

Multimed 2010; 14 (3-4)

## HOSPITAL PROVINCIAL UNIVERSITARIO

CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES

## MONOGRAFÍA

Paludismo en niños

Malaria in children.

*Rafael Ferrer Montoya<sup>i</sup>***Resumen**

La presente monografía aborda de manera actualizada aspectos relacionados con el paludismo en niños. Comienza con una revisión bibliográfica y concepto de la entidad y hace un recorrido por la etiología, epidemiología, patogenia y fisiopatología. Aborda asimismo aspectos como la clasificación, diagnóstico, complicaciones, inmunidad, terapéutica, prevención y vacunación contextualizados en un grupo vulnerable como la niñez.

**Descriptores DeCS: MALARIA/clasificación; MALARIA/fisiopatología; MALARIA/inmunología; MALARIA/prevención & control; MALARIA/complicaciones; MALARIA/diagnóstico; MALARIA/epidemiología; MALARIA/etiología; MALARIA/terapia; VACUNAS CONTRA LA MALARIA.**

**Abstract**

The present monography refers to the current aspects related to malaria in children. It starts with a bibliographic revision and a concept of this entity, referring to the etiology, epidemiology, pathogenia and physiopathology. It also approaches some aspects like the classification, diagnosis, complications, immunology, therapeutics, prevention and vaccination for a vulnerable group like childhood.

**KEY WORDS: MALARIA/classification; MALARIA/physiopathology; MALARIA/immunology; MALARIA/prevention & control; MALARIA/complications; MALARIA/diagnosis; MALARIA/epidemiology; MALARIA/etiology; MALARIA/therapy; Malaria Vaccines.**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Las enfermedades infecciosas y parasitarias son aquellas patologías cuyas etiologías responden a los agentes biológicos micro o macroscópicos como bacterias, virus, hongos, protozoarios y helmínticos, con características infectocontagiosas, tanto en su trasmisor de hombre a hombre o a través de vectores o a partir de la relación del hombre con los animales, o con determinados moluscos que se comportan como hospederos intermediarios (1, 2, 3).

La mayor parte de las enfermedades de regiones tropicales son cosmopolitas; esto quiere decir que se presentan en todas las partes del mundo, muchas han desaparecido; los principales problemas médicos en los países del tercer mundo siguen siendo hasta hoy; infecciones de la vías respiratorias, diarreas, tuberculosis, malaria, SIDA, sarampión, accidentes, anemia, hepatitis B y C, meningitis meningocócica (4).

## INTRODUCCIÓN

El paludismo o malaria es una enfermedad producida por una de las cuatro especies de protozooario del género Plasmodium. Actualmente constituye una de los principales problemas de salud en muchos países del continente africano, asiático y americano. Es una de las principales causas de muerte en la población, tanto infantil como adulta, en éstos continentes. Así las cosas, el paludismo mata entre 1,5 y 2,7 millones de personas cada año y otros 300-500 millones contraen la enfermedad, a menudo en forma grave. Más de 1 millón de los que mueren son menores de 5 años; el resto son principalmente mujeres en su primer o segundo embarazo, niños mayores, adultos jóvenes y viajeros no inmunizados. La inmensa mayoría se produce en el África tropical. El paludismo, particularmente grave en los países más pobres y en las poblaciones que viven en condiciones más difíciles y precarias, socava la salud y el bienestar de las familias, pone en peligro la supervivencia y la educación de los niños, debilita a la población activa y empobrece a las personas y los países (1, 2, 4).

El agente causal es el plasmodium, de los cuales tenemos: *Plasmodium falcíparum* (fiebre terciana maligna), *Plasmodium vivax* (fiebre terciana benigna), *Plasmodium ovale* (fiebre terciana benigna) y *Plasmodium malariae* (fiebre cuartana).

La transmisión en condiciones naturales se produce a través de la picadura de la hembra anophelina de mosquitos infectados. Sin embargo existen otros mecanismos por los cuales la infección puede transmitirse. Ellos son las transfusiones de sangre, el uso de jeringuillas infectadas, la vía placentaria y los trasplantes de órganos.

## **CONCEPTO**

El paludismo es una enfermedad parasitaria endoepidémica, propia del hombre, debida a la presencia en sangre de protozoarios específicos (hematozoarios de Laveran); estos parásitos son inoculados al hombre por la picadura de una variedad de mosquitos, los anopheles, en cuyo organismo los hematozoarios realizan parte de su ciclo evolutivo (2, 4).

Esta enfermedad ha recibido distintos nombres y los más empleados son paludismo y malaria, es tal vez, la enfermedad que da en el mundo mayor número de muertes y enfermedad cada año.

En los últimos años; con el descubrimiento del DDT y otros insecticidas, se progresó enormemente en el sentido de su profilaxis mediante la supresión del insecto vector (5).

## **ETIOLOGÍA**

Según Craef/Cone (4), el agente etiológico fue descubierto por Laverán en 1880, fue el primer protozooario parásito del hombre descubierto posteriormente, en 1883, Ross Golgi y Grassi, demostraron su vehiculización biológica por el anopheles. Los plasmodios humanos, son protozoarios vecinos de los coccidios, no son patógenos para los animales; presentan un doble ciclo evolutivo: un ciclo asexual o schizogónico que se desarrolla en el hombre; este schizonte maduro, de cuerpo rosácea o en margarita, se divide dando los merozoítos o formas jóvenes; el ciclo se repite en el sistema reticuloendotelial humano, pero se producen además gametocitos, los cuales al ser ingeridos por el mosquito dan el ciclo sexual, este es el ciclo esporogónico; los gametocitos que existen en la sangre del hombre, se transforman en gametos verdaderos en el tubo digestivo del mosquito y de su acoplamiento resultan los esporozoítos infectantes para el hombre (5).

## EPIDEMIOLOGÍA

Primer lugar a nivel mundial dentro de las enfermedades parasitarias por morbilidad y mortalidad, profilaxis de salud pública en áreas tropicales de África, Asia y América Latina; 100 países, 90% casos y muertes: África.

Una quinta parte de la población mundial (40% o 2,200 millones aproximadamente), en riesgo de adquirir malaria; 300-500 millones de casos anualmente; más de 1 millón de muertes por año, principalmente niños; tasa de mortalidad en complicada: 10-50%; de *Plasmodium falciparum* (95%).

Entre los factores de riesgo se encuentran el cambio climático, degradación del medio ambiente, deficiente atención de salud (inaccesibilidad, dispersión poblacional), movimientos migratorios, conflictos armados (desplazamiento poblacional); actividades económicas (minería, cultivos ilícitos), factores biológicos: (resistencia al parásito vector, inadecuado uso de medicamentos antimaláricos, cambios demográficos, vigilancia y control inadecuados e insuficientes (difícil operatividad)

Reservorio: Es siempre el hombre enfermo, el transmisor siempre alguna variedad de anofeles

Vehículo de la infección: Es el mosquito: Como el hombre emigra al igual que el mosquito anofeles, por consiguiente la malaria es endémica en zonas bien definidas del globo, por lo que aparece en regiones que hasta el momento habían estado libre de la enfermedad. Diversos investigadores han demostrado cual es el papel del mosquito en la transmisión de la malaria; como Grassi (Italia) y Ross (India), más de 120 especies de anofeles han sido identificadas de las cuales 48 son transmisoras de la enfermedad, es importante conocerlas, pues cada una de ellos tienen hábitos distintos y exigen distintas medidas para su destrucción, por razones ambientales, una variedad de anofeles puede ser un buen vector en una zona y no serlo en otra.

Índice de infección: Se mide por el índice esplénico (número de niños entre 2 y 12 años de edad que tienen el bazo grande) y el índice plasmódico (determinando por un análisis de sangre, el número de personas que tienen *plasmodium* en su organismo) (5).

Gilles (6) describe que más del 40% de la población mundial (más de 2000 millones) están expuestas a la infección en unos 100 países; el riesgo de enfermar aumenta por rapidez de los medios de transporte a zonas no endémicas a zonas endémicas y viceversa, entre otros riesgos figuran la disminución del aprendizaje en escolares entre el 35% y el 60%; es la causa del 62% del tiempo de trabajo perdido en zonas endémicas, es causa del entre el 10 y 30% de las hospitalizaciones y entre el 15-25% de las defunciones en menores de 5 años. Los causantes de las formas más graves de la enfermedad son: alta letalidad por no diagnóstico a tiempo, no tratamiento energético y oportuno; elevada resistencia a los 4 aminoquinoleínas sobre todo la cloroquina; la malaria está distribuida en el sureste de Asia, África y Sudamérica; la prevalencia de la infección está determinada por la densidad del mosquito, el mosquito anopheles es el vector (7). Mohsen (8), Botero (9) y Olano (10); en sus estudios de vectores de anopheles en las América (Colombia) encontraron los anopheles darlingi, albimanus y Núñez - tovari en América del sur.

Los determinantes ecológicos de la transmisión dependen de: número de mosquitos (densidad anophelina); hábito de picadura; longevidad del mosquito, índice esporozoítico:  $Ex: \text{Densidad anophelina} \times (\text{número de picaduras por día, dividido entre número de picaduras por mosquitos}) \times 2 \times (P < 1 \text{ día de sobrevivencia de un mosquito})$ ; las características de un vector eficaz son densidad elevada, picar con mucha frecuencia al hombre y que viven mucho tiempo (más de 7 días).

Se llevó a cabo un estudio en el hospital Bon Samaritain sobre la malaria en el valle del río Limbé en el norte de Haití (1975-1997) para determinar el número total de casos y comportamiento cíclico de la malaria; en el también se examinó la relación entre la pluviosidad y la malaria de 1975 hasta 1998, se comparó la incidencia de la enfermedad en ese hospital con las tendencias observadas en Haití de 1995 hasta fines de 1996, según informes de la Organización Mundial de la Salud.

En el período de 1975-1997: 27,078 casos de malaria fueron diagnosticados en el Hospital Bon Samaritain; 50% de ellos se presentaron en un período de 16 semanas en el año durante un "pico" estival en junio y julio y durante un pico invernal en diciembre y enero. Para el período de 1973 a 1985, no se observó una correlación significativa entre la incidencia de malaria y la pluviosidad anual. La correlación más fuerte se produjo entre la pluviosidad semanal y la incidencia semanal de malaria cuando los datos se agruparon a manera de dejar un espacio de 9 a 11 semanas entre las

lluvias y los casos nuevos de malaria. Este período de tregua se atribuye al tiempo necesario para la formación de nuevos criaderos después de las lluvias, a los ciclos vitales del mosquito *Anopheles albimanus* y del parásito *Plasmodium falciparum* y al período de incubación de la malaria de tipo *falciparum*.

La incidencia de malaria en el valle del río Limbé mostró una tendencia similar, en términos generales, a la observada en todo Haití y coincidió con informes de la OMS al efecto de que en este país la malaria ha venido declinando desde mediados de los años ochenta, en este estudio, al declinar las tendencias estacionales propias de la malaria en el valle del río Limbé y la relación entre la pluviosidad y la malaria durante un largo período, permite medir la efectividad de las iniciativas de control de la malaria en esa región, (11, 12, 13, 14, 15, 16).

San Sebastián (17) en su estudio sobre la epidemiología de la malaria en la cuenca amazónica del Ecuador señala que está reapareciendo en la mayoría de los países endémicos de América del Sur. En el Ecuador, la enfermedad es endémica en la costa del Pacífico, en los valles de los Andes y en la cuenca del río Amazonas; en el Bajo Napo en el nordeste del Ecuador, la malaria es considerada eliminada en los años 70, pero la enfermedad ha vuelto a aparecer en años recientes; aunque en la actualidad tres organismos participan en actividades antimaláricas en esa zona, sus actividades no están coordinadas, y ese estudio se efectuó con el propósito de describirla epidemiología de la incidencia de la malaria en el Bajonazo durante el período de enero de 1992 a diciembre de 1995, así como de determinar hasta que punto existen patrones estacionales en la transmisión en ese territorio. (18, 19).

Para determinar la incidencia de malaria, se recogieron datos para el cuatrienio 1992-1995 a partir de los registros de tres organismos con actividades antimaláricas: la sede del Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM) en Coca, el hospital del distrito de Nuevo Rocafuerte (HDNR) y una asociación de trabajadores de salud comunitarios llamada Sandi Yura; durante el período de 1992 a 1995, el SNEM diagnosticó un total de 773 casos de malaria, el HDNR 485, y Sandi Yura 859; para el mismo cuatrienio se detectó un índice parasitario anual de 40,4 con los datos del HDNR; 35,8 con los del Sandi Yura, y 6,2 con los del SNEM. *Plasmodium vivax* fue el parásito hallado con mayor frecuencia en el territorio (92 % de todos los casos), De las personas infectadas,

28% tenían menos de 10 años de edad; no se hallaron diferencias patentes entre los sexos, ni tampoco variaciones estacionales del número de casos (18, 19).

Es preciso hacer más investigaciones para confirmar estos resultados y para entender más a fondo la transmisión de la malaria en la zona; el estudio subraya la necesidad de fortalecer la coordinación entre las organizaciones que participan en la lucha antimalárica en el territorio, a fin de mejorar los conocimientos sobre la epidemiología de la malaria y de diseñar y poner en marcha estrategias de control adecuados (19).

## **PATOGENIA**

La patogenia del paludismo está basada en la acción expoliadora porque destruye a los hematíes provocando la anemia; acción mecánica causando las embolias por paquetes de hematíes parasitados en los capilares de las vísceras; así como acción irritativa, en el hígado, bazo y riñones con formación de granulomas linfocitarios llevando a las esclerosis. Hay roturas de rosetas; merozoítos, hemozoína, sustancias de desechos, toxinas piógenas, fracciones hemolíticas y sensibilizantes.

El acceso febril palúdico tiene un período premonitorio con varias horas de duración que llevan a la anemia, náuseas, malestar abdominal, lengua saburral, un período de escalofríos que comienza de forma brusca y violenta con cianosis, pulso filiforme, temperatura corporal mayor o igual a 40° C, siente frío que no disminuye con ningún arropamiento, con duración aproximadamente de 1 hora, período de acceso febril con temperatura mayor de 40° C, congestión facial y cefalea intensa, con más o menos 2 horas de duración, luego aparece la defervescencia con sudoración profusa que empapa las sábanas, con caída total de la fiebre, mucha astenia, sensación de bienestar hasta el próximo acceso febril dependiendo de la especie del plasmodio (5).

En la diferenciación entre los parásitos palúdicos, es extremadamente importante distinguir entre paludismo recidivante (*vivax*, *ovale* y *malariae*) y el paludismo por *falciparum*; el primer grupo suele producir la enfermedad autolimitada que a veces recidiva después de meses o de años; la última especie puede infectar los hematíes de todas las edades, con la consiguiente parasitemia acentuada, graves complicaciones y un posible desenlace fatal, asimismo el plasmodium

falciparum puede ser resistente a fármacos antipalúdicos. Craef-Cone (5) diferencia los distintas formas de parásitos, así el falciparum se presenta como formas anulares pequeñas, recuento parasitario alto (10% o más de eritrocitos), tiene formas solamente anulares, con parásitos en los bordes del eritrocito, ausencia del punteado de Schüffner, sus gametocitos en semiluna (patognumónico), las otras formas de parásitos son recidivantes (*P.vivax*, ovale y *malariae*), sus formas son anulares y grandes, recuento parasitario bajo (1-2 % o menos de eritrocitos) y tienen punteado de Schüffner.

Ciclo evolutivo: Existen dos ciclos diferentes, uno que se desarrolla en el mosquito, llamado ciclo esporogónico, en el cual hay reproducción sexual y otro que se desarrolla en el humano, con reproducción asexual, llamado ciclo esquizogónico. De acuerdo a la definición de huéspedes definitivos e intermediarios, según el tipo de reproducción del parásito, sexual o asexual, el mosquito es, en esta parasitosis, huésped definitivo y el hombre huésped intermediario.

Ciclo esporogónico: Se efectúa en las hembras de mosquitos del género *Anopheles*, que se infectan al ingerir sangre de una persona que tenga los parásitos sexualmente diferenciados en machos y hembras, llamados respectivamente microgametocitos y macrogametocitos. Estas formas sexuadas entran al estómago del mosquito, los microgametocitos comienzan el proceso de exflagelación, en el cual la cromatina se divide en varios fragmentos, alrededor de 8, que se localizan en la periferia del parásito y originan formas flageladas, móviles, llamadas microgametos, que al liberarse buscan las células femeninas para fecundarlas. Los macrogametocitos maduran y se transforman en macrogametos, en cada uno de éstos se forman 1-2 cuerpos polares que se mueven a la superficie del parásito para recibir un microgameto que lo fecunda. Ocurre así la fusión de sus cromatinas, para conformar el huevo o cigote. Este se transforma en una célula alargada y móvil, de aproximadamente 20 micras de longitud, llamada ooquinete, la cual penetra la pared del estómago del mosquito y se coloca entre las capas epitelial y muscular. Allí crece y se forma el quiste que es redondeado, el cual al llegar a su madurez alcanza un tamaño aproximado de 50 micras. En su interior ocurre la división del núcleo y el citoplasma para constituir gran cantidad de elementos filamentosos llamados esporozoitos y se disemina por todo el cuerpo del mosquito, pero se localizan preferentemente en las glándulas salivares, donde permanecen hasta ser inoculados durante una nueva picadura.



Ciclo esquizogónico: El ciclo en el hombre comienza con la penetración intracápicar de los esporozoitos a través de la piel. Estas formas parasitarias son fusiformes, móviles, de aproximadamente 14 micras de longitud, que rápidamente pasan a la circulación, donde permanecen alrededor de unos 30 minutos antes de invadir los hepatocitos. Existen dos etapas de reproducción esquizogónica, la pre-eritrocítica y la eritrocítica.

- Etapa pre-eritrocítica: Se inicia con la penetración de los esporozoitos 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 de forma la célula hepática. Después de 6-12 días sufre la ruptura, y libera miles de merozoítos tisulares, los cuales van a la circulación para invadir los eritrocitos. En *P. vivax* y *ovale* algunas formas tisulares se desarrollan muy lentamente en el hígado y pueden permanecer latentes por varios meses, por lo cual se les ha llamado hipnozoítos. Cuando estos salen tardíamente a la circulación producen las recaídas lo cual no sucede con *P. falcíparum* y *malariae*.

Etapa eritrocítica: Los merozoítos procedentes de los esquizontes tisulares invaden los eritrocitos, en donde toman la forma inicial de anillos, 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 citoplasma del parásito como acúmulos de color café oscuro. Al dividir su cromatina se constituye el esquizonte, que madura y forma la roseta, llamada así por la distribución de los fragmentos de cromatina, el citoplasma y el pigmento malárico. En *P. falcíparum* realiza la formación de esquizontes en los eritrocitos adheridos a las paredes de los capilares viscerales. El esquizonte maduro al romperse libera un número de merozoítos de acuerdo a la especie de plasmodium. Cada una de estas formas invade nuevos eritrocitos y da comienzo a otro ciclo eritrocítico. Algunos merozoítos tienen al parecer una predisposición genética para constituir los elementos masculino y femenino (gametocitos) que circulan como formas infectantes y no producen sintomatología en el *P. falcíparum* parasita todos los eritrocitos; *P. vivax* parasita eritrocitos jóvenes; *P. ovale* hombre. Esto gametos no llevan a reactivación de la infección humana y si no son ingeridos por los mosquitos, desaparecen espontáneamente de la sangre. En el caso de *P. falcíparum* los gametocitos aparecen en la sangre circulante de 1-3 semanas después de

haber parasitemia asexual y permanecen 4-6 semanas después de terminada. En las otras especies aparecen y desaparecen junto a las formas asexuadas. Por tanto resumiendo: El ciclo esporogónico (en el mosquito) dura 9-14 días; el ciclo esquizogónico (en el hombre) dura 9-15 días; el ciclo tisular el hombre dura 6-12 días; el ciclo hemático en el hombre dura 3-9 días; esquizogonia tisular primaria para *P. falciparum*: 30 000-40 000 merozoítos; esquizogonia tisular primaria para *P. vivax*: 10 000 merozoítos; esquizogonia tisular primaria para *P. ovale*: 15 000 merozoítos; esquizogonia tisular primaria para *P. malariae*: 1500 - 2000 merozoítos; esquizonte hemático de *P. malariae* parasita eritrocitos jóvenes y *P. malariae* parasita eritrocitos maduros: 8 merozoítos

La vida dentro del mosquito es una carrera contra el tiempo, porque el período que tarda el parásito en crecer y desarrollarse es parecido al promedio de vida del insecto. Ese período es más largo en los entornos más fríos y se acorta cuando la temperatura aumenta. Así pues, la supervivencia del parásito está pendiente de un hilo, y si la temperatura promedio desciende por debajo de un determinado punto, el mosquito suele morir antes de poder transmitir el paludismo. Es por eso que el paludismo constituye una amenaza tan grande para la salud en las zonas tropicales y no en los países más fríos o altitudes mayores (donde la temperatura es mayor). Por tanto una de las muchas amenazas que plantea el calentamiento del planeta es que podría ampliarse el territorio en que el paludismo es un problema de salud. En resumen la patogenia del paludismo se basa en los siguientes fenómenos: a) Cambios en los eritrocitos: (Pérdida de la elasticidad; aumento de la adhesividad al endotelio vascular debido a la reducción de la carga eléctrica y formación de prominencias en la superficie de la membrana eritrocitaria lo que produce obstrucción capilar; aumento de la fragilidad de los eritrocitos parasitados y no parasitados con disminución de la vida media, hemólisis y anemia; disminución del transporte de oxígeno produciendo anoxia; Liberación de toxinas y Ag por mecanismos autoinmunes con más hemólisis y más anemia.

b) Alteraciones posteriores al daño eritrocitario: hemólisis: produce anemia, liberación de hemoglobina, hemoglobinuria, hiperbilirrubinemia, liberación de parásitos y producción de pigmento malárico; liberación de hemozoína, toxinas y Ag. que actúan sobre el sistema vascular y forman complejos inmunes; bloqueo capilar por alteraciones de los eritrocitos con anoxia y daño tisular; vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar con hipotensión y salida de eritrocitos

principalmente al cerebro; trastornos de la coagulación por déficit en la formación de los factores de la coagulación, CID y disminución de las plaquetas lo que lleva a la hemorragia; y alteraciones en otros órganos:

- Riñones: La complicación renal se produce fundamentalmente en infecciones por *P. falciparum* y *P. malariae*. En el *P. falciparum* se produce glomerulonefritis con congestión y aumento de tamaño del órgano y pigmentación oscura (la presencia de complejos inmunes y la necrosis tubular llevan a la insuficiencia renal aguda). En el *P. malariae* se presenta Síndrome nefrótico debido a la glomerulopatía proliferativa con engrosamiento de la membrana basal y expansión del mesangio.

Además hay depósitos de inmunoglobulinas y complemento semejante a daños renales causados por enfermedades por complejos inmunes.

-Pulmones: Hay edema, congestión y acumulo de pigmento. La insuficiencia pulmonar se atribuye al compromiso de la microcirculación capilar (asociada a daño renal y cerebral), mecanismos inmunológicos y al exceso en la hidratación.

- Hígado: El daño hepático es progresivo y puede llevar a la insuficiencia hepática especialmente en *P. falciparum*. En estos casos hay íctero marcado, hemorragias e hipoalbuminemia lo que a su vez son factores importantes en el edema cerebral y pulmonar

- Cerebro: El compromiso del SNC se produce casi exclusivamente en el parasitismo por *P. falciparum* lo que da lugar a una encefalopatía difusa aguda y microtrombosis capilar. Se presenta vasculomielopatía, isquemia, hemorragias petequiales perivasculares, desmielinización perivascular y edema.

- Bazo: Aumentado de tamaño y de color rojo oscuro por almacenamiento de pigmento malárico, sinusoides distendidos por glóbulos rojos y células mononucleares. Los eritrocitos están parasitados y adheridos a las paredes causando zonas de infarto. En las formas crónicas hay marcada esplenomegalia y su peso es mayor de 500 gramos, con la cápsula distendida y engrosada y propenso a la ruptura traumática o espontánea.

- Médula ósea: De color oscuro como chocolate, conteniendo gran cantidad de pigmento malárico y parásitos fagocitados por los macrófagos. Hay hiperplasia normoblástica.

- Miocardio: En infecciones por *P. falciparum* se han observado focos de necrosis debido al bloqueo capilar

- Placenta: Puede estar aumentada de tamaño, de color gris y microscópicamente muestra parásitos abundantes en los espacios intervelllosos y en la circulación materna (por éste motivo es que hay transmisión placentaria).

-Intestino: Pueden existir hemorragias puntiformes, obstrucción de los capilares u necrosis de la mucosa.

## **FISIOPATOLOGÍA DEL PALUDISMO.**

La fisiopatología de la malaria grave no está totalmente esclarecida y se han propuesto varios mecanismos para explicarla, aunque ninguna ha logrado justificar todos los eventos que se producen en las infecciones graves. Las teorías más importantes son: aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica; mecanismos inmunológicos y citoadherencia Según Clark y colaboradores (20); el parásito llega al eritrocito provocando cambios en la forma, adhesividad con disminución en el transporte de oxígeno, y todo esto lleva a bloqueos de los capilares y anoxia, y el óxido nítrico lleva a vasodilatación, a hipotensión, necrosis tubular aguda, a insuficiencia renal aguda y muerte. Por otra parte la isquemia cerebral lleva a un síndrome neurológico primario causado por bloqueo mecánico; la malaria cerebral clínicamente definida lleva a alteraciones metabólicas e hipoglicemia, estado post-ictal prolongado, status epilépticos encubierto.

La fisiopatología de la malaria severa relacionada con los factores del parasito plasmodium falciparum tenemos la invasión de eritrocitos, receptor, glicoproteínas (A y B), tipos de glóbulos rojos, variación antigénica, proteínas del parasito en las membranas del glóbulo rojo y citoadherencia. Encontramos en la fisiopatología de la malaria severa: alteraciones del eritrocito (perdida de la elasticidad, citoadherencia, aumento de la fragilidad, transporte de oxígeno disminuido, liberación de toxinas y antígenos); y alteraciones posteriores al daño extracelular (hemólisis, bloqueo capilar, vasodilatación y aumento de la permeabilidad, defectos de la coagulación).

## **CLASIFICACIÓN DEL PALUDISMO**

Abuja (21) clasifica la malaria en: paludismo no grave (*P. vivax*; *P. malariae* y *P. ovale*); paludismo grave (*P. falciparum*) el cual provoca postración, debilidad, ictericia, más de 2% de parasitemia periférica y cualquier por ciento de esquizontemia; así como paludismo complicado. Además debemos tener en cuenta la parasitemia y dependiendo de ésta clasificaremos el ataque de la siguiente forma:

Parasitemia por mm<sup>3</sup> de sangre de más 100,000 parásitos → Severa

Entre 50,000 y 100,000 parásitos → Moderada

Menos de 50,000 parásitos → Ligera.

Otra clasificación de parasitemia por campo:

1 parásito por campo (+) → Muy ligera

2-20 parásitos (++) → Ligera

20-200 parásitos (+++) → Moderada

Más de 200 parásitos por campo (+++++) → severa

La clasificación por cruces no es recomendable usarla, especialmente en las infecciones por *P. falciparum* debido a que pueden clasificarse erróneamente ataques severos como ligeros ya que éste método no es preciso. Por tanto se debe siempre calcular el # de eritrocitos parasitados y para ello es necesario multiplicar el número de parásitos calculado como promedio en cada campo por 500 y dará la cantidad de hematíes parasitados ( Ej. 20 parásitos por campo por 500 es igual a 10 000, por tanto, es un ataque ligero). Otro aspecto importante es saber la forma parasitaria presente en la muestra ya que la presencia de esquizontes de *P. falciparum* en la muestra debe considerarse como signo de gravedad independientemente de la clínica presente en ese momento. Además la presencia de gametos tiene suma importancia desde el punto de vista epidemiológico para decidir aislar un enfermo o no según el programa de erradicación presente en la zona en que se encuentre la persona afectada.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico clínico depende de la especie del parásito, de la parasitemia y del estado inmunitario del huésped. El cuadro clínico característico se resume básicamente en escalofrío, fiebre y sudoración, asociado a leucopenia, anemia y posteriormente esplenomegalia. Con frecuencia se presentan cuadros atípicos. La enfermedad tiende a la cronicidad, etapa que se caracteriza por períodos de latencia, con etapas de recaídas y recrudescencias.

*Ataque primario:* Cuando el individuo padece un ataque agudo por primera vez y es más grave en pacientes no inmunes, cursando con sintomatología muy florida. Epidemiológicamente se reporta como caso nuevo.

*Reinfección:* Cuando un individuo padece de nuevo la enfermedad después de 2 semanas de haberse curado. Epidemiológicamente se reporta como caso nuevo.

*Recrudescencia:* Se observa en las especies por *P. falcíparum* y *P. malariae* y se define como accesos palúdicos posteriores, siempre a expensa de formas eritrocitarias en el curso de la misma infección que provocó el ataque primario. Epidemiológicamente no se reporta como caso nuevo.

*Recaída:* Se observa en las especies por *P. vivax* y *P. ovale* y se define como accesos palúdicos posteriores en meses o años en el transcurso de la misma infección del ataque primario y siempre a expensa de los merozoítos pre-eritrocitarios procedente de los hipnozoítos hepáticos. epidemiológicamente no se reporta como caso nuevo. El período de incubación es comúnmente de 10 – 14 días, pero se acorta o prolonga según el número de parásitos inoculados, la especie de *Plasmodium* y la inmunidad del hospedero. Cuando los parásitos penetran al organismo a través de transfusiones de sangre, el período de incubación puede acortarse hasta 48 – 72 horas, pero también puede prolongarse más de lo común si la parasitemia es muy baja; en éstos casos no ocurren ciclo pre-eritrocitarios.

Antes de aparecer el ataque agudo, pueden observarse síntomas premonitorios como cefalea, lumbalgia, mialgias, anorexia, vómitos, etc. El ataque agudo se inicia con los accesos febriles precedidos por escalofríos y seguidos de intensa sudoración. Estos paroxismos se repiten cada 48 – 72 horas, según la especie de *Plasmodium*, al ocurrir la liberación de los parásitos por lisis de los eritrocitos. Algunas veces existen formas mixtas, con la presencia de diferentes especies de *Plasmodium*, lo cual modifica la periodicidad de la fiebre.

Período de escalofrío: Sensación subjetiva de frío intenso en todo el cuerpo, que aumenta progresivamente en intensidad hasta llegar a un temblor incontrolable. En éste lapso, el pulso es rápido y débil; la piel inicialmente está fría y cianótica, en algunas ocasiones existen náuseas y vómitos y en los niños se pueden presentar convulsiones. La duración es variable y rara vez más de ½ hora.

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 con aparición frecuente de convulsiones y delirio especialmente en los niños. La cara está enrojecida, la piel caliente y seca, el pulso está lleno y con frecuencia dícroto; pueden presentarse cefalea, náuseas y vómitos. Su duración es de 3 – 4 horas.

Período de sudoración: Después de la fiebre, en forma brusca, se comienza a sudar profusamente y la temperatura cae. La cefalea desaparece y el paciente está somnoliento y con sed; disminuye la sensación de malestar aunque puede sentirse exhausto. Después de terminar la sudoración el paciente entra en un período de descanso, durante el cual se siente mejor y aún puede reanudar sus actividades hasta el próximo acceso febril.

Malaria en los niños: La enfermedad es más severa en los niños que en los adultos. Es notoria la anorexia y los cambios del comportamiento con gran irritabilidad y sueño irregular. Son más susceptibles a las complicaciones graves con un alto por ciento de mortalidad y la permanencia de secuelas también es muy frecuente. Un aspecto demográfico importante del impacto del *Paludismo* cuando se combina con enfermedades infantiles es el hecho, fácilmente observable, de que los niños nacidos en determinados meses del año a menudo tienen una mayor probabilidad de sobrevivir. Las tasas más altas de fallecimientos corresponden de ordinario a quienes nacen entre 3 y 6 meses antes de la principal estación de transmisión del parásito. De los 3 a los 6 meses los bebés pierden la mayor parte de la inmunidad materna, pero probablemente no han padecido aún ninguna infección que cimiente su inmunidad personal adquirida. Si la estación culminante del *Paludismo* coincide con la prevalencia estacional de una o más de las enfermedades infantiles habituales, el impacto es todavía mayor. Antes de que existiera una amplia disponibilidad de medicamentos antipalúdicos, en algunas zonas muy endémicas existía un peculiar ejemplo del

impacto social de la enfermedad. A menudo se esperaba al primer año de vida para ponerle nombre a los niños debido a la frecuencia con que fallecían en los primeros 12 meses de vida.

Malaria en embarazadas: El paludismo, plaga de la maternidad, puede cursar con complicaciones graves e incluso el fallecimiento de la madre durante el embarazo, así como frustrar el desarrollo del bebé antes y después del parto y con mucha frecuencia provocar su muerte. En zonas muy endémicas, la frecuencia de las infecciones ayuda a conseguir la inmunidad natural, aunque con un costo enorme. En zonas en que el *Paludismo* sólo se presenta de tarde en tarde, la frecuencia de nuevas infecciones no permite que la población mantenga un elevado nivel de inmunidad; el resultado es que muchas personas de todas las edades se ven gravemente afectadas cuando se produce la epidemia. Las no inmunes y especialmente las primigrávidas son más susceptibles a la enfermedad severa y a tener abortos y mortinatos. El secuestro placentario de los parásitos produce interferencia en la nutrición del feto. La madre desarrolla con frecuencia edema pulmonar e hipoglicemia. Puede ocurrir muerte fetal o parto prematuro con bajo peso al nacer. Es poco frecuente la malaria congénita. Durante el embarazo es más frecuente la aparición de las complicaciones descritas anteriormente en cada especie (22, 23).

Paludismo congénito: Es una enfermedad parasitaria producida por cualquiera de los cuatro subclase de plasmodium, es endémica aún en África, Asia, Centro y sur América; aunque está erradicada en los países occidentales, en los que no existen las condiciones ambientales necesarios para la propagación de la enfermedad, los movimientos migratorios de los últimos años permiten ver algunos de estos enfermos en nuestro medio, procedentes de los países (24, 25, 26). Existe una forma de paludismo congénito por paso transplacentario de la madre al niño, el estado inmunitario de la madre influye en la gravedad del cuadro clínico, las mujeres que no tienen ningún tipo de inmunidad tendrán una enfermedad más grave, de todas formas el embarazo es un factor favorecedor de la infección; la placenta puede tener un efecto protector del feto al actuar como el bazo secuestrando una gran cantidad de parásitos, en todos los casos existe la posibilidad de transmisión transplacentaria y las gestantes enfermas deben considerarse de riesgo y tratarse de forma enérgica; la existencia de períodos de incubación muy variables, es de 9 días a 1 mes sugieren también un contagio en el canal del parto por secreciones maternas.



La infección congénita se manifiesta en el recién nacido de una forma inespecífica con febrícula, hepatoesplenomegalia, ictericia y anemia hemolítica, los brotes epidémicos en una determinada zona suelen relacionarse con un incremento en las muertes fetales y abortos, debe sospecharse ante toda enferma o su recién nacido procedente de zonas endémicas o que haya viajado a ella en los últimos meses; en el tratamiento etiológico se emplea la cloroquina a la dosis de 5 mg/Kg./semana, que se reparte en las dosis, existen formas de *plasmodium falciparum* resistentes a este tratamiento, que de presentarse se tratan con quinina o primaquina, aunque existe escasa experiencia en recién nacidos (24, 25).

Paludismo agudo: En general tiene un período de incubación de 8-12 días con extremos de 8-21 días; en el período de estado la fiebre cuartana que produce un acceso febril cada 4 días es producida por el *plasmodium malariae*; la terciana benigna es la más común, es producida por el *plasmodium vivax* la terciana maligna es producida por el *plasmodium falciparum* o *praecox*; es la fiebre estivo-otoñal que en algunos casos produce accesos febriles diarios; otras veces a períodos variables y es siempre grave; este paludismo puede evolucionar hacia la curación clínica espontáneamente, o pasar al estado de cronicidad; las formas graves pueden producir la muerte en el período agudo (26).

Paludismo crónico: En las zonas palúdicas, muchas veces pasa al estado crónico, debido a la reinfecciones sucesivas, estado que se caracteriza por la anemia y la hipertrofia esplénica, en general hay también hepatomegalia y discretos empujes térmicos.

Las lesiones patológicas más características son: la destrucción de los glóbulos rojos, por el cuadro clínico y por la investigación del hematozooario en la sangre que se hace en el momento que se inicie el chuco, o durante él, menos valor tienen las reacciones de desviación del complemento y de floculación (26).

Paludismo grave: Es causado por el *plasmodium falciparum*; sobreviene tras un ataque sin complicaciones no tratado a tiempo (por error de diagnóstico 80%, y por otras causas); cuadro clínico variable, puede simular a otras enfermedades; la fiebre es frecuente, persistente tipo 'terciano', puede acompañarse de intensos escalofríos; en algunos casos con premonición puede haber ausencia de fiebre; la clínica más frecuente en su comienzo está caracterizada por: fiebre elevada, cefalea sobre todo occipital, astromialgias y estado flogístico generalizados; puede haber

hepatoesplenomegalia; confundible con una gripe; distensión abdominal y diarreas inconstantes; la clínica en su etapa clásica está caracterizada por: estado de inconsciencia aguda que responde a la estimulación, gran postración, debilidad e ictericia; puede continuar evolucionando desfavorablemente y sufrir complicaciones que lo llevarían a la etapa de paludismo complicado.

Diagnóstico de laboratorio: Al revisar el Manual de Terapéutica Pediátrica (5) el diagnóstico se basa en la demostración de los parásitos palúdicos en sangre periférica con alteraciones hematológicas en la parasitosis ( anemia hemolítica y plaquetopenia); identificación directa del parásito: gota gruesa

Según la Guía de tratamiento de la malaria (27) el diagnóstico de laboratorio: la gota gruesa tiene la finalidad de: confirmar el diagnóstico ayudando a manejo clínico y terapéutico del paludismo; es deseable confirmar todo diagnóstico incluso el de paludismo siempre en las zonas de riesgo débil, los fracasos del tratamiento y las enfermedades graves; los exámenes de gota gruesa con coloración Giemsa constituyen el fundamento del diagnóstico microscópico, la norma será examinar 100 campos (equivalentes a 0,25 uL de sangre) con aumento de 600 A 1000 X; el umbral mínimo de detección es generalmente de 10 A 20 parásitos por ul de sangre (mínimo número de parásitos para poder ser detectados), por consiguiente una lámina negativa no implica necesariamente que el enfermo no tenga parásitos de paludismo en la sangre, el examen de gota gruesa deberá ser repetido después de algunas horas.

La información cualitativa que proporciona: Especie parasitaria; formas evolutivas; trofozoítos; esquizontes; gametos y pigmento palúdico; el método cuantitativo proporciona el conteo de la parasitemia por número de glóbulos blancos.

+ = 1-10 parásitos por 100 campos de gota gruesa

++= 11-100 parásitos por 100 campos de gota gruesa

+++= 1-10 parásitos por campo de gota gruesa

++++= Más de 10 parásitos por campos de gota gruesa.

Este método no es adecuado para el seguimiento del acceso palúdico grave, pues no permite determinar las modificaciones de la carga de parasitemia.

Para el conteo de parasitemia por número de glóbulos blancos se cuenta el número de parásitos por 200 glóbulos blancos y se convierte el resultado en parásitos por uL de sangre de sangre mediante la siguiente fórmula:

Parásitos por uL de sangre= Número de parásitos contados x 8000

-----

Número de leucocitos contados

(Cuando el número total de glóbulos blancos del enfermo se desconoce se utiliza en la fórmula la cifra media de 8000 como número total de glóbulos).

En resumen se deben realizar las siguientes investigaciones básicas: Gota gruesa (extendido de sangre); hemoglobina, conteo de plaquetas, y entre otros: Detección del ADN y ARN del parásito, reacciones inmunológicas (Elisa, Hemoaglutinación indirecta)

## COMPLICACIONES

Malaria por *P. falcíparum*: El término malaria severa implica una infección con manifestaciones clínicas y complicaciones que potencialmente son fatales. La edad y el estado inmunitario afectan significativamente el pronóstico de la enfermedad: Hiperparasitemia; malaria cerebral, insuficiencia renal; fiebre biliosa hemoglobinúrica; anemia severa; edema pulmonar; ictericia y daño hepático; hemorragias; hipertermia; deshidratación y trastornos del equilibrio ácido-básico; hipoglicemia; infecciones asociadas (frecuentemente por *Samonellas* y *F. tifoidea*), entre otras.

Malaria por *P. vivax* y *P. ovale*: Casi siempre son de evolución benigna y sólo se consideran graves y posiblemente mortales cuando hay: ruptura esplénica (evento raro en pacientes con esplenomegalia), daño hepático y hepatitis inespecífica; trombocitopenia y anemia severa y malaria cerebral que ha sido reportada en muy escasos pacientes (casos no bien documentados)

Malaria por *P. malariae*: Es la especie más antigua de las que parasitan al hombre por lo que la adaptación al huésped es mayor y por tanto es la más benigna. Ocasionalmente se encuentra como complicación un síndrome nefrótico de causa inmunológica y principalmente en niños; según Guilles et al (6) y Willians et al (19).

## **INMUNIDAD**

Inmunidad natural: En la especie humana algunos grupos de población poseen algún grado de resistencia natural a la malaria, conferida por factores genéticos tales como la deficiencia de 6-DPG para *P. falcíparum*, algunas hemoglobinopatías interfieren con la nutrición y el crecimiento del parásito como sucede con la hemoglobina E y la hemoglobina fetal para *P. vivax*. El grupo sanguíneo *Duffy* es negativo en una alta proporción de los negros de Africa y confiere resistencia a infecciones por *P. vivax* aunque son susceptibles a otras especies de *Plasmodium* (18)

Inmunidad adquirida: Esta inmunidad en malaria se desarrolla por el estímulo antigénico del parásito o sus productos. En la infección malárica ocurre el estado de premunición que consiste en un estado inmune mientras haya parásitos en el huésped lo cual protege de la superinfección por parásitos de la misma especie. Existe la observación de que los habitantes de regiones de malaria endémica muestran una susceptibilidad menor a la malaria que quiénes llegan por primera vez a una zona palúdica. Juegan un importante papel la inmunidad mediada por Ac (IgA, IgM, IgG) y la inmunidad mediada por células.

Inmunidad pasiva: Existe 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 3 primeros años de vida. La malaria congénita es mucho menos frecuente en niños hijos de madres con alta inmunidad a pesar de la infección placentaria. Se han demostrado altos títulos de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical de niños recién nacidos en zonas endémicas

## **TIPOS DE ENDEMICIDAD DEL PALUDISMO.**

Entre los tipos de endemividad, Amunárriz (18) tenemos: paludismo estable donde la enfermedad se transmite al año, puede haber variaciones estacionarias; los adultos adquieren cierta protección contra el paludismo y por supuesto menos expuesto a las complicaciones. Otro tipo es el paludismo inestable donde la enfermedad se transmite intermitentemente y ésta puede ser semestral o anual por epidemias; esta intermitencia se debe a una insuficiente inmunidad de la

población contra el paludismo; y por último las zonas exentas de paludismo donde la población no tiene ninguna inmunidad contra el paludismo y por consiguiente muy expuesto al paludismo complicado.

## **GENOMA DEL PLASMODIUM FALCIPARUM.**

Según Bruland (13) y Maley (15). Las mitocondrias (repetición lineal elementos de GKb) → apicoplastos (ADN circular de 35 kb) → ADN geonómico (25-30 Mb de ADN núcleos); el ADN genómico tiene 14 cromosomas de 0,75 a 35 GB, además el ADN genómico debe estar organizado por organismos eucarióticos + cromosomas lineales unidos en cada extremo a secuencias teloméricas. Los cromosomas 2 y 3 tienen 424 genes codificadores de proteínas; 3 genes de ARN t; el 37% de estos genes (158) poseen un homólogo fácilmente identificable en otras especies (metabolismo del parásito. (A+T) 80% → clones de plásmidos bacterianos; (A+T) → pyAC (Tasa de error < 1 por 10,000 b).

Clasificación bioinformática de la tabla de genes identificados: genes con función confirmada en plasmodium falciparum; secuencias que muestran homologías con genes conocidos en otros microorganismos; secuencias específicas del plasmodium cuya función se desconoce Fórmulas multigénicas determinadas en el plasmodium falciparum: Familia VAR (Antígeno Duffy-Citoadherencia); familia 1760 (citoadherencia); gen rif (formación de bucles proteicos en la citoadherencia); gen Stevor (Desconocida)

Gen diana del plasmodium: Gen diana CS de Ph TRAP de Pb (Su fenotipo (ESPOROZOITOS): provocan inhibición de la formación; pérdida y disminución de la infectividad y no se deslizan; CTRP de Pb, Pf: Su fenotipo (OOCINETOS) los cuales pierden su movilidad, no pueden invadir epitelio intestinal, no evolucionan a oocitos; KHARP de Pf: Su fenotipo (ERITROCITOS INFECTADOS) estos carecen de botones, unión a CD 36 es menor en condiciones de flujo y G 27 de Pf: Su fenotipo (GAMETOCITOGENESIS) el cual provoca una inhibición total.

## **QUIMIOPROFILAXIS.**

Tratamiento quimioprofiláctico: Es aquel que se comienza cuando una persona va de un área no endémica a un área endémica. Se comienza dos semanas antes de partir hacia la zona endémica y se realiza con un esquizonticida hemático de forma permanente (2 veces por semana) según la especie que esté presente en el área. Se mantiene por 2 años. Si la permanencia en el área es mayor se suspende a partir de ese momento (26). La quimioprofilaxis puede ser de 2 tipos: Etioprofilaxis (prevención absoluta de la infección) esta:pretende destruir los nuevos merozoitos hepáticos, se usa la primaquina); emplear medicamentos esquizonticidas tisulares primarios (proguanil) sobre todo en el plasmodium falciparum; eliminar la infección antes de que termine el período prepotente:pirimetamina, sobre todo en el plasmodium falciparum; el otro tipo de profilaxis es la clínica o supresión antipalúdica que pretende actuar de manera más temprana sobre los esquizontes eritrocitarios formados por los merozoítos hepáticos antes de que se desarrollen su ciclo y se emplean medicamentos esquizonticidas hemáticos como la quinina, cloroquina, amodiaquina, mepacrina, primaquina (a dosis tóxica),mefloquina,proguanil, pirimetamina, sulfadoxina (lenta si se administra sola) y artemisina..

La profilaxis antipalúdica va dirigida fundamentalmente a embarazadas, pacientes con sickemia y visitantes no inmunes a zonas palúdicas y los medicamentos utilizados son la cloroquina, fansidar, la unión de cloroquina y fansidar, cloroquina + proguanil; así como la doxiciclina y mefloquina.

Tratamiento radical quimioprofiláctico: Se realiza cuando una persona va de un área endémica a un área no endémica. Son personas que clínicamente no están enfermas o que la gota gruesa practicada al arribo es negativa. El tratamiento debe hacerse en éste caso con una combinación de esquizonticida hemático y esquizonticida tisular, ambos a dosis standard sin tener en cuenta el peso de la persona. Tener en cuenta la especie y la posibilidad de resistencia a los antimaláricos (26),(28)

## **PROGRAMAS TERAPEUTICOS RECOMENDADOS**

El principio fundamental del tratamiento antimalárico es el evitar la aparición de complicaciones mediante una terapéutica rápida, eficaz y segura. Hay que tener en cuenta que una lámina negativa de gota gruesa no excluye la posibilidad de infección por Plasmodium por lo que será

necesario en ocasiones repetir el examen varias veces. Tener en cuenta los criterios de malaria grave o complicada ante todo caso positivo y clasificar al paciente según las manifestaciones clínicas o dependiendo del resultado de la gota gruesa. Por tanto debemos considerar un paciente potencialmente grave a todos aquellos casos que presenten una o varias complicaciones de la infección por malaria independientemente de la especie. aislar un enfermo o no según el programa de erradicación presente en la zona en que se encuentre la persona afectada. Tipos tratamientos en las infecciones por *Plasmodium spp*:

Tratamiento supresivo: Es aquel que se realiza en un área endémica con el objetivo de suprimir los síntomas pero no para eliminar la infección. Por tanto se utiliza un esquizonticida hemático a las dosis recomendadas para el ataque agudo según la sensibilidad de la especie presente en el área.

Tratamiento radical curativo: Se realiza cuando una persona va de un área endémica a un área no endémica. Son personas que clínicamente están enfermas o la gota gruesa practicada al arribo es positiva. El tratamiento debe hacerse en éstos casos con una combinación de esquizonticida hemático y tisular a las dosis que correspondan según el peso actual de la persona en cuestión, dependiendo de si en la zona de procedencia de la persona hay resistencia a los antimaláricos habituales o no y de la especie diagnosticada.

Resistencia a las drogas antimaláricas: Existen dos formas de clasificar la resistencia a los antimaláricos (cloroquina). Una es la forma *in vitro* con pruebas especiales basadas en la metodología de Rieckman y col. Las cuales son suministradas por la OMS, la otra forma de clasificar la resistencia es la forma *in vivo* que surge de la observación clínica de la respuesta del parásito ante la droga y que ha sido normalizada por la OMS. Su fundamento está basado en la administración de una dosis standard de cloroquina base (25 mg/kg. de peso como dosis total) en el adulto durante 3 días con un período de observación de 28 días de la forma siguiente:

*Sensible (S):* Eliminación de la parasitemia sexual (formas anulares) dentro de los siete días de iniciado el tratamiento sin una recrudescencia subsiguiente.

*Resistencia tipo 1 (R 1):* Eliminación de la parasitemia asexual (formas anulares) como en los casos sensitivos, seguida de una recrudescencia que se observa en 28 días pero que puede llegar hasta los 45 días.

*Resistencia tipo 2 (R 2):* Marcada reducción de las formas asexuales (formas anulares), pero sin llegar a desaparecer.

*Resistencia tipo 3(R 3):* No hay reducción de las formas asexuales de los parásitos (formas anulares), puede mantenerse la misma parasitemia o podría incluso aumentar.

Hay que recordar que siempre debemos esperar para la acción de la cloroquina 7 días a partir del primer día de comenzado el tratamiento y que la resistencia se define a dosis usuales o ligeramente mayores de cloroquina base siempre dentro de los límites de tolerancia del sujeto.

Clasificación de las drogas antimaláricas según el sitio de acción en el ciclo de vida del parásito:

Profilaxis causal: Son las drogas que evitan la maduración de los esquizontes hepáticos en el ciclo pre-eritrocítico. Pertenecen a éste grupo el proguanil y la pirimetamina.

Esquizonticidas hemáticos: Son las drogas que destruyen las formas asexuadas en los glóbulos rojos y pueden ser de acción rápida (cloroquina, amodiaquina, quinina, mefloquina, dabequín , quinghaosu – artesunato y artemeter) o de acción lenta (proguanil, pirimetamina, sulfonamidas, dapsona, fansidar, clindamicina, tetraciclina y doxiciclina)

Gametocidas: Son las drogas que destruyen las formas sexuales del parásito (gametos) en la sangre haciéndola no infestante para el mosquito. pertenecen a éste grupo la primaquina (para *P. falcíparum*) y la cloroquina (para *P. vivax*).

Esporonticidas: Son las drogas que evitan la maduración de los parásitos durante el ciclo sexual en el mosquito. pertenecen a éste grupo el proguanil, la pirimetamina y las sulfonamidas.

Esquizonticidas tisulares: Son las drogas que destruyen las formas hepáticas (esquizontes e hipnozoítos) evitando así las recaídas. pertenece a éste grupo la primaquina.

Dosis de los antimaláricos más usados

-Cloroquina: 25 mg/Kg dosis total (10 mg de entrada, 5 mg a las 6 horas, 5 mg a las 24 horas y 5 mg a las 48 horas de la primera dosis) o 600 mg IM de entrada seguido de 300 mg IM a las 6, 24 y 48 horas.

-Quinina: 650 mg c/8 horas por 3-5 días o 600 mg disueltos en 300 ml de sol. salina EV a pasar en 1 hora (no menos) y repetir la dosis pero en infusión constante cada 8 horas con un máximo de 1800 mg en 24 horas.



- Primaquina: 3 -3,5 mg/Kg como dosis total en 14 días; pirimetamina: 25 mg 2 veces al día por 3 días; sulfadiazina: 500 mg c/6 horas por 5 días; tetraciclina: 250 mg c/6 horas por 7 días; fansidar: 3 tab de una sola dosis o 3 amp (2,5 ml) IM de una sola dosis; clindamicina: 300 mg c/6 horas por 5 días; doxiciclina: 100 mg c/12 horas por 7 días; halofantrina: 8 mg/Kg c/8 horas; amodiaquina: Igual a la cloroquina; mefloquina: 250 mg 3tab dosis única junto con sulfadoxina y pirimetamina; artesunato: 4 mg/Kg una vez al día por 3 días.

En Mozambique el tratamiento de la malaria sigue las siguientes líneas (1, 27, 29).

1ra línea de tratamiento: Fansidar (una dosis única oral de acuerdo al peso y edad) + Artesunato (una dosis diaria por 3 días (3 dosis de acuerdo al peso y edad), con peso mayor de 10 kg

2da línea: Coartem (oral por 3 días, administrada cada 12 horas) con peso mayor de 10 kg y 6 meses de edad.

3ra línea: Quinino (Oral, IM, o EV) por espacio de 7 días, con cualquier peso y edad.

## **PREVENCION**

Durante las primeras siete décadas del pasado siglo se logró reducir las áreas con malaria endémica en aproximadamente un tercio.

Los principales avances se registraron en América del Norte y la mayor parte de Europa Occidental, regiones en las que el rápido desarrollo socioeconómico permitió destinar más recursos a combatir la transmisión de la infección; durante las décadas de 1950 y 1960 se logró reducir aún más la transmisión de esta parasitosis mediante el empleo del insecticida di cloró - difenilcloroetano (DDT) y las campañas antivectoriales realizadas entonces, como parte de un programa mundial para el control de la malaria, permitieron controlar la transmisión en grandes áreas de la India, Sri Lanka y la antigua Unión Soviética.

Posteriormente, con la erradicación de la malaria de los países industrializados y el fracaso del programa mundial para su control fundamentalmente por la insuficiencia de recursos económico disminuyó el interés por la malaria, lo que se agravó por la aparición de cepas resistentes a los medicamentos antimaláricos y a los insecticidas en uso; como consecuencia, los casos de malaria han aumentado en todo el mundo y esta enfermedad se ha convertido en uno de los problemas de

salud más importantes en vastas regiones del África, Asia y América del Sur, donde más de un millón de personas fundamentalmente niños menores de cinco años y mujeres embarazadas mueren anualmente a causa de ella (30).

Sin embargo, en los últimos 5 años posiblemente debido a la grave situación creada han aumentado los fondos públicos y privados destinados a financiar el desarrollo de investigaciones sobre la malaria. Esta mayor afluencia de recursos ha incentivado a diferentes sectores académicos e industriales a coordinar iniciativas para el desarrollo de vacunas antimaláricas; hasta ahora, el más avanzado de estos esfuerzos es la vacuna RTS, S/AS02A, dirigida contra las fases preeritrocitarias de *Plasmodium falciparum*, desarrollada por Glaxo-Smith Kline Biologicals (Rixensart, Bélgica) (31); en el presente trabajo, a partir de un breve análisis de la situación de la malaria en las Américas y de los avances más recientes en el desarrollo de posibles vacunas antimaláricas, se comentan los resultados alcanzados por esta vacuna en un ensayo clínico de fase II b realizado en África y se esbozan algunas ideas e interrogantes acerca de su posible utilidad para el control de la malaria en nuestra región.

La malaria era una enfermedad endémica de las Américas, desde el norte de Canadá hasta el sur de Argentina y las Islas del Caribe, como resultado de los esfuerzos realizados para combatirla que se identificaron después de la puesta en marcha de la estrategia mundial para su erradicación en la década de 1950, la transmisión de la enfermedad se redujo en gran parte de las regiones y se logró erradicar de los Estados Unidos, Canadá, la mayoría de las Islas del Caribe y las áreas de mayor desarrollo socioeconómico y de mayor acceso a servicios de salud en los países restantes.

Según la Organización Panamericana de la Salud, la malaria aún afecta a 21 países y territorios de las Américas (Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana Francesa, Guyana, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Surinam y Venezuela); del total de 835 millones de habitantes de la región, 239 millones viven en zonas donde la transmisión es frecuente.

Después de que se abandonó el programa mundial para erradicar la malaria, los países de las Américas adoptaron la estrategia mundial en 1992; entre los elementos técnicos de la estrategia regional de control se encuentran el diagnóstico rápido, el tratamiento inmediato, la aplicación de medidas de protección y prevención de la enfermedad, el desarrollo de la capacidad de pronosticar

y contener epidemias, y el fortalecimiento de la capacidad local en investigaciones básicas y aplicadas .

En 1998, con el objetivo principal de reducir de forma importante la carga de la malaria en el mundo y como parte de un esfuerzo internacional mancomunado con otras instituciones, la Organización mundial de la Salud lanzó la iniciativa denominada Frenar la malaria (Roll Back Malaria); esta iniciativa se puso en marcha en la región en octubre de 1999. A finales de 2001, esta estrategia mundial se fortaleció mediante el establecimiento de un fondo mundial para combatir tres enfermedades de gran impacto: el SIDA la tuberculosis y la malaria. En las Américas, este fondo devino una importante fuente de financiamiento para combatir la malaria y mejorar la situación de las poblaciones afectadas mediante la participación coordinada del sector público y de la sociedad civil (32).

Como en otras regiones, la malaria en las Américas se considera una enfermedad reemergente, sobre todo debido a la propagación de la resistencia de los parásitos a los medicamentos antipalúdicos y a las dificultades para poner en marcha y mantener los programas de control del vector transmisor.

Estrategia Mundial de la lucha contra la Malaria:

En contraste con las actividades de erradicación, la Estrategia Mundial reconoce que los problemas asociados con el Paludismo varían enormemente de un país a otro, de una zona a otra, e incluso entre los diferentes grupos de población. Para dar los resultados deseados, los esfuerzos de lucha han de adaptarse a esas diferentes situaciones. Los objetivos de la estrategia son sencillos: prevenir las defunciones por paludismo y reducir el sufrimiento y el daño social y económico que la enfermedad provoca. Ello es posible porque el Paludismo es una enfermedad que se puede prevenir y curar. Pero como muchas de sus causas y de los remedios se encuentran fuera del sector sanitario, la estrategia requiere que la lucha se convierta en parte integrante no sólo de los programas de salud generales sino también de los programas pertinentes de desarrollo de otros sectores. Se necesita la colaboración de los miembros de la comunidad y la participación de quienes se ocupan de la educación y del medio ambiente en general, del abastecimiento de agua, del saneamiento y del desarrollo comunitario. (18)

Antes la lucha contra el Paludismo dependía en gran medida del rociamiento con insecticida, mientras que ahora se está comprobando que el uso selectivo de algunos métodos de protección, incluida la lucha antivectorial, resulta más rentable y más sostenible. El rociamiento de las viviendas se aplica ahora sólo en determinadas zonas de alto riesgo y propensas a las epidemias, mientras que uso de mosquiteros impregnados con insecticida va en aumento.

La Estrategia Mundial tiene cuatro elementos básicos según Rolling Back Malaria. Abuja 2004 (21)

- Asegurar el diagnóstico precoz y el tratamiento inmediato.

- Planificar y aplicar las medidas selectivas y sostenibles de prevención, incluida la lucha antivectorial.

- Detectar a tiempo, contener o prevenir las epidemias.

- Reforzar la capacidad local en materia de investigación básica y aplicada, a fin de permitir y promover la evaluación regular de la situación del paludismo en el país, en particular los factores ecológicos, sociales y económicos que influyen en la enfermedad.

En varias comunidades, las escuelas y los maestros están desempeñando un papel activo en la lucha contra el paludismo dentro y alrededor del recinto escolar. Los programas de prevención del paludismo en el medio escolar son un buen ejemplo de la disponibilidad que tiene las escuelas de aportar una señalada contribución a la salud de la comunidad y de ampliar la cobertura de la atención primaria. De hecho la prevención del paludismo a través de la escuela puede ser una medida de salud pública eficiente y de gran valor educativo. Puede estimular así mismo la prevención de otras enfermedades e infecciones comunes, a la vez que propicia mejoras ambientales que hacen de la escuela un lugar sano.

La lucha contra una infección como el paludismo sólo podrá dar resultados y sostenerse si va acompañada de una labor encaminada a hacer de la escuela un lugar más limpio y saludable. Es importante demostrar a los alumnos y a la comunidad en general, que un entorno higiénico y seguro los protegerá de la enfermedad. Esa labor de educación sanitaria, que pueden hacer los maestros, dependerá de la dedicación y entrega de éstos, pero muchos carecen de la formación indispensable en lo tocante a la salud. Habrá pues que darles apoyo y estímulo, adiestrándolos, facilitándoles material docente y reconociendo debidamente su labor. La OMS, consciente del importante papel de las escuelas en la promoción de la salud, ha emprendido varias iniciativas para

fomentarlo y servirse de la escuela como punto de acceso a la comunidad. Entre esas iniciativas figura su programa de colaboración con la UNESCO encaminado a proteger a la infancia contra el Paludismo. Un programa de prevención del Paludismo de base escolar cuidadosamente planificado y aplicado puede demostrar la eficacia de recurrir a la escuela en apoyo de la atención primaria. Su fin deberá consistir en convencer a los padres y a la comunidad de que la escuela, rica o pobre, puede repercutir positivamente en la salud de los niños y en la de toda la comunidad.

La Estrategia Mundial comienza ya a tener un efecto en la morbilidad y la mortalidad por paludismo en muchos países, y está permitiendo a otros mantenerse libres de la enfermedad. La conclusión es clara: el paludismo puede controlarse con los instrumentos actualmente disponibles. Lo que hay que hacer ahora es utilizar al máximo esos instrumentos. Entre tanto, el fortalecimiento de la labor de investigación y desarrollo permitirá encontrar nuevos medios para afrontar la situación del paludismo según vaya evolucionando.

## **VACUNA ANTIMALÁRICA**

Durante la última década se ha avanzado mucho en la búsqueda de una vacuna contra el paludismo. La exposición natural a la malaria induce una inmunidad parcial en el hombre, pero las reinfecciones reiteradas permiten mantener esa inmunidad. Se ha comprobado que los esporozoitos inactivos son muy eficaces como inductores de la inmunidad en el ser humano. Desafortunadamente, no es posible producir esporozoitos inactivos en las enormes cantidades requeridas para utilizarlos como método viable de vacunación. Sin embargo se dispone hoy de nuevas tecnologías. Por ejemplo, la tecnología de vacunas de ADN nos permite identificar prometedoras moléculas inmunogénicas con una rapidez mucho mayor, y eso amplía considerablemente el número de vacunas potenciales. Se empieza a disponer de nuevos adyuvantes – sustancias neutras que potencian la respuesta inmunitaria del organismo a los antígenos – para uso clínico. Se están desarrollando además otros sistemas de administración (vectores vivos como *Salmonella* o el virus *vaccinia*) portadores de secuencias genéticas de antígenos, y vacunas de ADN que se han empezado a evaluar ya en el ser humano.

Tipos de vacuna que se desarrollan en la actualidad: Las vacunas experimentales están basadas en diversos antígenos derivados de las diferentes formas que adopta el parásito durante su ciclo de desarrollo.

Vacunas pre-eritrocitarias: Impiden que los esporozoítos penetren o se desarrollen en las células hepáticas. Estas vacunas prevendrían las consecuencias graves y potencialmente mortales del paludismo en las personas no inmunizadas. Hasta la fecha se han ultimado unos 20 ensayos clínicos en el hombre con diversas protovacunas pre-eritrocitarias de *Plasmodium falciparum*. Una protovacuina muy prometedora es la RTS,S que se está ensayando sobre el terreno en Gambia.

Vacunas contra las formas hemáticas asexuadas: Son aquellas que impiden que los merozoítos penetren o se desarrollen en el interior de los hematíes. La inmunidad contra las formas hemáticas asexuadas del parásito, causantes de los síntomas del paludismo, incidiría directamente en la morbilidad y la mortalidad individuales ,pero no evitaría necesariamente la infección de la gente. Son ya 6 por lo menos las vacunas de ese tipo que se han ensayado clínicamente o se están ensayando en el hombre.

Vacunas bloqueadoras de la transmisión: Inhiben el desarrollo de las formas sexuadas del parásito en el interior del mosquito. Esas formas sexuadas se desarrollan en los hematíes a las pocas semanas de la picadura y son infecciosas para los mosquitos que pican a los infectados. Mediante una cobertura amplia esas vacunas podrían atenuar la transmisión de la enfermedad en las regiones endémicas reduciendo el número de mosquitos infectados. En los EUA se están realizando ya ensayos clínicos para determinar la inocuidad y la inmunogenicidad de varias vacunas experimentales de bloqueo de la transmisión.

Entre las vacunas en curso de desarrollo cabe citar las siguientes:

Vacunas basadas en cócteles de antígenos (vacunas multicomponentes). La primera vacuna peptídica sintética multicomponentes, la SPf66, desarrollada por el Dr. Manuel Patarrollo en Colombia (integrada por 3 antígenos de la forma hemática asexuada y un antígeno esporozoítico), es la vacuna más ensayada hasta la fecha. Los resultados con ella obtenidos en los ensayos sobre el terreno realizados en América del Sur, Africa y Asia sudoriental son dispares.

Otra vacuna multicomponentes, obtenida manipulando el virus vaccinia para que expresara tres proteínas pre-eritrocitarias, tres antígenos de la forma hemática asexual y un posible bloqueador de la transmisión, confirió una protección limitada en un ensayo clínico realizado en EUA.

Actualmente se están realizando ensayos clínicos en Papua Nueva Guinea con una tercera vacuna multicomponentes desarrollada por científicos australianos contra la forma hemática asexual.

Entre las vacunas de segunda generación figuran las que contienen péptidos maláricos modificados o nuevos adyuvantes; vacunas de DNA (secuencias nucleotídicas codificadoras del antígeno en cuestión) con las que se han obtenido prometedores resultados en roedores, y vacunas antitóxicas o contra las manifestaciones de la enfermedad.

Problemas actuales de las vacunas contra el paludismo:

- Hasta ahora resulta imposible cultivar el parásito en cantidades suficientemente elevadas para poder elaborar las vacunas de la manera habitual, a partir ya sea de organismos vivos pero debilitados o de preparaciones de antígenos en crudo. De ahí el interés por los péptidos sintéticos, las proteínas recombinantes o las vacunas de DNA.

- Falta de adyuvantes más potentes para uso humano.

- No se dispone de sistemas satisfactorios de análisis indirecto *in vitro* para evaluar la eficacia de las diferentes vacunas en el laboratorio. Los parásitos han desarrollado ingeniosos y complejos mecanismos para soslayar la respuesta inmunitaria del huésped. Por ejemplo, es capaz de expresar diferentes antígenos en cada una de las fases de su ciclo de vida, y a menudo es capaz de modificar esos antígenos cuando el huésped lanza contra ellos su sistema inmunitario.

- Hay que citar además la complejidad inherente a la realización de los propios ensayos clínicos y sobre el terreno, por cuanto no es fácil para los investigadores determinar la reducción de la morbilidad y la mortalidad atribuible a la vacuna experimental. Desde el clásico trabajo publicado por Ruth Nussenzweig y colaboradores en 1967, en el que informaron que la inmunización de roedores con esporozoitos de *P. berghei* tratados con rayos x los protegía de la enfermedad, quedó demostrado que la obtención de una vacuna antimalárica, además de necesaria, era factible (33). A partir de entonces se han realizado numerosos intentos para lograr la protección contra la infección por plasmodios, fundamentalmente por *P. falciparum* (34), en sus distintos estadios.

Todas las estrategias empleadas, sin embargo, convergen en tres direcciones básicas: Vacunas dirigidas contra las fases hemáticas asexuadas, vacunas bloqueadoras de la transmisión y vacunas preeritrocíticas.

Las vacunas contra las fases hemáticas asexuadas están diseñadas para reducir la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad producida por el parásito; estas vacunas están dirigidas a evitar la invasión parasitaria de los eritrocitos una vez que las células hepáticas liberan a los merozoítos; ese proceso que requiere de una estrecha adhesión del merozoíto al eritrocito culmina con la fusión de las membranas plasmáticas de ambas células; en la invasión eritrocitaria participan activamente numerosas proteínas superficiales del merozoíto que quedan transitoriamente accesibles a la acción de los anticuerpos; de ellas, la más estudiada, son las proteínas de superficie del merozoíto (MSP, del inglés merozoite surface protein) MSP-1, MSP-2 y MSP-3, así como el antígeno de membrana apical 1 (AMA-1); los anticuerpos generados contra las moléculas MSP-1, MSP-2 y AMA-1 bloquean la invasión de los merozoítos, mientras que los anticuerpos contra la MSP-3 estimulan efectos mediados por monocitos. Aunque las respuestas humorales a estos antígenos parecen ser esenciales, recientemente se demostró que algunos mecanismos mediados por células también pueden ser críticos en el desarrollo de la inmunidad adquirida en esta fase (34).

Se han desarrollado varios candidatos vacunales contra los antígenos antes mencionados y contra combinaciones de ellos (35); sin embargo, la mayoría de esos preparados se encuentran en estudios preclínicos y muy pocos han llegado a estudios clínicos de fase I, debido en parte a la gran variabilidad que manifiestan estas moléculas en diferentes cepas. Actualmente se buscan regiones antigénicas más conservadas o, lo que también parece muy prometedor, combinaciones de dos o más antígenos o de sus formas alélicas fusionadas en una sola proteína recombinante.

Las vacunas bloqueadoras de la transmisión están diseñadas para bloquear la transmisión de la enfermedad ya que estimulan la producción de anticuerpos contra antígenos de la fase asexuada del parásito, que pueden impedir el desarrollo de esporozoítos infecciosos en las glándulas salivales de los mosquitos anopheles (36). Teóricamente, estas vacunas podrían interrumpir el ciclo de transmisión del parásito al paso de este por el vector y serían de gran utilidad para reducir la diseminación de parásitos de cepas resistentes a otros tipos de vacunas; pese a lo atractivo del



enfoque, estas vacunas no confieren directamente protección a la persona inmunizada y para recibir los beneficios esperados se debe vacunar masivamente a toda la comunidad durante un prolongado período de tiempo; además, los antígenos de fase sexual seleccionados para desarrollar estas vacunas en los que más avances se registran son proteínas complejas, con plegamientos muy precisos y de difícil obtención (37).

Dos formulaciones de vacunas bloqueadoras de la transmisión; una basada en el antígeno Pv25 de *P.vivax* expresado en *Saccharomyces cerevisiae*, y otra en el antígeno Pf25 de *P.falciparum* expresado en *Pichia pastoris* han pasado con éxito la fase de estudios preclínicos y se encuentran actualmente en estudios clínicos de fase I (34)

Las vacunas preeritrocíticas están dirigidas contra los esporozoitos y las formas asexuadas que se alojan en el hígado, y tienen como objetivo evitar la liberación de merozoítos primarios hacia el torrente circulatorio; estas vacunas interrumpirían el proceso infeccioso y, en consecuencia, evitarían las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Los resultados obtenidos en los estudios preclínicos en roedores y humanos inmunizados con esporozoitos tratados con rayos X (38) demostraron que era posible lograr una vacuna eficaz contra el estadio preeritrocitario del parásito; esto ha llevado a la formulación de más de una vacuna contra este estadio y a su evaluación en ensayos clínicos.

De los antígenos empleados en este tipo de vacuna, la proteína circunsporozoítica es la que más claramente ha generado respuestas inmunoprotectoras. La estructura primaria y la variabilidad entre cepas de esta molécula asociada con la membrana del esporozoito están bien caracterizadas; esta proteína posee una región central muy receptiva y altamente conservada, en la que se encuentran numerosos epítomos B inmunogénicos, la cual está flanqueada por zonas no repetitivas en las que se alternan fragmentos inmunogénicos muy conservados y secuencias variables y en la que se encuentran la mayoría de los epítomos T generadores de respuestas CD4+ y CD8+

De los diferentes candidatos vacunales diseñados a partir de las secuencias de la proteína circunsporozoítica (34), el más avanzado se basa en los polipéptidos RTS, S/ASO2A.

En relación a la vacuna antimalárica RTS,S/ASO2A, recientemente, un grupo de investigadores encabezados por Pedro L. Alonso dieron a conocer los alentadores resultados de un ensayo clínico

de fase IIb realizado en Mozambique con esta vacuna preeritrocítica contra la malaria (31); esta vacuna está dirigida contra la proteína circunsporozoítica de la cepa NF54, clon 3D7 de *P. falciparum*; sus dos componentes RTS y S, se expresaron simultáneamente mediante técnicas de recombinación de ADN en la levadura *S.cerevisiae*: el primero es un polipéptido de cadena simple correspondiente a los aminoácidos 207- 395 de la proteína circunsporozoítica, que se fusionó al extremo aminoterminal del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) del serotipo adw, el segundo componente es un polipéptido de 226 aminoácidos que corresponde también al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, durante la purificación los dos polipéptidos se ensamblan espontáneamente y forman una partícula (39).

El adyuvante que se utilizó en la formulación de la vacuna, denominado ASO2A, es una emulsión de aceite en agua, que tiene incorporado como inmunoestimulantes el monofosforil lípido A y un derivado de la saponina denominado QS21, la formulación de los dos polipéptidos con el adyuvante ASO2A estimuló altas concentraciones de anticuerpos contra la zona repetitiva de la proteína circunsporozoítica y desencadenó la respuesta celular de los linfocitos T auxiliares 1, caracterizada por su especificidad y por una elevada producción de interferón gamma (40), la dosis vacunal para adultos es de 50 ug del principio activo liofilizado reconstituido en 500 ul del adyuvante el ensayo realizado en Mozambique participaron 2,022 niños de 1 a 4 años de edad que se vacunaron con la mitad de la dosis vacunal prevista para adultos (25ug del polipéptido liofilizado en 50 uL del adyuvante ASO2A, a los niños se les aplicaron 3 dosis de la vacuna en la región deltoides con intervalo de un mes; como los niños menores de 24 meses participantes en el estudio ya habían sido vacunados contra la hepatitis B, se utilizó como control para la primera y tercera dosis una vacuna conjugada contra *Pneumococcus*, mientras que para la segunda dosis se empleó una vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B, producidos por Glaxo Smith Kline; en los niños mayores de 24 meses se empleó con control la variante pediátrica de la vacuna contra la hepatitis B; en total, 941 niños recibieron las 3 dosis de la vacuna RTS,S/ASO2A y 935 las vacunas de control; las pruebas de eficacia se realizaron en 841 niños vacunados contra la malaria y en 838 niños del grupo testigo.

Los resultados de este estudio demostraron que la vacuna evaluada es segura y bien tolerada, no se encontraron diferencias significativas entre los efectos adversos provocados por la vacuna

evaluada y las vacunas de control; la mayoría de ellos fueron de intensidad ligera o moderada y de corta duración; de los 429 eventos adversos de intensidad grave registrados, 180(17,8%) se presentaron en el grupo que recibió la vacuna en estudio y 249 (24,7%) en el grupo que recibió las vacunas de control.

Este grupo también demostró la inmunogenicidad la vacuna RTS,S/ASO2A, la media geométrica de los títulos de anticuerpos contra la proteína circunsporozoítica a los 30 días de la vacunación fue elevada, tanto en los niños menores de 24 meses (274; intervalo de confianza de 95% (IC 95%); 229 a 328) como en los mayores de 24 meses (158;IC 95%:142 a 176),la media geométrica de los títulos de anticuerpos se mantuvo elevada a los 180 días de la última dosis en ambos grupos (52{IC 95% 43 a 45}, respectivamente,

En cuanto a la protección generada, 11 de los 745 niños que recibieron la vacuna en estudio tuvieron al menos un episodio de malaria, lo que equivale a una eficacia de 27,4% (IC95%: 6,2 a 43,6%), frente a 26 de los 745 niños del grupo testigo, eficacia de 57,7%; IC95%: 16,2 a 80,6)

El ensayo realizado en niños de Mozambique mostró mejores resultados que los logrados en un estudio previo realizado en adultos en Gambia (41);según los autores, esto puede deberse a que la vacuna resultó mucho más inmunogénica en la población estudiada en Mozambique que en la de Gambia, ya sea por la diferencia de edades de los participantes en esos estudios y el diferente grado de desarrollo de su sistema inmune, por las diferencias entre las cepas circulantes en ambos países o porque la respuesta a la vacuna depende del fondo genético de la población estudiada. A pesar del nivel relativamente bajo de protección de la vacuna RTS.S/ASO2A en comparación con las vacunas existentes contra otras enfermedades, los resultados de este estudio refuerzan el criterio de que en los próximos años se podrá contar con una vacuna eficaz contra la malaria.

Aunque el Plasmodium vivax es la especie que con mayor frecuencia se encuentra en las Américas la infección por P. falciparum también constituye un problema de salud importante, por lo que disponer de una vacuna contra la malaria por P. falciparum resulta de mucha utilidad para la región; sin embargo aún quedan interrogantes por esclarecer, especialmente si se analizan estos resultados desde el punto de vista en la región de las América, sobre todo el nivel de protección que puede brindar la vacuna en niños menores de un año que constituye el sector altamente

sensible en la enfermedad en los países americanos afectados, en los estudios realizados en Gambia y Mozambique no participaron niños de este grupo de edad.

Si bien este preparado demostró ser eficaz en África, independientemente de las cepas allí presentes, existe el antecedente de otro candidato, la vacuna SPf66 basada en péptidos sintéticos contruidos a partir de secuencias conocidas de proteínas de los estadios asexuados y de la fase circunsporozoítica de *P. falciparum* (28) que originó cierto grado de protección en América del Sur (42), pero no en todos los ensayos realizados en África y Asia (43, 44, 45).

Por otra parte, el diseño de la vacuna RTS, S/ASO2A se utilizó la información existente sobre la proteína circunsporozoítica de una sola cepa; el nivel de exposición a los esporozoitos de la población en el estudio de Mozambique, considerando 38 picaduras infectantes por persona en un año, permite que continuamente se esté estimulando la respuesta inmunitaria protectora, sin que esto necesariamente se refleje en un aumento de las concentraciones de anticuerpos.

La inmunoprotección alcanzada con la administración de la vacuna fue solo parcial, por lo que se deben continuar las investigaciones para optimizarla; pese a su nivel relativamente bajo de inmunoprotección, las posibilidades que ofrece la vacuna RTS,S/ASO2A a la población que vive en zonas con malaria endémica justifican su ensayo en las América, a manera de poder dar respuesta a las interrogantes planteadas y evaluar su eficacia en las condiciones clínicas y epidemiológicas específicas de la región.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1 - Manual de treino para Prevenção e Controle da Malária em Moçambique. MISAU.Editorial África. Mocambique, Fevereiro 2006; 1-35.
- 2 - Normas de manejo de casos de malária em Moçambique. MISAU, Editorial África, Mocambique, 2005; 1-44.
- 3- Who model prescribing informations: drugs used in parasitic disease Geneva World Health Organization 2003.

- 4- Clin James. El control de las enfermedades trasmisibles. O.P.S. 17 edición. Pub. Científico.-Técnica,, 2006; 68- 77
- 5- Craef / Cone. Manual de terapéutica pediátrica, 2da ed, Editorial Científico-Técnica.La Habana 1982; 426-428.
- 6-Gilles H.M: Management of severe and complicated malaria. A practical handbook, Supple 2, 1990, (3): 16-36 1990.
- 7- Salveraglio F.J. Enfermedades infecciosas. Editorial Inter-médica. Sarandi 328. Buenos Aires-Argentina, 1959; 349-355.
- 8- Mhose MD. Pediatrics, Six editions, 1990; 424-425
- 9- Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanos. Corporación para investigaciones Biológicas. Edición Científico-Técnica, Medellín, 2003; 188-195
- 10- Olano VA, Brochero HL, Sáenz R, Quiñones ML, Molina JA. Mapas preliminares de la distribución de especies de Anopheles vectores de malaria en Colombia. Biomédica, 2001; (21):402-408.
- 11- Tamny, Vadrwal; Panton Richard, Malaria in the limbé River Valley of northern Haití: a hospital based retrospective study, 1975-1997. Revista Panamericana de Salud Pública 7 (3), 2000; 162-167
- 12 -Yarseth T, Duversau R, Arturo SI, Rogers HM, PSUC N.D. Monitoring of chloroquine sensitivity of Plasmodium falciparum in Haití 1981-1983, Am J Trop Med Hyg, 1986; 35 (3): 459-464.
- 13- Bruland SG. Studies on the ecology of Anopheles albimanus. Am J Tropo Med Hyg, 2004, 21(5): 751-754
- 14- Kachur SP, Nicolás E, Jean-Francois V, Benítez A, Bloland PB, Saint Jean Y, et al. Prevalence of Malaria parasitemia and accuracy of microscopio diagnosis in Haití. October 1995. Rev. Panam Salud Pública, 1998; 3 (1): 35-39.
- 15- Duversau YT, Jean-Francois V, Benítez A. Formation pour in prevention and diagnosis the malaria, Port-ou-Prince, Haití. Pan American Haití Organization; 1989 (PAHO,/HAI/ 89/023).
- 16- Maley JF, Desenfant P, Jacques JR, Bio-icologie in Haití d'Anopheles Albimanus Wiedemann, 1820 (Diftera: culicidae). Bull Soc Pathol Exot, 2004, 91 (14): 334-339.

- 17- San Sebastián M, Játiva R, Goicolea I. Epidemiology of Malaria in the Amazon basing of Ecuador. *Revista Panamericana de salud pública*, 2000; 7 (1): 24-28
- 18- Amunárriz M. Paludismo, 20 años de historia. In: Cicanie, ed. *Estudio sobre patologías tropicales en la Amazonia ecuatoriana*. Pompeya, Ecuador: cicame, 2005; 9-26.
- 19- Willians TN, Maithland K, Phelps L, Bennett S, Peto TZ, Viji J et al. Plasmodium vivax: a causes of Malnutricao in young childress. *QJM* 2005; 90 (12): 751-757.
- 20- Clark, Schofield L, Patogénesis of Malaria. *Parasitology Today*, 2006; 16:451-454.
21. Abuja ME. Malaria en Nigeria. *Editorial África*, abril 2004; 32-68
- 22- Lee, RV. Parasites and pregnancy: The problems of Malaria. *Clin Perinatol*, 2004, (15): 351-363
- 23- Mac Leod CL. *Parasitic infections in pregnancy and the newborn*. Oxford University Press, 2006; (18): 216-249.
- 24- Corkill JA, Brabin BJ, Mc Gregor DF, Alpess MP, Milner RD. Newborn esplenic volumes vary under different malaria endemic conditions. *Arch Dis Child*, 2004; (64): 541-545.
- 25- Druilhe P, Gentiline M. Paludismo Congenital. In: *Medicine Neonatale*. Ed Puert et. Stem. Ed Masson, Paris 2005; 234-287.
- 26- Randall G, Seidel J.S. Malaria. *Pediatr Clin N Amer*, 2004 ;( 32): 893-916
- 27- Guía para tratamiento de Malária nas Unidades Sanitarias com Microscópica, MISAU. República de Moçambique. February 2004; 1-47
- 28-Yues SA. Malaria and infections disease in Africa. *Editorial Africa*, February 2004; 124-189.
- 29- Who model prescribing informations: drugs used in parasitic disease Geneva World Health Organization 2003.
- 30- Snow,Rw, Craig M, Deichman V, Marsh K. Estimating mortality, morbidity, and dasebility due to malaria among Africas's non-pregnant population. *Bull World Health Organ*, 2003, 377: 624-40
- 31- Organización Panamericana de la Salud. Informe de la situación de los programas de malaria en las Américas. Organización Panamericana de la Salud, 26ª, Conferencia
- 32- Clark, Schofield L, Patogénesis of Malaria. *Parasitology Today*, 2006; 16:451-454.
- 33- Ballow WR, Arévalo-Herrera M, Carucci D, Rechie TL, Curadin G, Diggs C, et al. Update on the clinical development of candidate malaria vaccines. *Am J Trop Med Hyg*. 2004; 71: 239-47.

- 34- Good MF. Towards a blood-stage vaccine for malaria: are we following all the leads? *Nat Rev Immunol.*2004; (1): 117-25
- 35- Carter R, Mendis KN, Miller LH, Molineaux I, Saul A. Malaria transmission-blocking vaccine-how can their development be supported? *Nature Med*, 2003; 6:241-4.
- 36- Gozar MN, Muratova O, Kerster CR, Price UL, Kaslow DG. Plasmodium falciparum immunogenicity of alum-adsorbed clinical-grade TBV25-28 a yeast-secreted malaria transmission-blocking vaccine candidate. *Exp Parasitol*, 2004, (7); 111-9.
- 37- Hoffmann SL, Goh IM, Luke TC, Schareides I, Le TP, Doolan DC, et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated Plasmodium falciparum sporozoites. *J Infect Dis.* 2004; 185: 1155-64.
- 38- Gondon DM, Mc Govern TW, Krzych U, Cogn JC, Schneider I, Lachance R, et al. Safety immunogenicity and efficacy of a recombinantly produced Plasmodium falciparum circumsporozoite protein-hepatite B surface antigen subunit vaccine *Infect Dis.*2003; 171: 1576-85.
- 39- Sun P, Schwenk R, White K, Stoute JA, Cohen J, Ripley J, Ballou W, et al. Prospective immunity induced with malaria vaccine RTS,S is linked to Plasmodium falciparum circumsporozoite protein-specific CD4+ and CD8+ T cells producing INF  $\gamma$ . *J Immunology.*2003; 171: 6961-7.
- 40- Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, Kester KE, et al. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against plasmodium falciparum infections in semi-immune adult men in the Gambia: a randomized trial-*ancet.*2004; 358: 1927-34.
- 41- Latarroyo MC, Amador R, Calvijo P, Moreno A, Guzmán F, Romero P, et al. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of Plasmodium falciparum malaria.*Nature*, 2004; 332: 158-61.
- 42- Valero MB, Amador LR, Galindo C, Figueroa J, Bello MS, Murillo LA, et al: Vaccination with SPf66, chemically synthesized vaccine against P.falciparum malaria in Colombia.*Lancet*, 1993; 341:705-10
- 43- Alonso PL, Smith T, Schellenger JRMA, Masenja H, Mwankuysve S, Urassa H et al. Randomised trial of efficacy of SPf66 vaccine against P. falciparum malaria in children in Soutlien Tanzania.*Lancet*, 2004; 344: 1175-81.

44- De Alexandro V, Leach A, Drakeley CI, Bennett S, Olalege BD, Fegan GW, et al. Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants. Lancet, 2003; 346:462-67

45- Nosten F, Luxemburger C, Kyle DE, Ballou WR, Wittes J, Mah E, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of SPf66 malaria vaccine in children in north-western Thailand. Lancet, 2004; 346:701-7.

---

<sup>i</sup> *Especialista de primer grado en pediatría. Especialista de segundo grado en neonatología. Profesor Auxiliar. Master en Enfermedades Infecciosas.*