



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

“IMPORTANCIA DE LA DIFERENCIA MORFOLÓGICA
ENTRE Plasmodium falciparum Y Babesia microti”

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

P R E S E N T A:

P.QFB. JORGE DAVID GARCIA PACHECO



DIRECTOR DE TESINA:

Q.F.B. JUDITH ESMERALDA PRIETO SIERRA

MORELIA, MICHOACÁN DE OCAMPO

SEPTIEMBRE DEL 2015

DEDICATORIA

A DIOS, por darme la vida y ser mi principal guía y mi fuerza necesaria para salir adelante y lograr alcanzar esta meta.

A mi familia, porque creyeron en mí y me ayudaron para seguir adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega haciendo de mí una mejor persona, gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome y dándome su cariño en los momentos más difíciles de mi carrera, fue lo que me hizo ir hasta el final. Esto es para ustedes, por lo que valen, por que admiro su fortaleza y sobre todo por lo que han hecho de mí.

A mi asesora de tesina por la orientación y ayuda que me brindó para la realización de ésta tesina, por su apoyo y amistad que me permitieron aprender mucho más que lo estudiado en el proyecto.

A mis sinodales, gracias por darme la oportunidad y por el tiempo que me han dedicado para leer este trabajo.

¡GRACIAS!

ÍNDICE

1. RESUMEN.	1
2. JUSTIFICACIÓN.	3
3. OBJETIVO GENERAL.	3
4. INTRODUCCIÓN.	4
5. CONTENIDO	6
5.1 Historia	6
5.2 Mecanismo de Transmisión	11
5.3 Clasificación Taxonómica	16
5.4 Morfología	17
5.5 Ciclo Biológico	25
5.6 Patología y Patogenia	39
5.7 Epidemiología	53
5.8 Respuesta Inmune	57
5.9 Diagnóstico	63
5.10 Manifestaciones Clínicas	71
5.11 Tratamiento	72
5.12 Medidas Preventivas	75
6. DISCUSIÓN	77
7. CONCLUSIONES	79
8. BIBLIOGRAFIA	81

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No. 1. Carlos Luis Alfonso Laverán.	6
Figura No. 2. Sir Ronald Ross.	8
Figura No. 3. Hojas, Corteza y flores de quina.	9
Figura No. 4. Víctor Babes.	10
Figura No. 5. Anopheles hembra picando al huésped.	13
Figura No. 6. Garrapata.	15
Figura No. 7. Formas de anillo de <u>Plasmodium falciparum</u>	17
Figura No. 8. Esquizontes de <u>Plasmodium falciparum</u>	18
Figura No. 9. Merozoítos eritrocíticos.	19
Figura No. 10. Gametocitos masculino y femenino de <u>Plasmodium falciparum</u>	20
Figura No. 11. Gametocitos; <u>Plasmodium falciparum</u>	20
Figura No. 12. Gametocito de Plasmodium falciparum teñido con Giemsa.	20
Figura No.13. Etapas de desarrollo de <u>Plasmodium falciparum</u> , teñidas con Giemsa.	21
Figura No. 14. Desarrollo de <u>Plasmodium falciparum</u>	21
Figura No. 15. Formas de <u>Plasmodium falciparum</u>	22
Figura No. 16. Formas anulares de <u>Babesia microti</u>	23
Figura No. 17. Microfotografías de parásitos de Babesia teñidos con Giemsa.	24
Figura No. 18. <u>Plasmodium falciparum</u> . Múltiples parásitos.	24
Figura No.19. Características de <u>Babesia microti</u>	25
Figura No. 20. Mosquito lacerando la piel humana.	26

Figura No. 21. Ciclo biológico de <u>Plasmodium</u>	26
Figura No. 22. Ciclo esporogónico en el mosquito <u>Anopheles</u>	27
Figura No.23. Ciclo de <u>Plasmodium</u>	28
Figura No.24. Esporogonia en el mosquito.	29
Figura No.25. <u>Plasmodium</u> ; ciclo de vida.	30
Figura No.26. Esquizonte hepático.	32
Figura No.27. Ciclo pre-eritrocítico en las células hepáticas.	32
Figura No.28. Esquizonte en la etapa pre-eritrocítica de <u>Plamodium</u> en el tejido hepático.	33
Figura No.29. Esquizonte de <u>Plasmodium falciparum</u> en una célula de hígado humano.	33
Figura No.30. Merozoítos de <u>Plasmodium</u> infectando glóbulos rojos.	34
Figura No. 31. Merozoíto de <u>Plasmodium falciparum</u> en vidrio.	35
Figura No.32. Ciclo de vida <u>Babesia</u>	36
Figura No.33. Garrapatas hembra y macho.	37
Figura No. 34 Ciclo de vida <u>Babesia spp.</u> , en las garrapatas y vertebrados anfitriones.	38
Figura No.35. Eritrocitos parasitados	41
Figura No. 36. Penetración de un merozoíto al eritrocito.	43
Figura No.37. Malaria cerebral.	45
Figura No.38. Corte macroscópico de hígado.	46
Figura No.39. Malaria. Corte histológico de hígado que muestra células de Kupffer.	47
Figura No.40. Malaria cerebral. Corte histológico de cerebro.	48
Figura No. 41. Malaria. Capilar cerebral con eritrocitos parasitados. .48	
Figura No.42. Cortes macroscópicos de cerebros.	49
Figura No. 43. Infección por <u>Babesia microti</u> , tinción Giemsa.	51
Figura No.44. Eritrocitos parasitados por <u>Babesia microti</u> , tinción Giemsa.	52
Figura No.45. Distribución de la malaria en el mundo.	54
Figura No. 46. Focos persistentes de malaria en México.	55

Figura No. 47. Modelo teórico de las células y moléculas que participan en la inmunidad a las especies de <u>Babesia</u>	62
Figura No.48. Frotis de sangre de gota gruesa de <u>Plasmodium falciparum</u>	65
Figura No.49. Frotis de sangre de gota fina de <u>Plasmodium falciparum</u>	66
Figura No.50. Pruebas de diagnóstico rápido.	68
Figura No. 51. Frotis de sangre de gota fina que muestra trofozoítos de Babesia.	70

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No.1. Transmisión del parásito <u>Plasmodium falciparum</u>	11
Tabla No.2. Transmisión del parásito <u>Babesia microti</u>	14
Tabla No.3. Estructura del parásito <u>Plasmodium falciparum</u>	22
Tabla No.4. Características morfológicas de <u>Plasmodium falciparum</u>	23
Tabla No.5. Patogenia clínica de <u>Plasmodium falciparum</u>	39
Tabla No.6. Tipos de tinción para la identificación de <u>Plasmodium falciparum</u>	64

1. RESUMEN

La malaria o paludismo es causada por un parásito que se transmite de un humano a otro por la picadura de mosquitos Anopheles infectados. Después de la infección, los parásitos (llamados esporozoítos) migran a través del torrente sanguíneo hasta el hígado, donde maduran y producen otra forma, los merozoítos. Los parásitos ingresan en el torrente sanguíneo e infectan los glóbulos rojos.

Los parásitos se multiplican en el interior de los eritrocitos al cabo de 48 a 72 horas, los esquizontes lisan los glóbulos rojos y son liberados numerosos merozoítos que infectan a otros hematíes. Los primeros síntomas se presentan por lo general de 10 días a 4 semanas después de la infección, aunque pueden aparecer incluso a los 8 días o hasta 1 año después de ésta.

La Babesiosis es una enfermedad infecciosa que está causada por numerosas especies de un protozoo intraeritrocítico conocido como Babesia. El hombre suele adquirir la enfermedad, cuando se introduce accidentalmente en el ciclo natural de la enfermedad, por medio de la picadura de las garrapatas y, en menor escala, a través de las transfusiones. Se ha demostrado que Babesia bovis, Babesia divergens y Babesia bigemina afectan más a los ancianos y aquellos que tienen una alteración de la inmunidad, mientras que Babesia microti es más frecuente cuando no hay alteración de la inmunidad. Por lo general las manifestaciones clínicas tienden a ser leves y a autolimitarse, por lo que la enfermedad suele pasar desapercibida y, en muchas ocasiones, ni siquiera se diagnostica.

Palabras clave: malaria, babesiosis, trofozoíto, diagnóstico y morfología.

ABSTRACT

Malaria is caused by a parasite transmitted from one human to another by the bite of infected *Anopheles* mosquitoes. After infection, the parasites (called sporozoites) migrate through the bloodstream to the liver, where they mature and release another form, the merozoites. The parasites enter the bloodstream and infect red blood cells.

The parasites multiply within erythrocytes, after 48 to 72 hours schizonts, red blood cells lyse and merozoites are released many infecting other erythrocytes. The first symptoms usually occur 10 days to 4 weeks after infection, though they can appear as early as eight days or up to 1 year after surgery.

Babesiosis is an infectious disease which is caused by numerous species of protozoan known as *Babesia* intraerythrocytic. The man may get the disease when it is accidentally introduced into the natural cycle of the disease through the bite of ticks and, to a lesser extent, through transfusions. It has been shown that *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* and *Babesia divergens* most affect the elderly and those with impaired immunity, *Babesia microti* while more often when there is impaired immunity. Usually the clinical manifestations tend to be mild and self-limiting, so the disease often goes unnoticed and, in many cases, not even diagnosed.

Keywords: malaria, babesiosis, trophozoite, diagnosis and morphology.

2. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo se ha realizado para dar a conocer la necesidad de diferenciar morfológicamente de manera adecuada y correcta, dentro de la familia de los hematozoarios, los parásitos propiamente intracelulares Plasmodium falciparum y Babesia microti, ya que en la fase de desarrollo temprana de éstos se observan formas de anillo dentro del eritrocito, con citoplasma y cromatina similares, como la parasitación del eritrocito es múltiple, es común fallar en la diferenciación.

Es trascendental en el diagnóstico no confundir uno con otro respectivamente para que de este modo, el médico solicitante pueda dar un tratamiento adecuado y oportuno al paciente infectado, así como su prevención ya que es altamente contagioso.

3. OBJETIVO

Investigar los mecanismos de infección y métodos de transmisión de Plasmodium falciparum, haciendo énfasis en la diferenciación morfológica con Babesia microti, asimismo los aspectos relacionados con el diagnóstico clínico por el laboratorio.

4. INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad debilitante causada por una infección de uno o más parásitos protozoarios pertenecientes al suborden Sporozoa, familia Plasmodiidae, género Plasmodium (Ramírez, 2010). Estos parásitos se encuentran en la sangre de mamíferos, aves y reptiles (ATIAS, 2006). La malaria humana se transmite por la picadura de mosquitos hembra Anopheline del género Anopheles (Botero, 2012).

Es una de las principales enfermedades tropicales endémicas caracterizada por provocar escalofríos intensos y fiebre, anemia y agrandamiento del bazo (Ramírez, 2010). La enfermedad tiene una amplia distribución geográfica, que se producen a partir de las zonas templadas a las regiones subtropicales y tropicales (Botero, 2012).

“El paludismo, también conocido como malaria, es una enfermedad parasitaria transmitida por un vector, que puede poner en peligro la vida si no se maneja de manera correcta en cuanto al diagnóstico y el tratamiento rápido y exacto. El sinónimo de paludismo, malaria, se deriva del italiano mal aria (mal aire), puesto que inicialmente se creyó que la enfermedad se originaba por pantanos fétidos, mientras que la palabra “paludismo” se deriva de “palud” que significa pantanos y, por ende, la enfermedad ligada a los pantanos, una relación más sensata y significativa desde el punto de vista ecológico que enfermedad relacionada con el aire” (Werner, 2013).

Si bien la distribución del paludismo disminuyó durante el siglo XX, en la actualidad 40% de la población mundial, en su mayor parte la que vive en los países más pobres, aún tiene riesgo de contraer la enfermedad (Werner, 2013). El paludismo se encuentra en todas las regiones tropicales y subtropicales, y anualmente causa más de 300 millones de enfermedades agudas, y al menos un millón de muertes. Por lo menos 90% de estas muertes ocurre en África al sur del Sahara, donde cada 30 segundos muere un niño (UNAM, 2015).

La Babesiosis es una enfermedad producida en animales domésticos y salvajes y ocasionalmente en humanos por especies del género Babesia, las cuales son protozoarios, miembros del phylum Apicomplexa, orden Piroplasmida, familia Babesiidae (Buelvas & Alvis, 2008).

Antropozoonosis originada por el protozoo Babesia, de gran importancia pecuaria, que afecta al ganado bovino, las garrapatas son sus vectores, y los reservorios son roedores, especialmente la rata de patas blancas (Buelvas & Alvis, 2008). La Babesiosis humana es una zoonosis adquirida por la picadura de una garrapata cuando los individuos interactúan accidentalmente con el ciclo natural de parásito en el ambiente. El humano inmunosuprimido es el más afectado por esta parasitosis; en él se desarrolla un cuadro clínico semejante al que produce la malaria (Delmoral & Cárdenas, 2009).

Muchas veces no es diagnosticada y pasa confundida en zonas donde es endémica la malaria, con ésta, siendo entonces una enfermedad poco estudiada y conocida (Buelvas & Alvis, 2008).

La sintomatología de la Babesiosis humana es clínicamente muy similar a la de malaria, se transmite igualmente por un vector artrópodo, siendo en ambos casos tanto el agente etiológico como el diagnóstico de laboratorio notablemente similares (Ríos, Álvarez, & Blair, 2013).

5. CONTENIDO:

➤ 5.1 HISTORIA:

La malaria se ha reconocido desde épocas muy remotas y en varios países antiguos: China, Egipto, Grecia y Roma, Macedonia. En el Nuevo Mundo en la época precolombina no hay seguridad de la existencia de la malaria. El descubrimiento del parásito lo hizo Luis Alfonso Laverán en 1880 y la transmisión a través del mosquito lo demostró Ronald Ross en 1897. En América se hizo el primer tratamiento específico con la quina obtenida del árbol del género *Cinchona* (Botero, 2012).

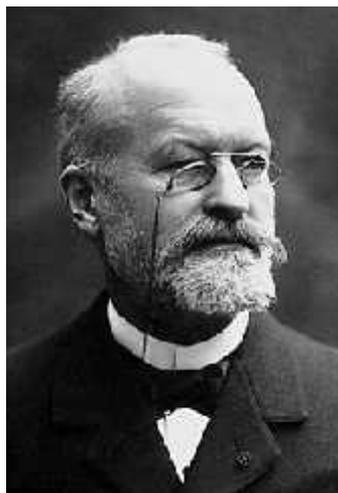


Figura No.1. Carlos Luis Alfonso Laverán (1845- 1922).

Médico francés descubridor del parásito de la malaria

FUENTES: <http://likesuccess.com/author/charles-louis-alphonse-la>

Previo a los grandes descubrimientos, durante milenios se conocieron los síntomas de fiebres regulares intermitentes con etapas sucesivas (una etapa fría, seguida por una caliente, y después una de sudoración), asociadas con cefalea y otros dolores (Botero, 2012).

“Se reportaron epidemias cíclicas de paludismo (por lo menos fiebres) en muchos países europeos y otros continentes durante muchos siglos antes de que se conociera su causa incluso si su relación con áreas pantanosas estuvo bien establecida” (Botero, 2012).

El conocimiento sobre la transmisión del paludismo se inició con el médico inglés Patrick Manson, quien trabajó en China donde había descubierto la transmisión de la filariasis por el mosquito del género Culex. Este investigador observó el proceso de la exflagelación de los gametocitos de Plasmodium en la sangre procedente de pacientes enfermos y sugirió que posiblemente el mismo Culex podría servir para transmitirlo, pero no supo cómo era el mecanismo (Botero, 2012).

Sir Ronald Ross, otro médico de origen inglés pero nacido en India, se especializó en salud pública y mostró interés por el estudio de la microbiología. Su profesor Manson le mostró al microscopio las primeras preparaciones de malaria en la sangre de sus pacientes y lo indujo a buscar la forma de transmisión de esta enfermedad, que pudiera ser a través de mosquitos” (Botero, 2012).

Ross se dedicó al estudio de los mosquitos y estableció un método de disección para buscar los parásitos de la malaria. Inicialmente fracasó en sus observaciones, pues los primeros Anofelinos de su estudio no eran especies vectoras de la enfermedad. Puso a otros Anopheles a picar a un paciente con malaria y en la sangre ingerida por esos mosquitos encontró unas células esferoidales que identificó como parásitos en exflagelación, que es el proceso por el que se forman microgametos (gametos masculinos) a partir de un microgametocito (Botero, 2012).

En sus disecciones encontró los quistes maduros en la pared del estómago de éstos mosquitos y luego miles de parásitos filiformes que migraban a las glándulas salivares. Un año después logró demostrar la presencia de esporozoítos en el conducto eferente del aparato picador del mosquito Anopheles, informe que publicó en 1897 (Botero, 2012).



Figura No.2. Sir Ronald Ross. (1857-1932).

Médico de origen inglés quien demostró
la transmisión de la malaria por el mosquito del género Anopheles.

FUENTES: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1902/ross-bio.html

Algunas muertes de personajes famosos, como Alejandro Magno en 323 a.C., se debieron a paludismo. Ya a principios del siglo XVII era bien conocida la eficacia del tratamiento de “fiebres” usando una “corteza peruana” que llevaron a Europa los jesuitas provenientes de Perú (Werner, 2013).

“En 1820, Pelletier y Caventou aislaron el principio activo de la corteza de quina en Francia, y fue posible determinar la dosificación real para el tratamiento, que antes había sido “empírica”, usando la corteza en polvo” (Werner, 2013).



Figura No.3. Hojas, corteza y flores de quina.

FUENTES: http://tlahui.com/herbolaria/xihuitl_completo.php?fotoplanta=Quina

En la historia médica, el primer caso de Babesiosis humana fue reportado en 1957 en Yugoslavia como el caso clínico de un trabajador agrícola quien presentó la sintomatología típica de malaria, falleció y fue más tarde entonces cuando se confirmó por medio de frotis sanguíneo la causa de su muerte provocada por Babesiosis bovina (Ríos, Álvarez, & Blair, 2013).

La peste sarampionosa del ganado bovino, que se conoce desde el periodo de Ramsés II, sería originada por Babesia spp. Víctor Babes, de Rumania, describió al parásito en los glóbulos rojos de bovinos a fines del siglo xix. Desde esa fecha la Babesiosis ha emergido como enfermedad importante en el ganado de abasto y del ser humano (Werner, 2013).



Figura No.4. Víctor Babes; en 1885 aisló al protozooario *Babesia*, que causa la rara y severa infección "babesiosis", llamada así en su honor.

FUENTES: http://www.acad.ro/com2004/pag_com04_1105.htm

➤ 5.2 MECANISMO DE TRANSMISIÓN:

Mecanismo de transmisión de Plasmodium falciparum

MECANISMO	
Inoculación	Picadura del mosquito infectado (esporozoítos en la saliva).
VÍA DE INFECCIÓN	
Cutánea, Mucosa	Penetran en la circulación y van hacia el hígado y la sangre.

Tabla No.1. Transmisión del parásito Plasmodium falciparum
FUENTES: (White & Breman, 2012).

Una persona sana puede adquirir la malaria en varias formas:

Transmisión por vector. En condiciones naturales la transmisión se hace mediante la picadura de la hembra de los mosquitos vectores del género Anopheles. (Botero, 2012)

Transmisión por transfusión sanguínea. Esto ocurre cuando la sangre de los donantes tiene formas eritrocíticas de Plasmodium, aun con parasitemia muy baja. La sangre almacenada entre 4° C y 6° C mantiene vivos los parásitos hasta por períodos de 10 a 14 días, aunque la mayoría de las infecciones se presentan cuando la sangre se ha almacenado por menos de cinco días. El período de incubación de la malaria transfusional depende de la cantidad de parásitos inyectados y de la susceptibilidad del receptor (Botero, 2012).

Transmisión congénita. Es poco frecuente y considerada casi excepcional en madres con alto grado de inmunidad. Las placentas de las madres infectadas se encuentran con parásitos, aunque no siempre pasan al niño. El feto puede adquirir la enfermedad al atravesar los parásitos la barrera placentaria, debido a lesiones del tejido (Botero, 2012).

“En mujeres embarazadas, más vulnerables, principalmente ante infecciones por Plasmodium falciparum, puede presentarse paludismo severo, parto prematuro, aborto y transmisión congénita” (García & González, 2013).

Transmisión por jeringas. Otro modo de transmisión es la accidental como sucede con los adictos a drogas inyectables con jeringas que tienen restos coagulados de sangre infectada (Botero, 2012).

Para la transmisión de la malaria es necesario tener en cuenta los denominados factores epidemiológicos primarios y secundarios.

Factores primarios: Son aquellos indispensables para la transmisión de la enfermedad (Botero, 2012).

I. Hombre enfermo o fuente de infección.

En condiciones naturales se considera al hombre enfermo como el foco de infección, únicamente cuando lleva en su sangre los gametocitos o formas sexuadas del parásito (UNAM, 2015). Es necesario que haya cierta densidad numérica de gametocitos en la circulación y proporción similar de ambos sexos, para que se produzca la infección de los mosquitos. Plasmodium falciparum es el mejor productor de gametocitos y también el que los mantiene en la circulación por más tiempo (Botero, 2012).

2. Vector.

Para que la transmisión se realice en condiciones naturales, es necesario que el parásito disponga de un vector adecuado con hábitos favorables para el desarrollo de su ciclo esporogónico, lo cual se encuentra en las hembras de ciertas especies de mosquitos del género Anopheles (Botero, 2012).



Figura No.5. Anopheles hembra picando al huésped
FUENTES: (Botero, 2012).

3. Hombre susceptible o receptor.

La susceptibilidad a la infección malárica es variable de acuerdo a ciertos factores, como inmunidad natural o adquirida; factores genéticos; edad (los niños son más susceptibles por factores inmunitarios y mayor exposición a picaduras intradomiciliarias); ocupación y características socio-económicas, como migraciones o desplazamiento de grupos humanos hacia zonas endémicas, localización y tipo de constitución de la vivienda, etc. (Botero, 2012).

Factores secundarios: Son aquellos que ayudan a la transmisión de la enfermedad sin considerarse indispensables, como la altura sobre el nivel del mar, temperatura, lluvias y humedad atmosférica (Botero, 2012).

Las lluvias contribuyen a la formación de criaderos de mosquitos y regulan la densidad anofelina de una región; este hecho es responsable de la aparición de brotes palúdicos en determinadas épocas del año (UNAM, 2015).

Mecanismo de transmisión de Babesia microti

MECANISMO	
Inoculación	Picadura de garrapata infectada (esporozoítos en la saliva).
VÍA DE INFECCIÓN	
Cutánea, Mucosa	Penetran en la circulación e invaden los glóbulos rojos, diferenciándose en trofozoítos (reproducción asexual).

Tabla No.2. Transmisión del parásito Babesia microti.
FUENTES: (White & Breman, 2012).

La Babesiosis es una infección emergente, causada principalmente por Babesia microti. La ruta más común de infección es la picadura de una garrapata; la transmisión también puede ocurrir a través de transfusiones de productos sanguíneos infectados, y la transmisión vertical en animales se ha documentado y es una vía potencial de transmisión para los seres humanos (Rodríguez, 2010).

La expresión clínica de la Babesiosis humana es muy variada, en algunos individuos puede ser asintomática, o con manifestaciones muy inespecíficas y comunes con malaria como lo son fiebre, escalofríos, sudoración, malestar general, dolores musculares, hipotensión, debilidad, elevación de las transaminasas, anemia hemolítica y demás sintomatología ocasionadas por la lisis de los glóbulos rojos (Delmoral & Cárdenas, 2009), pero en otros casos y según la edad y condición inmunológica del paciente pueden presentarse casos más agresivos y hasta fatales (Sheer, 2009).

A diferencia de la malaria, no existe lisis sincrónica de los eritrocitos y, por consiguiente, no se presentan crisis de hemólisis (Werner, 2013).



Figura No.6. Garrapata.

FUENTES: <http://www.infirmus.es/picadura-de-garrapata-que-hacer-ante-una/>

Por esta razón, es importante en nuestro medio hacer la diferenciación de las dos enfermedades, Paludismo y Babesiosis, ya que además de tener una sintomatología similar, morfológicamente los parásitos son parecidos, particularmente durante los primeros estadios de su desarrollo (Delmoral & Cárdenas, 2009).

Es importante enfatizar que las drogas antimaláricas utilizadas convencionalmente son ineficaces contra la infección por Babesia sp., en humanos, pudiendo ésta ser la razón por la cual han sido reportadas infecciones persistentes a pesar de prolongados tratamientos (Delmoral & Cárdenas, 2009).

➤ 5.3 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA:

Es importante hacer una mención relacionada a la ubicación taxonómica de los microorganismos a los que se hace referencia en éste trabajo de investigación.

El parásito Plasmodium falciparum pertenece al reino Alveolata; filo Apicomplexa; clase Aconoidasida; orden Haemosporida; familia Plasmodiidae; género Plasmodium, especie Plasmodium falciparum (Botero, 2012).

Por su parte el parásito Babesia microti, corresponde al reino Protista; filo Apicomplexa; clase Sporozoa; orden Pyroplasmida; familia Babesiidae; género Babesia; especie Babesia microti. (Werner, 2013).

➤ 5.4 MORFOLOGÍA:

Morfología de Plasmodium falciparum

Trofozoítos

Constan de dos partes: citoplasma que se colorea de azul y núcleo o cromatina, de color rojo (por tinción de Giemsa). El citoplasma en los parásitos jóvenes tiene forma de anillo y en los adultos es ameboso o en banda, según la especie de Plasmodium. El espacio sin teñir en el anillo, contiene la vacuola digestiva que no toma los colorantes. La cromatina siempre es una masa única compacta. El eritrocito parasitado puede sufrir deformaciones y presentar granulaciones rosadas, que en las especies Plasmodium vivax y Plasmodium ovale se denominan de Schüffner; en Plasmodium falciparum se llaman de Maurer y en Plasmodium malariae, que son difíciles de observar, granulaciones de Ziemann. Los trofozoítos adultos de Plasmodium falciparum se ven únicamente en infecciones severas (Botero, 2012).

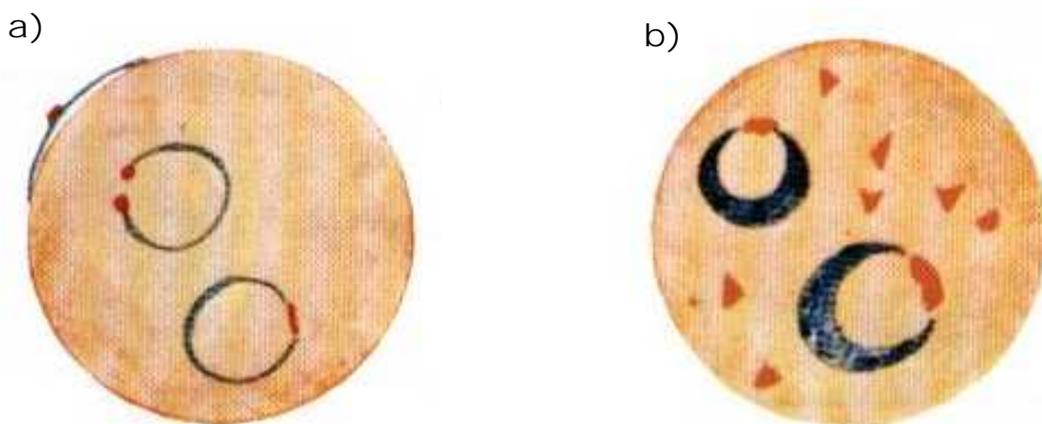


Figura No. 7. Formas de anillo de Plasmodium falciparum; (a) trofozoítos jóvenes, (b) trofozoítos en desarrollo.

FUENTES: (Capinera, 2008).

Esquizontes

Presentan dos o más masas de cromatina, según el grado de maduración. Cada masa de cromatina está rodeada de citoplasma. Los esquizontes maduros al terminar de dividir su cromatina están constituidos por un grupo de merozoítos, a veces en forma de roseta y con el pigmento malárico de color café en la parte central del parásito. Según la especie de Plasmodium, los eritrocitos parasitados presentan cambios de forma, tamaño y presencia o ausencia de gránulos. En infecciones por Plasmodium falciparum sólo se observan esquizontes circulantes en casos muy severos (Botero, 2012).

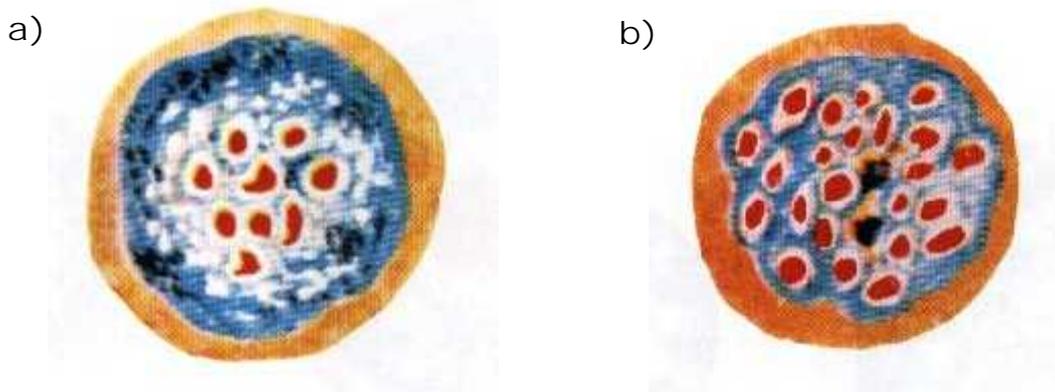


Figura No.8. Esquizontes de Plasmodium falciparum; (a) esquizonte inmaduro, (b) esquizonte maduro.

FUENTES: (Capinera, 2008).

Merozoítos

Salen del esquizonte maduro, por ruptura del eritrocito para luego entrar cada uno a un nuevo eritrocito. Tienen forma oval y miden 1.5 μm de longitud por 1 μm de diámetro. La membrana está formada por dos capas. Por dentro de la capa interna están los microtúbulos, que sirven como citoesqueleto que da la forma y rigidez al parásito, estos microtúbulos se originan en los anillos polares apicales. Por uno de los lados del parásito se encuentra el citostoma, a través del cual ingiere citoplasma de la célula del hospedero. En el extremo apical también se encuentran las roptrias, que son dos masas alargadas que se unen entre sí formando un conducto hacia el exterior, este conducto está rodeado por los tres anillos polares. Las roptrias están rodeadas por los micronemas, estas dos estructuras juegan un papel importante en la entrada del merozoíto a las células del hospedero (Botero, 2012).

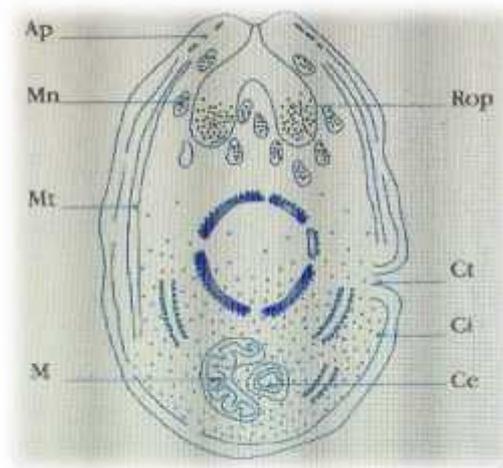


Figura No. 9. Merozoítos eritrocíticos

Ap, anillos polares. Mn, micronemas. Mt, microtúbulos. M, mitocondria.
Ce, cuerpo esférico. Ci, capa interna. Ct, citostoma. Rop, roptrias. N, núcleo.

FUENTES: (Botero, 2012).

Gametocitos

Ocupan casi todo el eritrocito o pueden estar libres. Constan de un citoplasma voluminoso de color azul que contiene pigmento malárico. La cromatina se presenta como una masa única, algunas veces difusa, según el sexo del gametocito. En las especies de Plasmodium que parasitan al ser humano, estos gametocitos son redondeados, incluyendo los de Plasmodium knowlesi que son pequeños; la excepción son los gametocitos de Plasmodium falciparum que tiene forma alargada (Botero, 2012).

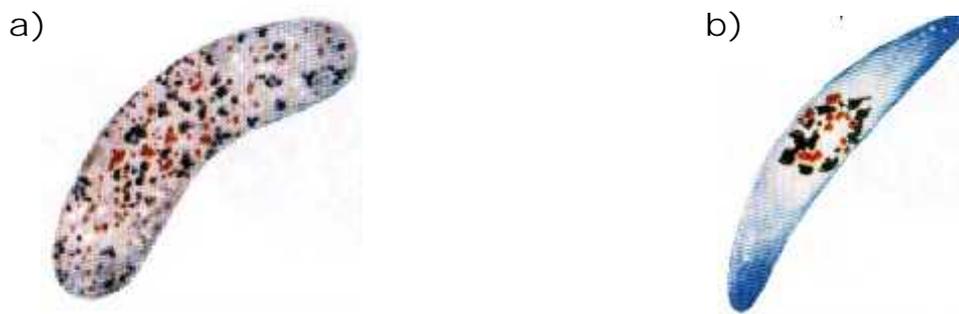


Figura No.10. Gametocitos masculino y femenino de Plasmodium falciparum:
a) microgametocito (masculino), b) macrogametocito (femenino)
FUENTES: (Capinera, 2008).



Figura No.11. Gametocitos: Plasmodium falciparum (N=núcleo)
FUENTES: (MEHLHORN, 2008)



Figura No. 12. Gametocito de Plasmodium falciparum.
teñido con Giemsa
(que son por lo general en forma de plátano en la sangre humana).
FUENTES: (MEHLHORN, 2008)

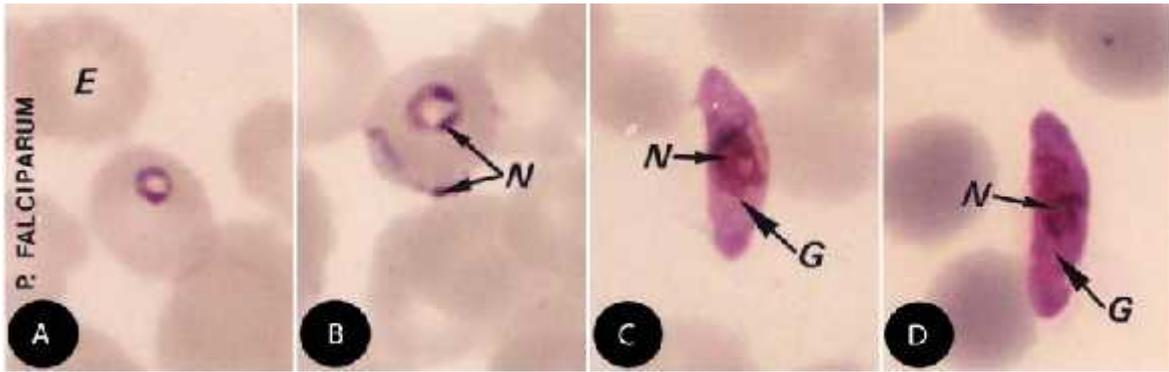


Figura No. 13. Etapas de desarrollo de *Plasmodium falciparum*, teñidas con Giemsa.
 A) Trofozoito joven; B) Trofozoito en desarrollo; C), D) Gametocitos y su núcleo
 E, eritrocitos; G, gametocitos; N, núcleo.
 FUENTES: (MEHLHORN, 2008).

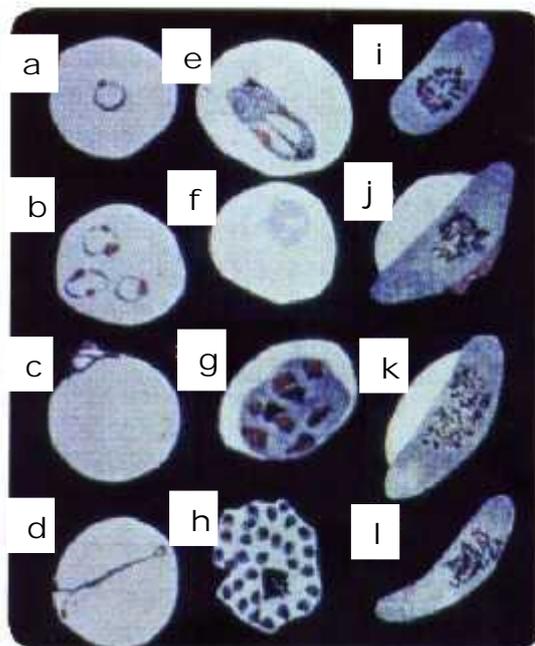


Figura No. 14. Desarrollo de *Plasmodium falciparum*
 FUENTES: (Botero, 2012).

a). Trofozoito pequeño en anillo; b). Multiparasitismo por trofozoitos, algunos con dos cromatinas; c). Trofozoito periférico; d, e, f). Trofozoitos más desarrollados en los capilares de los órganos; g, h). Esquizontes presentes en los capilares, tienen pigmento malárico. i, j). Macrogametocitos con pigmento malárico; k, l) . Microgametocitos con pigmento malárico (Botero, 2012).

Los parásitos del paludismo se observan con facilidad bajo el microscopio ($\times 1000$ de aumento) en frotis de gota gruesa y fina teñidos con colorantes supravitales, p.ej., Giemsa, Field, Wright, Leishman (Capinera, 2008).

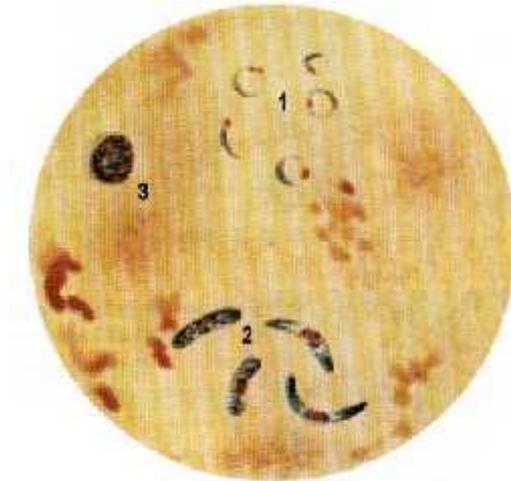


Figura No. 15. Formas de Plasmodium falciparum: 1. Formas circulares, muy pequeñas, finos anillos; trofozoitos intactos (con citoplasma vacuolado) y esquizontes (rara vez se ve en la sangre periférica) 2. Gametocitos femeninos (macrogametocitos) y masculinos (microgametocitos), característica semilunar. 3. Glóbulos blancos.

FUENTES: (Capinera, 2008).

Estadío	Esporozoíto	Merozoíto	Trofozoíto	Esquizonte	Gametocito
a. Tamaño	0.5 μm	1 – 3 μm			9 – 10 μm
b. Características	Forma infectante	Forma intracelular	Estadio diagnóstico	Estadio celular multinucleado	Forma reproductora

Tabla No.3. Estructura del parásito Plasmodium falciparum
FUENTES: (White & Breman, 2012).

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS <i>Plasmodium falciparum</i>	
Parásitos asexuales	Por lo general se observan sólo formas anulares azules finas (algunas parecen audífonos de diadema). El nivel de parasitemia puede ser mayor de 2%.
Esquizonte	Son raros en sangre periférica; 8-32 merozoítos, pigmento café negruzco.
Gametocitos	Tienen forma de plátano; masculinos: azul claro; femeninos: azul más intenso; algunos gránulos de pigmento azul negruzco dispersados en el citoplasma.
Cambios en los eritrocitos	Los eritrocitos tienen tamaño normal. Conforme el parásito madura, el citoplasma del eritrocito palidece, las células se tornan crenadas, y aparecen escasas manchas rojas sobre el citoplasma (manchas de Maurer).

Tabla No.4. Características morfológicas de Plasmodium falciparum
FUENTES: (White & Breman, 2012).

Morfología de Babesia microti

Babesia microti aparece en forma de anillo pequeño semejante a Plasmodium falciparum. A diferencia de Plasmodium, los organismos Babesia no producen pigmento en los parásitos ni tampoco son esquizontes o gametocitos formados (White & Breman, 2012).

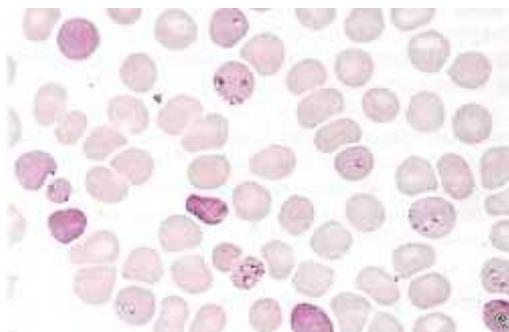


Figura No.16. Formas anulares de Babesia microti.
Obsérvense las numerosas formas anulares en el interior de los hematíes y las semejanzas existentes con las de P. falciparum.
FUENTES: (Haselbarth, 2007).

Las formas de anillo o anulares, especialmente, puede ser confundidas con los parásitos de la malaria, particularmente con Plasmodium falciparum (Rodríguez, 2010).

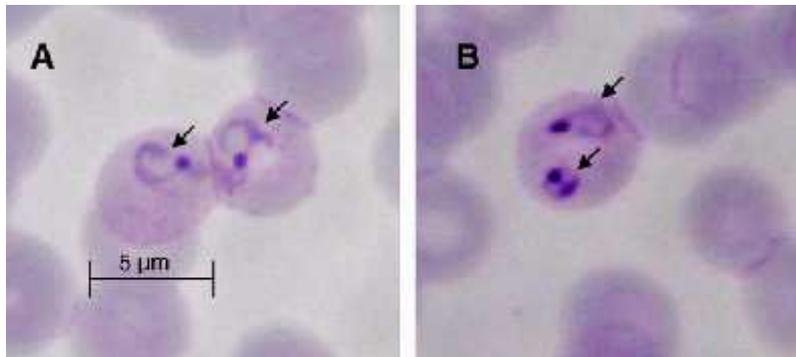


Figura No.17. Microfotografías de parásitos de *Babesia* teñidos con Giemsa (colorante de elección), frotis de sangre periférica. Inclusiones parasitarias en los eritrocitos infectados se indican con flechas negras. (A y B) *B. microti*. Los parásitos (formas anillo) tienen de 1.5 a 2.5 μm de diámetro. FUENTES: (Haselbarth, 2007).

Sin embargo, Babesia no forma pigmento y no causa alteraciones en la morfología o tinción del glóbulo rojo, tales como las manchas de Maurer de Plasmodium falciparum, los puntos de Schüffner de Plasmodium vivax o los de James de Plasmodium ovale. Babesia se multiplica en el glóbulo rojo por gemación (*Plasmodium* lo hace por esquizogonia). La liberación de los parásitos hijos es seguida por la reinvasión de eritrocitos frescos y una siguiente multiplicación asexual (Rodríguez, 2010).

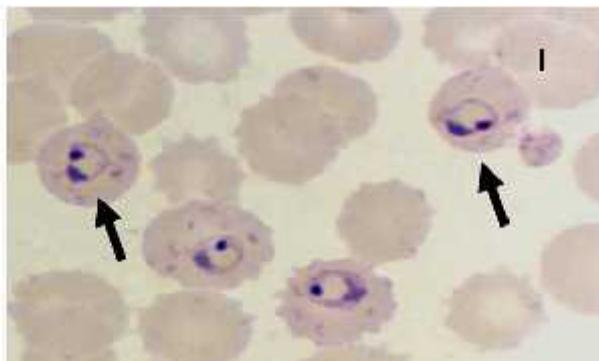


Figura No.18. Plasmodium falciparum. Múltiples parásitos, unos 2,5 μm de diámetro, Se pueden observar hendiduras de Maurer. Inclusiones parasitarias en los eritrocitos infectados se indican con flechas negras FUENTES: (Haselbarth, 2007).

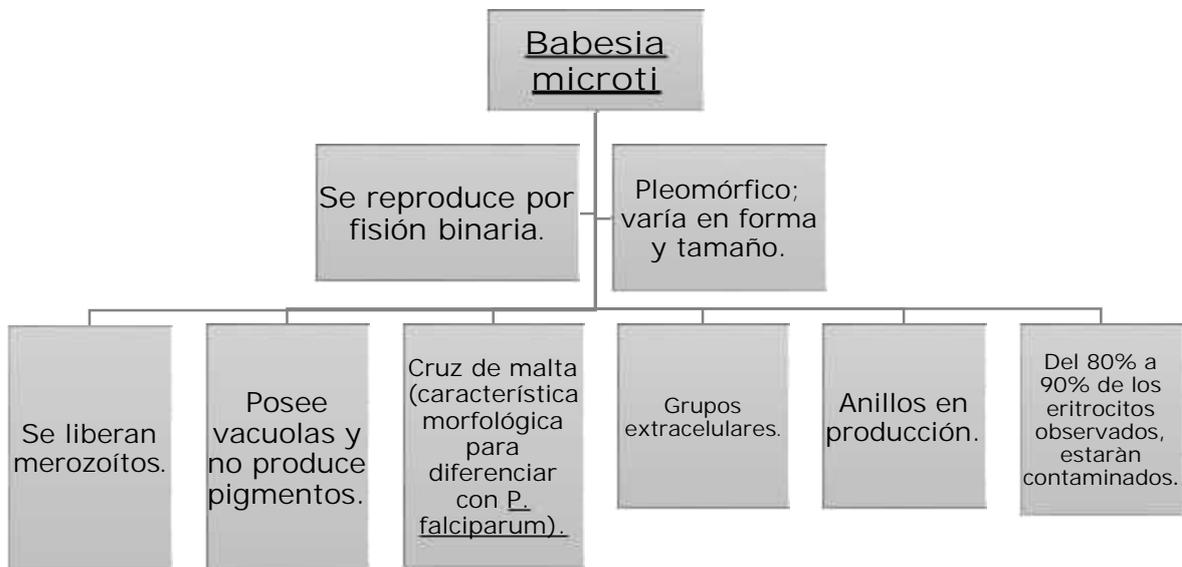


Figura No.19. Características de Babesia microti

FUENTES: (White & Breman, 2012).

“Incluso con mucho estudio de la Babesiosis y la malaria, un mal diagnóstico con frotis de sangre puede ser frecuente y problemático” (White & Breman, 2012).

➤ 5.5 CICLO BIOLÓGICO:

Ciclo biológico en Plasmodium

En Plasmodium, existen dos ciclos diferentes: uno que se desarrolla en el mosquito, llamado ciclo esporogónico, en el cual hay reproducción sexual y otro que se efectúa en el hombre, con reproducción asexual, llamado ciclo esquizogónico (Botero, 2012).

De acuerdo a la definición de hospederos definitivos e intermediarios, según el tipo de reproducción del parásito, sexual o asexual, el mosquito es, en esta parasitosis, hospedero definitivo y el hombre hospedero intermediario. (Botero, 2012).



Figura No.20. Mosquito lacerando la piel humana.
FUENTES: <http://imgkid.com/anopheles-mosquito.shtml>

En el mosquito se desarrolla el ciclo esporogónico con reproducción sexuada, en donde se producen los esporozoítos que pasan por la picadura al ser humano. En las personas infectadas se efectúa el ciclo esquizogónico que se inicia con la invasión de los esporozoítos al hígado y continúa con la invasión a los eritrocitos en donde se reproducen asexualmente y son los responsables de la hemólisis. Además en la sangre se forman los gametocitos que infectan a los mosquitos (Botero, 2012).

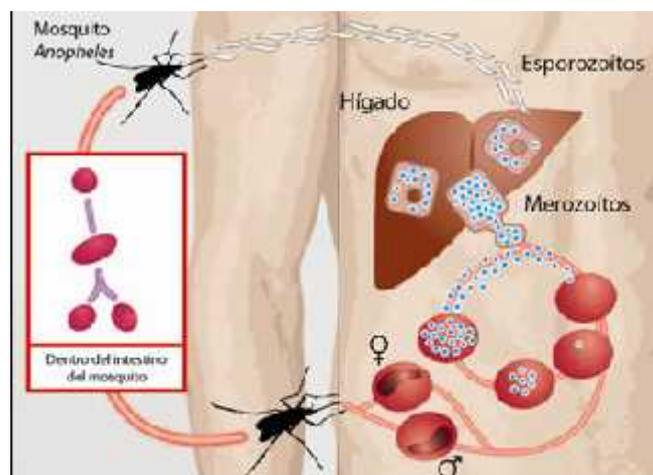


Figura No. 21. Ciclo biológico de Plasmodium.
FUENTES: http://www.stamboulian.com.ar/VACUNAS/NEWSLETTER-01/vacunas_online_13.htm

Ciclo esporogónico

Se lleva a cabo en las hembras de mosquitos del género Anopheles, que se infectan al ingerir sangre de un individuo en el que estén presentes los parásitos sexualmente diferenciados en machos y hembras, llamados respectivamente microgametocitos y macrogametocitos (Botero, 2012).

Estas formas sexuadas se inervan en el estómago del mosquito, los microgametocitos comienzan el proceso de exflagelación, en el cual la cromatina se divide en varios fragmentos (alrededor de 8), éstos mismos se localizan en la periferia del parásito y dan lugar a formas flageladas y móviles, llamadas microgametos, que al liberarse buscan las células femeninas para fecundarlas (Botero, 2012).

“Los macrogametocitos maduran y se transforman en macrogametos; en cada uno de estos se forman de uno a dos cuerpos polares que se mueven a la superficie del parásito, para recibir un microgameto que lo fecunda” (Botero, 2012).

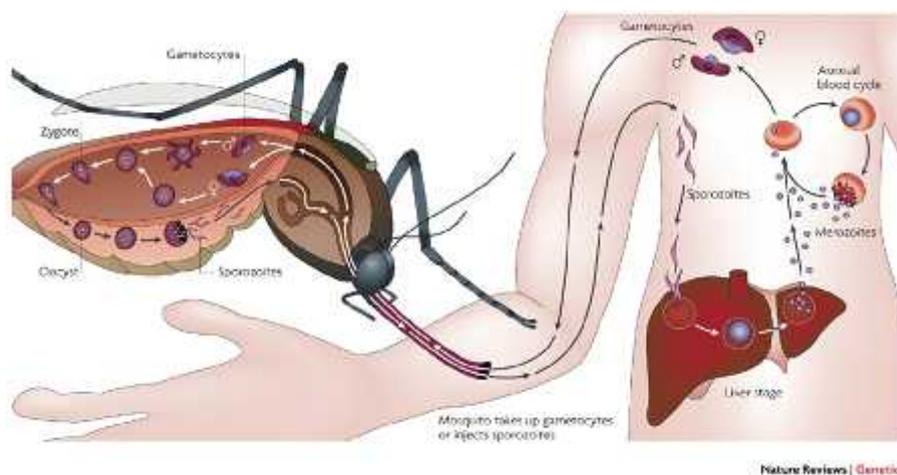


Figura No.22. Ciclo esporogónico en el mosquito Anopheles

FUENTES: <http://ciclodevidadelamalaria.blogspot.mx/2013/09/malaria-o-paludismo-la-malaria-es.html>

Se efectúa de ésta manera la fusión de cromatinas, para conformar el huevo o cigoto. Posteriormente éste se transforma en una célula alargada y móvil, de aproximadamente 20 µm de longitud, llamada oocinete, la cual penetra la pared del estómago del mosquito y se coloca entre las capas epitelial y muscular. Allí crece y se forma el ooquiste que es redondeado, el cual al llegar a su madurez alcanza un tamaño aproximado de 50 µm. En su interior ocurre la división del núcleo y el citoplasma, para constituir gran cantidad de elementos filamentosos llamados esporozoítos (Botero, 2012).

Al estallar el ooquiste se liberan estos esporozoítos y se diseminan por el cuerpo del mosquito, pero se localizan de preferencia en las glándulas salivares, donde permanecen hasta ser inoculados al hombre durante una nueva picadura. La duración del ciclo en el mosquito varía entre siete y catorce días, según la especie de Plasmodium, y factores relacionados con el vector y el ambiente como temperatura y humedad relativa (Botero, 2012).

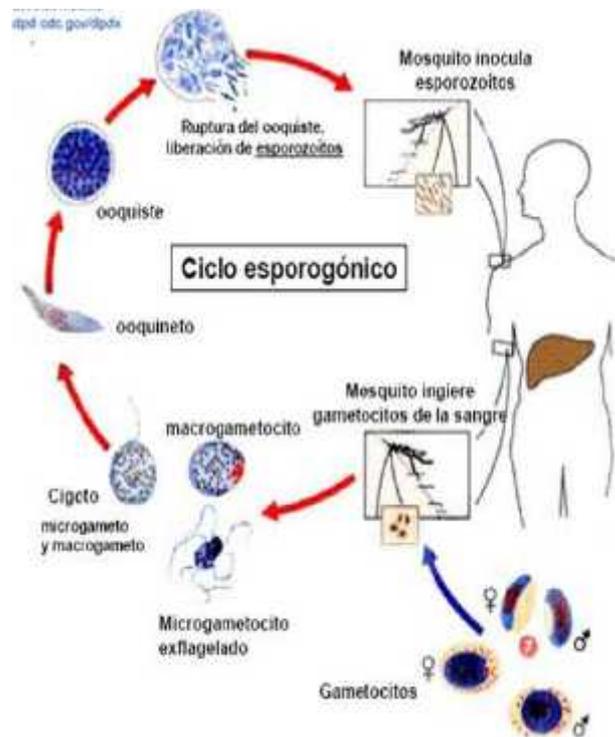


Figura No.23. Ciclo de Plasmodium
 FUENTES: <http://es.slideshare.net/eileemdebracho/ciclo-del-plasmodium>

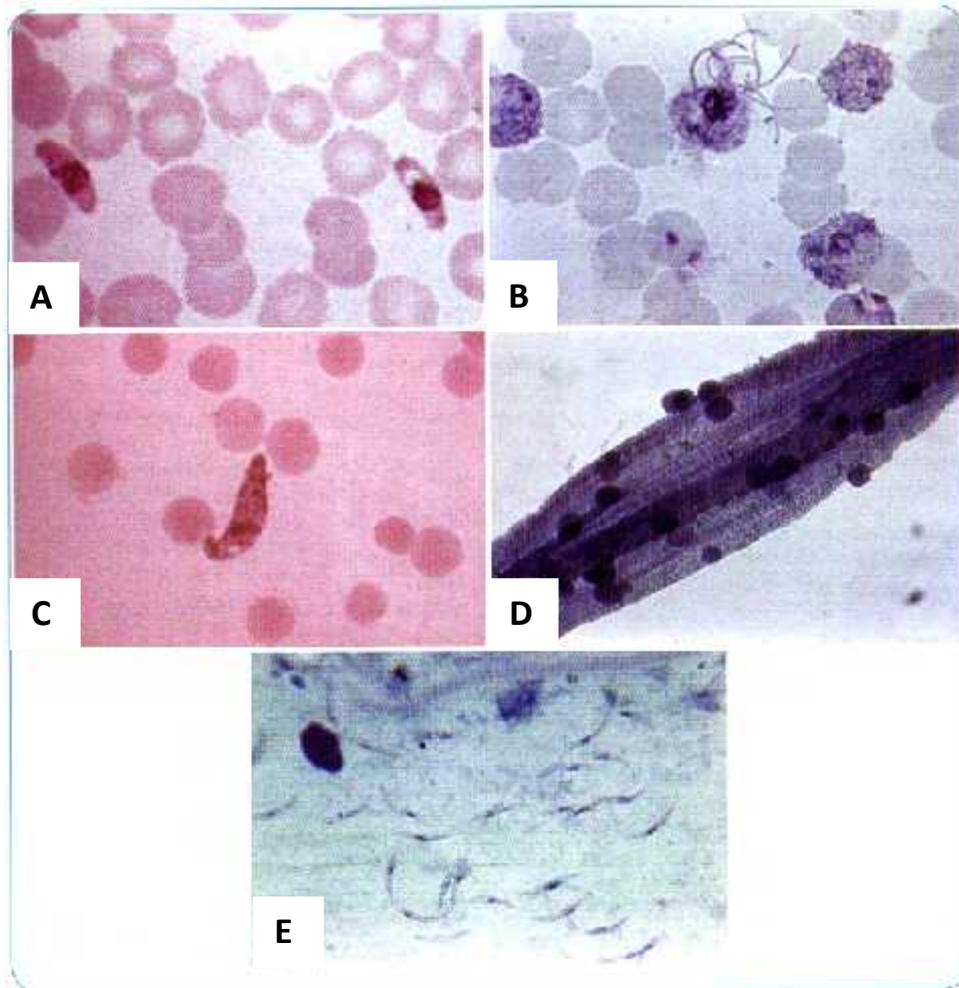


Figura No.24. Esporogonia en el mosquito.
 A. Gametocitos en sangre ingerida por la hembra del mosquito.
 B. Formación de los gametos en el estómago del mosquito (Exflagelación).
 C. Formación del oocinete después de la fecundación.
 D. Formación de los ooquistes detrás de la mucosa del estómago.
 E. Salida de los esporozoítos liberados de los ooquistes
 FUENTES: (Botero, 2012).

Ciclo esquizogónico

El ciclo en el hombre comienza con la picadura del mosquito Anopheles hembra infectada, que inoculara esporozoítos a los capilares sanguíneos. Estas formas parasitarias son fusiformes, móviles, de aproximadamente 14 μm . de longitud, que permanecen en la circulación alrededor de 30 minutos, antes de invadir los hepatocitos. Existen dos etapas de reproducción esquizogónica: pre - eritrocítica y eritrocítica (Botero, 2012).



Figura No.25. Plasmodium. Ciclo de vida
FUENTES: (Botero, 2012).

1. Paciente con gametocitos circulantes, fuente de infección para el mosquito.
2. Anopheles hembra en posición de picadura.
3. Ciclo esporogónico: a. gametocitos macho y hembra; b. Macrogameto y exflagelación del microgametocito; c. Fecundación; d. Zigote; e. Oocinete, f. Ooquiste; g. Formación de esporozoítos; h. Esporozoíto infectante para el hombre.
4. El hombre adquiere la infección por picadura de mosquitos infectados.
5. Ciclo esquizogónico: a. Invasión del hepatocito; en Plasmodium vivax y Plasmodium ovale existen hipnozoítos responsables de las recaídas; b. Formación de esquizonte tisular; c. Ruptura del esquizonte con liberación de merozoítos tisulares; d. Trofozoítos jóvenes en el eritrocito, e. Trofozoíto adulto, f. Esquizonte circulante; g. Ruptura del esquizonte con salida de merozoítos circulantes; h. Formación de gametocitos.
6. Sangre y vísceras afectadas (Botero, 2012).

Evolución de Plasmodium en el organismo humano:

1. Una en el hígado: (“fase tisular”) llamada fase “exoeritrocítica” o “pre - eritrocítica” (Werner, 2013), que varía de acuerdo con la especie de Plasmodium:

- Para Plasmodium falciparum y Plasmodium malariae sólo hay una fase con desarrollo inmediato (Werner, 2013).

2. Una en la sangre: “fase eritrocítica” con dos evoluciones diferentes:

- Fase asexual, durante la cual ocurren síntomas clínicos, con un ciclo de maduración de dos o tres días, de acuerdo con la especie de Plasmodium, y que induce el ritmo de síntomas clínicos; este desarrollo es suspendido por respuestas inmunitarias o fármacos (Werner, 2013).

- Fase sexual, que produce gametocitos femeninos (“macrogametocitos”) y masculinos (“microgametocitos”) que no tienen desarrollo adicional en seres humanos y sólo pasan su desarrollo adicional (“ciclo esporogónico”) en un mosquito Anopheles “competente” (Werner, 2013).

Etapa pre-eritrocítica.

Se inicia con la penetración de los esporozoítos a los hepatocitos. Dentro de cada hepatocito parasitado se forma el esquizonte tisular primario, constituido por múltiples núcleos con su correspondiente citoplasma. Este esquizonte madura y deforma la célula hepática (Botero, 2012).



Figura No.26. Esquizonte hepático.
Hepatocito hipertrofiado lleno de merozoítos tisulares
FUENTES: (Botero, 2012).

“Después de seis a doce días sufre ruptura, y libera miles de merozoítos tisulares, los cuales van a la circulación para invadir los eritrocitos. En Plasmodium vivax y Plasmodium ovale algunas formas tisulares se desarrollan muy lentamente en el hígado y pueden permanecer latentes por varios meses, por lo cual se han llamado hipnozoítos. Cuando estos salen tardíamente a la circulación producen las recaídas de la enfermedad” (Botero, 2012).

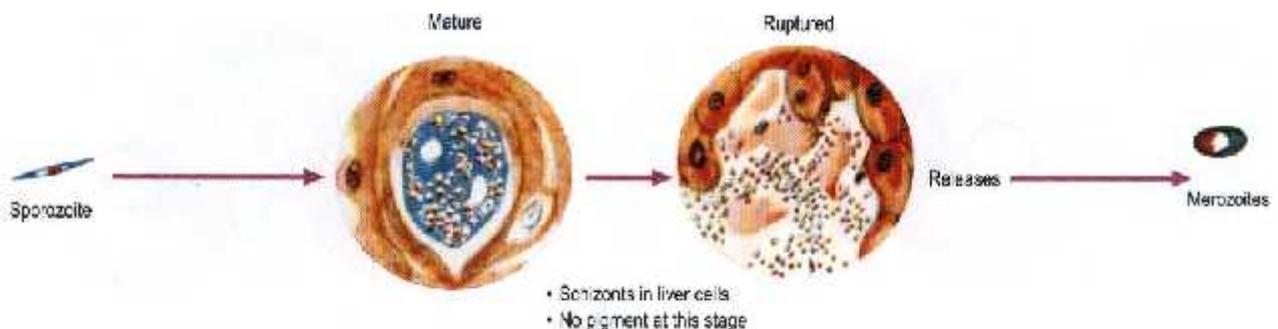


Figura No.27. Ciclo pre-eritrocítico en las células hepáticas
FUENTES: (Capinera, 2008).

En términos cuantitativos, el número de merozoítos en el esquizonte pre-eritrocítico, se ha calculado para Plasmodium falciparum en 30.000 (Botero, 2012).

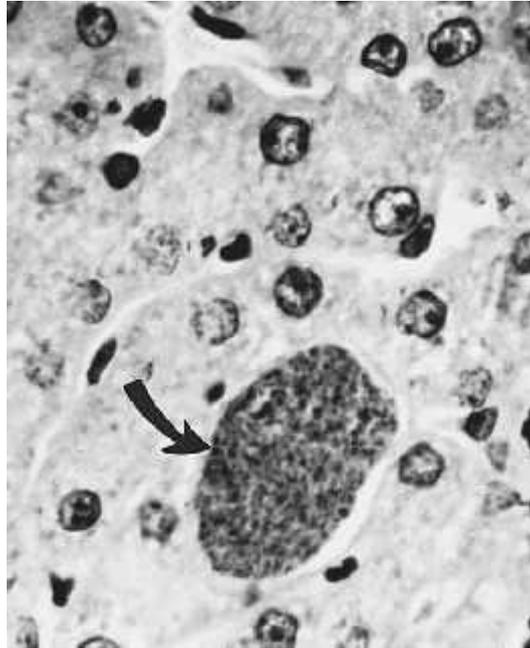


Figura No.28. Esquizonte en la etapa pre-eritrocítica de Plasmodium en el tejido hepático
FUENTES: (Roberts, 2009).

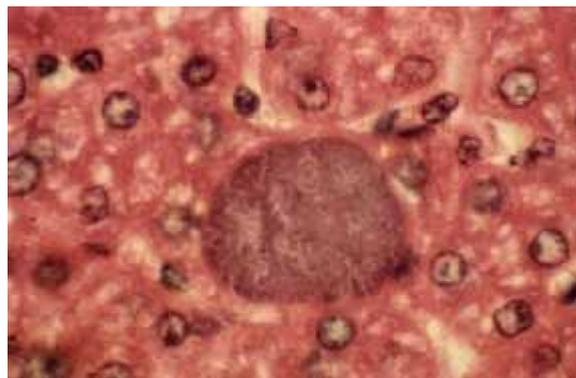


Figura No.29. Esquizonte de Plasmodium falciparum en una célula de hígado humano.
FUENTES: (MEHLHORN, 2008).

Etapa eritrocítica.

Los merozoítos que provienen de esquizontes tisulares invaden los glóbulos rojos, donde adquieren inicialmente forma anillada, denominados trofozoítos, que al madurar adquieren una configuración irregular.

“Utilizan la hemoglobina para su nutrición, aprovechando la globina de la célula, de la cual queda como producto residual el pigmento malárico o hemozoína, que aparece en el protoplasma del parásito como acúmulos de color café oscuro” (Botero, 2012).

En el momento en que su cromatina se divide, se constituye el esquizonte, que madura y toma forma de roseta, llamada así por la distribución de los fragmentos de cromatina, el citoplasma y el pigmento malárico. Plasmodium falciparum realiza la formación de esquizontes en los eritrocitos adheridos a las paredes de los capilares viscerales. El esquizonte maduro al romper el eritrocito libera un número de merozoítos considerable (Botero, 2012).



Figura No.30. Merozoítos de Plasmodium infectando glóbulos rojos.
FUENTES: <http://microbioun.blogspot.mx/2012/01/malaria-el-mayor-ensayo-sobre-una.html>

El número de merozoítos varía de acuerdo a la especie de Plasmodium. La liberación de merozoítos ocurre cada 48 horas en Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum y Plasmodium ovale. Cada una de estas formas del parásito invade un nuevo eritrocito y da comienzo a otro ciclo eritrocítico (Botero, 2012).

“Algunos merozoítos, al parecer, tienen una determinación genética para constituir los elementos masculinos y femeninos o sean los gametocitos, que circulan como formas infectantes para los mosquitos y no producen sintomatología en el hombre” (Botero, 2012).

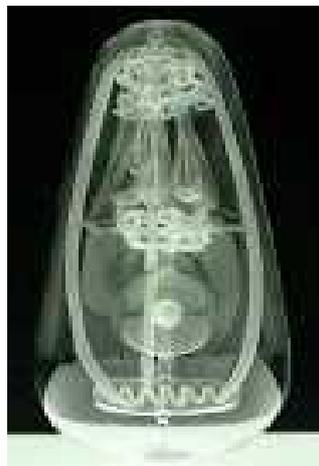


Figura No.31. Merozoito de Plasmodium falciparum en vidrio.
FUENTES: <http://www.somosmedicina.com/2010/10/temible-belleza.html>

Estos gametocitos no llevan a reactivación de la infección humana y si no son ingeridos por los mosquitos, desaparecen espontáneamente de la sangre. En Plasmodium falciparum, los gametocitos aparecen en la sangre circulante una a tres semanas después de haber parasitemia asexual y permanecen cuatro a seis semanas después de terminada. En Plasmodium vivax aparecen y desaparecen junto con las formas asexuadas (Botero, 2012).

Ciclo biológico en Babesia

El ciclo de vida de Babesia sp., incluye dos huéspedes, pudiendo uno ser un roedor, un animal doméstico o salvaje, dependiendo de la especie. En el primer huésped, los esporozoitos alcanzan el torrente sanguíneo del animal mediante la mordedura de la garrapata, donde invaden los eritrocitos convirtiéndose posteriormente en trofozoitos, para comenzar la etapa de reproducción asexual que lleva a la liberación de merozoitos dentro del mismo torrente sanguíneo. Al igual que en la infección malárica, la mayoría de ellos vuelven a infectar otros eritrocitos, y es la multiplicación en la sangre en el hombre la responsable de los síntomas clínicos de la enfermedad (Homer & Krause, 2010).

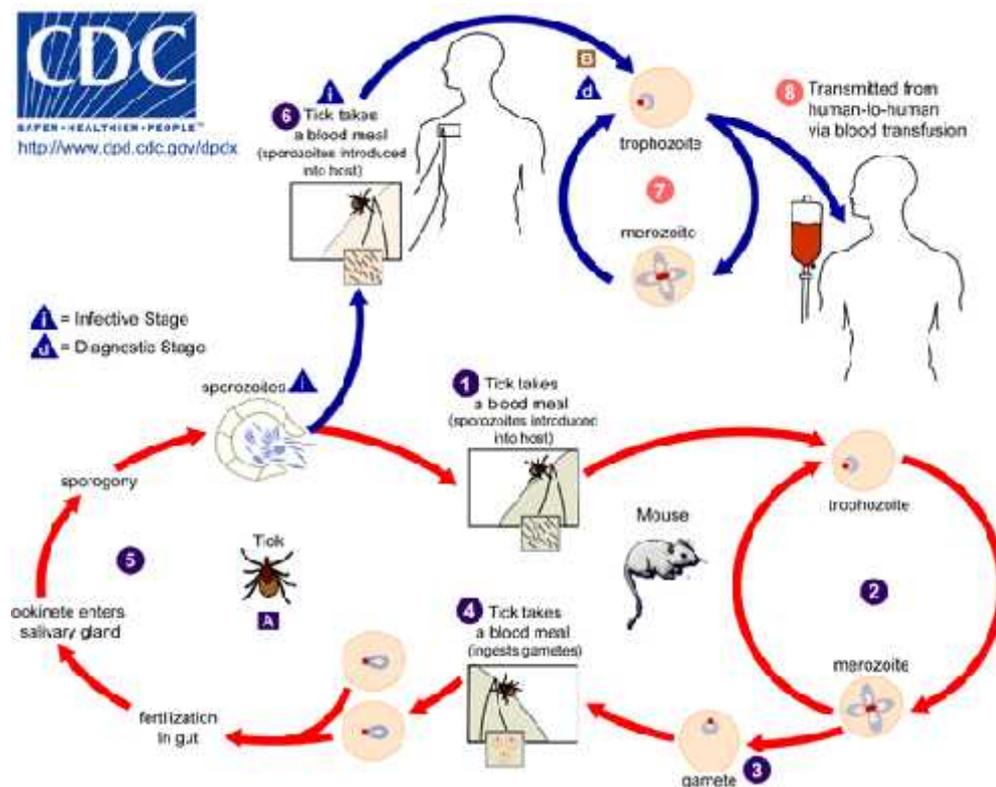


Figura No.32. Ciclo de vida Babesia.

FUENTES: <http://lymediseaseguide.org/es/babesiosis-symptoms>

Es en la garrapata donde se lleva a cabo la reproducción sexual, y la reproducción asexual e intraeritrocítica tiene lugar en el huésped vertebrado. Cuando la garrapata muerde a un vertebrado infectado ingiere eritrocitos parasitados que en su intestino se transforman en gametos masculinos y femeninos. Es muy característica la formación en el polo anterior de algunos de estos gametos una estructura en forma de flecha o rayo, denominada cuerpo de Strahlenkörper o cuerpo radial implicado en la fusión de los gametos. Posterior a la fecundación da lugar a la aparición de un cigoto aproximadamente a los 14 – 18 días de ingestión que se transforma en un ooquineto que atraviesa las células enteroepiteliales del intestino y por vía linfática llega a otros órganos de la garrapata incluidas las glándulas salivares, cabe mencionar que la formación en formas de flecha que se mantiene en el cigoto, colabora en la penetración en las células epiteliales del intestino de la garrapata previa a la diseminación.

“En las glándulas salivares el cigoto se transforma en un esporoblasto multinucleado e indiferenciado que por esporogonia da lugar a una elevada cantidad de esporozoitos infecciosos. Los ooquinetos también pueden llegar a invadir el ovario, dándose así la transmisión transovárica; las implicaciones, si hay, de este modo de transmisión de la garrapata en las infecciones humanas no son claras, excepto que la transmisión transovárica da como resultado un gran número de garrapatas infectadas” (Homer & Krause, 2010).

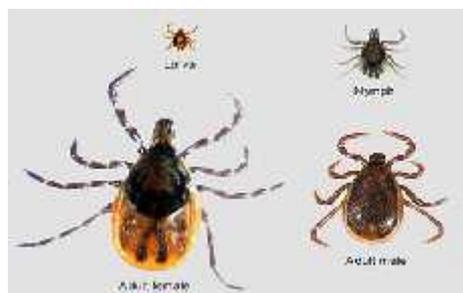


Figura No.33. Garrapatas hembra y macho.

FUENTES: <http://www.geocities.ws/ueb2001/Resumen/entomologia/garrapatas.html>

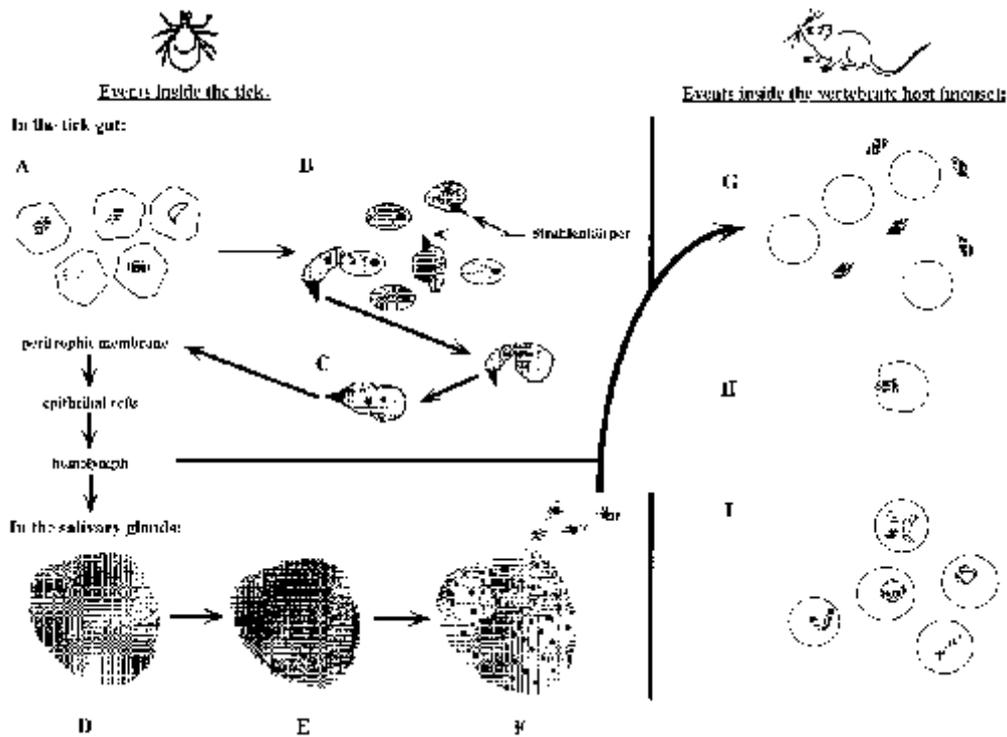


Figura No.34. Ciclo de vida Babesia spp., en las garrapatas y vertebrados anfitriones
 FUENTES: (Homer & Krause, 2010).

- A) Los gametos liberados comienzan a fusionarse (uno de ellos tiene forma de Strahlenkörper).
- B) El cigoto formado pasa luego a infectar y moverse a través de otros tejidos dentro de la garrapata.
- C) Pasa a la membrana peritrófica, posteriormente a las células epiteliales, hemolinfa, para finalmente situarse en las glándulas salivales.
- D), E) Después que la garrapata comienza a alimentarse, los orgánulos especializados forman los futuros esporozoitos
- F) Por último, los esporozoitos maduros brotan fuera del esporoblasto, a medida que la garrapata se alimenta de un huésped vertebrado, estos esporozoitos se inoculan en el huésped.
- G) Esporozoitos (o merozoitos) en contacto con un anfitrión eritrocítico
- H) Comienza el proceso de infección por invaginación.
- I) Los parásitos se vuelven trofozoítos dentro de los eritrocitos huésped, la creación de los diferentes anillos, formas y cruces se pueden observar en frotis de sangre (Homer & Krause, 2010).

➤ 5.6 PATOLOGÍA Y PATOGENIA:

La infección por parásitos del paludismo puede dar por resultado una amplia variedad de síntomas, que varían desde ausencia de síntomas, o síntomas muy leves, hasta enfermedad grave e incluso la muerte. El paludismo puede clasificarse como no complicado o grave (complicado). En general, el paludismo es una enfermedad curable si se diagnostica y trata con prontitud y de manera correcta (Werner, 2013).

HUÉSPED	
Intermediario	El hombre es sólo un huésped intermediario en el cual el parásito cumple parte de su ciclo evolutivo.
VECTOR	
Género	Anopheles
Especie	<u>Plasmodium falciparum</u> (más patógeno).
ESTADIOS PARASITARIOS	
Estadio infectante	Esporozoíto
Estadio patógeno	Merozoítos, cuando estos rompen la membrana del hematíe y salen a reinfectar nuevos glóbulos rojos, esta fase se relaciona con la aparición de la fiebre intermitente, características de la Malaria.
Secuencia de Estadios	Esporozoíto → Esquizonte hepático (trofozoíto) → Merozoíto → Esquizonte hemático (trofozoíto) → Merozoíto → Gametocitos (macro y micro)
LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	
Tejido sanguíneo	Invasión de los eritrocitos y formación del esquizonte hemático.
Hígado	Es el órgano blanco al cual se dirigen los esporozoítos luego de ser inoculados por el vector.

CLÍNICA	Signos	Síntomas
	Hepatomegalia	Escalofríos y fiebre intermitente.
	Esplenomegalia	Anemia
		Melena
		Convulsiones
		Coma
TRATAMIENTO	Mefloquina, Doxiciclina, Cloroquina, Hidroxicloroquina.	

Tabla No.5. Patogenia clínica de Plasmodium falciparum
FUENTES: (White & Breman, 2012)

La sintomatología en la malaria ocurre por la invasión de los parásitos a los eritrocitos en donde se reproducen y causan su lisis. En Plasmodium falciparum los eritrocitos parasitados se adhieren al endotelio capilar, lo cual es responsable de las complicaciones graves por anoxia tisular, mecanismos inmunológicos y hemorrágicos (Botero, 2012). Las complicaciones graves son: anemia, malaria cerebral, insuficiencia renal, hemorragia, daño pulmonar, falla hepática y congestión esplénica (Werner, 2013).

“La patogénesis de la infección por Plasmodium depende de varios factores: respuesta del hospedero, especie y genética del parásito, grado de infección, coinfección con otros microorganismos, estado nutricional, edad y sexo” (Botero, 2012).

La fisiopatología está basada principalmente en los cambios de los eritrocitos y las lesiones de varios órganos (Werner, 2013). La severidad de la enfermedad es directamente proporcional a la concentración parasitaria, principalmente en Plasmodium falciparum, en la cual existen procesos fisiopatológicos complejos que llevan a efectos graves (Botero, 2012).

Alteraciones en el eritrocito

Todas las especies de *Plasmodium* que afectan al hombre dañan los eritrocitos, *Plasmodium falciparum* parasita eritrocitos de todas las edades y da lugar a parasitemia más elevada, aunque en algunos casos existen complicaciones severas con parasitemias no muy altas. (Botero, 2012).

“La penetración de los merozoítos en los eritrocitos, se hace mediante receptores de membrana de la célula roja, que se adhieren con la cubierta de superficie presente en el cono apical del merozoíto” (Botero, 2012).

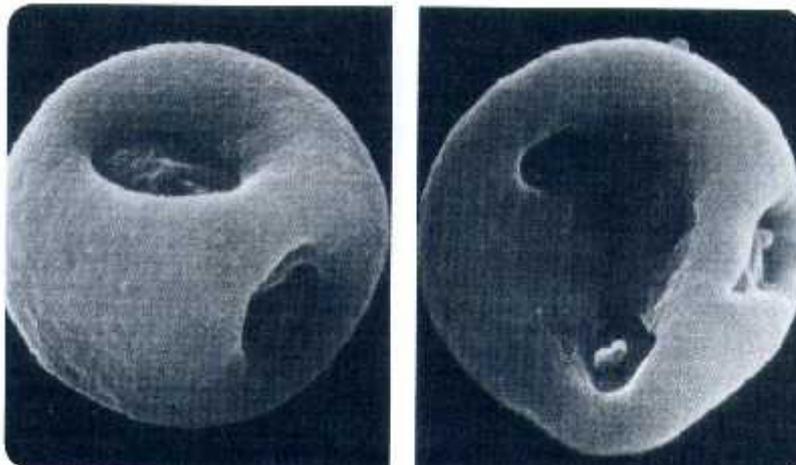


Figura No.35. Eritrocitos parasitados; Infección experimental por *Plasmodium falciparum* al microscopio electrónico de barrido, que muestra infección múltiple con deformación del eritrocito.
FUENTES: (Botero, 2012).

Por productos del parásito, que son vertidos al eritrocito, se da pauta a la formación de la vacuola parasitófora, que permite la penetración activa del merozoíto al interior del glóbulo rojo. Cuando esto se ha cumplido, el eritrocito recupera la integridad de su pared (Botero, 2012).

Los cambios de los eritrocitos son más intensos en Plasmodium falciparum y consisten en:

Pérdida de la elasticidad. Los eritrocitos se incapacitan para mantener la distribución normal en hileras que semejan pilas de monedas y tienen dificultad para el tránsito por los capilares (Botero, 2012).

Citoadherencia. Hay aumento de la adhesividad al endotelio capilar, debido a la reducción de la carga eléctrica y a la formación de prominencias en la superficie de la membrana eritrocitaria lo cual permite que los eritrocitos se pegan fácilmente a receptores del endotelio, el CD36 (Botero, 2012).

Estas dos alteraciones son las principales responsables de la obstrucción de los capilares principales, especialmente cuando se forman los esquizontes; esto explica por qué casi nunca circulan esquizontes de Plasmodium falciparum (Botero, 2012).

Aumento de la fragilidad. Se presenta tanto en glóbulos parasitados como en no parasitados, esto hace que la vida media de los eritrocitos sea menor y que se produzca hemólisis que conduce a una anemia progresiva (Botero, 2012).

Trasporte de oxígeno disminuido. El parásito utiliza el oxígeno del eritrocito, disminuyendo el oxígeno transportado y los tejidos se encuentran en anoxia (Botero, 2012).

Liberación de toxinas y antígenos. Estas sustancias contribuyen a la destrucción de eritrocitos, tanto parasitados como no parasitados y a complicaciones inmunológicas (Botero, 2012).

“La destrucción de las células no parasitadas, por mecanismos autoinmunes, explica que el grado de anemia pueda ser mayor que la causada por la sola hemólisis de eritrocitos parasitados” (Botero, 2012).

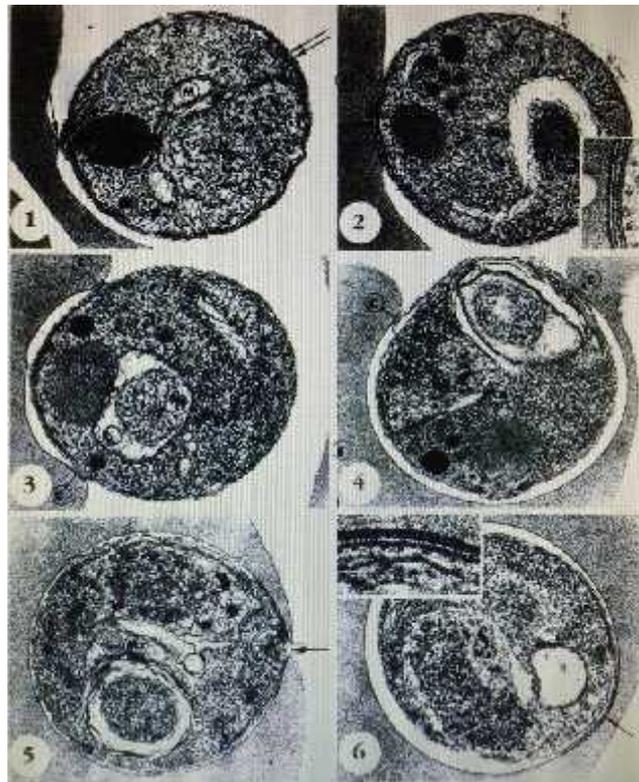


Figura No.36. Penetración de un merozoíto al eritrocito
FUENTES: (Botero, 2012).

1. Contacto inicial del extremo apical (A) del merozoíto (flecha) y del eritrocito (E), obsérvese la roptra (R), localización del núcleo (N), mitocondria (M) y cubierta de superficie (doble flecha).
2. En el sitio de unión del merozoíto (Mz) y del eritrocito (E), se produce un engrosamiento del último (flecha), o cual se observa a mayor aumento en el recuadro.
3. El merozoíto (Mz) produce la invaginación del eritrocito; nótese los puntos de unión (C) en los extremos.
4. Entrada avanzada del merozoíto (Mz) en el eritrocito (E), los puntos de contacto (C) permanecen en el orificio.

5. Penetración casi completa del merozoíto (Mz) al eritrocito (E), en el cual queda un pequeño orificio (flecha); los puntos de contacto (C) se han movido al extremo posterior del parásito.

6. Merozoíto (Mz) totalmente dentro del eritrocito. El extremo posterior del parásito permanece en contacto con la membrana engrosada del eritrocito (flecha), lo cual se observa ampliado en el recuadro. (Botero, 2012).

Alteraciones posteriores al daño eritrocitario

Existen variados mecanismos, algunos de los cuales son comunes a las distintas especies de Plasmodium, pero más acentuados o exclusivos de Plasmodium falciparum (Botero, 2012).

Hemólisis. Es la causa principal de la anemia, que a su vez produce anoxia. En esta hemólisis se liberan, además de hemoglobina, parásitos, pigmento malárico o hemozoína, toxinas y antígenos. El parásito divide la hemoglobina en hemo y globina. El hemo se transforma en hemozoína o pigmento malárico que se deposita en el citoplasma del parásito y la globina es utilizada (Botero, 2012).

“La hemoglobina liberada lleva a un aumento de la bilirrubinemia y a veces a hemoglobinuria. El pigmento malárico es removido de la circulación por las células del sistema retículo endotelial (S. R. E.). Las toxinas y antígenos pueden actuar sobre el sistema vascular y la formación de complejos inmunes, que llevan a una disminución del complemento” (Botero, 2012).

Bloqueo capilar. Los trombos de eritrocitos taponan los capilares, lo cual contribuye a la anoxia y al daño tisular. La rigidez de los eritrocitos y el aumento de la adhesividad favorecen, el bloqueo capilar (Botero, 2012).

Vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar. Estos factores conducen a hipotensión y salida de eritrocitos, principalmente en el cerebro (Botero, 2012).

Defectos de la coagulación. Se originan en deficiencia de la formación de factores coagulantes por la insuficiencia hepática, lo cual también ha sido atribuido a la coagulación intravascular diseminada (Botero, 2012).

“Estos mecanismos causan hemorragia, la cual puede también originarse en la disminución de las plaquetas por el atrapamiento de éstas en el bazo” (Botero, 2012).

Alteraciones en los órganos. Las vísceras se pigmentan de color oscuro, por el almacenamiento del pigmento malárico en las células del sistema retículo endotelial; éste hallazgo es más notorio en bazo, hígado, médula ósea y cerebro. (Botero, 2012)

En Plasmodium falciparum se observan abundantes eritrocitos parasitados en los capilares viscerales (Werner, 2013).

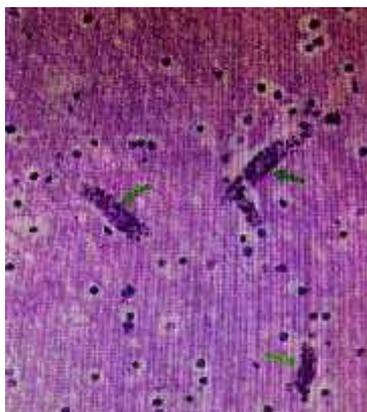


Figura No.37. Malaria cerebral.
Corte histológico de cerebro que muestra capilares con parásitos
(Flechas).
FUENTES: (Botero, 2012).

Bazo. Es de tamaño variable, está moderadamente aumentado en el paludismo agudo, de consistencia blanda y color rojo oscuro.

Al microscopio se observan los sinusoides distendidos por glóbulos rojos y células mononucleadas, los eritrocitos están parasitados y adheridos a las paredes causando zonas de infarto (Botero, 2012).

“Las células con capacidad fagocitaria poseen glóbulos rojos parasitados y sobre todo pigmento malárico. En las formas crónicas de la enfermedad existe una marcada esplenomegalia y el bazo pesa más de 500 g, se encuentra de color oscuro, con la cápsula distendida y engrosada. Está propenso a ruptura espontánea o traumática. Se observan también zonas de infartos, áreas de hemorragia, fibrosis e infiltrado de células mononucleadas” (Botero, 2012).

Hígado. El daño hepático es progresivo y puede llegar a la insuficiencia, especialmente en infecciones por Plasmodium falciparum. En estos casos se encuentra ictericia marcada, hemorragias e hipoalbuminemia, factor importante en la producción de edema cerebral y pulmonar. El hígado, en la mayoría de los casos, está poco aumentado de tamaño, congestivo y pigmentado (Botero, 2012).

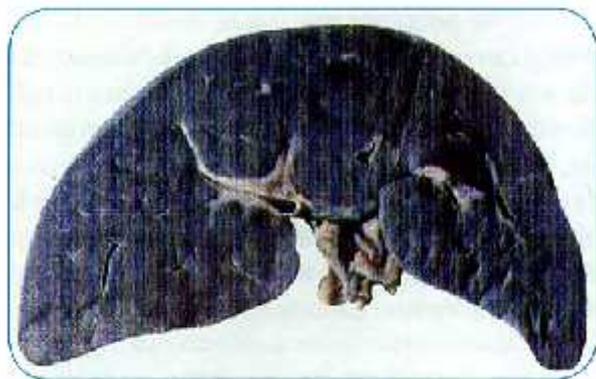


Figura No.38. Corte macroscópico de hígado de color gris, debido al pigmento malárico y característico de la malaria aguda.
FUENTES: (Botero, 2012).

Es frecuente observar lesiones inflamatorias inespecíficas en las células parenquimatosas, células de Kupffer y espacios porta. Se observa hipertrofia e hiperplasia de las células de Kupffer, las cuales muestran en su interior el pigmento malárico y eritrofagocitosis (White & Breman, 2012). En los hepatocitos se encuentra necrosis focal acompañada de infiltrado de mono y polimorfonucleares, distribuidos irregularmente en los lobulillos (Botero, 2012).

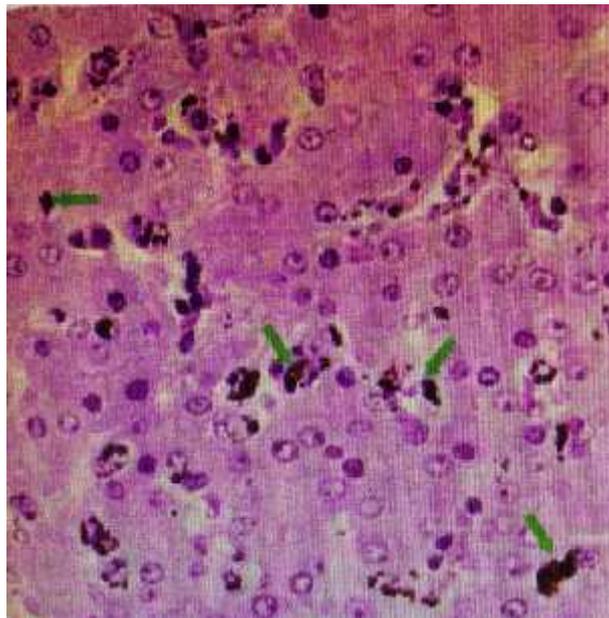


Figura No.39. Malaria.
Corte histológico de hígado que muestra células de Kupffer
con pigmento malárico
(Flechas) en malaria aguda.
FUENTES: (Botero, 2012).

Cerebro. El compromiso del sistema nervioso central es propio de Plasmodium falciparum, aunque existen escasos informes de afección cerebral en Plasmodium vivax. La malaria cerebral es una encefalopatía aguda difusa. Se produce microtrombosis capilar y reacción hiperérgica de los antígenos del parásito, que llevan a cambios consistentes en: vasculomielinopatía, isquemia, hemorragias petequiales perivasculares en forma de anillo, principalmente en la materia blanca, infiltrados perivasculares, desmielinización perivascular y edema. En las etapas tardías se ha descrito la presencia de gliosis o granuloma malárico (Botero, 2012).

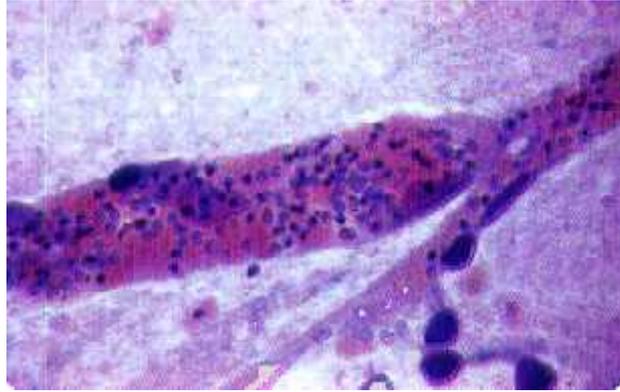


Figura No.40. Malaria cerebral.
Corte histológico de cerebro
con gran aumento, muestra un capilar con parásitos.
FUENTES: (Botero, 2012).

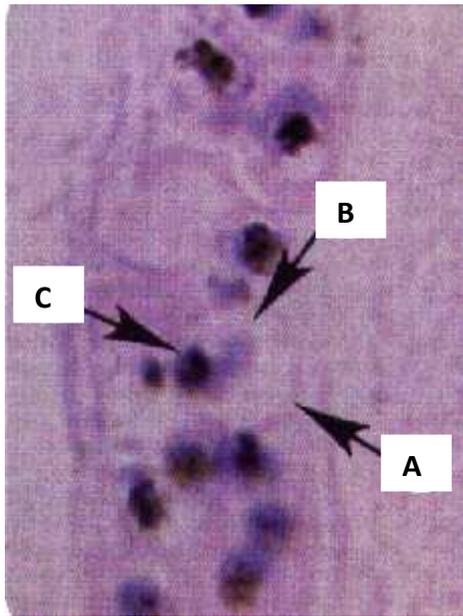


Figura No.41. Malaria. Capilar cerebral con eritrocitos parasitados.
Las flechas muestran: A. Pared de eritrocito; B. Parásito; C. Pigmento.
FUENTES: (Botero, 2012).

En un paciente muerto por malaria cerebral se observa macroscópicamente el cerebro edematoso, congestivo, de color grisáceo por el pigmento malárico y con hemorragias petequiales (Botero, 2012).

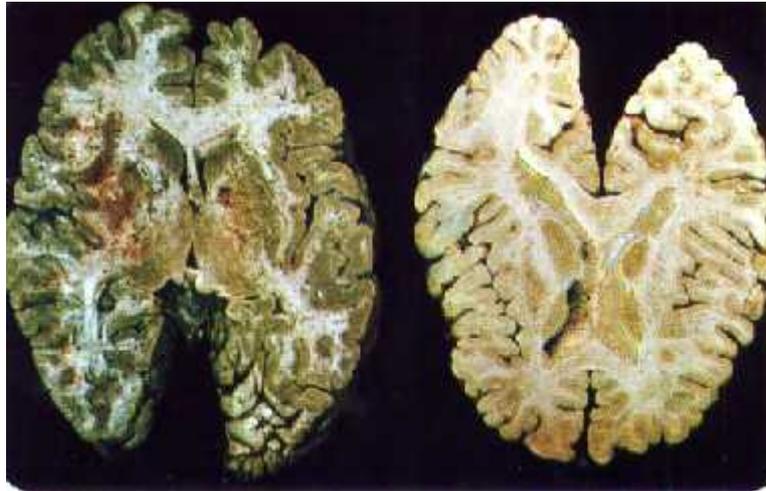


Figura No.42. Cortes macroscópicos de cerebros, el izquierdo de un paciente muerto por malaria, nótese la coloración por el pigmento malárico a diferencia del cerebro normal al lado derecho. FUENTES: (Botero, 2012).

Riñones. La complicación renal puede ocurrir en infecciones por Plasmodium falciparum y Plasmodium malariae. En el primer caso se produce glomerulonefritis, con congestión, aumento de tamaño del órgano y pigmentación oscura. Microscópicamente se observa engrosamiento de la membrana basal glomerular, pigmento malárico en las asas, degeneración del epitelio tubular y en algunos casos los túbulos renales están obstruidos por cilindros de hemoglobina, especialmente en la Fiebre biliosa hemoglobinúrica (Botero, 2012).

La presencia de complejos inmunes y la necrosis tubular llevan a insuficiencia renal aguda (Botero, 2012).

Pulmones. La principal patología pulmonar en malaria, consiste en edema, congestión y acúmulo de pigmento. En infección por Plasmodium falciparum se presenta el síndrome de insuficiencia pulmonar aguda, generalmente asociado a patología cerebral o renal (Botero, 2012).

La afección pulmonar se atribuye al compromiso de la microcirculación capilar, a la excesiva hidratación, hipoalbuminemia y a mecanismos inmunológicos (Botero, 2012). Al microscopio los cambios más sobresalientes son, edema, formación de membrana hialina alveolar e infiltrado mononuclear (Werner, 2013).

Otros órganos. La médula ósea es de color oscuro como chocolate, contiene gran cantidad de pigmento y parásitos fagocitados por los macrófagos. Es frecuente que exista hiperplasia normoblástica. En Plasmodium falciparum se han observado focos de necrosis en miocardio, debido al bloqueo capilar. La placenta puede estar aumentada de tamaño, de color grisoso y microscópicamente muestra parásitos abundantes en los espacios intervillosos y en la circulación materna, por este motivo puede haber transmisión placentaria (Botero, 2012).

En el aparato digestivo, aunque no es lo usual, se pueden encontrar hemorragias puntiformes, obstrucción de capilares y necrosis de la mucosa. Este tipo de lesiones está asociado principalmente a los casos graves de infecciones por Plasmodium falciparum (García & González, 2013).

Patogénesis e Inmunología de Babesia spp.

La mayor parte de lo que se conoce hasta la fecha sobre patobiología de Babesia proviene de experimentos in vitro y estudios en animales (principalmente en ratones y ganado) en Babesia microti, Babesia bovis y Babesia divergens. En muchas infecciones no se han obtenido aislamientos y poca información está disponible en la biopatología de parásitos (Hunfeld & Hildebrandt, 2015).

“El parasitismo eritrocítico causado por Babesia conduce a anemia, hemoglobinuria, hiperbilirubinuria, posiblemente seguido de insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda y deterioro del sistema nervioso central.

Tras el examen, los eritrocitos infectados revelan alteraciones de la membrana resultante, y una mayor eliminación de éstos mismos al pasar el bazo” (Homer & Krause, 2010).



Figura No.43. Infección por Babesia microti, tinción Giemsa

FUENTES: <http://web.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2002/babesiosis/morphdia.html>

La inmunidad humoral, sin embargo, parece ser menos importante que la inmunidad celular en el control de Babesiosis como se demuestra por ejemplo en un modelo de ratón de la infección por Babesia microti porque los ratones deficientes de células B siguen siendo menos susceptible a la infección, mientras que los ratones deficientes en receptores de de-células T son fácilmente infectados (Hunfeld & Hildebrandt, 2015).

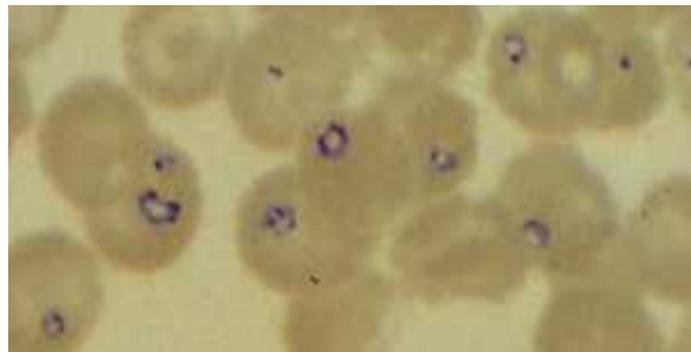


Figura No.44. Eritrocitos parasitados por Babesia microti, tinción Giemsa; Los organismos se asemejan a Plasmodium falciparum; Sin embargo, los parásitos Babesia presentan dos características distintivas, ellos varían más en forma y en tamaño y no producen pigmento.
FUENTES: <http://web.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2002/babesiosis/morphdia.html>

Los estudios inmunológicos en los ratones también indican un papel importante de las células T CD4 + en el control de parasitemia (Homer & Krause, 2010). Del mismo modo, el agotamiento de los macrófagos huésped y células asesinas naturales (NK) aumenta la susceptibilidad a la infección (Hunfeld & Hildebrandt, 2015).

➤ 5.7 EPIDEMIOLOGÍA:

Epidemiología del Paludismo

Uno de los principales objetivos del estudio epidemiológico del paludismo es determinar la dinámica de la relación entre el hospedero, el parásito y vectores en los distintos ambientes donde están viviendo, y que están involucrados en la transmisión del parásito y el inicio de la enfermedad. Los estudios epidemiológicos pueden ser descriptivos, de intervención o analíticos, en los cuales se usan en su mayor parte métodos de análisis matemáticos (Werner, 2013).

Los paludismos estable e inestable se caracterizan por varios parámetros:

- En un área de paludismo estable la cantidad de transmisión es alta, sin fluctuaciones notorias con los años; puede haber fluctuaciones estacionales; la inmunidad es alta, y es poco probable que ocurran epidemias, y deben diferenciarse de incrementos de la incidencia de paludismo debido a repercusiones estacionales, p. ej., lluvias (Werner, 2013).
- En el paludismo inestable el grado de transmisión varía mucho de un año a otro: la inmunidad en la población es baja y pueden ocurrir epidemias en caso de, incluso, un episodio de transmisión “débil” después de algunos eventos climáticos (Werner, 2013).

África tiene el 91% de los casos de malaria del mundo, de los cuales el 85% ocurre en niños menores de cinco años (UNAM, 2015). La mayoría de los casos están en la región subsahariana en donde el 75% es por Plasmodium falciparum (Chan, 2014).

En América, el país con mayor número de pacientes es Brasil. La transmisión de persona a persona se hace a través del mosquito del género Anopheles, pero puede pasar por transfusiones sanguíneas, por la placenta de la madre al hijo y por jeringas entre drogadictos (Chan, 2014). El control de la malaria se hace tratando los pacientes infectados que son los reservorios y con medidas que ataquen los anofelinos adultos en las habitaciones y las larvas en los criaderos (UNAM, 2015). Otras formas de control son: el uso de mosquiteros, protección de las viviendas, ordenamiento del medio ambiente, uso de insecticidas y control biológico (Werner, 2013).

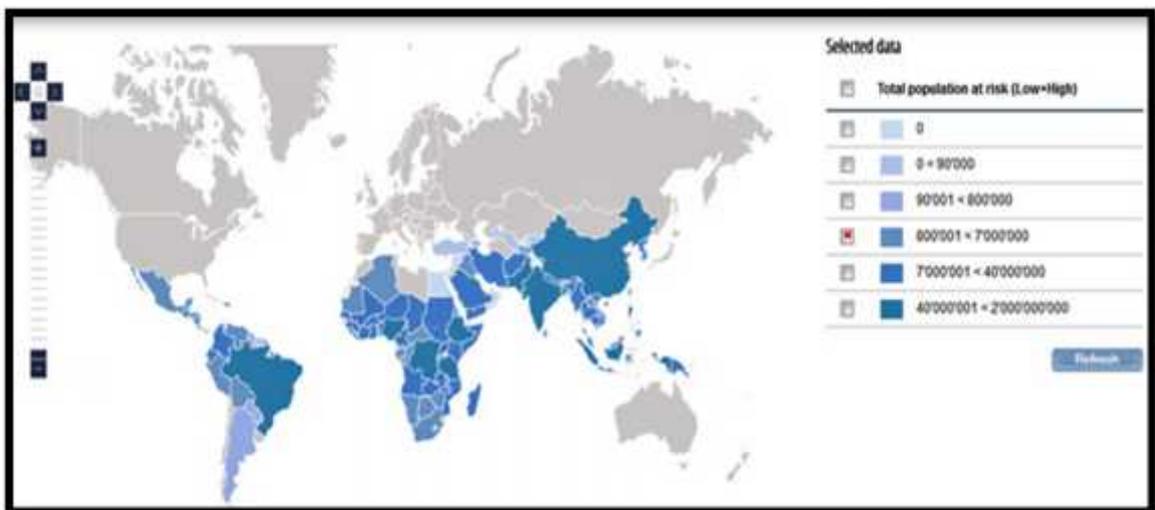


Figura No.45. Distribución de la malaria en el mundo.
FUENTES: (Chan, 2014).

El número de muertes en el mundo por malaria en el año 2006 fue 881.000, y la especie responsable de las muertes fue principalmente Plasmodium falciparum. En el mismo año el riesgo de adquirir la enfermedad se calculó en 3.300 millones de personas que vivían en 107 países de África, América, Sureste de Asia y región del Pacífico (Botero, 2012).

México reportó logros mediante un programa de “tratamiento focalizado”, que consiste en un tratamiento más eficaz y rociamiento de acción residual racional en determinadas zonas, lo que ha logrado interrumpir la transmisión en gran parte del país (Chan, 2014).



Figura No.46. Focos persistentes de malaria en México: Chiapas, Oaxaca sur, límite entre Durango - Nayarit, y en los estados de Chihuahua, Sinaloa, Sonora y Durango.
FUENTES: (Chan, 2014).

Los 4 focos de transmisión persistentes de importancia se ubican en la vertiente del Pacífico: en Chiapas (frontera con Guatemala) y en el sur de Oaxaca, en el noroeste del país, en el límite fronterizo de Durango y Nayarit, y otro mayor, en los estados de Chihuahua, Sinaloa, Sonora y Durango (Chan, 2014).

Epidemiología de la Babesiosis

Actualmente la Babesiosis ha reemergido como una infección de amplia distribución global, si bien los casos se han reportado con mayor importancia en Europa y en Norte América (Rodríguez, 2010).

“El principal factor de riesgo asociado ha sido el antecedente de esplenectomía. Otros factores incluyen la exposición por razones ocupacionales o recreativas a zonas de pastizales con ganado infectado. En los países de Europa donde se ha reportado la Babesiosis incluyen: Inglaterra, Bélgica, Escocia, España, Francia, Irlanda, Rusia, Alemania, Suecia y Yugoslavia, entre otros” (Rodríguez, 2010).

En los Estados Unidos de América (EUA) la mayoría de los casos han sido debidos a Babesia microti, siendo reportados consistentemente en la región norte de la costa este del país, con casos esporádicos en Wisconsin, California (Rodríguez, 2010).

Encuestas serológicas han sido la principal técnica utilizada para estudiar las poblaciones infectadas por Babesia. La mayoría se han realizado en las zonas donde se han producido casos clínicamente aparentes. Las encuestas de donantes de sangre han demostrado 3 a 8 % de prevalencia para Babesia microti (Homer & Krause, 2010).

➤ 5.8 RESPUESTA INMUNE:

Respuesta Inmune en la Malaria

Existe una complejidad concerniente a la respuesta inmune en la malaria. En ciertas personas está presente la resistencia a la infección por algunos factores genéticos como hemoglobinas anormales, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenada y ausencia del grupo sanguíneo Duffy (Botero, 2012).

Inmunidad Natural.

Se sugiere que en el niño recién nacido, la presencia de hemoglobina fetal toma parte en la resistencia a la malaria, en los primeros meses de vida. La alfa talasemia puede brindar protección indirectamente contra Plasmodium falciparum, pese a que el parásito invade el eritrocito, su reproducción está reducida (Botero, 2012).

“En la especie humana, algunos grupos de población poseen alguna resistencia natural a la malaria, por factores genéticos, como la deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que confiere cierta resistencia a Plasmodium falciparum” (Botero, 2012).

Antígeno Duffy: Estos antígenos se expresan en la superficie de los eritrocitos, como los antígenos del sistema ABO o del RH. El factor Duffy, aumenta la susceptibilidad del paludismo (Botero, 2012).

El grupo sanguíneo Duffy es negativo en una alta proporción de los negros de África occidental y confiere resistencia a infecciones por Plasmodium vivax, aunque son susceptibles a otras especies de Plasmodium. Esto sugiere que determinantes del grupo Duffy positivo pueden estar relacionados con receptores del eritrocito para Plasmodium vivax (Botero, 2012).

Inmunidad adquirida.

La inmunidad adquirida se desarrolla por estímulo antigénico. El factor de necrosis tumoral tiene efectos biológicos en la infección severa de la malaria cerebral. En la actualidad se evalúan varias vacunas con distintas formas del parásito (Botero, 2012).

Este tipo de inmunidad se presenta por el estímulo antigénico del parásito o sus productos. En la infección malárica ocurre la llamada premunición, que consiste en un estado inmune mientras haya parásitos en el hospedero, lo cual protege contra la superinfección por la misma especie, pero no contra la reinfección posterior (Botero, 2012).

“Existe la observación epidemiológica de que los habitantes de regiones hiperendémicas muestran una susceptibilidad menor a la malaria que quienes llegan por primera vez a una zona palúdica. Esto muestra un efecto protector en las personas que han estado expuestas a la infección malárica por tiempo prolongado” (Botero, 2012).

También se observa en zonas endémicas que la enfermedad es rara en las primeras semanas de vida de los niños, debido a la inmunidad transferida por la madre (Botero, 2012). La fagocitosis actúa como un mecanismo no específico de defensa, en el cual el S.R.E de todo el organismo (hígado, bazo, médula ósea, etc.), fagocita parásitos, glóbulos rojos parasitados y residuos metabólicos, como el pigmento malárico (Homer & Krause, 2010).

“El mecanismo básico de la inmunidad en la malaria adquirida por el hombre, corresponde serológicamente a un anticuerpo específico asociado con la fracción IgG; estos anticuerpos protegen contra los merozoítos del ciclo eritrocítico, pero poco contra los esporozoítos” (Botero, 2012).

Inmunidad pasiva.

Existe la inmunidad pasiva recibida durante la vida fetal. Los anticuerpos formados por la madre pasan la barrera placentaria y pueden proteger al niño recién nacido, hasta los tres primeros meses de edad (Botero, 2012).

Vacuna contra esporozoítos.

Induce inmunidad pre-eritrocítica para prevenir la invasión de las células hepáticas. De esta manera se bloquea la enfermedad y la transmisión. Repetidas inoculaciones con esporozoítos en humanos por períodos de varios años puede originar anticuerpos contra estas formas parasitarias (Botero, 2012).

Inmunización con merozoítos.

Inducen una inmunidad específica que no afecta los parásitos intracelulares, pero interrumpe el ciclo eritrocítico cuando los merozoítos salen de las células y por lo tanto la parasitemia desciende (Botero, 2012).

Vacunas contra formas sexuadas

Se han desarrollado con el objeto de interrumpir la transmisión, pero no protegen de la infección. La respuesta inmune está dirigida contra gametocitos, gametos, zigotes y ooquistes.

Con estas inmunizaciones se previene la fertilización, se lisan los gametos o zigotes, o se previene la penetración del oocinete en la pared del tubo digestivo del mosquito para formar el ooquiste (Botero, 2012).

Respuesta Inmune en Babesiosis

En cuanto a la Babesiosis, todos los huéspedes mamíferos examinados han sido capaces de desarrollar inmunidad a las especies Babesia, ya sea después de un episodio de infección y la recuperación o después de la inmunización profiláctica (Homer & Krause, 2010). Los factores humorales y celulares están implicados en la inmunidad a Babesiosis. Cuando ocurre la infección de una garrapata, los esporozoitos son libres en el plasma en el torrente sanguíneo durante un corto período de tiempo. En esta etapa, la inmunoglobulina G (Anticuerpos IgG) pueden prevenir la infección por la unión y neutralización de esporozoitos antes de tener éxito en la invasión de su objetivo, las células. Una nueva etapa comienza cuando los organismos de Babesia logran establecer su infección intraeritrocitaria (Delmoral & Cárdenas, 2009).

Es durante la etapa de progresión que se eleva la parasitemia y por ende la enfermedad aguda puede ocurrir (Delmoral & Cárdenas, 2009)

Las células del sistema inmune innato son responsables para el control de la tasa de crecimiento del parásito y por lo tanto el grado de parasitemia. En ausencia de macrófagos y células NK, una parasitemia superior se desarrolla en un período más corto de tiempo (Homer & Krause, 2010).

“La inhibición es más probable mediante la producción de factores solubles como: el interferón gamma (IFN-g) células NK, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el óxido nítrico (NO), y especies reactivas de oxígeno (ROS) por los macrófagos.

Diferentes mecanismos inmunes contribuyen a la resistencia durante cada etapa de la infección por Babesia” (Homer & Krause, 2010).

Durante la etapa de establecimiento, los anticuerpos (IgG) juegan un papel importante en la prevención de la infección de los eritrocitos mediante la unión de los esporozoitos libres (Homer & Krause, 2010).

En la etapa de progresión, los organismos de Babesia tienen éxito en la invasión de los eritrocitos, y los merozoitos resultantes comienzan a proliferar y lisis la célula infectada, posterior a ello se produce la lisis, los parásitos llegan al torrente sanguíneo de nuevo para iniciar una nueva ronda de invasión. Varias rondas de este ciclo hacen que el nivel general de parasitemia aumente (Homer & Krause, 2010).

En cuanto a las células del sistema inmune innato, se cree que el control de la tasa de crecimiento de los merozoitos y por lo tanto la tasa de aumento de parasitemia se debe a las células NK y macrófagos que han sido implicados en la actividad antibabesial. La inhibición parece basarse en la producción de factores solubles: IFN- γ por las células NK y TNF- α , óxido nítrico (NO), y ROS por los macrófagos (M ϕ) (Homer & Krause, 2010).

En la etapa de resolución, los niveles de parasitemia en la Babesiosis suelen alcanzar un máximo y luego declinar (Homer & Krause, 2010).

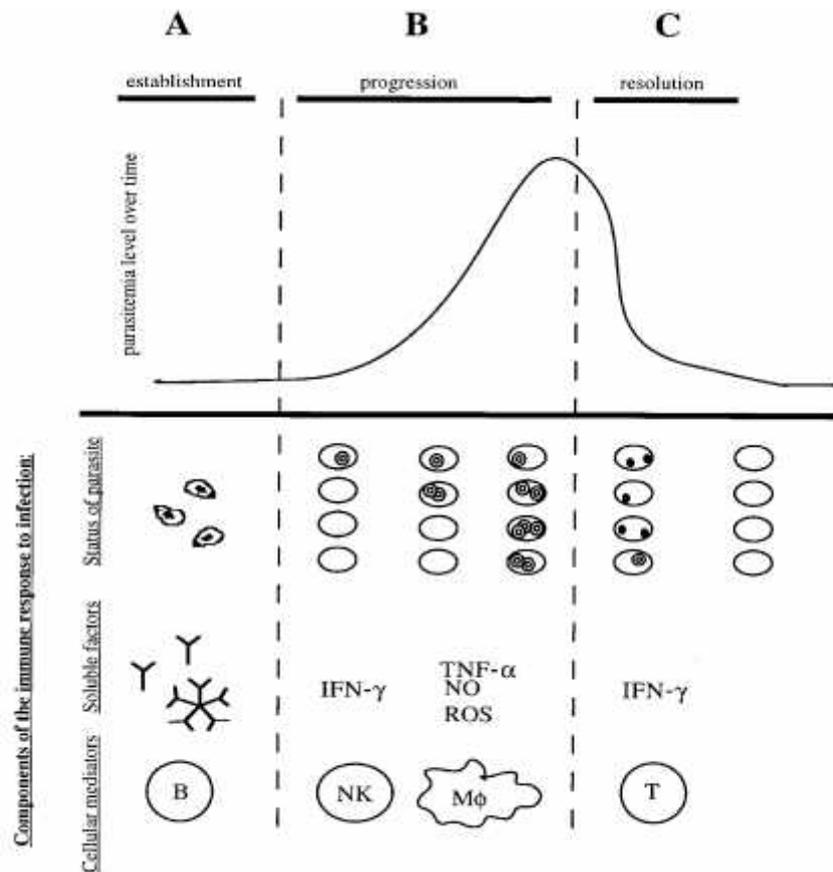


Figura No.47. Modelo teórico de las células y moléculas que participan en la inmunidad a las especies de Babesia
FUENTES: (Homer & Krause, 2010)

Los linfocitos de células T son las células responsables de la eliminación del parásito, especialmente la subpoblación de CD4 e IFN- γ (Homer & Krause, 2010).

➤ 5.9 DIAGNÓSTICO:

Diagnóstico de la Malaria

El diagnóstico de la malaria se realiza considerando las manifestaciones clínicas y la confirmación por parte del laboratorio de la gota gruesa u otra prueba de laboratorio que demuestre la presencia del parásito (Botero, 2012).

Las formas clínicas de la malaria se pueden dividir en:

Leve: Frecuente en individuos parcialmente inmunes, quienes ya han tenido ataques de malaria, o en personas con buena respuesta inmediata del sistema inmune. En estos pacientes la fiebre no es muy alta y los síntomas, si los hay, son discretos. La parasitemia es baja, generalmente por debajo de 0,1% de glóbulos rojos infectados (Gutiérrez & Arróspide, 2015).

Moderada: Es típica en individuos no inmunes, quienes presentan el característico paroxismo febril con periodos de frío, calor y sudor, la temperatura es alta, con aumentos en la crisis. Los síntomas generales son más intensos, con fuerte cefalea; además, presentan anemia moderada y una parasitemia que varía de 0,1% a 0,5% (Gutiérrez & Arróspide, 2015).

Grave y de urgencia: Casi siempre se observan en las infecciones producidas por Plasmodium falciparum. Este tipo de malaria se presenta en individuos no inmunes, mujeres embarazadas y niños. El paciente mantiene una fiebre persistente, la cefalea es fuerte, el vómito es frecuente y puede presentarse delirio. Además, la anemia es intensa y pueden estar parasitados 2% a más de los eritrocitos (Gutiérrez & Arróspide, 2015).

Diagnóstico parasitológico

Consiste en el examen microscópico de la muestra de sangre para demostrar la presencia del parásito para lo cual se usa la técnica de coloración de Giemsa, Wright, Leishman y Field con la cual podemos observar la gota gruesa y el frotis (Gutiérrez & Arróspide, 2015).

TIPOS DE TINCIÓN PARA LA IDENTIFICACION DE <u>Plasmodium falciparum</u>	
Giemsa	Es la técnica diagnóstica de referencia. Este colorante sirve tanto para la gota gruesa como para el frotis. Esta tinción tiene buena sensibilidad (92-98%) y especificidad (85-99%).
Field	Sirve tanto para la gota gruesa como para el frotis. Debido a su rapidez y sencillez, es la preferida por los laboratorios de los hospitales tropicales que analizan gran número de muestras.
Leishman	Incluye metanol por lo que sólo puede utilizarse para el frotis.
Naranja de acridina	Se utiliza para el frotis, ya que precisa una fijación previa con metanol antes de teñir y observar en un microscopio de fluorescencia. La sensibilidad es del 77-96% y la especificidad del 81-98%.
Sistema QBC	Se basa en la concentración por gradiente de densidad de los eritrocitos parasitados mediante la centrifugación de un capilar impregnado de heparina y naranja de acridina, al que se añade un flotador. Se necesita, por tanto, capilares y una centrifuga especial, así como un acoplador de microscopio y un sistema de epifluorescencia con lente especial, lo que encarece la técnica sin aportar mucho al frotis y gota gruesa (sensibilidad del 88-98% y especificidad del 58-90%). A veces es difícil el reconocimiento del parásito, no permite diferenciar las distintas especies y tiene el inconveniente de trabajar con sangre fresca.

Tabla No.6. Tipos de tinción para la identificación de Plasmodium falciparum
FUENTES: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/parasitologia/malaria.pdf>

Gota gruesa:

Es el método convencional para el diagnóstico de malaria, bien sea como método único o combinado con el extendido de sangre (Botero, 2012).

Es una técnica de rutina y consiste en una muestra de una gota de sangre conformada por numerosas capas en su mayoría de glóbulos rojos, los que son deshemoglobinizados durante la coloración con Giemsa. Esta concentración de glóbulos rojos facilita la detección de los parásitos que pudieran estar presentes en su interior en densidades bajas (Gutiérrez & Arróspide, 2015).

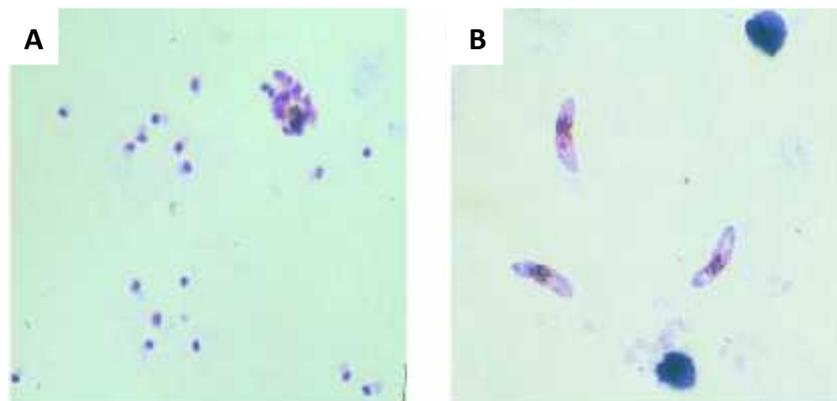


Figura No.48. Frotis de sangre de gota gruesa de Plasmodium falciparum.

A. Trofozoítos. B. Gametocitos.

FUENTES: (White & Breman, 2012).

La observación de trofozoítos pequeños en anillo, como únicas formas, sugiere infección por Plasmodium falciparum, y la presencia de trofozoítos y esquizontes orienta hacia el diagnóstico de otras especies (Gutiérrez & Arróspide, 2015). Las características morfológicas de los gametocitos, completan el diagnóstico en la gota gruesa (Botero, 2012).

Frotis:

Es una capa delgada, única de células sanguíneas, fijadas con metanol y coloreadas con Giemsa, que facilitan la observación de las características morfológicas de los parásitos presentes en los glóbulos rojos (Botero, 2012). El examen en ambos casos (gota gruesa y frotis) se realiza con aumento de 1000x con aceite de inmersión (Gutiérrez & Arróspide, 2015).

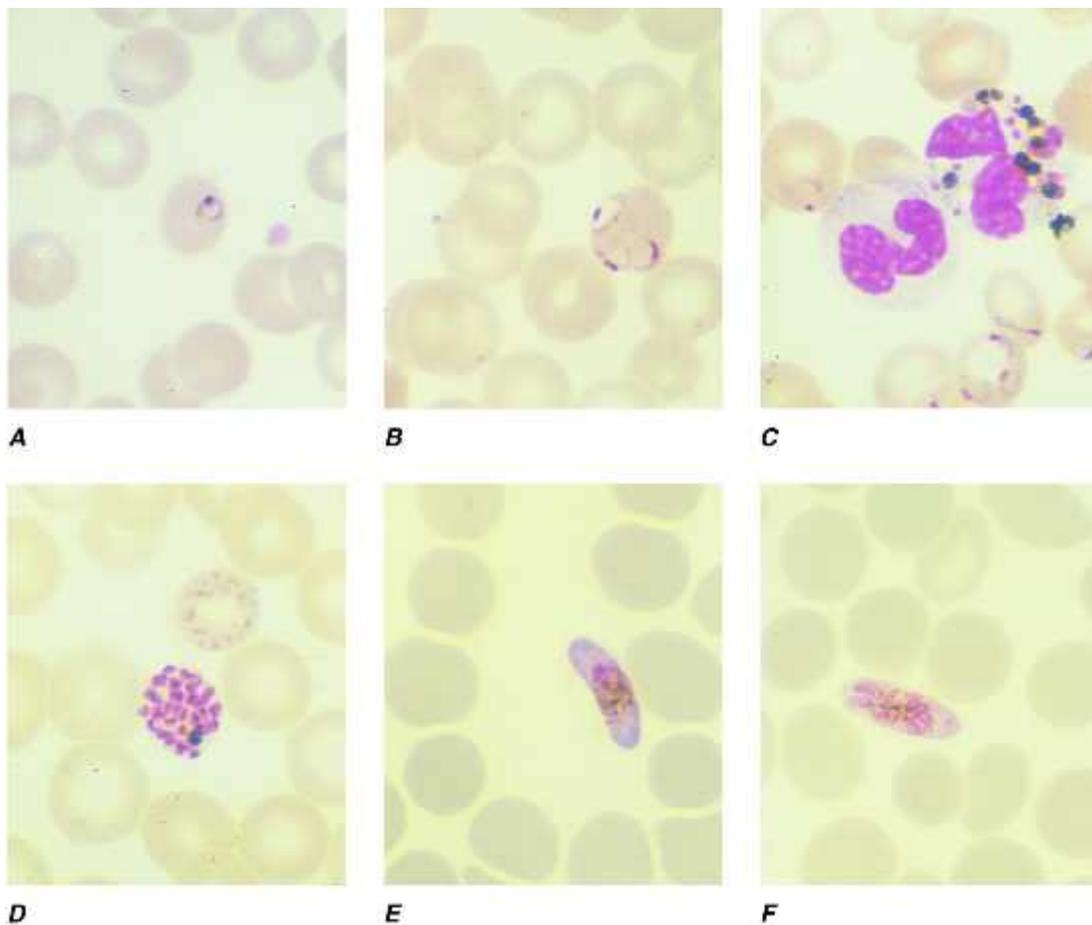


Figura No.49. Frotis de sangre de gota fina de *Plasmodium falciparum*.
A. Trofozoítos jóvenes. B. Trofozoítos viejos. C. Pigmento dentro de células polimorfonucleares y trofozoítos. D. Esquizontes maduros. E. Gametocitos femeninos. F. Gametocitos masculinos.
FUENTES: (White & Breman, 2012).

Diagnóstico inmunológico

Abarca métodos inmunoserológicos que evalúan la inmunidad humoral y celular del huésped. La metodología es suficientemente sensible y específica para detectar las infecciones cuando la parasitemia es baja, además de ayudar a diferenciar infecciones pasadas de la actual (Gutiérrez & Arróspide, 2015).

Entre las técnicas que se encuentran para el inmunodiagnóstico de malaria están: inmunofluorescencia indirecta (IFI), ELISA, pruebas inmunocromatográficas, hemaglutinación y radioinmunoensayo (Botero, 2012).

Técnica de la PCR.

Se usa para la detección de ADN o ARN del parásito en sangre. Además de hacer diagnóstico de género, se pueden separar las diferentes especies y también buscar genes de resistencia. La sensibilidad y especificidad llegan al 100% (Botero, 2012).

Exámenes complementarios de laboratorio.

Se usan para conocer el estado del paciente y sus complicaciones. El hematocrito y la hemoglobina muestran el grado de anemia; la eritrosedimentación está aumentada. Desde la fase inicial de la enfermedad pueden existir otros cambios hematológicos como leucopenia, neutropenia, linfocitosis y aumento de los reticulocitos. Debido a la hemólisis, la bilirrubinemia está aumentada (Botero, 2012).

También se pueden requerir otros exámenes de laboratorio según las complicaciones que se presenten en la enfermedad, como los estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR), función renal, hepática y coagulación (Botero, 2012).

Pruebas de diagnóstico rápido.

Este tipo de pruebas se basan en la detección de antígenos (proteínas) derivados de los parásitos en la sangre, utilizando métodos inmunocromatográficos con anticuerpos monoclonales (Botero, 2012).

La más utilizada tiene el nombre de Opti-MAL ®; con sensibilidad alrededor de 97%, cuando hay parasitemia de 100 o más parásitos/ μ L (Botero, 2012).

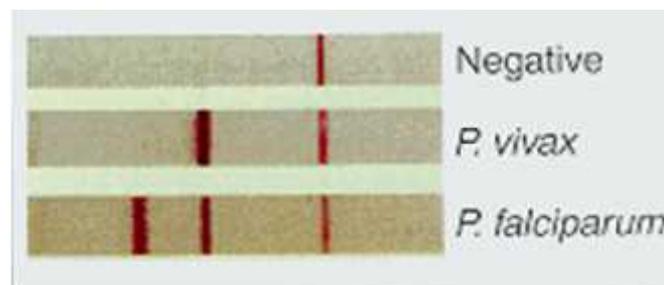


Figura No.50. Prueba de diagnóstico rápido.
Tirillas que muestran bandas coloreadas, cuando se observan 3 bandas se hace el diagnóstico de *P. falciparum*; con dos bandas se define como infección por *P. vivax*, *P. malariae* o *P. ovale*.
Cuando existe sólo la banda de la derecha la prueba es negativa.
FUENTES: (Botero, 2012).

Diagnóstico de la Babesiosis

El diagnóstico de la Babesiosis debe comenzar con una historia descriptiva, que podría incluir manifestaciones clínicas adecuadas, antecedentes de viaje a una zona donde es endémica, una picadura de garrapata o la exposición a un área infestada de garrapatas, reciente transfusión de sangre, y la esplenectomía (Homer & Krause, 2010).

Aunque estos organismos son a menudo confundidos con los de la malaria, se pueden distinguir con tinción de Giemsa por las manchas de sangre periférica, por la falta de formas de gametocitos y la ausencia de pigmento en las células parasitadas intraeritrocitarias por Babesia (Homer & Krause, 2010).

El diagnóstico etiológico de Babesia microti, se hace por el hallazgo de los parásitos en los eritrocitos mediante la coloración de Giemsa, semejantes a anillos de Plasmodium falciparum. Se diferencian de éstos por ser más pleomórficos. Otras diferencias más seguras son la ausencia de pigmento y de formas sexuadas en Babesia. La falta de pigmento sólo se comprueba en cultivo, método difícil de realizar (Homer & Krause, 2010).

“Serológicamente es posible detectar anticuerpos. En zonas endémicas de malaria, es posible diagnosticar como paludismo casos de Babesiosis” (Homer & Krause, 2010).

En el frotis de gota fina, la lisis de los eritrocitos provocada por el agua deja sólo los leucocitos y los parásitos teñidos, lo cual hace posible la detección de cantidades tan bajas como 50 parásitos/ μ l. Este grado de sensibilidad es más de 100 veces mayor en comparación con el frotis de gota gruesa, en el cual los eritrocitos están fijados y los parásitos del paludismo se observan dentro de las células (White & Breman, 2012).

El frotis de gota fina es mejor para detectar la especie y suministra información útil en el caso de paludismo grave por Plasmodium falciparum (White & Breman, 2012).



Figura No.51. Frotis de sangre de gota fina que muestra trofozoitos de Babesia.
FUENTES: (White & Breman, 2012).

Otras pruebas de diagnóstico.

- Prueba de Inmunofluorescencia indirecta (IFA) para detectar anticuerpos en el paciente (sensitividad 88-96%)
- Reacción cruzada con especies de Plasmodium
- Suero del paciente se reacciona con organismos y luego se añade un anticuerpo marcado con fluoresceína y se examina bajo el microscopio
- Métodos moleculares (PCR)

(Roberts, 2009)

➤ 5.10 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones Clínicas en la Malaria

En la malaria aguda se presenta escalofrío, fiebre y sudoración, posteriormente anemia hemolítica, hepato y esplenomegalia (Botero, 2012).

Período de escalofrío. Previo a iniciarse el acceso febril se presenta un periodo de escalofrío, sensación subjetiva de frío intenso en todo el cuerpo, hasta llegar a un temblor incontrolable (Botero, 2012).

Período febril. A medida que la temperatura asciende, el escalofrío cede hasta desaparecer. La temperatura corporal sube rápidamente y puede llegar a cifras muy altas, hasta 41.5° C., con aparición frecuente de delirios y de convulsiones en los niños (Botero, 2012).

Período de sudoración. Después de la fiebre, en forma brusca, se comienza a sudar y la temperatura cae, la cefalea desaparece y el paciente esta somnoliento y con sed; aminora la sensación de malestar, aunque puede sentirse exhausto (Botero, 2012).

En la infección por Plasmodium falciparum se presentan complicaciones graves en los órganos, principalmente cerebro y riñón. En los niños y en las embarazadas, la enfermedad es más severa y de mayor mortalidad (Botero, 2012).

El ataque agudo se inicia con los accesos febriles precedidos por escalofrío, seguidos de intensa sudoración. Estos paroxismos se repiten cada 48 ó 72 horas, según la especie de Plasmodium, al ocurrir la liberación de los parásitos por lisis de los eritrocitos (Botero, 2012).

Manifestaciones Clínicas en Babesiosis

En Babesiosis la gravedad de las manifestaciones están muy determinadas por la edad y el estado inmunológico del paciente ya que en pacientes inmunosuprimidos y de edad avanzada los síntomas son más evidentes y la presentación y evolución clínica tiende a ser más severa, incluso fulminante (Homer & Krause, 2010).

Por lo general, una a tres semanas después de la picadura de garrapatas infectadas, los pacientes presentan fiebre, malestar general, anorexia, cefalea, mialgias, artralgias, dolores abdominales y orinas oscuras. La temperatura es alta, pudiendo llegar a los 40°C (Werner, 2013).

“En las personas inmunocompetentes se pueden presentar hepatoesplenomegalia y petequias.

Los exámenes de laboratorio por lo general demuestran anemia, hemoglobinuria y proteinuria, y ocasionalmente aumento de la bilirrubina indirecta y de las transaminasas” (Werner, 2013)

➤ 5.11 TRATAMIENTO.

Tratamiento para la Malaria

Para la malaria se utilizan varios antimaláricos, unos con acción sobre los parásitos circulantes, otros que actúan sobre los parásitos en el hígado y algunos esterilizan los gametocitos. Se ha demostrado resistencia de los parásitos para algunos antimaláricos (Botero, 2012).

Se han propuesto varios esquemas de tratamiento según la especie de Plasmodium, las regiones y la resistencia a los antimaláricos (Botero, 2012).

“La quinina, obtenida de la planta originaria de América tropical del género Cinchona, fue el único producto antimalárico utilizado durante varios siglos” (Botero, 2012)

Tipos de antimaláricos:

- Mefloquina: es un producto sintético, poco tóxico y que se administra en dosis única. Se absorbe rápidamente pero la eliminación es lenta por la orina, como medicamento no modificado y en forma de metabolito. Los niveles en el plasma aumentan gradualmente cuando se da semanalmente. Su vida media es más larga que la de otros medicamentos antimaláricos, en promedio tres semanas (Botero, 2012).
- Cloroquina y amodiaquina (I. 4-aminoquinolinas): Son las dos más utilizadas. Actúan efectivamente eliminando los esquizontes eritrocíticos de todas las especies de Plasmodium. Interfieren con los procesos metabólicos por los cuales el parásito digiere la hemoglobina dentro del eritrocito. No tienen efecto contra los parásitos en el hígado. Son antimaláricos de acción rápida, se absorben en el tubo intestinal y la concentración máxima se logra a las dos horas; entre uno y seis horas alcanza una biodisponibilidad del 75%. (Botero, 2012).

- Doxiciclina: Este antibiótico es un derivado de la oxitetraciclina. La dosis es de 100 mg diarios durante cinco días, acompañada de quinina 10 mg/kg cada ocho horas, por tres a siete días. También se puede asociar con mefloquina o artesunato en cepas de Plasmodium falciparum multiresistentes que estén produciendo infecciones no complicadas. Los principales efectos adversos son irritación gastrointestinal y reacciones fototóxicas por aumento de sensibilidad al sol. Está contraindicada en el embarazo, en madres lactantes, en niños menores de ocho años, en personas con alteraciones hepáticas y cuando hay hipersensibilidad a las tetraciclinas (Botero, 2012).

Tratamiento para la Babesiosis

En su mayoría, los casos de infección por Babesia microti son leves y generalmente se resuelven por sí mismos, sin necesidad de tratamiento. En casos más graves, sin embargo, una combinación de clindamicina y quinina se administra como el tratamiento estándar. Este régimen terapéutico particular fue descubierto durante la gestión de un caso de presunta infección de malaria adquirida por transfusión (Homer & Krause, 2010).

Estudios posteriores en animales han apoyado la utilidad de esta combinación de agentes antimicrobianos. Las comparaciones entre la duración de Babesia microti (parasitemia) en pacientes con Babesiosis que fueron tratados con quinina y clindamicina y pacientes que estaban sin tratar mostraron que el tratamiento reduce la duración de parasitemia (Homer & Krause, 2010).

En infecciones por Babesia microti, es preferible la combinación de clindamicina, 300 mg c/6 horas (1 200 mg/día), más quinina, 500 mg c/8 horas (650 mg/día) por vía oral por siete días. Se han descrito babesiosis graves que han requerido exsanguinotransfusión y/o reemplazo total de los eritrocitos, con buenos resultados (Werner, 2013).

Azitromicina, 500 mg el primer día, seguida de 250 mg por 7 días más atovaquona, 750 mg diarios por 7-10 días por vía oral también ha dado buenos resultados. Se ha observado resistencia de Babesia microti a la combinación de azitromicina más atovaquona en pacientes inmunosuprimidos (Werner, 2013).

➤ 5.12 MEDIDAS PREVENTIVAS

Medidas Preventivas en el Paludismo

En cuanto a la prevención del paludismo están presentes tres métodos principales y son:

1. Protección contra la picadura de vectores del paludismo y, por ende, contra la inoculación del parásito, mediante la utilización de diferentes medidas de control del vector a diversas escalas, desde protección personal ("entomoprofilaxis") hasta protección de la comunidad (Werner, 2013).

2. Protección contra el desarrollo del parásito dentro del organismo humano y, en consecuencia, contra el inicio de los síntomas clínicos mediante quimioprofilaxis regular siguiendo pautas nacionales e internacionales (Werner, 2013).

3. Protección contra el efecto mortal de Plasmodium falciparum mediante el correcto manejo de caso, esto es, diagnóstico expedito y exacto de la enfermedad, y tratamiento adecuado a fin de evitar paludismo grave y complicado, o curarlo (Werner, 2013).

Medidas Preventivas en la Babesiosis

En cuanto a Babesiosis, por el momento no existen vacunas. Se está investigando la utilización de tres antígenos combinados. La medida de mejor rendimiento en pacientes esplenectomizados e inmunosuprimidos es evitar el contacto con el vector” (Werner, 2013).

Si deben estar en una zona donde existan las garrapatas que puedan transmitir la parasitosis, es necesario usar botas, calcetas largas, camisa de manga larga y aplicación de repelentes (Werner, 2013).

6. DISCUSIÓN

La malaria es una enfermedad que por su gran impacto a la población ha sido blanco de numerosos estudios que han implicado el emprendimiento de estrategias para la prevención de la enfermedad, educando a las poblaciones con mayor riesgo de contraerla; efectuando campañas divulgativas para conocer el vector que la causa, las manifestaciones clínicas y las estrategias de prevención básicas como es evitar el estancamiento de aguas, utilizar mallas protectoras en el hogar, vigilar la integridad de las habitaciones y conocer la importancia de las fumigaciones.

A diferencia de Babesiosis, la vigilancia epidemiológica en el control de malaria ya se encuentra muy bien establecida y es considerado fundamental para un diagnóstico temprano, un tratamiento eficaz y un adecuado seguimiento del paciente.

Sin embargo la Babesiosis parece ser una enfermedad bastante subestimada, pues es muy poco lo que se conoce, su notificación debería ser obligatoria y considerada una necesidad médica ya que estas enfermedades causadas por protozoarios de Babesia merecen una documentación epidemiológica regional y nacional, todo esto con el fin de brindar una atención responsable y proteger la salud pública.

Poco se conoce sobre la prevalencia de Babesia en países donde la malaria es endémica y donde la identificación errónea como Plasmodium probablemente ocurre; lo que indudablemente contribuye a este vacío de conocimiento, es la ausencia de los registros destinados a informar y examinar la Babesiosis.

La Babesiosis en el mundo se evidenció en 1957 en Yugoslavia cobrando la vida de un paciente por haberse asumido que se trataba de malaria, con base solamente en manifestaciones clínicas, pero hoy en día, después de 58 años podría estar sucediendo lo mismo, por lo que es muy importante prestar más atención a estos casos buscando siempre que sean diagnosticados y tratados de forma eficaz y oportuna.

Para el diagnóstico de las dos parasitemias se inicia con una evaluación de la historia clínica del paciente en la cual se buscan aspectos como la estadía temporal o permanente en zonas endémicas, transfusiones de sangre, presencia en áreas infestadas de garrapatas incluyendo manifestaciones de la enfermedad, y en cuanto a la morfología, Babesia suele confundirse con Plasmodium, dado que sus anillos intraeritrocitarios son bastante similares y pueden ser múltiples en ambos, sin embargo, los trofozoítos de Babesia pueden ser piriformes y agruparse en tétradas características conocidas como cruz de Malta, además, en Babesiosis no se observa pigmento intraeritrocitario ni gametocitos, estas resultan ser las diferencias morfológicas más características.

7. CONCLUSIONES

- El retraso en el conocimiento en la etiología del Paludismo se debió al complejo ciclo vital del parásito Plasmodium sp. tanto en el hombre como en el mosquito transmisor, Anopheles sp.
- La lucha antipalúdica fue posible cuando se conocieron las características de la enfermedad, los mecanismos de transmisión y el ambiente que favorecía el desarrollo del paludismo.
- La importancia de la quinina consistió en que fue la primera fórmula quimioterápica natural.
- La Babesiosis es una enfermedad emergente muy subestimada que puede estar teniendo consecuencias deplorables de salud en la población, recaídas o incluso muerte, dado su diagnóstico erróneamente confundido como malaria, comprometiendo la salud pública o conduciendo a infecciones por transfusiones con sangre infectada.
- El desconocimiento de la Babesiosis así como de su diagnóstico diferencial con malaria por parte de los profesionales de la salud resulta un tema de gran preocupación ya que pueden haber muchos casos que no se estén detectando y por lo tanto llevando al deterioro de la salud de la población.
- Es necesario socializar el conocimiento de Paludismo y Babesiosis, así como implementar su notificación y documentación ya que de esta forma se podría brindar una mejor calidad de vida a las personas que presentan estas parasitosis, así como una orientación y estrategias de prevención a quienes se cataloguen como población de alto riesgo.

- Para el diagnóstico de las dos parasitemias, adicional a los datos de la historia clínica, es fundamental tener en cuenta las diferencias morfológicas características que se presentan entre estas como lo es la disposición de los trofozoítos de Babesia piriformes agrupados en tétradas característicos conocidos como cruz de Malta, además de la ausencia del pigmento intraeritrocitario y gametocitos.
- Es importante establecer métodos como pruebas inmunológicas y moleculares para el diagnóstico diferencial entre estas dos parasitosis de gran impacto para la salud pública ya que el diagnóstico basado únicamente en morfología en ocasiones resulta bastante subjetivo.
- El establecimiento de parámetros de diagnóstico apropiado, seguimiento y prevención aplicados a las poblaciones que tienen mayor riesgo de adquirir esta enfermedad, junto con modificaciones en los criterios de exclusión para bancos de sangre debe constituirse en un aporte más al cuidado de la población y de la adecuada manipulación de la sangre como bien común.

8. BIBLIOGRAFIA

Alba, M. R. (18 de Abril de 2015). Galería Herbolaria de México y el Mundo. Obtenido de http://tlahui.com/herbolaria/xihuitl_completo.php?fotoplanta=Quina

Anopheles Mosquito. (25 de Mayo de 2015). Obtenido de <http://imgkid.com/anopheles-mosquito.shtml>

ATIAS. (2006). Parasitología Médica. Mediterraneo.

Botero, D. (2012). Parasitosis Humanas. Medellín, Colombia: CIB.

Buelvas, F., & Alvis, N. (2008). Alta Prevalencia Contra Anticuerpos contra Bartonella y Babesia Microti. Córdoba, Colombia.

Capinera, J. (2008). Encyclopedia of Entomology. Gainesville, Florida: Capinera.

Chan, M. (15 de Mayo de 2014). World Health Organization. Obtenido de World Malaria Report: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/paludismo.html>

Ciclo de Vida de la Malaria. (25 de Mayo de 2015). Obtenido de <http://ciclodevidadelamalaria.blogspot.mx/2013/09/malaria-o-paludismo-la-malaria-es.html>

Ciclo del Plasmodium. (28 de Mayo de 2015). Obtenido de <http://es.slideshare.net/eileemdebracho/ciclo-del-plasmodium>

Delmoral, J., & Cárdenas, E. (2009). Babesiosis Humana. Medellín, Colombia.

García, H., & González, T. (2013). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la malaria. Barcelona: An Pediatr.

Guide, L. D. (15 de Mayo de 2015). Los Síntomas de la Babesiosis. Obtenido de Ciclo de vida de Babesia:
<http://lymediseaseguide.org/es/babesiosis-symptoms>

Gutiérrez, S., & Arróspide, N. (18 de Mayo de 2015). Instituto Nacional de Salud. Obtenido de Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la malaria:
<http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/-1/Antimalaricos/manualMALARIA.pdf>

Haselbarth, T. (2007). Human Babesiosis. Alemania: Med. Microbiol.

Homer, M., & Krause, P. (2010). Babesiosis.

Hunfeld, K., & Hildebrandt, A. (15 de Mayo de 2015). International Journal for Parasitology. Obtenido de Babesiosis: Recent insights into an ancient disease:
<http://www.nslc.wustl.edu/courses/Bio348/thach/2011/Babesiosis%20review.pdf>

INFIRMUS. (15 de Mayo de 2015). La Web de la Enfermedad y la Salud. Obtenido de <http://www.infirmus.es/picadura-de-garrapata-que-hacer-ante-una/>

Medicine, T. N. (18 de Abril de 2015). Ronald Ross - Biographical. Obtenido de
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1902/ross-bio.html

MEHLHORN, H. (2008). Encyclopedia of Parasitology. New York: Springer.

- MicroBIO. (25 de Mayo de 2015). Obtenido de <http://microbioun.blogspot.mx/2012/01/malaria-el-mayor-ensayo-sobre-una.html>
- Morphology, Diagnostic & Care. (02 de Junio de 2015). Obtenido de Infección por Babesia microti, tinción Giemsa: <http://web.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2002/babesiosis/morphdia.html>
- Ramírez, G. (2010). Malaria. Guía de atención de la malaria, 2 - 49.
- Ríos, L., Álvarez, G., & Blair, S. (2013). Serological and Parasitological study and report of the first case of human babesiosis in Colombia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 493 - 498.
- Roberts, G. S. (2009). Foundations of Parasitology. New York: Mc Graw Hill.
- Rodríguez, A. (2010). Epidemiología de la Babesiosis: Zoonosis emergente. Acta Científica Estudiantil, 132 - 136.
- Romana, A. (19 de Abril de 2015). Biografía de Victor Babes. Obtenido de http://www.acad.ro/com2004/pag_com04_1105.htm
- Sheer, V. (2009). Human Babesiosis-an unrecorded reality Absence of formal registry undermines its detection, diagnosis and treatment.
- Somos Medicina. (18 de Mayo de 2015). Obtenido de <http://www.somosmedicina.com/2010/10/temible-belleza.html>

- Stambouliau. (25 de Mayo de 2015). Vacunas Contra la Malaria. Obtenido de http://www.stambouliau.com.ar/VACUNAS/NEWSLETTER-01/vacunas_online_13.htm
- Success, L. (18 de Abril de 2015). Charles Louis Alphonse. Obtenido de Charles Louis Alphonse: <http://likesuccess.com/author/charles-louis-alphonse-la>
- UNAM. (25 de Febrero de 2015). Departamento de Microbiología y Parasitología. Obtenido de Recursos en Parasitología: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/paludismo.html>
- Universidad y Ciencia. (03 de Junio de 2015). Obtenido de <http://www.geocities.ws/ueb2001/Resumen/entomologia/garrapatas.html>
- Werner, A. B. (2013). Parasitología Humana. México, D.F: Mc Graw Hill.
- White, N., & Breman, J. (2012). Atlas de frotis sanguíneos en paludismo y babesiosis. Mc Graw Hill.