

Revista Médica del IMSS

Volumen
Volume **43**

Número
Number **1**

Enero-Febrero
January-February **2005**

Artículo:

El origen del paroxismo malárico

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Médico cirujano,
Maestro en Ciencias
(Parasitología Médica),
Laboratorio de
Malaria,
Departamento de
Microbiología y
Parasitología
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional
Autónoma de México

El origen del paroxismo malárico

RESUMEN

Este trabajo intenta la reconstrucción del cuadro clínico más característico de la malaria en su fase aguda, el paroxismo malárico, señalando los elementos que participan por parte del parásito y del huésped, la manera como se integran y funcionan para producir las manifestaciones clásicas de la malaria.

SUMMARY

This study attempts the reconstruction of the most characteristic clinical picture of the acute phase of malaria, the malarial paroxysm, describing the elements that participate on the part of the parasite and the host, the way they become integrated, and how they function to produce the classical clinical manifestations of what we call malaria.

Comunicación con:
Filiberto Malagón.
Tel.: 5623 2465.
Fax: 5623 2459.

Dirección electrónica:
malagon@servidor.unam.mx

Introducción

La fiebre es una respuesta del cerebro a un estímulo inflamatorio y es una respuesta adaptativa a la inflamación sistémica, casi universal entre vertebrados.¹ Una de las manifestaciones clínicamente más significativas de la malaria es la fiebre de aparición abrupta, duración limitada y repetición periódica, comúnmente asociada a otros síntomas como cefalea, mialgias, artralgias, fatiga, muchas veces con manifestaciones gastrointestinales y en casos severos, signos y síntomas de los sistemas respiratorio, nervioso central o urinario.

Sin embargo, el paroxismo malárico se identifica con las manifestaciones del síndrome febril, que se presenta principalmente durante la etapa aguda de la infección. Gracias a la característica periódica de la fiebre, ha sido posible rastrear la presencia de la malaria desde los primeros registros escritos de la humanidad, como el papiro de Ebers, en el antiguo Egipto, y los escritos de Hipócrates, de la Grecia antigua.² En tiempos modernos la fiebre fue y sigue siendo el punto de referencia, primero por las campañas de erradicación y ahora por los programas de control de la malaria, para identificar individuos potencialmente maláricos en las zonas de transmisión.

Los primeros nombres para referirse a esos paroxismos febriles o maláricos fueron acuñados por Hipócrates y hacen referencia a su carácter periódico: "tercianas" y "cuartanas", que designaban el cuadro acompañado por fiebres que se repiten cada tercer o cuarto día, y desde entonces asociado a lugares pantanosos e insalubres. Más tarde los romanos dividieron a las tercianas en benignas y malignas (también para esta última, *fiebre estivo otoñal*). Una vez que Laveran descubrió el agente causal de la malaria, se inició una serie de asociaciones entre el desarrollo de los parásitos en la sangre de los pacientes y sus manifestaciones clínicas. Fue así como se asociaron las tercianas benignas con un parásito morfológicamente distinto al de las tercianas malignas, el primero quedó denominado como *Plasmodium vivax* y el segundo como *Plasmodium falciparum*; se reconoció, además, que el paroxismo malárico estaba asociado a la terminación del ciclo de reproducción de los parásitos en los eritrocitos.

Es aquí en este punto donde se inicia el reconocimiento de la enfermedad como producto de la relación hospedero-parásito en malaria, hecho que ocurre en los albores del siglo pasado.

La información acumulada hasta el momento permite reconstruir la secuencia probable de sucesos y elementos que participan en la generación

Palabras clave

- ✓ paroxismo malárico
- ✓ paludismo
- ✓ citocinas

Key words

- ✓ malaria
- ✓ cytokines
- ✓ malaric paroxism

de señales clínicas que en su conjunto identifican el paroxismo malárico. Esta descripción es el objeto del presente trabajo.

El parásito y el hospedero

Las formas infectantes de los plasmodios en la naturaleza son los esporozoitos o las formas hemáticas. Los esporozoitos son depositados en la sangre de los individuos por los mosquitos infectados al momento de picar y los esporozoitos llegan por sangre al hígado, invaden hepatocitos y se reproducen en ellos. En transmisión transplacentaria, la mujer embarazada e infectada transmite la malaria a su hijo por el paso de formas hemáticas del parásito a través de la placenta. Se reconoce que la invasión de los hepatocitos y su eventual destrucción no produce señales clínicas ni patología detectable, y que la totalidad de la patología y sintomatología en malaria ocurre cuando los parásitos en su forma de merozoitos dejan el hígado y se establecen en los eritrocitos, donde se reproducen y reciclan la infección, iniciando la generación de señales clínicas que hacen patente la presencia del parásito.

De las cuatro especies de *Plasmodium* que infectan al hombre, dos (*vivax* y *ovale*) tienen ciclos bicircadianos de reproducción que marcan la periodicidad de los paroxismos febriles cada 48 horas; otra especie (*falciparum*) los puede producir cada 36 o 48 horas, y la última (*malariae*) muestra ciclos tricircadianos que produce paroxismos cada 72 horas. Estos tiempos marcan el inicio y final del proceso de reproducción de los parásitos en los eritrocitos, es decir, desde que los merozoitos recién invaden los nuevos eritrocitos hasta la fase esquizogónica final de su reproducción, cuando el eritrocito es destruido y la nueva generación de merozoitos queda libre en el torrente sanguíneo para invadir nuevos eritrocitos y repetir los procesos y los tiempos a la manera de un reloj biológico.³

Preámbulo

El punto final de la reproducción de los plasmodios en eritrocitos marca el inicio de los paroxismos febriles. Por las características clínicas de los paroxismos, se ha pensado que la ruptura

de los eritrocitos al finalizar la esquizogonia da salida a las toxinas responsables de generar el paroxismo. Esas toxinas corresponderían a productos metabólicos residuales del parásito que quedan como desechos del proceso de multiplicación y diferenciación de la nueva generación de parásitos, y que son liberados al momento en que el eritrocito que los contiene es destruido. Dicha toxina, sin embargo, jamás ha sido identificada. Maegraith creyó encontrar una toxina en el suero de animales infectados que provoca alteraciones en hepatocitos, la describió como un compuesto de bajo peso molecular, menor a 1000 kd, con poco nitrógeno, pero no pudo reconocer si se trataba de un compuesto sintetizado por el parásito o por el hospedero infectado.⁴ En otras observaciones hechas por Clark⁵ se llamó la atención sobre la similitud entre el cuadro clínico del choque endotóxico que desarrollan ratones con bacteremia y ratones infectados con cepas letales de plasmodios, y sugirió que una sustancia parecida al LPS (lipopolisacárido) de las bacterias podría estar involucrada en el cuadro malárico, induciendo la producción aumentada de TNF α (factor necrosante de tumores alfa), lo cual explicaría la similitud del cuadro clínico entre bacteremia y malaria. Hasta entonces no se sospechaba de los plasmodios como generadores de TNF α , condición reservada principalmente a las bacterias gramnegativas y específicamente al LPS de su pared, del cual la parte lipídica (lipido A) es el componente biológicamente activo.⁶ Sin embargo, LPS no es un constituyente de los plasmodios.

En estudios ulteriores, Taverne y colaboradores⁷ (1990) encontraron que exoantígenos de plasmodios humanos y de roedores con propiedades tóxicas, inducen en macrófagos la producción de TNF α y que las características de esas moléculas señalan que se trata de un compuesto de naturaleza glucolípida. Finalmente, se incriminó al glucocil-fosfatidil-inositol como el causante o desencadenante de todo el proceso, sin embargo, esa toxina, además de estar presente en la membrana de los plasmodios, es una molécula ampliamente distribuida como componente normal de la membrana de muchas células del hospedero. Los mismos eritrocitos la contienen embebida en la bicapa lipídica.^{8,9}

La esquizogonia es el proceso usado por los plasmodios para multiplicarse. En éste la célula madre divide su cromatina tantas veces como nuevos

individuos va a generar; cada uno de los fragmentos es limitado por una membrana que durante su formación captura una porción del citoplasma de la célula madre, quedando cada núcleo inmerso en dicho citoplasma. Al final de la esquizogonia, la célula madre es sólo un saco que contiene numerosos parásitos jóvenes, pigmento malárico, citoplasma residual y metabolitos acumulados como producto de los procesos que generaron los nuevos merozoítos. Con la ruptura de la membrana del esquizizonte y del eritrocito, al final del proceso se libera al plasma, junto con los merozoítos, todos los residuos citoplásmicos, membranales y metabólicos almacenados en esta célula.

Cuando este proceso ocurre, los macrófagos son estimulados por cualquiera de los componentes liberados, incluyendo los mismos merozoítos. A este estímulo los macrófagos responden liberando TNF α , IL-1 e IL-6 (interleucina-1 e interleucina-6). Es probable que su síntesis y liberación ocurra en cadena, en el cual el TNF α primariamente secretado induce la síntesis de IL-1 y ésta a su vez induce la producción de IL-6, como sucede cuando los macrófagos son estimulados con LPS.¹⁰ Tanto el TNF α como la IL-1 y la IL-6 son moléculas que participan en procesos inflamatorios, el TNF α posee receptores de 55 o 75 kd en las membranas de prácticamente todas las células del organismo. Las células que capturan TNF α en su membrana generan una respuesta entre células que componen diferentes tejidos, en el caso de las células del músculo esquelético y células de otros tejidos sintetizan y liberan prostaglandinas; los adipocitos estimulados por TNF α inhiben la síntesis de grasas a partir de triglicéridos del plasma. Los niveles de TNF α en el plasma de sujetos infectados por plasmodios están aumentados y correlacionan con el grado de parasitemia y la gravedad del cuadro clínico.^{11,12} Así mismo, los niveles de concentración en plasma de los receptores solubles de TNF (sTNF-R55 y sTNF-R75) son altos en infecciones humanas por *Plasmodium falciparum*.¹³

Fiebre e hipertermia

Los humanos mantenidos bajo condiciones basales mantienen su temperatura corporal en una banda de 37 ± 0.5 °C. El cerebro es el encargado de regular y mantener esta temperatura a tra-

vés de los centros termorreguladores ubicados en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Las neuronas de estos núcleos monitorean la temperatura corporal y ajustan los cambios fisiológicos a la temperatura de referencia de 37 °C, a través de señales efectoras que estimulan o inhiben la generación o liberación de calor. La temperatura de referencia de las neuronas es la que determina la temperatura a la que debe mantenerse el cuerpo, y las neuronas funcionan en consecuencia.

En condiciones fisiológicas normales, puede observarse cambios drásticos en la temperatura corporal sin cambios en la temperatura de referencia, como se da en atletas que practican ejercicios intensos. Los corredores de 100 m planos pueden alcanzar temperaturas de 40 °C o más, pero la recuperación de su temperatura basal es rápida y sólo requiere unos minutos, porque no hay modificación de la temperatura de referencia, la cual se mantiene a 37 °C. Vale la pena recordar que en esta circunstancia la fiebre no existe, lo que existe es un estado de hipertermia. En condiciones patológicas, sin embargo, la temperatura de referencia está alterada, y dicha alteración puede ser producida por varias moléculas, principalmente por las prostaglandinas. Se cree que la prostaglandina E2, la cual es responsable de la fiebre, es producida en el cerebro mismo en los vasos del área preóptica.¹⁴ Estas moléculas entran en contacto con las neuronas de los núcleos termorreguladores, ingresando a las células por difusión o fijándose a receptores de membrana, e induciendo como respuesta la modificación de la temperatura de referencia de estas células, elevándose por encima de 37.5 °C, y permaneciendo alta mientras persiste el estímulo generador de prostaglandinas.

Filiberto Malagón.
Paroxismo malárico

El paroxismo en malaria

Al momento de cambiar la temperatura de referencia a 40 °C (por ejemplo) por efecto de las prostaglandinas, las neuronas están registrando una temperatura corporal de 37 °C, registro que resulta inferior a la temperatura de referencia actual. Su lectura es "hace frío" y la respuesta es la activación de las neuronas del núcleo supraóptico, que responden cuando la temperatura corporal es menor a la temperatura de referen-

cia. Para elevar la temperatura hasta el nivel que marca la temperatura de referencia, las neuronas generan señales efectoras en dos direcciones, unas para retener el calor existente y otras para generar más calor. De las señales que permiten retener calor, unas actúan sobre terminales nerviosas de los vasos periféricos produciendo disminución de su luz y menor irrigación de la piel, lo cual clínicamente se manifiesta como palidez de tegumentos, y tiene como efecto una disminución de la pérdida de calor por radiación y conducción; otras señales actúan sobre centros de la respiración para producir hipoventilación y disminuir la pérdida de calor por evaporación.

De las señales que generan calor, unas activan el metabolismo general a través del sistema endocrino y otras producen contracción de músculo estriado por aumento de la tensión muscular general, por escalofrío, por contracción involuntaria de maseteros (castaño de dientes), por contracción de músculos piloerectores (piel de gallina) y tremor. Durante la fiebre el músculo esquelético expresa una proteína libre la UCP3 (*uncoupling protein 3*) que puede convertir el ATP (adenosina trifosfato) intracelular en calor, permitiendo que las masas musculares actúen como generadoras de calor.¹

En este estado del paroxismo malárico, el paciente experimenta un frío intenso a veces acompañado de dolor o adolorimiento de todo el cuerpo y cefalea. La temperatura aumenta y alcanza el estado febril, aun cuando el paciente continúe sintiendo frío. Probablemente no existe un estado patológico en los humanos que cause una sensación tan intensa de frío como ocurre en la malaria. La sensación de frío desaparece cuando la temperatura corporal iguala la temperatura de referencia de las neuronas termorreguladoras. Esa temperatura febril permanece el tiempo que dura la estimulación de macrófagos por los parásitos, que es de varias horas, a veces hasta 10.

Cuando la producción de TNF-prostaglandinas vuelve a sus niveles normales, la temperatura de referencia automáticamente vuelve a su valor normal de 37 ± 0.5 °C. Sin embargo, en ese momento, la temperatura corporal que registran las neuronas es de 40 °C, así que para éstas "hace calor" porque la temperatura corporal debe estar a 37 °C, como lo indica el valor de referencia, esto activa las neuronas de los núcleos paraventriculares, las cuales envían señales efectoras en dos direc-

ciones unas para dejar de producir calor y las otras para disipar el calor existente.

En respuesta, el metabolismo general se reduce, el músculo esquelético se relaja, los vasos periféricos se dilatan, la piel se vuelve caliente y roja y pierde calor por radiación, hay hiperventilación y pierde calor con el aire caliente y el vapor eliminado en cada exhalación, al final, el paciente pierde calor rápidamente eliminando agua caliente por diaforesis. El paciente queda exhausto y dormido. Cuando despierta está aún débil pero, generalmente, con fuerzas suficientes para reanudar sus actividades cotidianas, hasta que el paroxismo se repita a las 36, 48 o 72 horas, dependiendo de la especie de parásito que lo infecte.

Si la infección se deja a su libre evolución, es decir, sin tratamiento, y no hay reinfecciones, con el tiempo los paroxismos se vuelven menos severos y de menor duración, terminando por desaparecer en aproximadamente seis meses en infecciones por *Plasmodium falciparum* y en menor tiempo en *Plasmodium malariae*. Aunque los síntomas desaparezcan los parásitos pueden continuar en circulación en muy bajo número por tiempo variable, que en el caso de *Plasmodium malariae* puede ser de 30 a 40 años y en ese lapso

pueden volver los síntomas en el momento que se den las condiciones para que la infección re-crudezca. En infecciones por *Plasmodium vivax* *Plasmodium ovale*, dejados a su evolución natural (sin tratamiento), después de cierto número de episodios (cinco o más) los paroxismos desaparecen y la infección entra en una fase de latencia clínica y parasitológica, el sujeto parece clínicamente curado y no se pueden demostrar parásitos circulantes. Sin embargo, semanas o meses después ocurre una recaída, en la cual reaparecen síntomas y parásitos circulantes. Las especies que dan estas recaídas verdaderas tienen en su ciclo un estadio de desarrollo en el hígado, metabólicamente arrestado o dormido denominado hipnozoíto, cuyo despertar desencadena su crecimiento y reproducción y con ello la liberación de otra generación de merozoítos hepáticos que invaden eritrocitos de nueva cuenta y traen consigo la reinstalación de paroxismos maláricos periódicos, de menor intensidad y en menor número antes de que se repita un nuevo estado latente. En la mayoría de los casos se espera que este proceso se repita a tiempos impredecibles, pero

finalmente desaparezca en el término de uno a cinco años.

Existen, sin embargo, algunos pacientes que aun cuando han recibido tratamiento, persisten con accesos temporales de síntomas disminuidos (dificilmente reconocibles como paroxismos maláricos) por prácticamente toda su vida. La frecuencia con la que se observan estos accesos es variable y no previsible, pueden presentarse uno o más accesos por año, o uno cada varios años. En ocasiones los accesos se asocian a procesos de estrés, trabajo intenso, exposición al calor, o a cambios de temperatura o altitud. En mi experiencia, todos los pacientes con antecedentes de haber sufrido malaria alguna vez en su vida, relacionan sus malestares con los paroxismos maláricos que sufrieron y nunca desaparecieron, sólo modificaron la temporalidad de su presentación. Es otra constante, sin embargo, la ausencia de parásitos en su sangre, demostrada por microscopia, y el mejoramiento notable del estado de salud con tratamiento antimarialárico.

Reflexiones

Aun cuando el paroxismo malárico por lo general se acompaña de cefalea, náusea, mialgias, artralgias y fatiga, la fiebre y sus elementos son el componente central del cuadro malárico agudo. Se puede apreciar que, en esencia, el paroxismo malárico es un disturbio de los centros termorreguladores cerebrales que resulta de las respuestas orgánicas en cadena, inducidas por los plasmodios y ejecutadas por el hospedero.

Según Kluger, la fiebre es un fenómeno de respuesta adaptativa tan generalizado en la naturaleza, que parece estar ya presente en protozoarios del género *Paramecium*.¹⁵ La función de la fiebre es luchar contra infecciones y otras agresiones orgánicas. Esta función parece cumplirse cuando las fiebres son moderadas, pues estimulan las respuestas defensivas del organismo. Sin embargo, una respuesta inflamatoria exagerada produce altas fiebres y otros efectos potencialmente dañinos, que pueden conducir al individuo a la muerte. En malaria se estima que los daños sufridos por individuos infectados por *Plasmodium falciparum* que desarrollan cuadros graves, tienen

su explicación en una estimulación excesiva de respuestas normalmente útiles mediadas por citocinas inflamatorias, principalmente TNF.¹⁶⁻¹⁸

Por las experiencias acumuladas hasta el momento, resulta evidente que en sentido estricto la enfermedad conocida como malaria no es directamente producida por los parásitos del género *Plasmodium*, el papel que desempeñan estos parásitos en la génesis de la enfermedad es el de inductores, es decir, poseen algún o algunos componentes que inducen respuestas en las células del hospedero, y estas respuestas son las que generan los cuadros clínicos más diversos presentes en la malaria, sean benignos o severos. Se puede colegir que los parásitos sólo son inductores de la enfermedad que les atribuimos, pero la enfermedad misma es producto de la respuesta celular del individuo infectado. En otros términos, en la malaria nosotros mismos generamos nuestra enfermedad y nuestra muerte. La muerte vista así a lo que más se parece es a un suicidio, en el cual los parásitos sólo aportan la pistola y nosotros producimos las balas, se las ponemos y apretamos el gatillo.

La imagen que surge de este análisis parecería confinar esas respuestas de relación huésped-parásito sólo a plasmodios como un evento exclusivo de la malaria. Sin embargo, la enfermedad parece ser la moneda corriente con la que se paga el proceso de adaptación, es decir, el derecho a seguir vivo ante la invasión de agentes externos. En mi opinión, la construcción de la enfermedad y la muerte con nuestros propios utensilios sería quizás la expresión más acabada de la vida, y por lo tanto la más generalizada.

Conclusiones

La información presentada constituye un modelo que reconstruye la cadena de procesos fisiológicos que conducen al paroxismo malárico.

El análisis del modelo permite encontrar que las alteraciones fisiológicas observadas en el paroxismo malárico no son producto directo del parásito sino del huésped.

En este proceso el parásito es un agente inductor de respuestas del hospedero y esa cadena de respuestas da lugar a la enfermedad.

Inducido por el parásito, es el hospedero el que construye su propia enfermedad.

Filiberto Malagón.
Paroxismo malárico

La cadena de respuestas del hospedero inducidas por plasmodios apunta hacia un proceso inespecífico muy general, en el cual el papel del inductor puede ser ocupado por otros agentes distintos a los plasmodios.

Referencias

1. Saper CB. Neurobiological basis of fever. Ann NY Ac Sc 1998;856:90-94.
2. Garnham PCC. Malaria parasites and other haemosporidia. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications; 1966. p. 3.
3. Anónimo. Biological rhythms in malaria. Lancet 1969;1(7591):403-404.
4. Maegraith BG. Is there a malaria toxin? J Gen Microbiol 1969;59(3):11-12.
5. Clark IA, Chaudhri G. Malaria pathology. En: Stevenson MM, editor. Malaria: host responses to infection. Boca ratón FL. CRC Press; 1989. p 127-146.
6. Galanos C, Luderitz O, Rietschel E T, Westphal O, Brade H, Brade L, et al. Synthetic and natural Escherichia coli free lipid A express identical endotoxic activities. Eur J Biochem 1985;148:1-5.
7. Taverne J, Bate C A W, and Playfair J H L. Malaria exoantigens induce TNF, are toxic and are blocked by T-independent antibody. Immunology Lett 1990;25:207-212.
8. Kipps TJ. The cluster of differentiation (CD) antigens. En: Ernest Beutler, editor. Williams Hematology. Fifth edition. NY, USA: McGrawHill; 1995. p. 138-139.
9. Palek J. The red cell membrane. En: Ernest Beutler, editor. Williams Hematology. Fifth edition. NY, USA: McGrawHill; 1995. p. 414.
10. Dantzer R, Bluthe R-M, Gheusi G, Cremona S, Laye S, Parnet P, et al. Molecular basis of sickness behavior. Ann NY Ac Sc 1998; 856:132-138.
11. Grau GE, Terrie A, Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Vassalli P, et al. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. N Engl J Med 1989;320(24):1586-1591.
12. Kwiatkowski D, Hill AVS, Sambou I, Twumasi P, Castracane J, Manogue K R, et al. TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Lancet 1990;33:1201-1204.
13. Deloron P, Lombard P R, Ringwald P, Wallon M, Niyongabo T, Aubry P, et al. Plasma levels of TNF ζ soluble receptors correlate with outcome in human falciparum malaria. Eur Cytokine Netw 1994;5(3): 331-336.
14. Matsumura K, Cao Ch, Wuatanabe Y. Possible role of cyclooxygenase-2 in the brain vasculature in febrile response. Ann NY Ac Sc 1997;813:302-306.
15. Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, Soszynski. Role of fever in disease. Ann NY Ac Sc 1998; 856: 224-233.
16. Clark IA, Cowden WB. The pathophysiology of falciparum malaria. Pharmacol Ther 2003;99(2):221-260.
17. Gimenez F, Barraud de Langerie S, Fernandez C, Pino P, Mazier D. Tumor necrosis factor alfa in the pathogenesis of cerebral malaria. Cell Mol Life Sci 2003;60:1623-1635.
18. Manish R, Tripathy R, Das BK. Plasma glucose and tumor necrosis factor-alfa in adult patients with severe falciparum malaria. Trop Med Int Health 2003;8(2): 125-128. **rm**