos, afectando el problema, en mayor o menor grado, a todas las entidades federativas del País.

Con base a las recomendaciones de la OPS/OMS (Oficina Sanitaria Panamericana, Organización Mundial de la Salud), en la XIV Conferencia Sanitaria Panamericana y en la VIII Asamblea Mundial de la Salud, el Gobierno de México consideró la gravedad del problema, tanto en el campo de la salud como en el socio-económico y, por Decreto Presidencial Constitutivo del 17 de diciembre de 1955, crea la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo (CNEP), como una dependencia directa del propio Secretariado de Salubridad y Asistencia.

A partir del mes de diciembre de 1955, la CNEP; comenzó formalmente sus trabajos. Por tanto, ya en 1956, se procedió a realizar la fase preparatoria, estableciendo en el País catorce zonas CNEP. En esta fase, se determinó el área palúdica de México, que comprendía 1'150,000 Km.<sup>2</sup>, equivalente al 58.2% del Territorio Nacional, con 64,252 localidades y una población que representaba el 53.1% del total en ese año.

De manera experimental, a partir de 1962, en áreas circunscritas y con miras a encontrar la solución de la persistencia de la transmisión, se efectuaron diversos planes experimentales de campo, con duración aproximada de dos años cada uno, en áreas selecciona-

das por sus altos niveles de transmisión, en los que, como promedio, vivían entre cien mil y doscientos mil habitantes. Así, se ensayaron en forma aislada y combinada, medidas tales como:

a) Aplicación de DDT, con periodicidad trimestral, en dosis de 2 gr., por metro cuadrado.

b) Aplicación de DDT, con periodicidad cuatrimestral, en diferentes dosis, por metro cuadrado.

c) El suministro colectivo de medicamentos antipalúdicos en dosis quincenales.

d) Aplicación de Baytex (0,0-dimetil-0-4-(metil mercapto)-3-metil fenil tiofosfato), como larvicida a razón de 25 gr./hectárea de criadero, con periodicidad semanal.

e) Aplicación de HCH como sustituto de DDT.

f) Aplicación de nebulizaciones imogocidas con DDT y HCH.

g) Aplicación cuatrimestral de DDT, en dosis de  $2g./m^2$ , — complementada con la pesquisa domiciliaria bimestral o mensual de enfermos febriles y el suministro de tratamientos de cura radical a los enfermos palúdicos con cloroquina y primaquina durante cinco días y,

h) La ejecución de un rociado domiciliarío con DDT, manteniendo su efectividad por medio de aplicación mensual de insecticidas en superficies nuevas o deterioradas, de la pesquisa domiciliaria de febriles y el tratamiento oportuno de los enfermos, como actividades encomendadas a un trabajador responsable de ellas en un área limitada.

Al finalizar 1969 se registró un mayor número de casos en el área de ataque de los esperados con base en los datos de los años anteriores y por otro, se desarrollaban brotes de alguna consideración o el restablecimiento de la transmisión, en diferentes partes

del área que aún estaba clasificada en fase de consolidación. Esa reintroducción del Paludismo se originó como consecuencia de la vulnerabilidad propiciada por los movimientos migratorios de carácter - principalmente agrícola, con fines de colonización y recolección de cosechas, hacia áreas de alta receptividad para el padecimiento, - ubicadas en su mayor parte, en los estados de Veracruz, Tabasco, - Campeche, Yucatán, Quintana Roo, Michoacán, Sinaloa y Baja - - California Sur.

Al iniciarse 1970, las autoridades superiores, conscientes de la situación que había venido prevaletiendo en el Programa y, con - miras a aliviarla en la medida de lo posible, acordaron que se in- - crementaran los trabajos en un área seleccionada del País, para lo cual, primeramente se regionalizó el Territorio Nacional, estable- - ciéndose tres regiones, a saber:

-Región de la Vertiente del Golfo de México y Península de - - Yucatán; con los estados de Quintana Roo, Yucatán, Campeche, - - Tabasco, Veracruz, Hidalgo, San Luis Potosí, Querétaro, - - - - Tamaulipas, Nuevo León y Coahuila, así como parte de los estados - de Chiapas, Oaxaca, Puebla y Guanajuato.

-Región de la Vertiente Sur del Océano Pacífico; con los esta- - dos de Michoacán, Guerrero, Morelos, México y Tlaxcala, así como gran parte de Chiapas, Oaxaca, Guanajuato y Puebla, incluyendo - - además, al Distrito Federal.

Región Noroeste del País. Esta quedó conformada por los esta-- - dos de Jalisco, Colima, Aguascalientes, Zacatecas, Nayarit, - - Sinaloa, Durango, Chihuahua, Sonora, Baja California Norte y - - Baja California Sur.

La lucha que México ha emprendido a partir de 1956, contra el - Paludismo, se erigió sobre una doctrina integrada por cuatro puntos - esenciales:

1.- Agotamiento espontáneo de las infecciones palúdicas.

La experiencia, la observación clínica y los estudios de laboratorio han demostrado que, las infecciones producidas por P. falciparum, se agotan espontáneamente, sin tratamiento, en un lapso de nueve a doce meses. Para P. vivax, este lapso es de dos a tres años, siendo extremadamente raras las infecciones que duran más. Las debidas a P. malariae suelen durar hasta por treinta o cuarenta años, pero al cabo de tres años, aproximadamente del principio de la infección, el parásito pierde la propiedad de transmitirse por medios naturales, al dejar de ser infectante para el mosquito.

Estos hechos, permiten esperar que, cuando un mecanismo cualquiera impida la transmisión de parásitos de enfermos a personas sanas durante el tiempo suficiente para que las infecciones palúdicas-resistentes, se agoten o pierdan su capacidad de transmitirse, el Paludismo se habrá eliminado por no haber más plasmidios infectantes.

2.- Endofilia de los anofelinos transmisores.

Otro hecho de observación general es que, con excepción de pocas regiones, la transmisión del Paludismo la efectúan los anofelinos que tienen el hábito de picar frecuentemente al ser humano y reposar en el interior de su vivienda, es decir, que son endófilos.

3.- Acción persistente de ciertos insecticidas.

Algunos insecticidas, una vez aplicados en el interior de las viviendas humanas, mantienen su acción letal persistente hacia los anofelinos vectores del Paludismo, durante largo tiempo.

La aplicación periódica de estos insecticidas en las paredes internas de las habitaciones humanas y otros sitios convenientes, con vierten a dichas viviendas en "trampas mortales" para los anofelinos transmisores del Paludismo, por la endofilia citada.

#### 4.- Acción eficaz de las drogas antipalúdicas.

El empleo rutinario de drogas antipalúdicas profilácticas, supresoras y de curación radical, según la etapa del Programa y las circunstancias del problema, al destruir los plasmodios en el ser humano, logran la erradicación del Paludismo, solas o asociadas a otras medidas de lucha antipalúdica.

#### Estrategia Clásica.

En los inicios del Programa (1956-1960) la CNEP, se apegó a la estrategia clásica, sustentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), basada en el agotamiento natural de infecciones palúdicas, la aplicación domiciliaria de insecticidas de acción persistente.

Para llevar a efecto la estrategia antes citada, se estructuró el Programa Nacional, con tres niveles jerárquicos:

-Nivel Central; correspondiente a la Vocalía Ejecutiva, en -- México, D. F., encargada de marcar políticas y técnicas.

-Nivel Zonal; de carácter ejecutivo, configurado por catorce -- zonas en las que se dividió el área palúdica del País.

-Nivel de Campo; de tipo aplicativo, conformado por los dis-- tintos sectores y brigadas de rociado y búsqueda de enfermos; los -- cuales, a partir de 1966, se agruparon en setenta y siete distri-- tos.

La utilización del DDT, como única medida básica de ataque, -- dió resultados notables, ya que al finalizar la cobertura integral-- llevada a cabo durante cuatro años consecutivos; para 1961, el 75% del área palúdica del País, pasó a fase de consolidación, es decir, en la que la transmisión natural del Paludismo se había interrumpido. En el 25% restante, el Paludismo residual, fue objeto de estudios-- especiales, tendientes a conocer las causas de su persistencia, --

para poder establecer las medidas más apropiadas, con miras a su -- resolución.

A partir de 1976, la endemia palúdica, no obstante permanecer focalizada en ciertas áreas, principalmente de la Región de la Vertiente Sur del Océano Pacífico, presentó un recrudescimiento y una dispersión, afectando, sobre todo, el área limitante con la República de Guatemala y con Belice, por la intensa inmigración -- de centroamericanos; aunados a la aparición de brotes epidémicos -- en distintos lugares de las tres regiones mencionadas.

Sin embargo, para 1983, ante la difícil situación económica -- por la que atraviesa el País, por acuerdo superior y acorde con -- la política gubernamental, se llevó a cabo la reestructuración del Programa. De tal suerte, la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo, se transformó en una Dirección de Lucha contra el Paludismo, la que, además de introducir los cambios para racionalizar las actividades de acuerdo a la situación epidemiológica del padecimiento de cada región, área y localidad, ha establecido las prioridades de atención a las mismas, para el logro de los objetivos.

Por lo tanto y como consecuencia de lo antes mencionado, la estrategia se enfoca actualmente hacia los siguientes postulados:

-Intensificar las actividades antipalúdicas en las localidades de mayor incidencia, ubicadas en los estados de: Campeche, Chiapas, Guerrero, Michoacán, Nayarit, Oaxaca, Sinaloa, Tabasco, - - - Quintana Roo, Chihuahua, Veracruz, Jalisco, Durango y Sonora.

-Promover principalmente, a través del Subcomité de Salud de los Comités de Planeación y Desarrollo Estatal (COPLADE), la participación coordinada de las instituciones del Sector Salud y - - - Seguridad Social.

-Promover la organización de la comunidad y capacitarla para ob tener su participación activa y consciente en la notificación y tratamiento de casos.

-Basar la búsqueda de enfermos fundamentalmente en la notificación. El personal que actualmente realiza la pesquisa domiciliaria de febriles, orientará su trabajo principalmente a la promoción de la notificación.

-Promover mecanismos para el control de los movimientos de población y establecer la debida coordinación con los centros de producción que contratan trabajadores eventuales; con las dependencias que realizan obras de desarrollo y con las autoridades de migración en el área fronteriza del sur.

-Organizar los distritos prioritarios, proporcionándoles, en la medida de lo posible, los recursos que requieren para su correcto funcionamiento.

-Impulsar las actividades de saneamiento antipalúdico de acuerdo a las características ecológicas de las localidades prioritarias.

-Orientar al personal de los Servicios Coordinados de Salud - - Pública de los Estados y de Paludismo, con el propósito de lograr una adecuada integración del Programa.

-Promover investigaciones relacionadas con el problema de Paludismo, encaminadas a mejorar la efectividad del Programa.

-Integrar el Programa de los Servicios Coordinados de Salud - - Pública por etapas sucesivas, es decir, de acuerdo con la magnitud del problema, o sea, iniciar en los estados que se encuentran en fase de mantenimiento, continuar el proceso en los que están en fase de consolidación y terminarlo en los que tengan áreas en fase de ataque.



## R E S U L T A D O S

Las publicaciones que se utilizaron, fueron setenta y cuatro - en su totalidad, entre las que se encuentran cincuenta y dos artícu los de diversas revistas: American Journal Pathology, American - - Society Clinical Pathology, Life Sciences, Transactions Royal - - Society Tropical Medicine and Hygiene, Southeast Asian Journal - - Tropical Medicine Pub. Hlth., American J. Trop. Med. Hyg., Journal of Parasitology, Japan Journal Experimental Medicine, Indian - - - Journal Medicine Research, Acta Haematology, Journal Tropical - - Medicine and Hygiene, Bulletin World Health Organization, Indian - - Pediatrics, The American Journal Medicine Sciences, Experimental - Parasitology, JAMA, The Journal Infectious Diseases.

También se utilizaron libros de Parasitología: Introducción a - la Parasitología, Textbook of Parasitology, dos de Parasitología - Clínica, Parasitología General, Advances in Experimental Medicine - and Biology Immunity to Blood Parasites of Animals and Man, - - - Parasitología del Paludismo, Parasitología Médica.

Igualmente, se consultó un Manual de Parasitología, un Manual de Diagnóstico Microscópico de Paludismo, un Libro de Hematología, - un Libro de Medicina Interna, cinco Informes Técnicos de la O.M.S., referentes al Paludismo y, un Informe General para Personal Médico, Paramédico, Magisterio y Técnico en Salud Pública de la S.S.A.

DISCUSION

El Paludismo, que ocupaba uno de los primeros lugares a principios de siglo, como enfermedad causante de una gran tasa de mortalidad en la población mundial, ha sido casi erradicada en varios países, principalmente desarrollados y, en los países subdesarrollados, se ha controlado efectivamente, sin llegar aún a su total erradicación.

En México, hasta hace dos años, el Paludismo se había controlado en varias zonas del País, por ejemplo, en Acapulco hasta un 92 - 94%, debido a que la anterior Dirección de Lucha contra el Paludismo se hacía cargo de la compra y distribución de insecticidas y medicamentos para toda la población de la República. Pero, a causa de la descentralización gubernamental, esta Dirección desapareció y actualmente, cada estado se hace cargo de su propio control viéndose gravemente afectada la población.

El control de Paludismo en México, se efectúa considerando principalmente al vector y parásito. En lo que respecta a los vectores, se han efectuado varias medidas de control físicas, biológicas y químicas, como son, relleno de pantanos, drenado de ríos y pantanos, promociones poblacionales para que cooperen en dichas obras. El rociado de insecticidas como el DDT, en períodos de seis meses. Se han aplicado antilarvarios, principalmente en ríos y pantanos, por medio de nebulizaciones con Tenefox (0,0-dimetil fosforotioato 0,0-diester con 4,4-tiodifenol) y Fenthion (0,0-dimetil-0-4-(metil mercapto)-3-metil fenil tiofosfato). En caso de brotes epidémicos, se hacen rociados domiciliarios. También la utilización de mosquitos del género Toxorenquitis uno de los mejores predadores del mosquito Anopheles.

El control larvívoro, se efectúa mediante el uso de peces del género Affinis y la utilización de bacterias patógenas, como son

Bacillus turigienses, de este género, existen catorce serotipos, de los cuales, solamente es utilizado el H-14, por ser el más efectivo.

El parásito es controlado mediante el uso de medicamentos. - La quimioterapia común, es la administración de cloroquina 150 mg., y/o primaquina 15 mg., dependiendo de la edad es la dosis y la utilización de uno y otro o ambos, va de acuerdo al curso de la enfermedad. También se dan pláticas y proyecciones sobre educación sanitaria a la población en zonas endémicas.

Hoy en día, la Dirección de Control de Enfermedades Transmisibles por Vector y Zoonosis, se hace cargo de las funciones antes mencionadas, además de dedicarse a la constante búsqueda de enfermos por redes de notificación ubicadas en las catorce zonas endémicas preestablecidas, para dar un tratamiento, lo más adecuado posible.

En México no se puede hablar de una erradicación, sino de un control de Paludismo, debido a varios factores como son:

- 1) Falta de participación de la población.
- 2) Factores migratorios.
- 3) Resistencia de los parásitos a los medicamentos.
- 4) Factores administrativos: falta de recursos económicos.
- 5) Falta de personal capacitado.
- 6) Problemas políticos y laborales.
- 7) Descentralización gubernamental, desapareciendo la Dirección de Lucha contra el Paludismo. Actualmente, la Dirección de Control de Enfermedades Transmisibles por: Vector y Zoonosis, se dedica a las enfermedades siguientes: Paludismo, oncocercosis, cisticercosis y dengue.

La información que se tiene en México respecto al Paludismo, es muy restringida, ya que difícilmente se puede adquirir, solamente se obtienen entrevistas con los empleados de la Dependencia que se hace cargo del control de esa enfermedad.

El estudio del Paludismo a nivel mundial es muy extenso y por tanto, la información es amplia en todos aspectos (historia epidemiológica, nombre de la enfermedad, diagnóstico, tratamiento, profilaxis, etc.).

Con respecto a México, los estudios efectuados, han sido registrados por la OMS/OPS (Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud) y de esta fuente, fueron obtenidos.

### CONCLUSIONES

El estudio bibliográfico realizado en torno al parásito - - - P. vivax, causante del Paludismo terciario, da a conocer la evolución de esta enfermedad, desde que el Paludismo ocupaba uno de los primeros lugares como causa importante de mortalidad a nivel mundial, hasta hoy en día, que casi ha sido erradicada en los países desarrollados y controlada en los subdesarrollados. Lo anterior in forma la importancia de la enfermedad a través de los años, tanto a nivel social como económico en la República Mexicana y demás países.

El Paludismo producido por P. vivax es el que en mayor porcentaje se encuentra en el País, de acuerdo a estadísticas de la anterior Dirección de Lucha contra el Paludismo (DCLP).

La información que hay de Paludismo terciario en México, es extensa, dados los estudios poblacionales efectuados desde el nacimiento de la Campaña de Lucha contra el Paludismo por los años de 1960 hasta 1985, en que desapareció la DCLP.

Actualmente no se puede hablar de una erradicación total de esta enfermedad en México, dados los múltiples problemas que se han presentado por la descentralización gubernamental que causó la desaparición de varias dependencias, entre las cuales se encontraba la DCLP y esto tuvo como efecto una reducción notoria en el control de esta enfermedad, que se ve reflejado en un deterioro de la economía y progreso nacional.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Aikawa Masamichi, M. D., H. Miller, Louis, M. D., and John Rabbege (1975). Caveola-Visicle Complexes in the Plasmalemma of Eritrocytes Infected by Plasmodium vivax and P. cynomolgi. Am. J. Pathol., 79 (2), 285-300.
- 2.- Asa Chandler, C., (1975). Introducción a la Parasitología. Ediciones Omega Barcelona. Primera Edición. 503 páginas.
- 3.- Baerg, David C., Rossan Richard N., (1975). Plasmodium vivax tissue stage in Saguinus geoffroyi. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 70 (2), 167-168.
- 4.- Banyal Harjeet, S., and Coy D. Fitch, (1982). - - - - Ferriprotoporphyryn IX Binding Substances and the Mode of Action of Chloroquine against Malaria. L. Scie., 31 (1), 1141-1144.
- 5.- Belding, David L., (1964). Textbook of Parasitology.- First Edition. Appleton Century Crofts, 955 páginas.
- 6.- Braunstein, Herbert, M. D., and E. Tull, Mary, (1980). Detection Malaria Parasites in Routine Wright-Stained Blood-Smears. Am. Soc. Clin. Pathol., 74 (2), 227-229.
- 7.- Bray, R. S., (1975). Latency in Plasmodium vivax - - - Infection. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 69 (1), 164.
- 8.- Brown, Harold W., (1970). Parasitología Clínica. - - Editorial Interamericana, 344 páginas.
- 9.- Carrol Faust, Ernest, (1974). Parasitología Clínica. - Salvat Editores, S. A. Cuarta Edición, 888 páginas.
- 10.- Charoenlarp, Pricha and Harinasuta Tranakchit, (1973). - - Relapses of vivax malaria after a Conventional Course of Primaquine and Chloroquine: Report of two Cases. Southeast As. J. Trop. Med. Pub. Hlth: 4 (1), 135-137.

- 11.- Cheng C., Thomas, (1973). Academic Press. New York la.-  
Edición. Paymes 965, General Parasitology.
- 12.- Cheng C., Thomas, (1978). Parasitología General. la.- -  
Edición en Español. Academic Press. Traducido por Luis M.-  
Hernández, 965 páginas.
- 13.- Clyde, David F., (1975). Immunization against falciparum  
and vivax malaria by use attenuated sporozoites. The - -  
Am. J. Trop. Med. Hyg., 24 (3), 397-401.
- 14.- Clyde, David F., (1975). Antimalarial Effects of - - -  
Clindamycin in Man. The Am. J. Trop. Med. Hyg., (24) 2, -  
369-370.
- 15.- Collins, William E., Lunde Milford, N., (1975). - - -  
Development of Antibodies to Plasmodium vivax as Measured-  
by two Different Serologic Techniques. The Am. J. Trop. -  
Med. Hyg., 24 (3), 412-415.
- 16.- Collins, William E., Lunde Milford, N., Contacos, - -  
Peter, G., (1976). Development of Different Strains of -  
Plasmodium vivax in two Species of Anopheles. The Am. - -  
Trop. Med. Hyg., 25 (3), 372-375.
- 17.- Collins, William E., Warren McWilson, (1979). Effects -  
sequential Infection with Plasmodium vivax and Plasmodium  
falciparum in the Aotus trivirgatus monkey. J. - - -  
Paras., 65 (4), 605-608.
- 18.- Collins, William E., Warren McWilson, (1972). Studies -  
on the Characterization of Plasmodium vivax from Central -  
America. The Am. J. Trop. Med. Hyg., 21 (5), 702-712.
- 19.- Collins, William E., Warren McWilson, (1980). The - - -  
Chesson Strain of Plasmodium vivax in Aotus monkeys and-  
Anopheline Mosquitoes. J. Paras., 66 (5), 488-497.
- 20.- Collins, William E., Peter Contacos G., (1980). Studies-  
on the West Pakistan Strain of Plasmodium vivax in Aotus-  
monkeys and Anopheline mosquitoes. J. Parasi., 780-785.

- 21.- Contacos, Peter G., Collins, William E., Costney, Robert G., (1973). Five Day Primaquine Therapy-an Evaluation of -  
Radical Curative Activity Against vivax malaria Infection.  
The Am. J. Trop. Med. Hyg., 22 (6), 693-695.
- 22.- Contacos, Peter G., Collins, William E., (1974). - - - -  
Combined Chloroquine-Primaquine Therapy Against vivax - - -  
malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg., 23, 310-312.
- 23.- Cosgriff, Thomas M., Boudreau, Ellen F., (1982). - - - -  
Evaluation of the Action Malarian Activity of the - - - -  
Phanathrenemethanol Halofantrine. Am. J. Trop. Med. Hyg.-  
31 (6), 1075-1079.
- 24.- Darlow, Brian, Vrboro, Helena, (1982). Sulfadoxine----  
pyrimethamine for the Treatment of Acute Malaria in the - -  
Children Papua, New Guinea. Am. J. Trop. Med Hyg., 31 -  
(1) 10-13.
- 25.- De Silva, D.H.G., Mendis Kamini, N., (1982). Congenital  
malaria due Plasmodium vivax: a Case Report from Sri-Lanka.  
Trans. Roy. Soc. Med. Hyg., 75 (1), 33-35.
- 26.- Ebisawa, Isaac, Komoriyatakemi, (1974). Morphologic and-  
Clinical Effect of Pyrimetamine-sulfonamide Combinations - -  
(Sulfomethoxine-pyrimethamine or Sulfamonomethoxine-----  
pyrimethamine) on P. vivax and its Infection. Jap. J. -  
Exp. Med., 44 (2), 151-163.
- 27.- Ganduly, N.K., R.E. Chananani, (1980). Immunoglobulins-  
and C<sub>3</sub> Levels in Plasmodium vivax Infection and their --  
Relationship to Haemagglutination Antibody Titres. Ind. J.  
Med. Res., 71, 505-509.
- 28.- Garewal, Gurjeeman, Quadri, M.I., (1982). Effect of - -  
Plasmodium vivax Infection on Leucocyte Count in Chronic  
Leukaemia Patients. Ac. Haemat., 67, 285-286.
- 29.- Carnham, P.C.C., Warren McWilson, (1971). The Action of  
Terramycin on the Primary Exoeritrocyclic Development of - -  
Plasmodium vivax and Plasmodium cynomolgi ceylonensis. -  
J. Trop. Med. Hyg., 74, 32-35.



- 30.- Garnham, P.C.C., Warren McWilson, Bray, R.S., (1975). A Strain of Plasmodium vivax characterized by Prolonged - - - Incubation Morphological and Biological Characteristics. - - - Bull. Wld. Hlth. Org., 52, 21-32.
- 31.- Gupta, P.C.C., Rathi, A.K., (1978). The Chloroquine - - - Resistant Chronic vivax malaria Presenting as Malaria - - - Cachexia and Secondary Hypersplenism: (a case report). - - - In. Prrics., 15 (2), 171-173.
- 32.- Jaroovvesama, Nibha, Harinasuta Tranakchit, (1975). - - - Coagulation Studies in falciparum and vivax malaria. - - - S. As. J. Trop. Med. Pub. Hlth., 419-424.
- 33.- Jiang, J.B., Huang, J.C., (1982). Long Incubation of - - - Plasmodium vivax multinucleatum as Demonstrated in Three - - - Experimental Human Cases. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 76 (6), 845-846.
- 34.- Krotoski, W.A., Collins, W.E., (1982). Demonstration of Hypnozoites in Sporozoite Transmitted Plasmodium vivax - - - Infection. Am. J. Trop. Med. Hyg., 31 (6), 1291-1293.
- 35.- Lal Harbans, (1982). A Comparative Trial of Oral - - - Chloroquine and Oral co-trimoxazole in vivax malaria in - - - children. Am. J. Trop. Med. Hyg., 31 (3), 438-440.
- 36.- Littman, Edward, (1974). Splenectomy in Heredetary - - - Spherocytosis: Effect on Course of Relapsing vivax malaria. The A. J. Med. Sciences, 267 (1), 53-55.
- 37.- Lysenko, A.J.A., Beljaer, A.E., (1977). Population - - - Studies of Plasmodium vivax. The Theory of Polymorphism of Sporozoites and Epidemiological Phenomena of Tertian - - - Malaria. Bull. Wld. Org., 55 (5), 541-549.
- 38.- Macy, Ralph W., Allen Bernstzen, K., (1971). Laboratory-Guide to Parasitology with Introduction to Experimental - - - Methods. C. Charles Thomas Publisher U.S.A., 29. la. - - - Edición. Página 292.

- 39.- Magzoub, M., (1980). Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax Infections in Saudi Arabia, with a note on the Distribution of Anopheline Vectors. J. Trop. Med. Hyg., 83, 203-206.
- 40.- Mallin, William S., M.D., Alter, Aaron, (1973). Posttransfusion Malaria in a Newborn. Postg. Med., 54 (3), 219-220.
- 41.- Masson, John, (1975). Patterns of Plasmodium vivax recurrences in a High Incidence Coastal Area of El Salvador, C. A. The Am. J. Trop. Med. Hyg., 24 (4), 581-585.
- 42.- Mathews, Henry M., Fried, Janet A., (1973). Plasmodium vivax Antigen for use in the Indirect Haemagglutination Test for Malaria. The J. Paras., 59 (6), 1133-1134.
- 43.- Mathews, Henry M., Fried, Janet A., (1973). The Indirect Haemagglutination Test for Malaria. The Am. J. Trop. Med. Hyg., 24 (3), 417-421.
- 44.- Mathews, Henry M.M., Dondero, Timothy J., (1982). A Longitudinal Study of Malaria Antibodies in Malasia Population. Am. J. Trop. Med. Hyg., 31 (1), 14-18.
- 45.- McCarthy, Vicent C., Clyde, David F., (1977). Plasmodium vivax: Correlation of Circumsporozoite Precipitation (CSP)-Reaction with Sporozoite Induced Protective Immunity in Man. Exp. Paras., 41, 167-171.
- 46.- Miller, Louis H. Advances in Experimental Medicine and Biology Immunity to Blood Parasites of Animals and Man. New York: Plenum Press, (1977), 321 páginas.
- 47.- Noble, Elmer R., Glenn Noble A., (1965). Parasitología. Segunda Edición. Editorial Interamericana. Traducido al Español por Ramón Rodríguez de Mata, 675 páginas.
- 48.- O.M.S., (1967) Inmunología del Paludismo. Serie de Informes Técnicos No. 396. Ginebra. Grupo Científico Sobre Inmunología del Paludismo, 55 páginas.

- 49.- O.M.S., (1957) Paludismo. Serie de Informes Técnicos No. -  
123. Ginebra, 56 páginas.
- 50.- O.M.S., (1969) Parasitología del Paludismo. Serie de - - -  
Informes Técnicos No. 433. Ginebra. Grupo Científico sobre-  
Parasitología del Paludismo; página 76.
- 51.- O.M.S., (1965) Resistencia de los Parásitos del Paludismo a  
los Medicamentos. Serie de Informes Técnicos No. 296. - - -  
Ginebra; 74 páginas.
- 52.- O.M.S., (1961) Quimioterapia del Paludismo. Serie de - - -  
Informes Técnicos No. 226. Ginebra; 100 páginas.
- 53.- Onori, E., (1972). Experience with Mass Drug Administration  
as a Supplementary Attack Measure in Areas of vivax malaria.  
Bull. Wld. Hlth. Org., 47; 543-548.
- 54.- Orville, P., y colaboradores, (1983). Production of - - -  
Circulating Interferon in Human Malaria. Bull. Soc. Pathol.-  
Exot. Filiales, 76 (1), 34-42.
- 55.- Read, Clark P., (1970). Parasitism and Symbology. The - -  
Ronald Press Company. New York, 1a. Edición; 316 páginas.
- 56.- Rosenberg, Ronald, Maheswary, (1982). Forest Malaria in -  
Bangladesh. Am. J. Trop. Med. Hyg. 31 (2), 175-182.
- 57.- Rossan N., Richard, Young, Martin D., (1975). Chemotherapy  
of Plasmodium vivax in Saimiri and Actus models. The -  
Am. J. T. Med. Hygs., 24 (2), 168-173.
- 58.- Rossan N., Richard, Baerg, David C., (1975). Demonstration-  
of Exoerythrocytic Stages of Plasmodium vivax in Saimiri --  
sciureus. Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hygs., 69 (5), - - -  
471-472.
- 59.- Rutledge, L. C., (1977). Incubation and Prepatent Periods -  
of Plasmodium vivax (letter). Trans. R. Trop. Med. Hyg., -  
71 (5), 451.

- 60.- Rybalka, V.M., Beljaev, A.E., (1977). Population Studies of Plasmodium vivax 2. Distribution of Manifestation in foci of Tertian Malaria. Bull. W. Hlth. Org., 55 (5), 551-556.
- 61.- S.S.A., Dirección General de Epidemiología. Dirección de - Lucha contra el Paludismo, (1983). Información General para Personal Médico, Paramédico, Magisterio y Técnico en Salud Pública. México, D. F., 35 páginas.
- 62.- Sheehy, Thomas W., M.D., Deempsey, Hugh, M.D., (1970). - - Methotrexate Therapy for Plasmodium vivax malaria. JAMA, 214 (1); 109-114.
- 63.- Shute, P. G., Lupaştu, G. H., (1976). A Strain of - - - - Plasmodium vivax characterized by Prolonged Incubation: the Effect of Numbers of Sporozoites on the Length of the - - - - Prepatent Period. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 70 (516), 474-480.
- 64.- Sulzer, Alexander J., Cantella, Raúl, (1975). Plasmodium - malariae, Plasmodium vivax with no Plasmodium falciparum - in a Primitive Population in the Peruvian Amazon Jungle. - - Bull. World Health Org., 52; 273-278.
- 65.- Thorn W., George y Cols., (1979). Medicina Interna. Tomo - II. 5a. Edición en Español. Ediciones Científicas. La - - Prensa Médica Mexicana, S. A., 399 páginas.
- 66.- Tay Zavala, J., (1982). Parasitología Médica. Editor - - - - Francisco Méndez Cervantes; 163 páginas.
- 67.- Umlas, Joel, Fallon Jalmer, N., (1971). New Thick Film - - Technique for Malaria Diagnosis. The Am. J. Trop. Med. Hyg., 20 (4); 527-529.
- 68.- Ungureanu, E., Kendrick-Killick, R., (1976). Prepatent - - Periods of a Tropical Strain of Plasmodium vivax after - - Inoculations of Tenfold Dilutions of Sporozoites. Trans. R.- Soc. T. Med. Hyg., 70 (6), 482-483.

- 69.- Warren McWilson, Collins, William E., (1977). Morphologic Variants of Anopheles albimanus and susceptibility to -- Plasmodium falciparum. The Am. J. Trop. Med. Hyg., 26 (4), - 607-611.
- 70.- Wetsteyn, J.F.C., (1982). Congenital Malaria due to -- Plasmodium vivax a Case Report Sri Lanka. Trans. R. Soc. - Trop. Med. Hyg., 76 (6), 850.
- 71.- Weinstein, Melvin P., (1982). Occurrence of Exflagelation - and Microgametes in Peripheral Blood of Patient with - - - Malaria. The J. of Infections Diseases, 146 (3); 448.
- 72.- Wilcox, Aimee, (1960). Manual for the Microscopical - - - Diagnosis of Malaria in Man. U. S. Department of Health - - Education and Welfare. Public Health Service.
- 73.- Williams J. William, (1983). Haematology. Tercera Edición. New York: McGraw Hill. 1728 páginas.