

# Malaria: conceptos clínicos y terapéuticos

Sabino Puente, Teresa García-Benayas, Germán Seseña, Juan M. González-Lahoz  
Servicio Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid

## Correspondencia:

Sabino Puente. Medicina Tropical. Servicio Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III, Madrid

## Resumen

La malaria es una enfermedad parasitaria con una amplia distribución en zonas tropicales y subtropicales, endémica en más de 100 países, producida por cuatro especies de plasmodios. Cada año se producen 300-500 millones de nuevos casos, de los que 1,5-2 millones fallecen, principalmente niños de menos de 5 años de edad de África Subsahariana. También es un proceso potencialmente mortal en viajeros sin ningún grado de inmunidad. Es una enfermedad que debe ser considerada como una urgencia médica por su potencial capacidad de producir la muerte rápidamente.

El diagnóstico se ha basado en la microscopía, gota gruesa y extensión sanguínea, pero en los últimos años se han introducido otros métodos diagnósticos, como la detección de anticuerpos monoclonales frente a antígenos parasitarios o la detección de ADN del parásito por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El tratamiento se ha visto dificultado por la aparición de resistencias a los antimaláricos, lo que ha llevado a la investigación de nuevas drogas y a la combinación de los antipalúdicos, tanto con fines terapéuticos como para retrasar la aparición de dichas resistencias.

**Palabras clave:** Malaria. Resistencias a antipalúdicos. Métodos diagnósticos.

## Summary

Malaria is a parasitic infection widely distributed in tropical and subtropical areas. It is endemic in more than 100 countries and it may be caused by four plasmodium species. Each year an average of 300 to 500 million new cases are diagnosed, resulting in 1.5 to 2 million deaths (most of which occur in Sub-Saharan Africa in children under 5 years old). Malaria is potentially lethal in travellers as they don't have any immunity against the parasite. It must be considered an emergency because it may present as a rapid severe disease that leads to death.

The diagnosis of malaria is based in microscope, thick and thin blood smears. However, different new diagnostic procedures have been recently used. So is the identification of monoclonal antibodies against parasitic antigens, and the detection of DNA of the parasite by the polymerase chain reaction (PCR).

The treatment of malaria has been hampered by the development of resistance against different antimalarials. This fact has led to the investigation of new drugs and to the use of combination regimens in order to control both disease and resistance appearance

**Key words:** Malaria. Resistance to antimalarials. Diagnostic procedures

## Introducción

La malaria o paludismo, enfermedad parasitaria ampliamente distribuida en zonas tropicales y subtropicales, es endémica en más de 100 países (Figura 1 y Tabla 1). Se estima en 300-500 millones el número de nuevos casos anualmente, con 1,5-2 millones de muertes, el 90% en niños menores de 5 años en África Subsahariana<sup>1</sup>. Además de estos efectos sobre morbilidad y mortalidad, tiene consecuencias económicas devastadoras, generándose, solamente en África, unos costes anuales de 1200 millones de dólares U.S.<sup>2</sup>. Los países endémicos son visitados cada año por más de 125 millones de viajeros<sup>3</sup>. Se estima en más de 11.000 el número de casos de paludismo diagnosticados cada año en Europa, de los que 8000 corresponderían a *P. falciparum*, tanto en viajeros como en personas naturales de zonas endémicas recién llegadas a nuestro continente<sup>4</sup>. Muy probablemente, esta cifra europea esté infravalorada, al igual que en España, donde la incidencia real del paludismo posiblemente sea superior a la declarada. El 80%, o más, de los viajeros que contraen malaria no desarrollan síntomas hasta el regreso a su país<sup>5,6</sup>, con una mortalidad, en los casos de paludismo falciparum, del 0,6-3,8%<sup>7,8</sup>, debiéndose, fundamentalmente, a retraso en el diagnóstico y/o a tratamiento incorrecto.

De las casi 120 especies de plasmodios<sup>9</sup>, sólo cuatro afectan al hombre, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, aunque ocasionalmente también puede infectarse por plasmodios de primates<sup>10</sup>. El único que habitualmente representa un riesgo vital es *P. falciparum*.

## Ciclo humano del parásito

El parásito se transmite generalmente por la picadura de mosquitos infectados del género *Anopheles*. Otras vías de transmisión, mucho menos frecuentes, son: la vía vertical y la transfusional (transfusión sanguínea, accidente de laboratorio, jeringuillas en los adictos a drogas intravenosas). En el caso de transmisión por mosquito, en el momento de la picadura, la hembra inyecta al hombre esporozoítos - formas infectivas del parásito - que se encuentran en sus glándulas salivales; estos pasan a la corriente sanguínea, directamente o por vía linfática, y en unos cuarenta y cinco minutos desaparecen de ella, localizándose en los hepatocitos, en los cuales se inicia la fase asexual del ciclo (esquizogonia hepática o tisular primaria, ciclo exo o pre-eritrocitario primario). Cuando los parásitos evolucionan a esquizontes maduros, los hepatocitos se rompen y se liberan merozoítos a la circulación sanguínea, iniciándose la fase hemática o

esquizogonia intraeritrocitaria<sup>9</sup>. Después de varios ciclos asexuales, una parte de los parásitos evolucionan a gametocitos o formas sexuadas, que al ser ingeridas por el mosquito en una nueva picadura, inician en él la fase sexual del ciclo, formándose nuevos esporozoítos.

Solamente en los casos de *P. vivax* y *P. ovale*, una parte de los esporozoítos inoculados no inician la esquizogonia hepática primaria, sino que permanecen como hipnozoítos o formas durmientes. Algunos de estos, al cabo del tiempo (de semanas a 4-5 años), pueden iniciar un nuevo ciclo (ciclo exoeritrocitario secundario o esquizogonia tisular secundaria), que concluye con la liberación de merozoítos a la sangre. Este proceso puede estar repitiéndose periódicamente, aunque cada vez de forma más espaciada y con menos intensidad. Los hipnozoítos no se producen en las otras dos especies de plasmodios, *P. falciparum* y *P. malariae*.

## Fisiopatología

En la malaria se produce la destrucción de los eritrocitos con liberación de sustancias del parásito y de los hematíes a la circulación sanguínea. En los casos graves por *P. falciparum*, las alteraciones producidas se deben principalmente a los fenómenos de cito-adherencia y secuestro de los hematíes parasitados. La membrana de estos, al estar parasitados por formas maduras de plasmodios, se vuelve rígida y se forman unas protuberancias (knobs) que facilitan su adherencia al endotelio vascular (cito-adherencia), principalmente a nivel de capilares de órganos vitales, sobre todo cerebrales, y desaparecen de la sangre periférica, a la que ya no vuelven (secuestro). Estos fenómenos de cito-adherencia y secuestro no se producen en las infecciones por las otras tres especies de plasmodios y en ellas pueden verse en sangre periférica parásitos en todas sus formas de desarrollo. La adherencia produce enlentecimiento del flujo sanguíneo en los capilares, con hipoxia, aumento local de citocinas, glucólisis anaeróbica y acidosis láctica<sup>10</sup>.

## Periodos de incubación

Habitualmente son de 13-28 días, pero pueden ser muy variables, oscilando entre 7 días y 9-12 meses en el caso de *P. vivax*<sup>11</sup>. Se ha comunicado un caso con periodo de incubación de tan solo tres días<sup>12</sup>. Hay diversos factores que influyen en su duración:

- Grado de inmunidad,
- Haber realizado quimioprofilaxis y
- Vía de contagio: mosquito, transfusión o congénita. En las formas transfusionales no se produce el ciclo hepático del parásito, por lo que el periodo de incubación es menor y, además, no habrá hipnozoítos en las infecciones por *P. vivax* o *P. ovale*<sup>10</sup>.

## Clínica del paludismo

Las manifestaciones clínicas se deben sólo a las formas asexuadas de la esquizogonia hemática, ya que ni las exoeritrocíticas (intrahepáticas), ni las sanguíneas sexuadas (gametocitos) producen síntoma alguno.

Las manifestaciones clínicas están influidas por factores dependientes del parásito y del huésped. En cuanto al parásito, *P. ovale* y *P. vivax* parasitan sólo los hematíes más jóvenes, *P. malariae* los más viejos y *P. falciparum* tiene capacidad de parasitar los de todas las edades, por lo que sus parasitemias pueden ser mucho mayores. En cuanto al huésped, el grado de inmunidad, innata o adquirida, que éste pueda presentar

Tabla 1. Relación de países con paludismo OMS 2003

Afganistán	Filipinas	Omán
Angola	Gabón	Pakistán
Argelia*	Gambia	Panamá
Argentina*	Georgia*	Papua New Guinea
Armenia*	Ghana	Paraguay
Azerbaiján*	Guatemala	Perú
Bangla Desh	Guayana	Ruanda
Belice	Guayana Francesa	Sao Tome y Príncipe
Benin	Guinea	Saudí Arabia
Bolivia	Guinea-Bissau	Senegal
Botswana	Guinea Ecuatorial	Sierra Leone
Bután	Haití	Siria
Brasil	Honduras	Solomon Islas
Burkina Faso	India	Somalia
Burundi	Indonesia	Sri Lanka
Cabo Verde	Iran, Islámica Rep.	Sudan
Camboya	Irak*	Sur Africa
Camerún	Kenia	Suriname
Central Africana Rep.	Kyrgyzstan	Swaziland
Chad	Laos, Democrática Rep.	Tailandia
China	Liberia	Tajikistan
Colombia	Madagascar	Tanzania
Comoros	Malasia	Timor Este
Congo	Malawi	Timor Leste
Congo, Democrática Rep.	Malí	Togo
(antiguo Zaire)	Marruecos*	Turquia*
Corea, Rep.	Mauricio*	Turkmenistan*
Democrática	Mauritania	Uganda
Corea, República	Mayotte	Vanuatu
Costa de Marfil	México	Venezuela
Costa Rica	Mozambique	Viet Nam
Dijbouti	Myanmar	Yemen
Dominicana Rep.	Namibia	Zambia
Ecuador	Nepal	Zimbabwe
Egipto	Nicaragua	
El Salvador	Níger	
Eritrea	Nigeria	
Etiopia		

\*: Solo riesgo de *P. vivax*

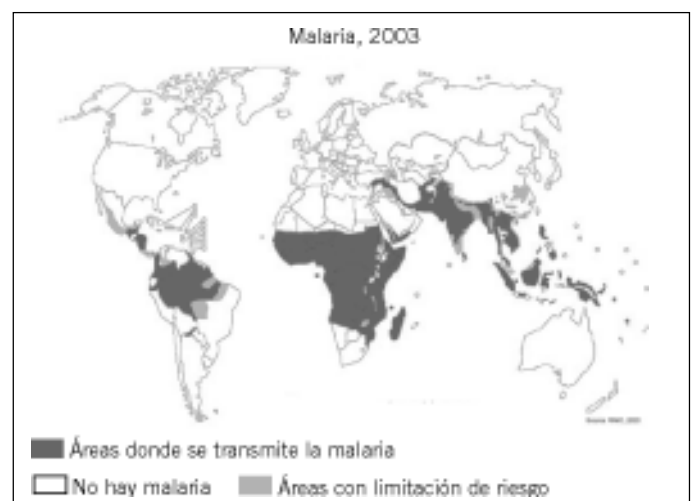


Figura 1. Mapa del paludismo. Organización Mundial de la Salud 2003

(semi-inmunidad), influye en las manifestaciones del paludismo. Hay una serie de factores protectores innatos: (i) drepanocitosis heterocigótica y ovalocitosis; el grupo sanguíneo Duffy protege contra el paludismo por *P. vivax*, ya que es necesario para que el parásito penetre en los hematíes, por lo que es mucho menos frecuente en África, ya que la raza negra es Duffy negativa. Se había considerado que la persistencia de la hemoglobina fetal, el déficit de glucosa-6-fosfatodehidrogenasa y la beta talasemia también conferían cierta inmunidad, pero no es así. Hay halotipos que protegen de alguna complicación, como ocurre con el HLA-Bw53 que protege del paludismo cerebral a los niños y el HLA-DRB1\*1302 de la anemia severa<sup>10</sup>.

La resistencia adquirida (semi-inmunidad) se desarrolla tras infecciones repetidas, aparece a partir de los 4-5 años de vida y se caracteriza por parasitemias bajas y pacientes asintomáticos o con síntomas leves. En ellos el neuropaludismo es excepcional. La semi-inmunidad se diferencia de la inmunidad en que esta protege completamente de la enfermedad, mientras que las personas con semi-inmunidad no están libres de reinfecciones. La edad avanzada, en pacientes sin semi-inmunidad previa, representa un factor de gravedad en las infecciones por *P. falciparum*<sup>13</sup>

Se pueden considerar diversas situaciones como:

- Paludismo no complicado,
- Paludismo grave o complicado,
- Paludismo y embarazo,
- Paludismo en la infancia,
- Paludismo e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y
- Otras complicaciones (independientes de las del paludismo grave o complicado).

Tabla 2. Criterios de gravedad del paludismo. Organización Mundial de la Salud 2000

#### Criterios del paludismo grave o complicado (Organización Mundial de la Salud)

- Paludismo cerebral. Coma no atribuible a otra causa, en un paciente con paludismo falciparum.
- Crisis convulsivas generalizadas o repetidas: más de 2 en 24 horas o estado poscrítico de más de una hora de duración.
- Anemia normocítica severa: hematocrito < 15% o hemoglobina < 5 g/dl con parasitemia superior a 10.000 parásitos/μl. Si la anemia es hipocrómica y/o microcítica debe excluirse anemia ferropénica y hemoglobinopatías.
- Insuficiencia renal, definida como diuresis < 400 ml/24 horas en adultos o 12 ml/Kg/24 horas en niños, en ausencia de deshidratación, o creatinina > 265 μmol/l (>3 mg/dl).
- Edema agudo de pulmón o distress respiratorio del adulto. Puede aparecer varios días después de iniciado el tratamiento antipalúdico y cuando la parasitemia ha disminuido. Hay que distinguirlo del producido por sobrecarga hídrica.
- Hipoglucemia: < 2.2 mmol/l (40 mg/dl).
- Shock
- Coagulación intravascular diseminada.
- Acidosis metabólica
- Hemoglobinuria
- Hiperparasitemia > 5% en no semi-inmunes

En el paludismo severo es frecuente que se produzca fracaso multiorgánico.

## Paludismo no complicado

Los síntomas iniciales son inespecíficos y comunes a las cuatro especies. El principal, la fiebre, aparece al romperse los hematíes parasitados. Esta ruptura al inicio es anárquica, por lo que el patrón de fiebre es irregular. Posteriormente se sincroniza, sin conocerse el mecanismo, y se hace cíclica: fiebres cuartanas (cada tres días) en *P. malariae* y fiebres tercianas (cada dos días) en las otras tres especies. Suele acompañarse de escalofríos, tiritonas, cefaleas y artromialgias. Puede haber diarrea, principalmente en niños, por lo que hay que tener especial cuidado en no confundir el paludismo con una "infección intestinal", así como tampoco con un "proceso gripal". La fiebre, al regreso de una zona endémica, debe considerarse una urgencia médica y pensar en paludismo mientras no se demuestre lo contrario.

En el *P. malariae*, la infección inicial (primo-invasión) puede pasar inadvertida, con parasitemias muy bajas -indetectables con microscopía- y persistir así durante 20-30 años, al cabo de los cuales puede manifestarse como una fiebre cuartana, e incluso 45 y posiblemente 70 años<sup>14,15</sup>.

## Paludismo grave o complicado

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una serie de criterios que definen la malaria grave o complicada<sup>16</sup> (Tabla 2). El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son fundamentales para minimizar esta posibilidad. La menor o mayor gravedad de la enfermedad estará determinada por el número de criterios de gravedad que tenga el paciente.

## Paludismo y embarazo

Durante el embarazo disminuye la semi-inmunidad adquirida y aumenta la frecuencia y gravedad de los accesos palúdicos, sobre todo en primigestas y en el primer y segundo trimestres del embarazo. Puede ser más grave si la semi-inmunidad es nula o escasa y agravar la anemia gravídica. Los abortos, la mortalidad infantil y el bajo peso del recién nacido son más frecuentes<sup>10</sup>.

## Paludismo en la infancia

El paludismo congénito es muy raro, < 0,3% en zonas de hiperendemia, más si la madre es semi-inmune. El paludismo perinatal es el adquirido en el momento del nacimiento, por un traumatismo obstétrico. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil, siendo raro en lactantes de menos de tres meses, debido a los anticuerpos transmitidos por la madre. El paludismo severo ocurre principalmente entre los seis meses y los tres años de edad. La mayoría cursa con fiebre. En los casos severos en la infancia son frecuentes: coma, convulsiones, acidosis, hipoglucemia y anemia severa, siendo raros la ictericia y el edema pulmonar y muy raro el fracaso renal<sup>10</sup>.

## Paludismo e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Las dos enfermedades coinciden en amplias zonas. En África Subsahariana se estima en 29 millones el número de personas VIH positivas<sup>17</sup>. Cada vez es mayor la evidencia de la interacción entre paludismo falciparum e infección VIH. En mujeres embarazadas las parasitemias en placenta son mayores, aumentando el riesgo de transmisión vertical. El bajo peso del recién nacido es mayor si la madre está co-infectada que si sólo tiene paludismo<sup>18</sup>. En pacientes sin semi-inmu-

nidad es más severo si son VIH positivos. En zonas de alta transmisión malárica, los pacientes VIH positivos con inmunodepresión severa tienen parasitemias mayores<sup>19,20</sup>.

### Otras complicaciones (no de paludismo grave)

*P. malariae* puede producir un síndrome nefrótico<sup>21</sup>. Se han descrito roturas esplénicas en infecciones por las cuatro especies<sup>22</sup>. La septicemia por *Salmonella* puede ocurrir en paludismo falciparum, especialmente en niños africanos<sup>23</sup>. El paludismo puede complicarse con síndrome de esplenomegalia malárica hiperreactiva, definida por Fakunle<sup>24</sup> en 1981, con los siguientes criterios mayores:

- Esplenomegalia de  $\geq 10$  cm,
- Aumento policlonal de la IgM sérica, de al menos la media local más dos desviaciones estándar,
- Elevado título de anticuerpos antimalaria,
- Respuesta clínica e inmunológica al tratamiento antipalúdico prolongado a dosis profilácticas.
- Las parasitemias suelen ser negativas o muy bajas<sup>25</sup>. La literatura médica española es muy escasa<sup>25-27</sup>.

Los datos de laboratorio incluyen anemia, trombopenia, leucopenia, linfopenia, hiperbilirrubinemia, hipertransaminemia, elevación de la enzima lactato dehidrogenasa (LDH), hiponatremia, hipogluceemia e hipocolesterolemia. La trombopenia y la elevación de la LDH son las alteraciones más precoces. El fibrinógeno suelen estar elevado, excepto si hay coagulación intravascular diseminada.

Puede ser útil considerar los tres conceptos siguientes:

- *Recidiva*: reaparición del cuadro clínico después de la infección primaria, debido al paso de hipozoítos a la sangre. Se produce por los mismos parásitos de la infección primaria por *P. vivax* y *P. ovale*.
- *Recrudescencia*: aparición del cuadro clínico por fracaso del tratamiento con esquizotónicas hemáticos, no por la acción de los hipozoítos, y por tanto los parásitos son los mismos de la infección primaria. Se producen principalmente con *P. falciparum*.
- *Re-infección*: es una nueva infección (parásitos distintos a los de la infección primaria).

## Métodos diagnósticos

El diagnóstico del paludismo se basa en la demostración de parásitos en sangre, detección de anticuerpos monoclonales frente a antígenos parasitarios o detección de ADN del parásito por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La serología convencional no es de valor diagnóstico.

La microscopía (gota gruesa y extensión sanguínea) requiere experiencia y sigue siendo la herramienta principal en la práctica diaria. Permite el diagnóstico de especie y del grado de parasitemia. Se precisa personal experto y emplear muchos minutos para considerarla negativa. Presenta baja sensibilidad si la parasitemia es muy baja.

En los últimos años se han desarrollado métodos de diagnóstico rápido (MDR), técnicas inmunocromatográficas que detectan anticuerpos monoclonales frente a antígenos maláricos liberados por los hematíes parasitados, la proteína-2 rica en histidina (HRP-2) y la lactato dehidrogenasa específica del parásito (pLDH); también detectan un antígeno común a las cuatro especies, el antígeno panmalárico (APM).

La técnica del ICT (ICT Malaria Pf/Pv, ICT Malaria Pf, ParaSight-F) detecta la HRP-2 y el APM, pudiendo diagnosticar infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax*<sup>28-30</sup>.

La técnica del OptiMAL detecta la pLDH y el APM y puede diagnosticar también infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax*. La sensibilidad y especificidad del ICT Pf/Pv para *P. falciparum* han sido del 97% y el 90%, respectivamente, y para *P. vivax* del 44% y el 100%, mientras que con el OptiMAL han sido del 85% y 96% para *P. falciparum* y del 80% y 97% para *P. vivax*<sup>31</sup>.

Estos MDR son de fácil realización y no necesitan personal experto. Sus inconvenientes son que no determinan el grado de parasitemia, no sirven para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que pueden seguir siendo positivos tras el mismo, y puede haber falsos negativos, incluso con parasitemias altas, y falsos positivos en personas con factor reumatoide positivo. Tampoco sirven para detectar parasitemias mixtas<sup>32</sup>. Son útiles para auto-evaluación por viajeros que no pueden recibir atención médica en zonas tropicales remotas.

La PCR es de gran sensibilidad y especificidad, permitiendo el diagnóstico en casos con parasitemias muy bajas y el de infecciones mixtas que pueden ser indetectables con los otros métodos<sup>33</sup>. Sus inconvenientes son el tiempo necesario para realizarla y el necesitar personal experto y laboratorios sofisticados.

## Tratamiento

Desde hace más de 2000 años, se han utilizado en China los extractos del qinghao o qinghaosu, habiéndose redescubierto sus propiedades antimaláricas en 1971 en experimentos con ratones. De esta planta se han derivado las artemisininas<sup>34</sup>. En 1628, en Perú, se utilizaron los extractos de la corteza de un árbol con los que curaron las fiebres de la condesa de Chinchón, virreina de Perú. El árbol recibió el nombre de cinchona y al extracto se le conoció como "polvos de la condesa"<sup>10</sup>. De él se aisló la quinina.

El descubrimiento de otros antipalúdicos siguió a conflictos bélicos<sup>35</sup>. Tras la primera guerra mundial (1914-1918) se sintetizó la plasmocina o pamaquina (1926), aminoquinolina precursora de la primaquina. En 1934 se sintetizó la cloroquina, que ha sido la piedra angular del tratamiento del paludismo durante muchos años, hasta la aparición de resistencias. Tras la segunda guerra mundial se sintetizó el proguanil. Tras la extensión de resistencias desde 1960, unido al conflicto del Vietnam, se sintetizaron la mefloquina y la halofantrina<sup>10</sup>.

## Resistencias y terapia combinada

Resistencia es la capacidad del parásito para sobrevivir y/o multiplicarse a pesar de la correcta absorción de una droga antipalúdica administrada a dosis terapéuticas correctas. Pueden ser a una sola droga o a varias, hablándose en este caso de multi-resistencias. Han causado la extensión de la malaria a nuevas zonas y su re-emergencia en otras en que había sido erradicada. Los movimientos de las poblaciones han introducido parásitos resistentes en zonas en que previamente estaban libres de resistencias<sup>36</sup>. Los primeros casos de resistencia descritos fueron frente a la quinina en 1910 en Brasil<sup>37</sup>, pero de bajo grado, sin llegar a comprometer su utilización. En la década de los años 60 aparecieron resistencias a la cloroquina, casi simultáneamente, en el Suroeste de Asia y en América del Sur. Posteriormente se han extendido a otras zonas y han aparecido frente a múltiples antimaláricos, creando

Tabla 3. Distribución de las resistencias

- **P. Falciparum:** A la Cloroquina en todas las zonas excepto América Central al norte del canal de Panamá, Haití y República Dominicana. Multirresistencias en el Sureste de Asia (principalmente en el triángulo de oro, formado por las fronteras de Tailandia, Camboya y Myanmar), habiendo focos en América del Sur y en África.
- **P. vivax:** Resistencia de la cloroquina en Papúa Nueva Guinea e Irian Jaya (Indonesia) y aislada en Myanmar, India Brasil, Guatemala Y Guayana. A la Primaquina en el Sureste de Asia, Asia Sur-Occidental y Pacífico y aislada en Somalia y Guatemala.
- **P. malariae:** Resistencia a la cloroquina en Sumatra
- **P. Ovale:** No se han descrito resistencias

un importantísimo problema que ha promocionado la investigación de nuevas drogas antipalúdicas.

Para evitarlas las resistencias son fundamentales el diagnóstico precoz y el tratamiento también precoz y adecuado. El uso racional de los antipalúdicos, además de reducir la duración de la enfermedad y el riesgo de enfermedad severa y muerte, retrasa su aparición. Esto es difícil en zonas tropicales, donde los auto-tratamientos ante cualquier proceso febril son habituales.

Estas resistencias han promovido la combinación de antipalúdicos o terapia combinada, que se basa en la acción sinérgica de dos o más drogas para mejorar la eficacia terapéutica y retrasar la aparición de resistencias a los componentes individuales de la combinación. En estas se emplean esquizotónicas hemáticos con diferente modo de acción<sup>38</sup>.

La distribución de las resistencias por especie se muestra en la Tabla 3.

## Tratamiento

El tratamiento antimalárico debe proporcionar niveles sanguíneos de las drogas durante al menos siete días, cubriendo 4 ciclos del parásito, para alcanzar la curación<sup>39</sup>. Una breve descripción de los antipalúdicos disponibles en nuestro país, a excepción de las artemisininas, de las que no disponemos, es la siguiente:

**Artemisininas.** La artemisina o qinghaosu, es un derivado de la planta *Artemisia annua* (Qinghao). Se han empleado empíricamente en China desde hace más de 2000 años. Se usan principalmente cuatro derivados de ella: artemeter, arteeter, artesunate y dihidroartemisina. Hay presentaciones orales, rectales en supositorios, intramusculares y/o intravenosas. Son los antimaláricos de acción más rápida y no han aparecido resistencias significativas en terapéutica ni tampoco se han podido inducir en el laboratorio<sup>40,41</sup>. Para proteger contra la aparición de resistencias deben emplearse solo en combinación con otros antimaláricos. No están disponibles en muchos países.

**Cloroquina.** Se emplea en profilaxis y tratamiento. Indicada en paludismo malariae, ovale y vivax y falciparum de zonas sin resistencias. Dosis de cloroquina base: 600 mg, seguidos de 300 a las 6 horas, 300 mg a las 24 horas y otros 300 mg a las 24 horas. En los paludismos vivax y ovale se debe dar a continuación primaquina, como esquizotónica tisular, a dosis de 15 mg/ día/14 días.

**Doxiciclina.** En profilaxis, a dosis de 100 mg/día, desde un día antes de entrar en zona malárica, durante la estancia y cuatro semanas después.

Indicada en zonas de multirresistencias. En tratamiento solamente asociada a la quinina.

**Fansidar** (pirimetamina- sulfadoxina). Es una formulación fija. No se usa actualmente en profilaxis. Resistencias frecuentes de *P. falciparum* y *P. vivax*. La sulfadoxina es una sulfa de acción retardada y, en caso de sensibilidad, puede producir reacciones severas, como síndrome de Stevens-Johnson.

**Halofantrina.** Activa contra las cuatro especies. Muy bien tolerada subjetivamente, pero su uso prácticamente se ha abandonado por las severas alteraciones cardíacas que ha producido, prolongación de QTc, con muertes incluidas.

**Malarone** (atovacuona-proguanil). De reciente empleo. Se utiliza en profilaxis y tratamiento. Activa contra las cuatro especies y contra falciparum multirresistente. En tratamiento, en adultos, se administra a dosis de cuatro comprimidos juntos al día durante cuatro días (cada comprimido tiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil). Se han descrito fracasos en profilaxis y en tratamiento, así como efectos secundarios severos, como síndrome de Stevens-Johnson<sup>42</sup>. Muy útil para autotratamiento. En profilaxis se usa a diario, pero, como tiene actividad profiláctica causal contra las formas hepáticas de *P. falciparum*, se administra solamente una semana tras abandonar la zona de riesgo.

**Mefloquina.** Se emplea en profilaxis (a dosis de 250 mg semanales) y en el tratamiento, a dosis de 15-25 mg/Kg, repartidos en tres dosis cada ocho horas. Muy frecuentes efectos secundarios, incluso a dosis profilácticas, como náuseas, vómitos, diarrea, sensación de mareo, insomnio, nerviosismo, irritabilidad y alteraciones neuropsiquiátricas severas. Contraindicada si alteraciones de la conducción cardíaca o antecedentes de convulsiones o psiquiátricos, aunque sean leves. No admitida en el primer trimestre del embarazo. Evitar embarazo los tres primeros meses después de su empleo.

**Quinina.** No se usa en profilaxis. Activa contra las cuatro especies. Se utiliza por vía oral en paludismo falciparum resistente a la cloroquina, a dosis de 600 mg/ 8 horas/ 1 semana. En caso de resistencia a la quinina se asocia a doxiciclina oral, 100 mg/ 12 horas/ 1 semana. En embarazadas y niños menores de 8 años, la doxiciclina puede sustituirse por clindamicina.

En el caso de paludismo grave o intolerancia oral, la quinina se administra por vía intravenosa, disuelta en suero glucosado al 10% a pasar lentamente en 4 horas o en infusión continua. La dosis es de 10 mg/Kg/8 horas (dosis máxima de 1800 mg/día), pudiéndose dar la primera dosis a 20 mg/Kg (dosis de carga). En la malaria severa la dosis debe reducirse al 30-50% a las 48 horas de su inicio si no hay mejoría clínica o si hay fracaso renal agudo, para prevenir dosis acumulativas tóxicas. En cuanto sea posible pasar a vía oral.

**Primaquina.** Contraindicada si existe déficit de glucosa-6 fosfatodehidrogenasa. Esquizotónica tisular. actúa sobre los hipnozoítos de *P. vivax* y *P. ovale* (cura radical) y sobre los gametocitos de *P. falciparum*. Dosis en el adulto de 15 mg base/ día/ 14 días. Existe tolerancia en Sureste de Asia, Oceanía y América del Sur, por lo que se aumenta la dosis total aumentando la dosis diaria (30 mg base/ día) o la duración del tratamiento (30-45 días). Si el déficit de G-6-PDH es leve se puede administrar una dosis de 45 mg un día a la semana durante seis semanas.

## Comentarios

Para el manejo del paludismo grave o complicado es recomendable consultar la publicación de la OMS "Tratamiento del paludismo grave. Guía prác-

tica<sup>16</sup>, manual que está disponible en la página: [http://mosquito.who.int/docs/hbsm\\_toc.htm](http://mosquito.who.int/docs/hbsm_toc.htm)

De las muchas combinaciones de antipalúdicos se ha publicado recientemente una estupenda revisión, cuya consulta es aconsejable<sup>43</sup>.

Las medidas profilácticas recomendadas a los viajeros son de dos tipos, evitar la picadura de mosquitos y quimioprofilaxis. "Si no hay picadura de mosquito no hay paludismo". Tener en cuenta que la quimioprofilaxis no impide la infección, si no que actúa sobre los parásitos una vez que han sido inoculados al hombre. Ninguna quimioprofilaxis es efectiva al 100%. Esta ya ha sido comentada en el apartado de drogas antipalúdicas. Es también recomendable consultar las páginas de la OMS [http://www.who.int/ith/chapter07\\_01.html](http://www.who.int/ith/chapter07_01.html), y la del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) <http://www.cdc.gov/malaria/>. En estas páginas encontraremos actualizaciones anuales e información amplia sobre el paludismo.

## Bibliografía

- World Health Organization World malaria situation in 1993, part I. *Weekly Epidemiological Record* 1996; 71:17-22
- Breman JG, Alilio MS, Mills A. Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's hended: a summary. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71(2 suppl):1-15.
- [http://www.who.int/ith/chapter07\\_01.html](http://www.who.int/ith/chapter07_01.html). International travel and health.
- Anonimus. Surveillance of malaria in European Union countries. *Eurosurveillance* 1998; 3:45-7
- Bryan J, Fa'afai E, Forsyth S. Report of the Australian Malaria Register for 1992 and 1993. *Commun Dis Intell* 1998; 22:237-46.
- Kain KC, Harrington MA, Tension S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 142-149
- Greenberg A, Label HO. Mortality from Plasmodium falciparum malaria en travellers from the United States. *Ann Intern Med* 1990;113:326-7
- Moistener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. *Bull WHO* 1999;77:560-6
- Gilles HM. The malaria parasites, HM Gilles & DA Warrell, editor. Essential malariology. 3ª ed.: Oxford University Press, Inc,1997:12-34.
- White NJ. Malaria. En: Cook GC & Zumla A (ed). Manson's- Tropical Diseases 21 ed. Edinburgh: Saunders Co 2003:1205-95.
- Warrell DA. Clinical features of malaria, HM Gilles & DA Warrell, editor. Essential malariology. 3ª ed.: Oxford University Press, Inc1997:35-49
- Shute PG. Malaria. *Brit Med J* 1951;11:280.
- Mühlberger N, Jelinek T, Behrens H et al. Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of falciparum malaria in European patients: observations from TropNetEurop and SIMPID surveillance data. *CID* 2003; 36: 990-5.
- Skoutelis A, Symeonidis A, Vassalou E, Bassaris H. Drug-induced acute malaria. *Scand J Infect Dis* 2000;32:333
- Vinetz JM, Li J, McCutchan TF, Kaslow DC. Plasmodium malariae infection in an asymptomatic 74-year-old Greek woman with splenomegaly. *N Engl J Med* 1998; 338: 367-371.
- [http://mosquito.who.int/docs/hbsm\\_toc.htm](http://mosquito.who.int/docs/hbsm_toc.htm). Management of severe malaria. A practical handbook. Geneva second edition. World Health Organization 2000.
- [www.unaids.org](http://www.unaids.org). UNAIDS Report 2004.
- Ayisi JG, van Eijk AM, ter Kuile FO et al. The effect of dual infection with HIV and malaria on pregnancy outcome in western Kenya. *AIDS* 2003;17:2002-3.
- Chirenda J, Siziya S, Tshimanga M. Association of HIV infection with the development of severe and complicated malaria cases at a rural hospital in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 2000; 46: 5-9.
- Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat Gilks CF. Childhood malaria in a region of unstable transmission and high human immunodeficiency virus prevalence. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1057-63.
- Barsoum RS. Malarial acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 : 2147-54
- Yagmur Y, Kara IH, Aldemir M, Büyükbayram H, Tacyildiz IH, Keles C. Spontaneous rupture of malarial spleen: two case reports and review of literature. *Crit Care* 2000; 4: 309-313.
- Berkley J, Mwarumba S, Bramham K, Lowe B, Marsh K. Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 283-286.
- Fakunle YM. Tropical splenomegaly. Part 1. tropical Africa. *Clin Hematol* 1981; 10: 963-75
- Puente S, Rubio JM, Subirats M, Lago M, Gonzalez-Lahoz JM, Benito A. The use of PCR in the diagnosis of hyper-reactive malarial splenomegaly (HMS). *Ann Trop Med Parasitol* 2000; 94: 559-63.
- Orus J, Martínez A, Corachán M, Valls ME. Hyperreactive malarial splenomegaly syndrome in a European patient. *Trop Doc* 1996;26:140-1
- Puente S, Subirats M, Benito A, Rubio JM, González-Lahoz JM. Hyperreactive malarial splenomegaly in Europeans: report of five cases. *J Travel Med* 2001; 8: 322-4.
- World Health Organization 2000. New perspectives: malaria diagnosis. Report of a joint WHO/USAID informal consultation. W.H.O./MAL/2000.1091. World Health Organization, Geneva, Switzerland
- Jelinek T, Grobusch MP, Harms G. Evaluation of a dipstick test for the rapid diagnosis of imported malaria among patients presenting within the Network TropNetEurop. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 752-754
- Cho-Min N, Gatton ML. Performance appraisal of rapid on-site malaria diagnosis (ICT Malaria Pf/Pv test) in relation to human resources at village level in Myanmar. *Acta Trop* 2002; 81:13-19.
- Playford EG, Walker J. Evaluation of the ICT Malaria Pf/Pv and the OptiMAL rapid diagnostic tests for malaria in febrile returned travellers. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4166-71.
- Iqbal J, Siddique A, Jameel M, Hira PR. Persistent histidine-rich protein 2, parasite lactate dehydrogenase, and panmalarial antigen reactivity after clearance of Plasmodium falciparum mono-infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42 : 4237-4241
- Rubio JM, Benito A, Berzosa PJ et al J. Usefulness of seminested Miltiplex PCR in surveillance of imported malaria in Spain. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3260-3264.
- Editorial. Rediscovering wormwood, qinghaosu, for malaria. *Lancet* 1992; 339: 649-651.
- Melville CH. The prevention of malaria in war. In Ross R ed. The prevention of malaria, 2ª ed. London: Murray
- Bloland PB. Drug resistance in malaria. World Health Organization. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.4; 1-27
- Nocht B & Werner H. Beobachtungen ubre relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien. *Dtsch Med Wochenschr* 1910;36:1557-60.
- World Health Organization. Antimalarial drug combination therapy. Report of a WHO Technical Consultation. WHO, 2001;1-36.
- Manson's. White NJ. Why is it that antimalarial drugs do not always work?. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92:449-58.
- White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1413-22.
- White NJ. Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest* 2004; 113:1084-92.
- Emberger M, Lechner AM, Zelger B. Stevens-Johnson syndrome associated with Malarone prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2003;37:5-7.
- Kremsner, PG, Krishna S. Antimalarial combinations. *Lancet* 2004;364:285-294.