

11237

125
22j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.
UNIDAD DE PEDIATRIA**

PALUDISMO NEONATAL TRANSFUSIONAL
REPORTE DE UN CASO

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
P R E S E N T A :

DRA. TERESA PEREZ CHAVEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



MEXICO, D. F.

FEBRERO, 1990



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.

INDICE

	Págs.
Introducción	
Objetivos.....	1
Paludismo	
Definición.....	2
Historia.....	2
Epidemiología.....	4
Morbimortalidad en México.....	5
Distribución Geográfica.....	7
Mecanismos de transmisión.....	9
Ciclo vital.....	11
Morfología del Plasmodium.....	14
Patogenia.....	19
Cuadro Clínico.....	22
Paludismo Neonatal.....	27
Paludismo por Transfusión.....	32
Tratamiento.....	36
Profilaxis.....	39
Vacunación.....	41
Caso Reportado	43
Estudio Epidemiológico	46
Discusión	49
Conclusiones.....	53
Gráficas	54
Bibliografía.....	63

INTRODUCCION

El paludismo es una enfermedad infecciosa de distribución mundial, predominando en regiones tropicales. Se calcula que ocurren 100 a 150 millones de casos al año con una mortalidad de más de un millón de casos en ese período. (4) Sin embargo, el paludismo congénito es raro inclusive en áreas endémicas. La incidencia en áreas indígenas es del 30% (7,11,12). En nuestro país se reporta una frecuencia de 3 a 10/1000 nacimientos en zonas endémicas. Hasta 1980 había en la literatura mundial entre 150 y 200 casos de paludismo congénito y en los Estados Unidos de América de 1928 a 1981 se había documentado entre 20 a 26 casos. (6) Aunque cabe aclarar que esta incidencia baja, también puede enmascarse por lo difícil del diagnóstico y en esta etapa de la vida ya que la signología es inespecífica y debe descartarse otro padecimiento como TORCH, Sífilis, Sepsis. (7,11,13) Otras de las formas de adquisición del paludismo neonatal es el adquirido a través de picadura de anofelino, transfusión de sangre contaminada (4,18,24) o exanguineotransfusión. (21)

El paludismo por exanguineotransfusión es muy raro, en el CDC de Atlanta entre 1962 y 1981 sólo se reportaron 2 casos (21), y para 1984 se habían reportado otros 2.

El paludismo por transfusión no ocurre solamente con la transfusión de sangre total, sino también con sus derivados - (22,24).

El cuadro clínico en Pediatría no incluye el paroxismo febril clásico, y mucho más raro aún en neonatos y lactantes, lo cual dificulta su diagnóstico. (6,7,11,12,13) Por lo que se requiere en ocasiones estudios más complicados como lo es la Inmunofluorescencia.

OBJETIVOS:

- 1.- Identificar los factores involucrados en la transmisión y mecanismo de transmisión en el caso de Paludismo neonatal presentado en este trabajo.

- 2.- Establecer las medidas necesarias para prevenir la transmisión de Paludismo intrahospitalario.

P A L U D I S M O

DEFINICION

El paludismo o malaria es una infección sistémica, aguda o crónica, causada por protozoarios del género Plasmodium, caracterizada por fiebre o accesos febriles intermitentes, -- esplenomegalia y anemia, transmitida de manera natural por -- los mosquitos del género Anopheles. (1,5)

Se le conoce también como fiebre palúdica, fiebre intermitente, fiebre con escalofríos, fiebre romana, fiebre de Chagas, fiebre palustre o de los pantanos, fiebre tropical o -- fiebre de la costa.

El término paludismo viene de la palabra latina "palus" que significa pantano. Hipócrates dividía las fiebres palúdicas en continuas, cotidianas, tercianas y cuartanas; las últimas tres eran atribuidas al paludismo. (2)

HISTORIA

La historia nos dice que en 1638, la Condesa de Chichón, esposa del Virrey de Perú fué curada de paludismo, tomando la corteza de los árboles de quinina; de ahí se deriva el nombre de chinchona que recibe a veces la quinina. (2)

La historia moderna del paludismo se inició al final -- del siglo XIX cuando se identificaron los parásitos y se com-

prendió su complicado ciclo vital. Los parásitos del paludismo fueron descubiertos por Laverán, un médico militar que trabajaba en Constantitna, Argelia (1880) identificando a Plasmodium malarie: Plasmodium vivax en 1890 por Grassi y Feletti: Plasmodium Falciparum fue descubierto por Welch en 1897 y - - Plasmodium ovale por Stephens en 1922^(2,3). Entre 1948 y 1955 se estableció el ciclo pre-eritrocítico del Plasmodium en el hombre.^(2,3)

El bosquejo del ciclo vital fué completado en 1948 por Short y Garnham cuando anunciaron el descubrimiento de los parásitos exoeritrocíticos en el hígado de monos ifnectados por Plasmodium cynomolgi, un parásito de los primates no humanos. En 1917 se llevaron a cabo estudios sobre paludismo clínico y quimioterapia en enfermos sifilíticos, pues la fiebre producida por la enfermedad era una medida terapéutica contra la sífilis cerebral.

EPIDEMIOLOGIA

La malaria es causada por parásitos protozoarios del género Plasmodium, existen aproximadamente 100 especies, de las cuales 22 infectan a primates no humanos y 82 son patógenos para reptiles y pájaros. Existen 4 especies que son comunmente infectantes para el hombre: Plasmodium malarie, Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum y Plasmodium ovale.^(3,4)

La malaria tiene todavía una amplia distribución mundial principalmente en regiones tropicales, siendo una de las más importantes causas de muerte y pérdida de horas de trabajo en muchas partes del mundo. Sin embargo, Venezuela, Estados Unidos de Norteamérica, gran parte de Brasil, Italia y otras regiones han logrado erradicar o reducir al mínimo su frecuencia.

Se calcula que lo padecen entre 100 y 150 millones de personas en el mundo. En Africa hay más de un millón de muertes por paludismo y muchos son menores de 5 años.⁽⁴⁾

En las últimas décadas se ha visto un incremento en su incidencia en muchas áreas. Las regiones de más dramática resurgencia son India, Pakistán, Turkía, Sri-Lanka, América Central, Surinam. Las razones para este resurgimiento son: 1) La resistencia del mosquito vector a los insecticidas; 2) Deterioro del soporte administrativo y económico en regiones endémicas que han provocado la suspensión del rocío de insectici-

das; 3) Recesión global y la crisis de energía; 4) Desarrollo político y migración de la población en gran escala del Sures te de Asia en los 70s y más recientemente en México y Centroamérica; 5) Resistencia de Plasmodium falciparum a cloroquina y otras drogas antipalúdicas; 6) El avance de la agricultura en regiones endémicas el riesgo proporciona más sitios de -- procreación de mosquitos y los pesticidas usados incrementan la selección para la resistencia del mosquito Anopheles.⁽⁴⁾ - El CDC de Atlanta en E.U., ha establecido los países que tienen áreas endémicas de paludismo (Ver Tabla 1).

En los Estados Unidos de Norteamérica, entre 1978 y - - 1982 llegaron a ese país más de 5,000 casos de malaria. En -- 1984 solamente se notificaron a las autoridades sanitarias -- 1007 casos. De 1980 a 1981 nacieron 13 pequeños con la forma congénita de la enfermedad. En 1984 el único caso de paludismo adquirido en E.U., correspondió a un paciente con la forma congénita.⁽⁹⁾

MORBIMORTALIDAD EN MEXICO

MORTALIDAD. En México, en la década de los 30s, el paludismo ocupó el 2o., lugar como causa de muerte, y posteriormente hubo una tendencia a la disminución sostenida. La tasa de mortalidad para 1945 fue de 132.1 en 1955 fue de 62.3 y en 1965 disminuyó a .09 por 100,000 habitantes, alcanzando la tasa mínima en 1975 de .003. En el lapso de 9 años, en 1979 a -

1987 hubo solamente una defunción atribuida a paludismo, la -
cual se registró en 1982 (tasa de 0.001 X 100,000). (4)

MORBILIDAD. En un lapso de 29 años, 1957 a 1985, los la
boratorios de la Comisión Nacional para la Erradicación del -
Paludismo (CNEP), realizaron el examen microscópico de -----
45,613,092 muestras de sangre, habiendo resultado positivos -
para Plasmodium 695,599 (1.52%); sin embargo, en 1976, se re-
gistraron 18,153 casos (28.6 por 100,000 habitantes) y a par-
tir de ese año, hubo un incremento progresivo de los casos no
tificados llegando en 1985 a 133,698 (tasa 170.4), lo cual re
presentó un incremento decenal de 636.5% y del riesgo de en-
fermar por Paludismo de 5.9 veces (1) (Ver Cuadro 1).

Los grupos afectados son en primer lugar, los menores -
de 14 años, principalmente los pre-escolares, escolares, con-
tasa de incidencia de 212.6 por 100,000 habitantes y los adul
tos jóvenes de 14 a 44 años que forman la población económica
mente activa, siendo el sexo más atacado el masculino. (Ver -
Cuadro 2).

DISTRIBUCION GEOGRAFICA.

El área potencialmente palúdica de México abarcaba el 58.5% del territorio nacional, en donde se asentaba el 50.8% de la población; de las 32 entidades federativas de México, 29 son consideradas como potencialmente palúdicas, excepto los Estados de Baja California Norte, Tlaxcala y el Distrito Federal. En 1986, en México se tomaron 1,144,001 muestras de sangre para examen microscópico, resultando positivos 123,467 (tasa de 158.42 por 100,000 habitantes). Los Estados más afectados por el paludismo fueron: Campeche, Quintana Roo, Chiapas, Oaxaca, Tabasco, Sinaloa, Guerrero, Michoacán, Nayarit y Sonora. Las entidades con incidencia más baja fueron: El Distrito Federal, Coahuila, Guanajuato, Aguascalientes, Nuevo León, Baja California Sur, México y Zacatecas (Ver Cuadro 3). Es decir, el paludismo se mantuvo endémico en los Estados del Sureste-Pacífico y del Occidente mexicano, incluyendo el sur de Sonora; no hubo casos en Tlaxcala y la incidencia fue relativamente baja en los Estados de la frontera norte y en algunas entidades del Centro Bajío. Debe señalarse, sin embargo, que en el último quinquenio, el paludismo se propagó en forma epidémicamente por las localidades del Golfo de México y la región tropical de las Huastecas, atacando poblaciones que previamente habían estado libres de paludismo: vgr: en 1975 las localidades palúdicas eran 5,654 y el número de casos por localidad fue de 3.2; mientras que en 1985 las localidades --

atacadas fueron 14,047 y los casos por localidad subieron a 9.5, llegando en 1986 a la cifra elevadísima de 15,715 localidades palúdicas atacadas en donde se confirmaron 122,450 casos de infección por Plasmodium vivax, de Plasmodium falciparum hubo 977 casos, distribuyéndose en Tabasco 40, en Quintana Roo 9, en Campeche 27, en Oaxaca 8 y en Chiapas 893, es decir, el paludismo maligno se mantuvo principalmente en los Estados de la frontera sur, limítrofe con Guatemala y Belice, con focos menores en la costa de Oaxaca, de manera general, se puede afirmar que la epidemia malárica estaba fuera de control y con una tendencia expansiva rápida en varios Estados del país. (1)

MECANISMOS DE TRANSMISION

Desde hace varios años se ha venido observando que la incidencia del paludismo en México se incrementa muy significativamente durante el semestre lluvioso-estivo-otoñal de julio a diciembre; en esa época generalmente se forman riachuelos con pozas y charcas de agua estancada que sirve como criadero ideal para la proliferación de mosquitos vectores del género Anopheles (Figura 1).

En México las especies transmisoras de mayor importancia epidemiológica son Anopheles albimanus y Anopheles pseudo punctipennis. Los mosquitos son insectos del orden díptera, de la familia Culicidae, son de cuerpo delgado dividido en 3 segmentos, una cabeza anterior semiesférica; el tórax y el abdomen posterior de forma alargada, todas las especies poseen 6 patas articuladas y dos pares de alas delgadas, las cuales tienen venas ornamentadas con escamas dispuestas de manera característica según la especie.

Los mosquitos del género Anopheles poseen una proboscis o trompa que en caso de las hembras está adaptado para chupar la sangre. Estos artrópodos completan su ciclo biológico pasando de una fase acuática de huevo, que se transforma en larva, pupa y finalmente surgen los adultos alados o imagos. En México se han descrito numerosas especies de mosquitos vectores del paludismo cuya distribución geográfica se observa en

la figura 1, señalándose que Anopheles Albimanus se encuentra principalmente en las fajas costeras, y Anopheles pseudo punctipennis se distribuye a mayor altitud hasta Nuevo León y el de Sonora; incluso la gran abundancia de las especies transmisoras se registra en la región sureste-Pacífico Mexicano, en donde el paludismo es endémico ⁽¹⁾ (Figura 2).

Desde hace varios años se han encontrado cepas de anofelinos mexicanos que han mostrado una resistencia creciente -- frente al dieldrin, el DDT y otros insecticidas órgano-fosforados, siendo probable que ese problema se acentúe en el futuro cercano, principalmente en aquellas regiones en donde los agricultores abusan de los insecticidas, además de los peligros de la contaminación química ambiental por los insecticidas no biodegradables, los riesgos de intoxicación y las muertes causadas por el uso inadecuado de esos productos. (OMS. - Intoxicación por pesticidas, 1986).

La transmisión del paludismo a través de vectores como el mosquito Anopheles es la causa más frecuente de paludismo en nuestro país, llevándose a cabo la infección con su ciclo completo, pero existen otras formas de adquirirlo como es por transfusión de sangre y derivados, o transplacentario produciéndose el paludismo congénito, o la transmisión por adictos a través de jeringas y agujas contaminadas. (6)

CICLO VITAL

La infección humana se inicia por la inoculación de esporozoitos con la picadura de un mosquito Anopheles infectado. Estos esporozoitos no reconocen a los eritrocitos, y en pocos minutos seleccionan de forma preferente a las células parenquimatosas hepáticas para infectarlas. En el hígado, ocurre división nuclear cuando se desarrolla el esquizonte exoeritrocítico. Finalmente, se producen miles de merozoítos. En la maduración el esquizonte exoeritrocítico se rompe para liberar estos merozoítos que ahora son capaces de infectar los hematíes. El tiempo requerido para la esquizogonia exoeritrocítica es habitualmente del orden de una a tres semanas, pero puede prolongarse hasta varios meses en algunas cepas de Plasmodium vivax. Además de las etapas exoeritrocitarias de Plasmodium Vivax y Plasmodium Ovale pueden persistir durante meses o años y ser responsables de las recidivas durante mucho tiempo después de que las fases eritrocitarias hayan sido erradicadas por la respuesta del huésped o por el tratamiento con fármacos antipalúdicos, cosa que no ocurre con Plasmodium Falciparum. No se sabe si las fases exoeritrocíticas de Plasmodium malaria persisten en el hígado tras el ciclo inicial.

El merozoíto extracelular inicia la infección reconociendo y uniéndose a la superficie del hematíe, presumiblemente por medio de un revestimiento superficial glicoproteico que la rodea. El proceso de invasión celular se lleva a cabo

en 30 segundos aproximadamente. Después se produce una amplia deformación de la superficie eritrocitaria y comienza un proceso de invaginación que finalmente engloba el parásito. Una vez completado el proceso de entrada, se pierde el revestimiento superficial y el parásito es incluido en una vacuola parasitófora formada inicialmente por membrana del hematíe huésped.

Aunque se desconocen los detalles moleculares del proceso de reconocimiento, unión y englobamiento del parásito, es claramente un proceso específico y altamente especializado. Se infiere, a partir de la observación, que los parásitos del paludismo seleccionan los hematíes que infectan, la existencia de componentes superficiales específicos (receptores) para el reconocimiento. Este requisito de una interacción entre los receptores específicos explica probablemente porque los merozoítos sólo reconocen e infectan hematíes y por qué algunos parásitos como Plasmodium Vivax son parásitos obligados de hematíes inmaduros.

Para que la infección del hematíe tenga éxito, el parásito siempre se une por su extremo anterior, donde tiene dos organelos pares (roptrias) y pequeños cuerpos densos (micronemas y microsferas) que se pierden una vez completado el proceso de entrada. Posiblemente estos organelos, así como la proteína rica en histidina a ellas asociada, están implicados en el proceso de entrada.

Después de que el merozoíto entra en el hematíe y comienza a desarrollarse, se denomina trofozoíto, hasta que comienza la división nuclear; después se denomina esquizonte. Aparte del núcleo, el trofozoíto posee los organelos intracelulares precisos para el crecimiento y la reproducción, incluyendo el retículo endoplásmico rugoso y liso, ribosomas, un Aparato de Golgi escasamente desarrollado y un organelo con una doble membrana, que se piensa es un análogo a la mitocondria. Además existe un citostoma a través del cual el parásito ingiere citoplasma del huésped por un proceso que implica la formación de vesículas (vacuolas alimentarias). Es en estas vacuolas alimentarias donde se produce la digestión y se acumula el pigmento palúdico marrón oscuro derivado de la hemoglobina. Este pigmento es un producto de desecho visible del metabolismo que es finalmente vertido a la circulación cuando se rompe el hematíe huésped.

La mayoría de la energía del parásito se deriva de la glicólisis anaerobia y la mayoría de los otros requisitos metabólicos son suministrados al parecer por el citoplasma del huésped. Sin embargo, algunos nutrientes, incluyendo el ácido paraminobenzoico, ciertas vitaminas y unos cuantos aminoácidos pueden obtenerse a partir de la circulación del huésped.

Una vez completada la esquizogonia, el eritrocito se rompe y libera su contenido, incluyendo merozoítos, que pueden ser de 4 a 36, pigmento palúdico y otros materiales que

se han acumulado durante la esquizogonía. Los merozoítos ahora infectan otros hematíes para repetir el ciclo. La esquizogonía eritrocitaria requiere aproximadamente 48 hrs., en Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax y Plasmodium ovale, y 72 hrs., en Plasmodium malarie. Después de uno o más ciclos ari-trocitarios algunos merozoítos se desarrollan para dar lugar a micro y macro gamtócitos. (3)

MORFOLOGIA DEL PLASMODIUM

El citoplasma tiene forma irregular en diferentes etapas de desarrollo y contiene cromatina, pigmentos y gránulos. El pigmento palúdico es un complejo desnaturalizado, hemozoina o hematina, metabolizado por los parásitos a expensas del eritrocito. No se encuentra en los parásitos exoeritrocíticos (células hepáticas). Los gametocitos pueden reconocerse de los trofozoítos adultos por su citoplasma más denso, la falta de división cromatínica y la situación periférica del pigmento.

Se han publicado casos de infección humana con especies de calidad dudosa de origen en primates. En encuestas palúdicas se han observado infecciones mixtas con dos o más especies. La frecuencia depende del predominio local de las especies infectantes. Las más comunes son las infecciones mixtas con Plasmodium vivax y Plasmodium falciparum. Es rarísima la infección por las tres especies al mismo tiempo.

Plasmodium vivax.- Los eritrocitos invadidos por Plasmodium vivax, palidecen, pierden hemoglobina y aumentan de tamaño. Como Plasmodium vivax tiene afinidad por los grandes -- reticulocitos, el aumento de tamaño puede ser más aparente -- que el real. El trofozoito joven se presenta como un pequeño disco hialino con núcleo lateral (aspecto de anillo con sello). Al crecer, el parásito se transforma en organismo irregular - de pigmentación delicada, con notable actividad ameboide.

Al cabo de 36 hrs., llena más de la mitad del glóbulo rojo, su núcleo se divide y recibe el nombre de esquizonte: - en esta fase pierde su actividad, llena casi por completo la célula distendida, y tiene gran cantidad de pigmento en su -- citoplasma. Al cabo de 48 hrs., más o menos, el esquizonte, - alcanza su tamaño máximo (8 a 10 micras) y se inicia la segmentación. El pigmento se acumula en la periferia, el núcleo se divide, cada fragmento conserva parte del citoplasma y se forman 16 a 18 células redondas u ovales, de 1.5 a 2 micras - de diámetro; estas células se llaman merozoítos. En este momento se rompe el eritrocito. Los gametocitos son ovales y casi llenan el eritrocito; el microgametocito tiene núcleo difuso rosa pálido y citoplasma azul claro, el macrogametocito citoplasma azul más oscuro y un núcleo compacto, muchas veces periférico. A menudo se encuentran en las células teñidas infectadas por Plasmodium vivax, pero el citoplasma es más - azul; el parásito, menos irregular y más compacto. El trofo-

zofto en desarrollo presenta gránulos burdos de pigmento pero obscuro o negro, y puede adoptar forma de banda a través del glóbulo. Contiene masas filamentosas de cromatina, a veces -- una vacuola, y acúmulos periféricos de pigmento oscuro. A las 72 hrs., el esquizonte segmentado maduro, que llena casi por completo el glóbulo rojo (este no ha cambiado de tamaño), se parece a una margarita o una roseta, pues presenta una masa central densa de pigmento negro o verduzco, rodea de 8 a 10 merozoftos ovales, cada uno con una masa de cromatina rosa y citoplasma azul. En los glóbulos infectados por Plasmodium malarie se han encontrado a veces epqueños gránulos rosa -- (gránulos de Ziemann). Los gametocitos son semejantes a los de Plasmodium vivax, por más pequeños y con menos pigmento.

Plasmodium falciparum. Difiere de los demás plasmodios del hombre, pues salvo en infecciones mortales, solo se encuentran en sangre periférica, anillos de trofozoftos jóvenes y gametocitos. La esquizogonia tiene lugar en los capilares de las vísceras, incluyendo el corazón, y se encuentran muy pocos esquizontes en la sangre periférica. Los glóbulos rojos infectados son de dimensiones normales. la infección múltiple del glóbulo rojo es característica frecuente. La presencia de anillos pequeños con dos puntos de cromatina, aún en ausencia de gametocitos, basta muchas veces para identificar esta especie. Frecuentemente se observan dos manchas de cromatina (núcleos) en formas anulares de Plasmodium falciparum, y ocasio-

nalmente en las de Plasmodium vivax y Plasmodium malarie. Los esquizontes ovales o redondos, rara vez se encuentran en sangre periférica y se parecen a los de Plasmodium vivax, pero no llenan el glóbulo. Los esquizontes segmentados contienen por lo general de 16 a 24 merozoítos chicos. Los glóbulos rojos infectados suelen adherirse unos con otros, a células mononucleares y al endotelio de los capilares. Poco a poco los gametocitos inmaduros adquieren forma elíptica, distendiendo la membrana del glóbulo. cuando están completamente desarrollados tienen una forma característica de plátano. la llamada "media luna". Se pueden encontrar en los glóbulos infectados un moteado basófilo azulado y precipitados conocidos como manchas de Maurer (estrías, bandas o manchas rojas ovales en el citoplasma).

Plasmodium ovale. Es un parásito raro en el hombre, similar a Plasmodium vivax y Plasmodium malarie por varias características. Los glóbulos infectados crecen ligeramente, toman forma ovalada y presentan muy pronto gránulos de Scüffner. El aspecto irregular y franjeado de los glóbulos rojos es un dato diagnóstico. El pigmento se encuentra disperso en todo el parásito en desarrollo, bajo forma de pequeños gránulos pardoverduzcos de aspecto característico: en el esquizonte segmentado, que llena el glóbulo casi por completo, el pigmento se acumula en el centro. Plasmodium ovale se parece a Plasmodium malarie por el aspecto del trofozoíto y del esquizonte

presegmentado aunque no se forman bandas distintas, y también en la fase de esquizontes maduros redondos u ovals con pigmento concentrado; el número de merozoítos suele ser el mismo (8 a 9). En gota gruesa es prácticamente imposible distinguir Plasmodium ovale de Plasmodium malarie, salvo cuando se observan manchas de Schüffner (2).

PATOGENIA

En parte se debe al grado de destrucción de los eritrocitos, íntimamente relacionado con la especie de Plasmodium y con la susceptibilidad y capacidad de defensa del huésped.

Los fragmentos de eritrocitos destruídos junto con el pigmento palúdico pueden traer como consecuencia la oclusión de capilares en cualquier parte del organismo ocasionando isquemía, que conduce a la destrucción de tejidos.

El pigmento es captado por células fagocíticas, se almacena en el Sistema Reticuloendotelial, lo cual causa hiperplasia celular, que involucra principalmente bazo, hígado, médula ósea. Esto trae como consecuencia deficiencia funcional, ya sea para la producción de eritrocitos, glóbulos blancos o de células inmunocompetentes.

En el caso de Plasmodium falciparum, además de lo ya mencionado, por características particulares de esta especie, hay oclusión vascular directa debido a que los eritrocitos parasitados, aún cuando no sean destruídos, adquieren consistencia adherente. Esto explica por qué los cuadros tan severos e incluso mortales, que se pueden presentar en pacientes afectados por Plasmodium falciparum.⁽⁸⁾

La hiponatremia en malaria aguda es resultado de expansión de volumen intravascular como una respuesta compensato-

ria a la vasodilatación causada por endotoxinas maláricas.⁽⁴⁾ La circulación efectiva permanece baja, provocando una hipotensión ortostática. La depresión de las reservas de glucógeno y competición por la glucosa sérica por los parásitos provoca hipoglobulinemia, velocidad de sedimentación aumentada, depresión del colesterol, elevación de potasio hiperbilirrubinemia y elevación de transaminasas también es frecuente.

La causa de la anemia es multifactorial y la patogénesis varía con al especie de Plasmodium, estadio de la enfermedad y factores del huésped. La severidad de la anemia ha sido correlacionada con el número de células infectadas y la respuesta del huésped a la infección. Plasmodium vivax y Plasmodium ovale invaden sólo reticulocitos y por lo tanto raramente excede del 2 a 5%. Ocasionalmente se han visto más elevado en reticulocitosis debido a la respuesta a la anemia. La anemia también puede ser causada por Plasmodium vivax invadiendo reticulocitos e interviniendo en la regeneración del sistema reticuloendotelial. Plasmodium malarie causa menor disminución de hemoglobina ya que invade eritrocitos viejos y por lo tanto tiene parásitos sólo el 2%. La anemia más severa ocurre en Plasmodium falciparum ya que su capacidad para invadir eritrocitos lo hace capaz de afectar el 50% de eritrocitos.

La anemia asociada con malaria ocurre por varios mecanismos, incluyendo: 1) Lisis directa de células rojas por parásitos palúdicos; 2) Remoción de eritrocitos de bazo, infec-

tados y no infectados con complejos inmunes; 3) Destrucción - autoinmune de eritrocitos infectados y no infectados; 4) Disminución de la incorporación de Hierro al gramo Heme; 5) Incremento de la fragilidad de los eritrocitos, causada por disfunción de la bomba sodio-potasio; 6) Daño a la eritropoyesis por supresión medula directa debido a toxinas maláricas, destrucción intramedular incrementada de precursores de células rojas y secuestro de eritrocitos en maduración por disminución de ácido fólico y ácido paraminobenzoico.

La trombocitopenia y leucopenia han sido vistas, pero pueden ser por secuestro esplénico. El número de megacariocitos visto en médula ósea implica producción anormal de plaquetas.

Se manifiesta una coagulopatía por elevación del tiempo de protrombina secundaria a depresión de factores de coagulación V, VI, VII y IX. La Coagulación Intravascular diseminada es una complicación rara asociada con una alta parasitación, edema pulmonar, una rápida anemia y complicaciones cerebrales y renales.⁽⁴⁾

CUADRO CLINICO.

La gravedad del cuadro clínico producido por la infección por Plasmodium, en parte depende del número y concentración de parásitos y dan sintomatología cuando ocurre la ruptura de los eritrocitos y la liberación de merozoítos y la presencia de gametocítos que infectan a los mosquitos. (9)

El intervalo entre la inoculación de los esporozoítos y el inicio clínico se llama incubación intrínseca con variaciones de 10 a 40 días según la especie del Plasmodium; el período entre la ingestión de sangre infectada y la presencia de los esporozoítos en la glándula salival del mosquito se denomina incubación extrínseca, cuya duración media dependerá de la especie infectante, así como de las condiciones climatológicas prevalecientes. (5)

El diagnóstico por clínica en niños grandes y adultos es relativamente fácil desde que se describió el cuadro clínico clásico de la enfermedad. En niños pequeños y en lactantes, sin embargo, las expresiones son más diversas, pudiendo semejar Neumonía, Meningitis, Gastroenteritis, Encefalitis, Insuficiencia cardíaca, Envenenamiento o aún Falla hepática. (10) Por lo que haremos una revisión del cuadro clínico clásico y del niño pequeño y neonato.

Dentro del cuadro clínico clásico se describe la fiebre, la cual es intermitente habitualmente, pero se han descrito -

casos del tipo remitente, subcontinua o continua y en las regiones hiperendémicas no es excepcional la infección afebril, con malestar vago y parasitemia. En otras ocasiones se han -- presentado cuadros desorientadores que se confundieron con influenza, fiebre tifoidea, apendicitis aguda, lumbago y otras - entidades nosológicas.

El período febril surge de inicio súbito y presentación preferentemente vespertina o nocturna con cuatro períodos: es calofríos, fiebre, sudación e intervalo apirético.

El escalofrío dura de 20 a 60 minutos y suele ser precidido de cefalea y dolores neurálgicos en las extremidades o - zumbidos de oídos. El enfermo siente frío intenso, acompañado de temblores y castaño de dientes a pesar de que su temperatura se eleve rápidamente de 37.8 a 40°C, las mantas o cobijas de la casa y los caloríferos no bastan para quitar la -- sensación de malestar; comúnmente la piel está seca, pálida, - y fría, con erección refleja del vello corporal, los labios - azulados, el pulso filiforme y rápido, datos indicativos de -- una circulación periférica deficiente; a veces hay vómitos y naúseas, el enfermo permanece tiritando hasta que comienza a sentir calor.

En al período febril, que dura dos o más horas, la cara y las extremidades se congestionan calentándose poco a poco, - el pulso se llena y la temperatura permanece alrededor de - -

40°C, la respiración es rápida, quejándose de sed y cefalea - postorbital; en ese momento se vuelve inquieto, excitable y - puede llegar incluso al delirio hiperpiréxico.

Posteriormente se presenta una diaforesis copiosísima - de olor acre fuerte, con caída de la temperatura, aliviándose la cefalea y ansiedad que atormentaban al paciente; la sensación de bienestar obtenida va seguida de un sueño reparador. En el intervalo afebril, el enfermo se siente bien y su temperatura es normal aunque ocasionalmente sube a 37.8-38.3°C.

A la exploración física se puede encontrar el bazo palpable, principalmente a partir de la segunda semana del ataque primario; el hígado suele agrandarse, palpándose durante el paroxismo febril. No es infrecuente observar una reactivación del herpes labial simple procediendo a la fiebre.

En el paludismo pernicioso, los accesos son más violentos y hasta subintrantes; no comienza con tanto escalofrío, - son menos periódicos y más malignos, prologándose el estado - de sofocación hasta por 24 hrs., con delirio y adinamia acen- tuados, el intervalo dura apenas 5 horas y la fiebre no des- ciende mucho. Todo ello, causa un desgaste rápido del pacien- te no inmune con progresión rápida de la anemia. Los paroxis- mos perniciosos aparecen en comarcas con paludismo endémico, - sobre todo en los niños y sujetos desnutridos quienes experimen- tan infecciones masivas por Plasmodium falciparum, pudien-

do estar infectados hasta 20 a 30% de los eritrocitos circulantes. No es excepcional observar casos de hipotensión arterial, diarrea intensa, ictericia, signos de ataque respiratorio y datos de disfunción tubular renal, que puede llegar hasta la oliguria y anuria, con síndrome de insuficiencia renal aguda.

En Plasmodium falciparum se presentan de manera imprevisible complicaciones graves y letales, las cuales tienen una probabilidad mayor de ocurrir cuando el 5% o más de los eritrocitos están invadidos o bien, cuando el 10% de los eritrocitos contienen más de un parásito, o aparecen esquizontes -- numerosos en la sangre.

Las complicaciones clínicas se agrupan convencionalmente en razón del órgano afectado.

La Malaria cerebral se caracteriza por convulsiones, sopor, delirio, hemiplejías, ataxia, coma apoplético y trastornos mentales diversos; la hiperpirexia suele acompañarse de postración profunda, indiferencia, obnubilación, crisis epilépticas y no es excepcional la cefalea violenta con síndrome meníngeo. (5)

Entre los síndromes gastrointestinales, destaca por su gravedad, la fiebre biliosa remitente, que se inicia con náuseas, vómitos persistentes y diarrea acuosa o sanguinolenta - intensa, al 2o. día aparece hepatomegalia dolorosa con icte-

ricia progresiva e insuficiencia renal.

La fiebre biliosa hemoglobinúrica es una de las complicaciones palúdicas más graves, caracterizada por hemólisis -- intravascular rápida, seguida de fiebre, ictericia, vómitos -- con producción de orina riquísima en hemoglobina, lo cual le confiere un color de vino tinto o rojo cereza. La mayoría de los sujetos afectados tienen antecedentes de Plasmodium falciparum de repetición, tratada irregularmente con quinina. Es probable que la hemólisis sea precipitada por una reacción inmunopatológica agregada y la muerte se deba a la insuficiencia hepatorenal o al colapso vascular periférico.

En los sujetos inmunes, los paroxismos febriles son mucho más espaciados y de duración más breve, con malestar, cefalea, anorexia, y sudación, además de que la respuesta al -- tratamiento es más rápida. (5)

PALUDISMO NEONATAL.

La incidencia del paludismo congénito es rara, aún en -- áreas endémicas. En nuestro país se ha reportado una frecuencia de 3-10 en 1,000 nacimientos en estas zonas endémicas --- (7,11,12). La incidencia en niños de madre inmunes es de .3%, pero es mayor en aquellas madres no inmunes: 10%. (12).

La incidencia de malaria en Estados Unidos de Norteamérica ha incrementado sustancialmente en los últimos años, de -- 1966 a 1979 se reportaron 13 casos al CDC de paludismo congénito. En 1980 sólo se reportaron 7 casos. El incremento en la incidencia refleja el incremento de inmigración de áreas del mundo donde la malaria es endémica (6).

El primer caso de paludismo congénito fue descrito en -- 1959 por Covell. (6) La rareza de su presentación es probablemente debido a la resistencia inmunológica adquirida al paludismo en áreas endémicas. Existe evidencia de que madres inmunizadas producen anticuerpos específicos antiplasmidium tipo IgG, que cruzan la barrera placentaria y protegen de la infección a los productos durante los primeros meses de vida, por lo que la mayoría de los autores piensan que la adquisición postnatal es improbable antes de las primeras 8 a 12 semanas de vida. (13,15)

Pero los recién nacidos menores de 34 semanas si están -- más predispuestos a adquirir paludismo congénito ya que el pa

so de IgG a través de la placenta ocurre en su mayor parte durante el tercer trimestre. (7).

Otro mecanismo involucrado es la función de la placenta como barrera para impedir el paso del parásito al feto y es extremadamente difícil demostrar Plasmodium en la sangre del cordón, sobre todo en las madres inmunes. Se han encontrado alteraciones de la placenta como consecuencia de la disminución de la circulación y el transporte de oxígeno, así como de nutrientes, potenciados la anemia del embarazo y facilitan do abortos, prematuros, bajo peso al nacimiento, mortinatos y muertos neonatales. (6,11,12)

El momento en que se supone ocurre la infección en el feto es durante el último trimestre del embarazo y casi siempre 2 a 3 semanas antes del parto, sin embargo, casi todos los fetos pueden llegar a término. No existen casos reportados de malaria adquirida por picadura de moscos en la etapa neonatal y se supone que puede ser explicado por el hecho de que los niños nacidos en áreas endémicas adquieren protección durante las primeras semanas de vida, por el paso de inmunidad pasiva transferida por las madres. (11)

Otros factores involucrados son la aversión del Anopheles a picar al recién nacido, la deficiencia de ácido paraminobenzoico en la leche que es esencial para el metabolismo del parásito y la presencia de hemoglobina anormales, que impiden un desarrollo óptimo del parásito. (6,11)

Los mecanismos propuestos para la transmisión del paludismo congénito son la penetración directa del parásito, a través de las vellosidades crónicas, la separación prematura de la placenta y la posible transfusión de sangre de la madre a la circulación fetal. (6,9,11,19). Se dice que los parásitos pueden pasar directamente al líquido amniótico durante el embarazo o a través de la leche. La placenta dañada durante el parto puede ser otra posibilidad, inclusive, la inoculación de parásitos de la sangre materna a través de una solución de continuidad de la piel. (11)

Se ha descrito que las primeras manifestaciones se presentan entre la 3a. y 4a. semana después del nacimiento, y en raros casos se pueden presentar hasta los 15 meses de edad, aunque también se puede presentar como a los 2 días de vida. (6,7,11,12,13).

El recién nacido con paludismo, usualmente no presenta el clásico paroxismo febril con escalofríos y sudoración. Se presentan síntomas no específicos tales como irritabilidad, pobre ingesta de alimentos, letargia, vómitos, diarrea, bajo peso, hipertermia, ictericia, palidez, hepatoesplenomegalia y el antecedente de madre palúdica (6,7,11,12,13). Aunque algunos pacientes pueden presentarse con insuficiencia cardíaca por cor anémico como dato a su ingreso (13). Ante un neonato con ictericia, hepatoesplenomegalia y anemia en áreas endémicas de paludismo, o antecedentes de que la madre viajó a es--

tos lugares, debe descartarse esta patología. (17)

El diagnóstico diferencial incluye todas aquéllas enfermedades adquiridas transplacentariamente y que combinan ictericia, anemia y hepatoesplenomegalia, enfermedades tales como Toxoplasmosis, Sífilis Rubéola, Enfermedad por Citomegalovirus y Herpès simple tipo 2. También se presta a diagnóstico diferencial con Isoinmunización materno-fetal, aunque este problema se observa en el periodo neonatal temprano. También podría ser compatible con otras anemias hemolíticas, como esferocitosis hereditarias y otras causadas por transferencia pasiva de anticuerpos de una madre con anemia hemolítica inmune. (11,13). Enfermedades metabólicas tales como galactosemia, pueden también manifestarse en esta forma, así como enfermedades del sistema macrofágico como linfohistiocitosis hematofagocítica. En nuestro medio, pueden dar cuadro clínico - la septicemia y tuberculosis con congénita. (7,11,13)

Dentro de las complicaciones graves que se describen, además de la anemia severa, se puede presentar hiperesplenismo tropical, estallamiento de bazo, Gastroenteritis, Síndrome Nefrótico y se han visto casos parasitados de 2 tipos diferentes de Plasmodium.

Debe sospecharse en todo paciente febril que haya vivido o viajado en los últimos cuatro años a regiones conocidas mundialmente con paludismo congénito.

El diagnóstico definitivo se hace a través de la visualización directa del parásito en sangre fresca periférica, gota gruesa, pero la confirmación de la especie se facilita examinando un frotis delgado, teñido por el método de Giemsa. Es recomendable examinar la sangre frecuentemente durante un acceso; esto es particularmente necesario en el paludismo por Plasmodium falciparum, que presenta variaciones parasitémicas muy considerables en el mismo día. (5,11,14)

El hecho de no encontrar parásitos en una muestra no es suficiente para excluir el diagnóstico de paludismo. En ocasiones precisa realizar exámenes repetidos, particularmente cuando el paciente ha tomado medicamentos antipalúdicos supresores, en tales casos, se aconseja suspender la mediación hasta que se confirme el diagnóstico. (5) Para diferenciar la especie en un frotis sanguíneo es recomendable se enumeren las diferencias de las especies de plasmodium humanos. (ver cuadro 4).

Cuando se sospecha paludismo congénito debe revisarse la placenta y cordón umbilical donde encontramos al parásito y alteraciones y a referidas. El parásito se puede encontrar en las vellosidades crónicas. (7,4,9) La inmunofluorescencia indirecta también puede facilitar la identificación de la especie de Plasmodium. La demostración de anticuerpos IgM específicos contra Plasmodium, podrían ser útiles para establecer el diagnóstico de infección transplacentaria. (11,14)

También se encuentra en la biometría hemática, anemia -- con patrón hemolítico, además de linfocitosis, hiperbilirrubinemia y trombocitopenia (7) y alargamiento de tiempo de pro-- trombina (12) Las transaminasas se pueden encontrar elevadas_ y la fosfatasa alcalina que junto con la elevación de bilirrubinas nos dá un patrón de ictericia colestática (13) sobre to do en niños y neonatos.

PALUDISMO POR TRANSFUSION

El paludismo adquirido por transfusión fue reportado inicialmente por Gerhardt en 1884, con un pequeño número de casos en Estados Unidos de Norteamérica (18) El paludismo adquirido por transfusiones ocupa el .2 a 3% de todos los casos de paludismo por transfusión, reportados al CDC por año. El riesgo de transfusión de malaria fue de 1972, a 1981 de .25 casos por millón de unidades donadas. (4,18,24) En 1982 se reportaron otros 9 casos de paludismo adquirido por transfusión. (21)

Entre 1958 y 1981 se reportaron 65 casos al CDC. La complicación por exanguineotransfusión es aún más rara, sólo se han reportado 2 casos entre 1962 a 1981 (21) Se han reportado hasta 1984, 4 casos de Paludismo por exanguineotransfusión, al CDC. (21)

El paludismo por transfusión no ocurre solamente con las transfusión de sangre total, sino también con la transfusión de los componentes sanguíneos como son los concentrados plaquetarios, leucocitarios, crioprecipitados (22,24) El Plasmo-

dium puede vivir por años en la sangre congelada y cuando se transmite por esta vía, la infección palúdica puede ser severa e incluso fatal. (22)

La infección es particularmente peligrosa durante el embarazo o en niños que se han sometido a una esplenectomía - - (22,23). Se ha visto como causa de malaria transfusional más frecuente a Plasmodium vivax y Plasmodium malarie. (22,23)

Se ha visto que los donadores con malaria generalmente son población que regresa de áreas endémicas. Como lo reporta Guerrero y Cols, el 66% de sus donadores regresaban del Sureste de Asia (24) o también son originarios de países endémicos y llegan de inmigrantes a países no endémicos (22), por lo -- que en la ficha de identificación de los donadores, como medida preventiva, debe figurar el origen o nacionalidad del donante, así como investigar su más reciente viaje o visita a - área palúdica.

Se debe definir la donación de componentes celulares sanguíneos incluyendo eritrocitos, plaquetas, leucocitos, si dentro de los 3 años previos ellos tuvieron:

- a) Un ataque, siendo diagnosticado, con o sin tratamiento para paludismo.
- b) Tuvieron síntomas de una enfermedad febril, inexplicable - ocurrida durante el primer año de su residencia en, viajó a, o migró de un país el cual se encuentra catalogado con

riesgo de malaria en el CDC (tabla 1).

- c) Residió, viajó, a, o emigró de un país con riesgo de malaria catalogado por el CDC, excepto aquellas personas nacidas en países no enlistados como de riesgo para malaria, - que no hayan tomado droga antimaláricas durante o después de viajar a un país malárico y que son diferidos por los aparatos 1 ó 2, o diferidos por sólo 6 meses después de su partida al país malárico. (24)

La malaria adquirida por transfusión es rara encontrarla en Pediatría. Sin embargo, el riesgo final de esta complicación existe para los pacientes de todas las edades con alguna transfusión, especialmente cuando los mecanismos de defensa del huésped están dañados, como puede suceder en los niños recién nacidos o prematuros. (25)

El paludismo secundario a transfusión neonatal, debe ser sospechada e investigada en niños previamente transfundidos - que demuestren los siguientes datos, que no remitan o inexplicables, tales como anemia, hepatosplenomegalia, fiebre, ictericia y deterioro progresivo. (25)

La representación del cuadro clínico posterior a la transfusión puede aparecer desde los 15 días hasta 3 meses posteriores a la transfusión. (21)

La adquisición de paludismo por transfusión no tiene relación directa con la cantidad de transfusión, ya que se han

reportado tanto en transfusiones de pequeñas cantidades de -- sangre, en prematuros, ⁽²⁵⁾, como en exangineotransfusiones - (21), siendo ésta última situación de la nuestro caso reporta do.

En el paludismo por transfusión, solo se incluye el ciclo eritrocitario del Plasmodium, por lo que el tratamiento es exclusivamente con cloroquina. (4,18,21,24)

TRATAMIENTO

El paludismo adquirido congénitamente no involucra el paso de esporozoitos y de esta manera, el ciclo exoeritricítico no existe, de ahí que la droga de elección para el tratamiento del paludismo congénito, excepto para Plasmodium faciparum resistente, es el fosfato de cloroquina. (6,7,10,11,12,13) La dosis de fosfato de cloroquina es de 10 mg/K/ de inicio, seguido de 5 mg/k a las 6, 24,48 horas por vía oral, vigilando las posibles complicaciones como sordera neurosensorial y disminución de la agudeza visual.

Si el lactante tiene paludismo por Plasmodium falciparum resistente, debe ser tratado con Sulfato de quinina a 25 mg/k/ en tres tomas, por 5 días y trimetoprim-sulfametoxazol a 8 - mg/kg/día de trimetoprim en dos tomas, durante 5 días, por vía oral.

Deben realizarse frotis para evaluar la eficiencia del tratamiento dentro de las primeras 48 hrs. de iniciado, cuando se trata de paludismo congénito. Las madres deben ser tratadas, sean positivas o no, con sulfato de quinina a 25 mg/kg. /día en 3 dosis por 5 días y trimetoprim-sulfametoxazol a 8 - mg/kg/día en 2 dosis por 5 días. (12)

Aunque las drogas antipalúdicas son potencialmente tóxicas durante el embarazo, el riesgo de no tratar la infección palúdica en la madre embarazada es mayor. Se recomienda la cloroquina durante el embarazo (600 mg. seguido de 300 mg. a

las 6, 24 y 48 hrs), excepto para Plasmodium flaciparum resistente, el cual debetratarse con sulfato de quinina (650 mg. - tres veces al día, por 5 días) y trimetroprim-sulfametoxasol_ (2 tabletas, 2 veces al día por 5 días).

Este regimen evita los efectos teratogénicos de otras drogas_ alternativas. No se recomienda en embarazadas, primaquina más cloroquina por su potencial teratogénico. Las recaídas pueden ser tratadas con cloroquina y primaquina a la madre, después del parto si ella no tiene deficiencia de glucosa 6. fosfatodeshidrogenasa. (12)

En casos graves de paludismo, donde la vía oral está -- contraindicada, sobre todo en malaria cerebral, se puede usar la cloroquina por vía prenteral, ya que esta es la droga de - elección en áreas donde la resistencia a la cloroquina no es_ un problema mayor. White y cols. Reportan un trabajo realizado con cloroquina parenteral, en el cual no tuvieron efectos_ secundarios importantes atribuibles a la cloroquina (16), con cluyendo que las modificaciones en la dosis y frecuencia de - administración de la cloroquina parenteral puede proporcionar un régimen terapéutico parenteral y reinstalarse el tratamien_ to por vía oral en cuanto las condiciones del paciente lo per_ mitan. Ellos recomiendan también la administración por sonda_ nasogástrica. Dentro de los efectos secundarios adverso de la cloroquina por vía parenteral, son arritmias y las concentra_ ciones altas provocan hipotensión.

Otro esquema sugerido para el paludismo es de 1 gr. de fosfato de cloroquina, 6-hs. después 5. gr. y después una vez al día, por 2 días. Excepto Plasmodium falciparum, todas las especies palúdicas en el hombre tienen una fase exoeritrocítica prolongada, por ello habrá que administrar 26.3 mg. de fosfato de primaquina por vía oral todos los días durante 14 días para evitar recaídas. Sin embargo, hay que utilizar con gran cautela la primaquina y de preferencia después del parto. - - Plasmodium falciparum farmacoresistente, debe tratarse en un régimen de múltiples medicamentos, incluida la quinina. Es un secretogo insulínico y desde cadena hipoglicemia en embarazadas, que tiene una mayor secreción de la hormona. (9)

PROFILAXIS.

La prevención en los países endémicos incluyen el rociamiento de las viviendas, con insecticidas de acción residual, como el DDT o el uso de insecticidas de sustitución, el empleo de métodos ecológicos, el uso de control biológico y prohibir la producción de peces larvivoros como gambusia o pecilia, así como algunos depredadores naturales de los mosquitos como son nemátodos patógenos. (5,7,19).

También se puede incluir el uso de repelente para los viajeros a áreas endémicas.

Los trabajos de desecación y desagüe de charcos, la gestión ordenada del abastecimiento de agua, la eliminación de recipientes y charcos que puedan servir como criaderos de larvas, la limpieza de las casas y sus inmediaciones, la colocación de mosquiteros alrededor de las habitaciones y de telas metálicas en las ventanas, así como la protección personal, son medidas preventivas duraderas, cuya implementación requiere del concurso de la población y del apoyo político de sus dirigentes. (5)

El uso de métodos de control biológico y manipulación genética, v.gr. la reducción o estabilización del número de mosquitos por medio de insectos estériles o portadores de alteraciones genéticas, liberados en cantidad suficiente para superar la capacidad de reproducción y disminuir la fertilidad na

tural de los mosquitos, son algunas alternativas que se han propuesto. (5)

Para prevenir médicamente se deben administrar 300 mg. de cloroquina a la semana, durante 4 semanas después de estar expuesto al riesgo de la transmisión. La dosis puede aumentar se hasta 600 mg. en sujetos no inmunes que viajan a lugares donde la transmisión es intensa. (8)

Una medida importante, en áreas endémicas, para evitar el riesgo por transfusión, se requiere un control inmunológico estricto y periódico de los donadores de sangre, con el fin de descartar a todo aquel individuo que a pesar de demostrar no ser huésped de parásitos en frotis de sangre periférica, sea portador de anticuerpos, o bien sujetarlo a las normas emitidas por la Asociación Americana de Bancos de sangre:

"Los viajeros que han estado en áreas consideradas endémicas para paludismo, por el programa de Malaria del CDC del Departamento de Servicio de Salud y Humanidad de los Estados Unidos de Norteamérica, pueden ser aceptados como donador regular 6 meses después de regresar al área no endémica, probando que ellos han estado libres de síntomas y que no han ingerido drogas antimaláricas en el lapso intermedio. Los donadores futuros que han tenido malaria deben estar diferidos por 3 años después de haber suspendido la terapia, probando que han estado asintomáticos por 3 años. Los probables donadores que han tomado profilaxis antimalárica deben diferirse por 3

años después de suspendida la terapia o después de haber partido de las áreas endémicas maláricas, si ellos han estado -- asintomáticos en el interino. Los inmigrantes o visitantes de áreas endémicas pueden ser aceptados como donadores sanguíneos después de 3 años de partir del área, si ellos están -- asintomáticos en este término". (18)

VACUNACION.

Otro medio para la profilaxis, que actualmente está en estudio y que aún no se ha establecido completamente, es la vacunación.

Actualmente todos los esfuerzos están encaminados al desarrollo de vacunas contra los tres estados separados del ciclo de vida del parásito, que impedirían la entrada del esporozito a la célula hepática, la infección sanguínea y evitar el ciclo sexual disminuyendo las formas sexuales del parásito. La vacuna altruísta podría ser bloqueadora de la transmisión y se podría usar como adición a otras formas de control en manejos específicos. (19)

El Dr. David Clyde fue el primero en probar la vacuna malárica con esporozoitos en 5 primates infectados con Plasmodium falciparum demostrando que la vacuna pudo proteger, aunque débilmente contra la agresividad del Plasmodium virulento. Los animales inmunizados con esporozoitos, sin embargo, son totalmente susceptibles a la inoculación con sangre de la misma y

otras especies de Plasmodium. (20)

La mayoría de los trabajos están orientados hacia las vacunas contra Plasmodium falciparum, porque es el más agresivo, pero los trabajos de Plasmodium Vivax, también están ganando terreno. Para las tres etapas parasitarias, la estrategia es la misma: Análisis antigénica del parásito y la identificación de antígenos capaces de inducir respuesta inmunológica potencialmente protectoras, con clonación y secuencia para estos antígenos protectores, y entonces la producción de estos con tecnología de DNA recombinante o síntesis artificial de vacuna subunitaria. (19)

Como se esperaba, muchos de los anticuerpos producidos por inmunización fueron dirigidos contra la membrana externa del esporozoito. La incubación de los esporozoitos viables con antisuero, resultó en la aparición de depósitos prominentes en la superficie del parásito obteniéndose una reacción llamada de precipitación de circunsporozoito (CSP) y ya se ha logrado determinar la secuencia de los aminoácidos de la porción antigénica del esporozoito, por lo que muchos de los trabajos se están concentrando en esta proteína, pero aún no podemos disponer de una vacuna ideal contra Paludismo.

CASO REPORTADO

Se trata de un masculino de 29 días de vida extrauterina cuyos antecedentes importantes son el ser hijo de madre de 19 años de edad, primigesta sin complicaciones durante el embarazo, negando padecimientos febriles, sin ingesta, ni exposición a teratógenos, el cual fue obtenido por Cesárea, indicada por sufrimiento fetal agudo que se manifestó por taquicardia de 180 por minuto y líquido amniótico meconial XXX Se reportó placenta pequeña y con calcificaciones. A la madre se le aplicó bloqueo peridural. Al nacimiento el pequeño nació deprimido, requiriendo aplicarse Presión Positiva Intermitente con mascarilla, calificándose con pagar de 3 al minuto y 7 a los 5 minutos. Su peso de 3.8 kg. y talla 51 cms. diagnosticándose Disfunción fetoplacentaria y Postmadurez (43 semanas de gestión).

Debido a su patología al nacimiento, el neonato se manejó con ayuno, soluciones parenterales a requerimientos, evolucionando en forma tórpida, ya que a las 12 hrs. de vida extrauterina se detecta ictericia creciente y se inicia fototerapia. A las 54 hrs. de vida extrauterina se diagnostica incompatibilidad a grupo Anti-A, por lo que se realiza Exanguineotransfusión a través de vasos umbilicales, con recambio de 640ml. de sangre, la sangre se obtuvo de dos donadores diferentes, aportando un donador paquete globular y otro plasma. No se reportan complicaciones durante la exanguineotransfu---

sión. A las 62 hrs. de vida extrauterina el neonato evoluciona tórpidamente con datos de Sepsis, por lo que se inicia tratamiento antimicrobiano a base de Ampicilina a 100mg/kg/día y Amikacina a 7.5 mg/kg/dosis, manteniéndose ambos por 10 días. Al 5°. día de vida, por presencia de residuos gástricos, distensión abdominal y dilatación de asas en radiografía de abdomen además del antecedente de manipulación de los vasos umbilicales se sospecha de Enterocolitis Necrosante por lo que se mantiene en ayudo por 72 hrs. y se indica alimentación parenteral durante 5 días, evolucionando satisfactoriamente y egresándose al 14° día de vida en buenas condiciones generales y con reporte de curación.

El paciente reingresa a los 29 días de vida extrauterina, refiriéndose la madre, fiebre de 39°C de 2 días de evolución, sin ataque al estado general y aceptando regularmente la vía oral. A la exploración física se encuentra en buenas condiciones generales, únicamente se detecta borde hepático a 2 cms. del reborde costal derecho y polo esplénico a 1 cm. del reborde costal izquierdo. Se realizan pruebas de laboratorio, reportándose en la Biometría Hemática: Hematócrito de 33%, Hemoglobina 11gr., Leucocitos 6,200/mm³, neutrófilos 44/, Bandas 22% y en el frotis se observan formas intracelulares de Plasmodium vivax, por lo que se indica tratamiento con cloroquina por 4 días a 5 mg/kg/día, tomándose gota gruesa a la semana y tres meses después, las cuales fueron negativas. Además de que se investigó la posibilidad de Paludismo en la madre, no

teniendo antecedentes de haber viajado a áreas endémicas, ni procesos febriles en los últimos 4 años, así como los estudios de frotis y gota gruesa resultaron negativos.

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO

El estudio epidemiológico se desarrolló posterior a que se descartó la posibilidad de Paludismo congénito y se inició con la investigación en el Banco de sangre del Hospital General de México, de los números de bolsa de Plasma y Paquete -- globular utilizados en la exangineotransfusión. Con estos se obtuvieron los nombres de dos donadores que fueron dos adultos femeninos, que denominaremos como donador 1 y donador 2 - respectivamente. En el Banco de sangre, sólo se encontró, en el caso del donador número 1, el nombre de la calle más no el número de casa, en la población de Tepozotlán, Estado de México, a la altura de la primera caseta de cobro de la Autopista México-Querétaro. Para localizar a este donador, hubo que recorrer toda la calle, que inicia en el centro del pueblo, preguntando casa por casa hasta encontrarlo. Con el donador número 2 también hubo problema en el domicilio referido, ya que sólo se reportó la población donde vivía, también en el Estado de México, localizado sobre la Autopista México -Querétaro, llamado Huehuetoca, sin referirse calle ni colonia, dado que no se tenía más información se decidió investigar los datos de la donación, en nuestra institución la mayoría de las donaciones se otorgan en nombre de una persona que recibió aten--

ción intrahospitalaria, en este caso se obtuvo el nombre de un escolar de 12 años que resultó ser hijo del donante, pero sin dirección. Por la edad del paciente, se redujo que el niño cursaba secundaria y procedimos a investigar cuantas secundarias había en Huehuetoca, encontrando afortunadamente con solo una secundaria, donde acudimos con el director de la escuela y así puede localizar al donador número 2, el cual era una mujer de nacionalidad candiense y radicaba desde hace 9 años en Huehuetoca. Una vez localizados los 2 donadores, se le realizó estudio clínico completo y se llevaron a cabo estudios de frotis sanguíneos y gota gruesa, cada 12 hrs. durante 3 días seguidos. Cada uno de los estudios sanguíneos fue sometido a estudio minucioso microscópico y completo de toda la laminilla, sin encontrar formas parasitarias en ninguno de los dos donadores. Al mismo tiempo se decidió realizar estudio serológico para búsqueda de Anticuerpos específicos antiplasmodium vivax; sin embargo, nos encontramos con el problema de que en la Ciudad de México no había un laboratorio que estuviera en ese momento realizando Inmunoserología para Plasmodium, por lo que se decidió establecer contacto telefónico con el CDC en Atlanta, Georgia, quienes accedieron a correr las pruebas. Se envió el suero y por vía telefónica se nos reportaron los siguientes resultados: Donador número 1 negativo; donadora número 2: positivo a anticuerpos antiplasmodium con títulos 1:32.

Con estos resultados se citó al donador número 2 y se --
dió esquema recomendado de tratamiento contra la malarie.

DISCUSION

La presentación de este caso, a nuestro juicio, se justifica por las implicaciones que tiene no sólo para el niño - que presentamos, sino para el manejo de otros pacientes y en particular los productos biológicos que rutinariamente utilizamos en nuestros pacientes hospitalizados.

El paciente motivo de este trabajo presentó un problema prácticamente desde el nacimiento que requirió manejo intrahospitalario y se complicó con un proceso infeccioso agregado, para su tratamiento se aplicaron diversos productos como fueron antimicrobianos, soluciones parenterales, alimentación parenteral y se realizó una exanguineotransfusión por haberse demostrado incompatibilidad a grupo Anti-A; a pesar de la severidad de la patología inicial y las complicaciones posteriores, la evolución del paciente fue satisfactoria con remisión total de su patología, por lo que fue egresado como curación. A los 15 días se reingresa por haber presentado fiebre desde 48 horas antes, con los datos clínicos que se refirieron en la presentación del caso y al realizársele estudios hematológicos, en forma por demás accidental, en los frotis sanguíneos se observaron formas parasitarias del género Plasmodium, al hacer el estudio microscópico detallado se corroboró la presencia de Trofozoítos y esquizontes de Plasmodium vivax.

Una vez hecho el diagnóstico de paludismo, aunque clínicamente no se había pensado en esta posibilidad, se determinó el darle tratamiento específico con el cual evolucionó satisfactoriamente. Era un tanto difícil, como primera posibilidad diagnóstica al ingreso el pensar en Paludismo, ya que el Paludismo neonatal (congénito) es muy raro, aún en áreas endémicas por la resistencia inmunológica adquirida (6,13,15). Después de que nuestro neonato recibió el tratamiento remitió la fiebre y esplenomegalia y hasta aquí podría haber terminado el proceso; pero se consideró que era indispensable diferenciar si éste era Paludismo congénito o Adquirido, con los antecedentes de la patología y manejo del niño en los primeros días de su vida y el estudio realizado en la madre en forma exhaustiva con la búsqueda de Plasmodium, aunque no se realizó determinación serológica, se descartó la posibilidad de -- que fuese un paludismo congénito y se pensó que la posibilidad más importante era paludismo adquirido a través de los -- productos sanguíneos utilizados en el manejo terapéutico del niño, el cual se puede adquirir a través de todos los derivados sanguíneos ya sea en pequeñas transfusiones, como en prematuros, o en grandes volúmenes como en exanguineotransfusión, lo cual es poco frecuente, ya que en el CDC de Atlanta se reportaron en total entre 1962 a 1983 (18,21).

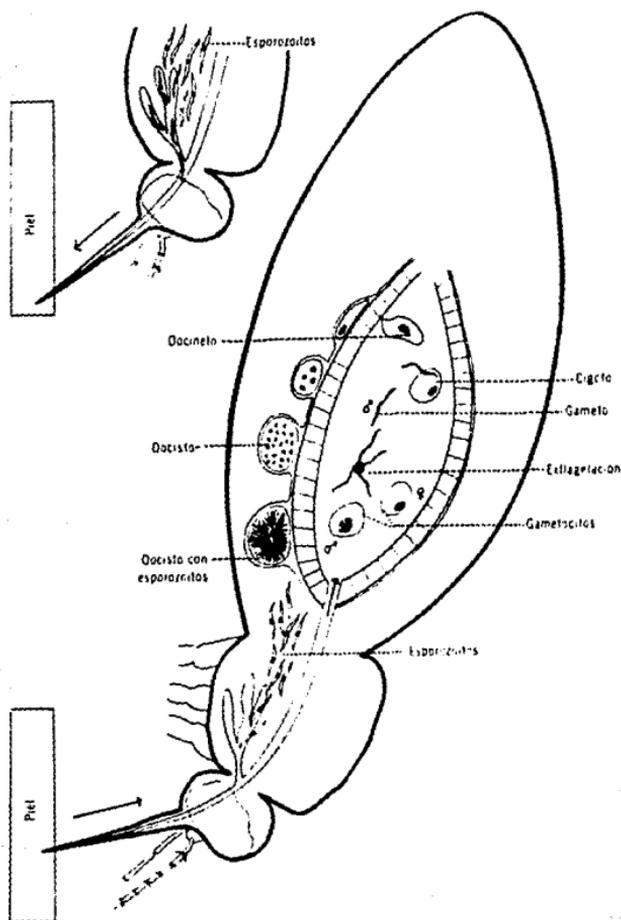
Para fundamentar que esto fuese un caso de Paludismo --- transfusional se realizó el estudio, o mejor dicho la pesquisa epidemiológica, hasta localizar a los 2 donadores que habían proporcionado sangre que se utilizó en la exanguineo--- transfusión del niño, como ya lo referimos en el estudio epidemiológico, estas personas fueron estudiadas clínica y laboratorialmente, así como un interrogatorio minucioso en busca de antecedentes que pudieran hablar de riesgo de infección -- por Plasmodium, no encontrando que nuestros donadores hubieran viajado a algún área endémica palúdica de nuestro país, - sólo obteniendo el antecedente, en el donador número 2, de paecer cuadro febril año y medio antes de donar sangre, el --- cual se trató como Brucelosis. Sin embargo la gota gruesa resultó negativa, pero como sabemos el no encontrar parásitos - en estudios hematológico no es suficiente para excluir el --- diagnóstico de Paludismo (5), por lo que requirió realizarse_ Inmunofluorescencia indirecta a ambos donadores, resultando - positivos 1:32 en nuestro donador número 2, diagnosticándose_ así Paludismo en el donador. El método de Inmunofluorescencia no es de rutina para el diagnóstico de Paludismo, pero existen casos en los cuales a pesar de tener el paroxísimo febril_ y antecedente de viajar o vivir en áreas palúdicas que nos ha cen sospechar fuertemente el diagnóstico, el estudio de gota_ gruesa resulta negativa debido a que en ocasiones los merozoí_ tos permanecen "secuestrados" en el sistema reticuloendotelial, llamándose a estos "hipnozoítos" y no es posible observarlos -

en eritrocitos, requiriendo la titulación de anticuerpos, como en nuestro caso. (3)

En el caso que presentamos, la signología se inició a 24 días posteriores a la exangineotransfusión, reportándose que el Paludismo por transfusión, independientemente del volumen sanguíneo utilizado, se puede manifestar desde los 15 días -- hasta tres meses posterior a la transfusión. (21). El cuadro clínico en nuestro neonato se semejó mucho al paludismo congénito, el cual se puede manifestar desde la 3a. a 4a. semana -- después del nacimiento y en algunos casos raros hasta 15 meses de edad, o tan temprano como a los 2 días de vida (6,7,11, 12,13) y el diagnóstico clínico es un tanto difícil, sobre todo en áreas endémicas, ya que se puede confundir con Sepsis, TORCH, Tuberculosis congénita (7,11,13), por lo que en nuestro caso, el diagnóstico de ingreso fue Sepsis y a través del examen de gota gruesa se encontraron formas de Plasmodium.

CONCLUSIONES

Este caso representa una prueba del riesgo que el paciente corre al recibir un producto biológico como es la sangre y sus derivados, idealmente creemos que todo producto de este tipo debiera ser sometido a todas y cada una de las pruebas de enfermedad, que representan una posibilidad de adquisición de patología infecciosa y parasitaria, sin embargo, esto de ninguna manera es posible, por lo que en forma práctica creemos que más importante es la conciencia y sobre todo la verdadera indicación de un producto hemático, de tal forma que sólo corra el riesgo quien no tiene otra opción que la de ser transfundido con sangre o sus derivados, por la severidad de su proceso patológico.



Ciclo vital (sexual) del parásito del paludismo en el mosquito.

Fig. 1

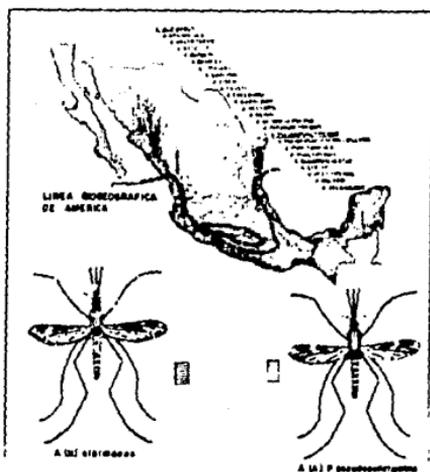


Figura 2. Distribución de los anofelinos transmisores del paludismo en México; se observa que *albimanus* predomina principalmente en las fajas costeras tropicales.

CICLO VITAL DE PLASMODIUM

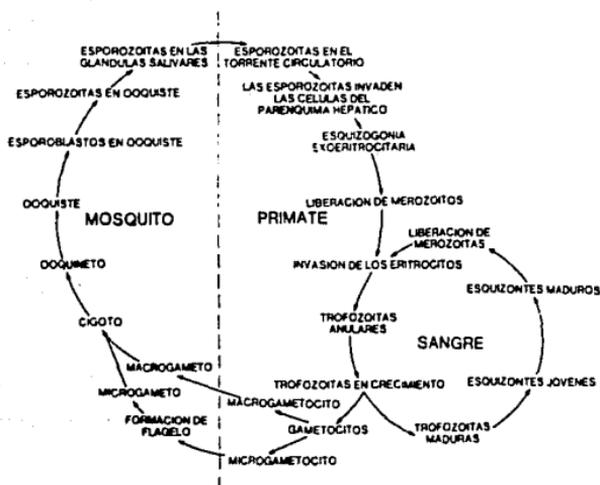


Fig. 3

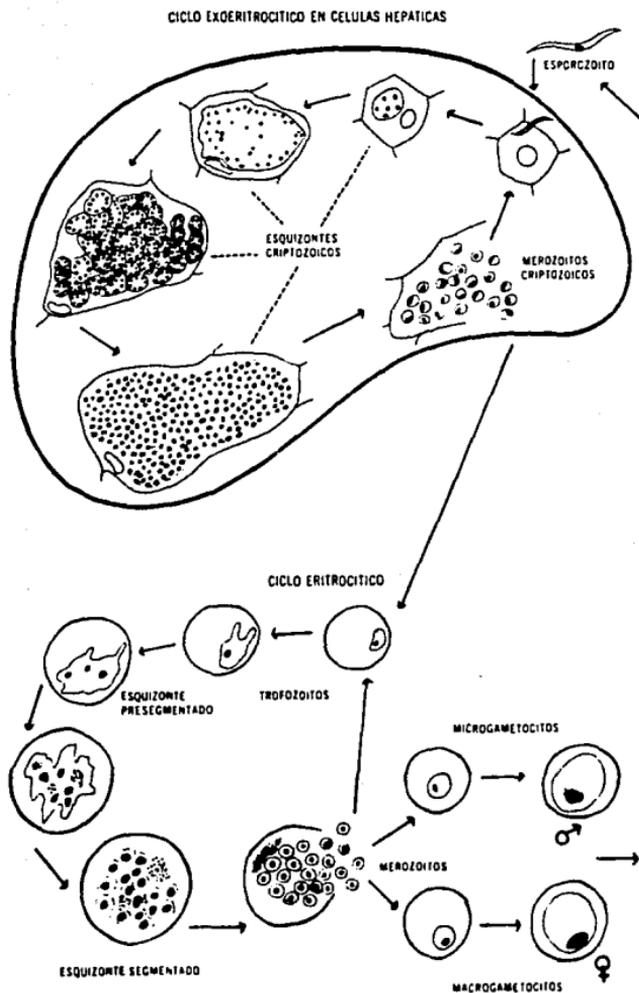


Fig. 4

Tabla 1. Países reportados por el CDC con áreas endémicas de paludismo.

Afganistan	Guinea-Bissau	Paraguay
Algeria	Guyana	Perú
Angola	Haiti	Philippines
Argentina	Indonésias	Rwanda
Bahrain	India	Sao Tomé Príncipe
Bangladesh	Indonesia	Saudi Arabia
Belize	Iran	Senegal
Benin	Iraq	Sierra Leone
Bhutan	Ivory Coast	Solomon Islands
Bolivia	Jordan	Somalia
Botswana	Kampuchea, Democratic (formerly Cambodia)	South Africa
Brazil		Sudan
Burma	Kenya	Surinam
Cameroun, United Republic of Cape Verde	Laos People's Democratic Republic	Swaziland
	Liberia	Syrian Arab Republic
Central African Republic	Libyan Arab Jamahiriya (formerly Libyan Arab Republic)	Tanzania United Republic of
Chad		Thailand
China, People's Republic of Columbia	Madagascar	Togo
Cote d'Ivoire	Malawi	Tunisia
Congo	Malaysia	Turkey
Costa Rica	Maldives	Uganda
	Mali	Unión of Soviet Socialist Republics*
Djibouti	Mauritania	United Arab Emirates
Dominican Republic	Mauritius	(Formerly Trucial Sheikhdoms)
Ecuador	México	Upper Volta
Egypt	Morocco	Vanuatu
El Salvador	Mozambique	Venezuela
Equatoria Guinea	Nepal	Vietnam
Ethiopia	Nicaragua	Yemen
French Guiana	Niger	Yemen Democratic
Gabon	Nigeria	Zaire
Gambia	Oman	Zambia
Ghana	Pakistan	Zimbabwe (formerly Rhodesia)
Guatemala	Panamá	
Guinea	Papua New Guinea	

* Algunas áreas adyacentes a Afganistan e Irán

Cuadro 1.

INCIDENCIA ANUAL Y RIESGO DE ENFERMAR POR PALUDISMO, ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 1976-1985

Año	Casos	Tasa*	Incremento Porcentual en el número de casos		Incremento en el riesgo de enfermar	
			Anual	En el periodo	Anual	En el periodo
1976	18.153	28.6	-----	-----	-----	-----
1977	18.851	29.0	3.8	3.8	+ 1.0	+ 1.0
1978	19.080	28.0	1.2	5.1	- 1.0	- 1.0
1979	20.983	30.0	10.0	15.6	+ 1.1	+ 1.0
1980	25.734	36.0	22.6	41.8	+ 1.2	+ 1.3
1981	42.104	56.0	63.6	131.9	+ 1.6	+ 1.9
1982	49.993	64.0	18.5	174.9	+ 1.1	+ 2.2
1983	75.029	95.0	50.3	313.3	+ 1.5	+ 3.3
1984	85.501	110.2	13.9	371.0	+ 1.2	+ 3.6
1985	133.698	170.0	67.3	636.5	+ 1.7	+ 5.9

*Tasa por 100,000 habitantes; total del país

Fuentes: Informe anual por Entidad Federativa, DIC/SSA 1976-1984

Informe epidemiológico semanal DGE/SS hasta la semana 52, 1986

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 2

CASOS NOTIFICADOS DE PALUDISMO SEGUN EDADES, ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 1986

Edades (años)	Casos (Núm.)	Tasa*
0-4	16.041	154.5
5-14	44.750	212.6
15-44	56.287	178.6
45-64	10.726	158.9
65 y más	3.111	115.5

*Por 100,000 habitantes

Fuente: Bol. Mensual del Sector Salud, Secretaría de Salud
México, Diciembre, 1986.

Cuadro 3

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DEL PALUDISMO, ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 1986

Entidades	Muestras de sangre	Casos acumulados	Tasa*	Localidades positivas	P.vivax	P.falciparum
Campeche	44,655	9,164	1,718.31	580	9,136	27
Quintana Roo	47,448	5,426	1,660.41	265	5,417	9
Chiapas	113,835	21,544	900.36	2,604	20,613	893
Oaxaca	167,393	21,839	843.90	2,019	21,831	8
Tabasco	86,037	10,196	829.77	813	10,153	40
Sinaloa	51,719	11,623	528.60	1,827	11,623	0
Querrero	127,515	10,768	444.28	1,562	10,768	0
Michoacán	85,280	14,154	437.80	1,793	14,154	0
Nayarit	29,234	2,610	320.98	490	2,610	0
Sonora	20,201	1,953	113.79	389	1,953	0
Querétaro	8,004	962	108.97	158	962	0
Veracruz	157,963	6,599	105.43	1,061	6,599	0
Colima	5,776	268	67.28	74	268	0
Chihuahua	12,039	1,361	62.16	480	1,361	0
Hidalgo	11,083	850	48.70	361	850	0
San Luis Potosí	32,267	823	42.95	194	823	0
Morales	49,477	457	39.37	165	457	0
Puebla	23,444	1,192	30.95	251	1,192	0
Yucatán	15,861	218	17.72	52	218	0
Durango	2,510	226	17.01	79	226	0
Jalisco	24,086	762	15.32	333	762	0
Zacatecas	5,504	119	9.69	4	119	0
México	10,703	301	2.95	127	301	0
Baja California Sur	1,723	6	2.14	4	1	0
Tamaulipas	5,516	17	0.78	14	17	0
Baja California Norte	10	10	0.75	2	10	0
Nuevo León	1,355	11	0.37	8	11	0
Aguaascalientes	1,029	2	0.32	1	2	0
Guajuato	330	4	0.12	2	4	0
Coahuila	2	2	0.11	2	2	0
Distrito Federal	2	2	0.02	1	2	0
Tlaxcala.	0	0	0.0	0	0	0
Total	1,144,001	123,469	158.42	15,715	122,450	977

*por 100,000 habitantes

Fuente: Bol Epidemiol. Semanal 1, Dir. Gral., Epidemiología, Secretaría de Salud, de México, 1987.

Cuadro 4

DIFERENCIACION DE LAS ESPECIES DE PLASMODIUM HUMANOS*.

Característica diferencial	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>
Díametro del esquizonte exócrita (µm)	60	45	45
Merozoítos del esquizonte exoeritrocítico (número)	30,000	10,000	2,000
Eje longitudinal del merozoíto eritrocitario (µm)	0.7	1.2	—
Eritrocitos infectados con gránulos de Schaffner aumentados de volumen	—	+	—
Merozoítos del esquizonte eritrocítico (número)	8-24	12-24	6-12
Duración del ciclo eritrocítico (horas)	Subterciano 68	Terciano 46	Cuartano. 72
Infecciones eritrocíticas múltiples y gametocitos "en salchicha" ³	+	—	—
Máximo de parásitos/mm ³ de sangre	Casi ilimitado	50,000	25,000

* El *P. ovale* no existe en el continente americano

Fuente: Modificado de Carrada, S. T. *Higiene* 1982; 32: 59.

B I B L I O G R A F I A

1. Carrada-Bravo, Teodoro, Landin-González, Miguel A. "El paludismo como problema de salud pública". Bol. Hosp. Infantil. México, 1988. 45(10). 700-711.
2. Brown H.W. Parasitología Clínica. 4a. ed. México. Interamericana 1975; 70-89.
3. Feigin y Cherry. Tratado de Enfermedades Infecciosas Pediatricas. 1.ª. Edición. México. Interamericana. 1983. - - 1811-1827.
4. Randall, Gayle and Seidel, James S. "Malaria". Pediatric Clinics of North America. 32(4) Ago 1985. 893-917.
5. Carrada-Bravo, Teodoro. "Epidemiología, diagnóstico y prevención del paludismo". Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. Ago. 1983. 40(8).424-433.
6. Malviya, Shihba et al, "Congenital malaria". Case report and Review Clinical Pediatrics. 1984. 23(9). 516-517.
7. Fernández Torrano, Manuel. "Paludismo congénito". Presentación de 3 casos. Bol. Med. Hos. Infant. Méx. Ene. 1988. 45(1).36-41.
8. González-Saldaña. Infectología Clínica Pediátrica. Ed. -- Trillas 4a. Ed. México. 1988.
9. Lee, Richard V. "Parásitos y Embarazo". Clínicas de Perinatología de Norteamérica. Jun. 1988. 15(2). 357-363.
10. Ghosh, Shanti et al. "Clinical and Hematologic peculiarities of malaria in infancy. A study of 40 infants". Clinical Pediatrics. 1978. 17(4). 369-357
11. Salazar- Hernández, AntoniO, C. "Paludismo congénito en un gemelo". Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. Mar. 1989. 46(3). 195-197.
12. Quinn, Thomas C. et al. "Congenital malaria: A report of four cases and a review". The Journal of Pediatrics. Aug. 1982. 101(2). 229-232.
13. Gamboa Marrufo y Cols. "Paludismo congénito". Bol. Med. - Hosp. Infant. Méx. Julio 1985 42(7) 450-453.
14. Desowitz, R.S. "Prenatal immune priming in malaria: antigen-specific blastogenesis of cord blood lymphocytes --

- from neonates born in a setting of holoendemic malaria". -
Annals of Trop. Med. and Parasitology. 1988. 82(2).
121-125.
15. Sketetee, R.W. et. al. "Malaria infection in pregnant women in Zaire: the effects and the potential for intervention". Annals of Trop. Med. and Parasitology. 1988. 82(2). 113-120.
 16. White, Nicholas J. et. al. "Cloroquine treatment of severe malarie in children". The New England Journal of Medicine. Dec. 1988. 319(23). 1493-1500.
 17. Corkill et. al. "Newborn Splenic volumen vary under different malarie endemic conditions". Arch. disease in childhood. 1989. 64. 541-545.
 18. Piccoli, D.A. et. al. "Transfusion-acquired plasmodium malarie infection in two premature infants". Pediatrics. -- Oct. 1983. 72(4) 560-562.
 19. Marsh, K. "Malaria vaccines". Arch. of disease in childhood. 1988, 63. 468-470.
 20. Spriggs, Dale R. "The malarie vaccine: Parasitology's Brave New World". The Journal of infections disease. sep. -- 1985. 152(3). 655-656.
 21. Shulman, Ira A. "Neonatal exchange-transfusions complicated by transfusion induced malarie". Pediatrics. Mar. --- 1984. 73(3). 330-332.
 22. Wells, Lind and Ala, F.A. "Malaria and blood transfusion". Lancet Junio 1985. 1(8441). 1317-1319.
 23. Virgiliis, Stefano de, et al. "Plasmodium malarie-transfusion malarie in splenectomized patients with thalassemia major". The Journal of Pediatricas. Abril 1981. 584-585.
 24. Guerrero, Isabel y Cols. "Transfusion malarie in the United States". Annals of Internal Medicine. Ago. 1983, 99. 221-226.
 25. Rawlings, James S. "Transfusion in a premature infant". - Clinica. Pediatrics. Oct. 1982. 638-639.