

Artículo Original

La desesperante rutina de la malaria en África Subsahariana

Quique Bassat

ISGlobal, Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain
Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Maputo, Mozambique
ICREA, Pg. Lluís Companys 23, 08010 Barcelona, Spain.
Pediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues, Barcelona, Spain
Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

Autor correspondencia: quique.bassat@isglobal.org; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-0875-7596>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2021.6.S1.249>

Resumen: La malaria ha estado con nosotros desde tiempos inmemoriales, siendo históricamente, una de las principales causas de enfermedad y muerte a nivel global. A pesar de que su transmisión está actualmente circunscrita a zonas endémicas situadas entre ambos trópicos -siendo esta la causa de que erróneamente se la considere una enfermedad "tropical"- la malaria llegó a afectar a la práctica totalidad del planeta. Hoy en día, los clínicos que trabajan en zonas no endémicas suelen desconocer esta enfermedad, y rara vez la incluyen en el diagnóstico diferencial del síndrome febril. Sin embargo, en zonas endémicas, la malaria se mantiene como una de las enfermedades más habituales y temidas. En este breve artículo se describe mi experiencia personal como pediatra e investigador trabajando con esta enfermedad, en un hospital distrital del sur de Mozambique.

Palabras Clave: Malaria, Paludismo, Tratamiento antimalárico, Vacunas.

Abstract: Malaria has been with us since ancient times, historically being one of the leading causes of illness and death globally. Despite the fact that its transmission is currently limited to endemic areas located between the two tropics - this being the reason why it is mistakenly considered a "tropical" disease - malaria has historically affected the vast majority of the planet. Today, clinicians working in non-endemic areas are often unaware of this disease, and rarely include it in the differential diagnosis of patients with fever. However, in endemic areas, malaria remains one of the most common and feared diseases. This short article describes my personal experience as a pediatrician and researcher working with this disease in a district hospital in southern Mozambique.

Key words: Malaria, Antimalarial treatment, Vaccines

1. Introducción

La malaria, o paludismo, sigue siendo al inicio de la tercera década del siglo XXI, una de las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo. En el año 2019, esta enfermedad causó 229 millones de episodios clínicos, y cerca de 405,000 muertes en los 87 países donde sigue considerándose endémica. Cerca de 3500 millones de personas -casi la mitad de la población mundial- viven en territorios donde la malaria se transmite de forma habitual, siendo el continente africano el más desproporcionadamente afectado, concentrando el 94% de los casos [1]. La malaria está causada por un parásito del género *Plasmodium*, transmitido a través de la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles*, y aunque existen cientos de especies diferentes, tan solo cinco causan enfermedad en los humanos, de entre las cuales cabe destacar principalmente al *Plasmodium falciparum*, la especie dominante en África, y responsable de la casi totalidad de muertes por malaria

en el mundo, y al *Plasmodium vivax*, infrecuente en África pero altamente endémica en el resto del mundo.

En las zonas donde se transmite de forma rutinaria, la malaria es, esencialmente, una enfermedad pediátrica, y se calcula que 7 de cada 10 muertes en el mundo ocurren en menores de 5 años. El otro gran grupo vulnerable a esta enfermedad son las mujeres embarazadas, siendo la malaria una causa importante de morbi-mortalidad materna y un factor de riesgo para la salud de sus bebés. En España, que fue durante siglos un país altamente endémico para la transmisión de la malaria, se consiguió interrumpir la transmisión autóctona del paludismo en el año 1964, y en la actualidad solo se diagnostican casos importados en personas que han viajado a una zona endémica y se han infectado allí. Sin embargo, dado que esta enfermedad es potencialmente mortal, es importante estar familiarizado con ella, y conocer su historia, sus síntomas, y su tratamiento. En este artículo, me dispongo a explicar mi experiencia personal con esta enfermedad, inicialmente como clínico trabajando en un hospital distrital en el sur de Mozambique -uno de los países del mundo más afectados por esta enfermedad- y posteriormente como investigador que ha trabajado durante los 15 últimos años para mejorar su diagnóstico, tratamiento y prevención.

2. Primeros contactos con la malaria: Una exposición acelerada sin apenas preparación previa

Para cualquier clínico interesado en las enfermedades infecciosas, la malaria debería ser una de las enfermedades de cabecera, dada su importancia histórica y actual como causa de enfermedad y muerte en el mundo. Sin embargo, en los currículos académicos de la mayoría de universidades occidentales, la malaria no suele ser un problema de salud en el que se profundice demasiado. Por poner un ejemplo, en mis seis años de carrera (1993-1999), y cuatro años de especialidad en pediatría (2000-2004), el tiempo total lectivo que recibí acerca de esta enfermedad fue de apenas 30 minutos. Siempre estaré agradecido al Dr. Manel Corachan, considerado de forma unánime como el padre de la medicina tropical moderna en nuestro país, por tomarse la molestia en el año 1997 de condensar en apenas media hora de clase la historia y características de una enfermedad que se estima ha causado tan solo en el siglo XX entre 150 y 300 millones de muertes [2], pero sigue resultándome inaudito que se dedique tan poco tiempo a este flagelo de la humanidad.

Sea como fuere, esos pocos -pero magistrales- minutos despertaron en mi un interés apasionado en una enfermedad que se convertiría en el foco de mis esfuerzos como clínico primero, y posteriormente como investigador. Apenas un año después, en 1998, mi rutinaria vida de estudiante de medicina daría un vuelco importante al proponerme el Dr. Pedro L. Alonso, una de las figuras más destacadas de la historia de la medicina y la investigación de nuestro país, y actual director en la OMS del programa mundial de control de la malaria, la oportunidad de visitar el Centro de Investigación en Salud de Manhica (CISM), en el sur de Mozambique, un centro de investigación biomédica que en aquellos momentos estaba poniéndose en marcha. Ese primer viaje de aprendizaje, coincidiendo con mi época final de estudiante de medicina, fue el inóculo de mi actual interés por la investigación y la confirmación definitiva de mi vocación temprana por ejercer como médico en África. El Dr. Alonso, que posteriormente se convertiría en mi mentor y amigo, supo transmitirme su pasión por la salud global, y en particular por la malaria, y me abrió de forma altruista, las puertas a una realidad que, para mi era absolutamente desconocida, la de las desigualdades en salud en el mundo.

Ese primer viaje como estudiante a África, en una rotación clínica de apenas dos meses de duración en verano, me abrió los ojos a la realidad de la salud en un entorno de limitados recursos, y me hizo entender que si quería trabajar por cambiar las cosas debía primero continuar a formarme, ya que “la falta de recursos se contrarresta con exceso de formación”. En aquel entonces, la mortalidad infantil en el distrito de Manhica era altísima, y uno de cada cinco niños que nacían vivos no llegaban a cumplir los cinco años, siendo la malaria la principal causa de enfermedad y muerte en este grupo de edad. Esta realidad cotidiana, difícil de digerir para alguien proveniente de un entorno donde la mortalidad infantil era muy infrecuente, motivó mi deseo por especializarme como pediatra, para poder posteriormente dar el gran paso y trasladarme a vivir y trabajar a Mozambique.

3. La realidad de la malaria en un hospital rural africano

3.1. La enfermedad omnipresente

Cualquiera que ejerza de médico en un entorno rural africano se dará cuenta rápidamente de la relevancia e impacto de una enfermedad como la malaria. En estos entornos, la malaria no es otra enfermedad más, y su carácter omnipresente y su alta letalidad asociada requieren una atención especial. A mi regreso a Mozambique, en el año 2003, Mozambique vivía una situación particularmente mala en relación a la malaria, y la transmisión de esta infección en el distrito de Manhíça, que había sufrido unas inundaciones muy importantes recientemente, estaba disparada. La malaria causa típicamente un síndrome febril pronunciado, y la relación entre malaria y fiebre es tan estrecha que el diagnóstico de malaria se daba por defecto ante cualquier persona con un síndrome febril. De hecho, en Changana, la lengua local hablada en el sur de Mozambique, la palabra utilizada para referirse al tratamiento antipirético era “quinino”, aunque el fármaco que se estuviese prescribiendo fuese por ejemplo paracetamol, y no necesariamente un antimalárico.

En esa época, el Centro de Salud de Manhíça, un pequeño hospital rural que años después adquiriría la categoría de hospital distrital, tenía unas 30 camas pediátricas, aunque la ocupación de estas solía ser de un 300%, con niños y sus madres compartiendo las abarrotadas instalaciones. Cada día se veían unos 300 pacientes pediátricos en urgencias, ingresándose alrededor de un 5-10%, siendo más de la mitad de todas las visitas y de las camas hospitalarias ocupadas debidas a la malaria. El diagnóstico etiológico de la malaria requiere la confirmación de la presencia de parásitos del plasmodio en sangre, y la exclusión de otras causas plausibles del síndrome febril ya que la exposición repetida a las picaduras infectivas de los mosquitos conducen al desarrollo progresivo de inmunidad natural parcial frente a esta enfermedad. Esto quiere decir que no todos los parásitos detectados en sangre son responsables de un cuadro clínico acompañante, y que por lo tanto, es importante no asumir directamente que la sintomatología que estamos presenciando es única y exclusivamente debida a la malaria. De hecho, en zonas donde la malaria es altamente endémica, es habitual encontrar parásitos de la malaria en la sangre de una proporción importante de la población, a menudo sin que éstos tengan ningún tipo de sintomatología.

Sin embargo, en aquella época, los cuadros clínicos eran muy repetitivos, y la malaria era tan común que uno aprendía rápidamente a sospecharla y reconocerla sin apenas esfuerzo. A diferencia de la realidad del país, en Manhíça, todo paciente pediátrico que llegaba a urgencias con fiebre o historia de fiebre, era testado de forma sistemática para evaluar si tenía parásitos de malaria en sangre. Este hábito, posible dada la proximidad del hospital con un centro de investigación como el CISM, permitió describir de forma detallada las características de la infección en esa determinada población [3, 4], destacando la alta mortalidad asociada y diferentes presentaciones clínicas en los casos más complicados. En aquel entonces, la enfermedad era tan altamente endémica que los niños de algunas comunidades podían llegar a tener un episodio malárico al mes, y esta exposición tan repetida facilitaba un desarrollo temprano y rápido de la inmunidad protectora, concentrándose los casos sobre todo en los primeros 12-24 meses de vida. La anemia grave era la complicación más común y la principal causa de muerte en los niños por malaria, y los niveles de hemoglobina descendían a niveles tan profundos que cualquier pediatra de un país desarrollado los hubiese considerado incompatibles con la vida. La malaria cerebral, complicación más temida del paludismo, era infrecuente en esa época, ya que típicamente afecta a niños un poco más mayores (3-4 años) y a esa edad en Manhíça, los niños que sobrevivían ya habían adquirido un cierta inmunidad protectora. Ese primer contacto rutinario con una enfermedad tan habitual me enseñó que las poblaciones de países donde la malaria es endémica son altamente resilientes, y que el acceso a la salud (o su falta de) era el principal determinante para las posibilidades de supervivencia.

Durante los tres años que viví en Manhíça al principio de mi carrera profesional, asistí a dos grandes cambios que cambiaron de forma profunda el impacto y manejo de la malaria. Por un lado, el tratamiento de la malaria fue cambiando progresivamente, pasando de la cloroquina que era el fármaco que había sido usado durante décadas, pero que había quedado obsoleto por el desarrollo de resistencias por parte del parásito, a las terapias combinadas basadas en las artemisininas (TCBA),

la combinación de dos fármacos de características farmacológicas diferentes que demostraron su mayor eficacia y rapidez a la hora de curar la infección, y que revolucionaron su tratamiento. De forma análoga, la quinina, tratamiento paradigmático de la malaria grave desde el siglo XVII, fue reemplazada por el artesunato parenteral, una vez demostrada la superioridad de este en el tratamiento de las formas más graves [5].

El segundo gran cambio tuvo que ver con la simplificación y “democratización” del diagnóstico de la malaria, ya que la introducción progresiva de pruebas de diagnóstico rápidas que en apenas unos minutos confirmaban la presencia de parásitos en sangre, permitió abandonar paulatinamente la necesidad de un diagnóstico microscópico que era caro, complejo, y al alcance de pocos. Los cambios en el diagnóstico y el tratamiento, así como la distribución masiva de redes mosquiteras impregnadas en insecticida -el mejor método de prevención frente a las picaduras infectivas de los mosquitos- motivando un aumento significativo de su uso a nivel poblacional fueron todos ellos importantes determinantes para el rápido descenso de la carga de la malaria en un entorno como el de Manhíça, y una disminución progresiva y mantenida de su impacto en la salud de la población. En mi segunda etapa en Manhíça (2013-2015), la malaria ya no era la enfermedad pediátrica por excelencia, y sus números habían disminuido de forma muy notable, permitiendo vislumbrar las muchas otras enfermedades pediátricas existentes subyacentes.

3.2. La investigación como herramienta para multiplicar el impacto en las enfermedades de la pobreza

A pesar de que mis tareas iniciales en Manhíça fueron fundamentalmente asistenciales, el hecho de estar trabajando en un centro de investigación en salud de referencia en el continente africano me permitió familiarizarme e involucrarme progresivamente en el mundo de la investigación biomédica. Mi mentor Pedro Alonso siempre intentó transmitirme su pasión por la ciencia aplicada y su creencia en el poder transformador de la investigación.

La investigación es de alguna forma como la manida caña de pescar del proverbio chino, es decir la herramienta que permite multiplicar el impacto en las sociedades de la practica más puramente asistencial. Lo que quizás no comprendí hasta mi llegada a Mozambique era el enorme potencial transformador que tenía la investigación incluso a corto plazo, su capacidad de interrumpir el ciclo vicioso que se establece entre pobreza y enfermedad, y la importancia de apostar por la investigación particularmente en aquellos entornos donde ni siquiera la asistencia clínica estaba garantizada. En los últimos 15 años he podido progresivamente convertirme en investigador, aunque esto conllevarse ir dejando poco a poco mis tareas asistenciales, un proceso doloroso pero necesario para poderse dedicar a la investigación de forma completa. Eso no quiere decir que el tipo de investigación al que me dedico no tenga componentes clínicos (que los tiene), pero con el tiempo he comprendido que es difícil jugar en la primera línea de investigación en el área de las enfermedades de la pobreza sin renunciar a los compromisos y ataduras que implica la práctica asistencial diaria. Como investigador, mi interés principal se ha basado en evaluar la eficacia y seguridad de nuevas intervenciones para la prevención y el tratamiento de la malaria.

Tuve la inmensa suerte de iniciarme en el mundo de la investigación trabajando como pediatra encargado del seguimiento de los cerca de 2000 niños participantes en el primer ensayo pediátrico de la vacuna candidata antimalárica RTS,S. Este estudio [6, 7] generó la primera evidencia robusta de que una vacuna podía proteger de forma adecuada y duradera a los niños de la infección y enfermedad grave causada por la malaria, y fue la base para la posterior aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento de esta vacuna, y su introducción de forma piloto en el programa ampliado de vacunación en tres países africanos (Malawi, Kenia y Ghana). Que un producto en el que has estado trabajando ya se esté aplicando de forma masiva para la prevención de una enfermedad tan letal como la malaria, y que este esté salvando vidas a diario, es quizás la aspiración máxima a la que cualquiera que se dedique a la investigación aplicada pueda aspirar.

De forma similar, durante estos años he estado involucrado o liderando el desarrollo de nuevos fármacos antimaláricos (o formulaciones pediátricas de éstos), estudios necesarios para el desarrollo y registro de productos como la dihidroartemisinina-piperquina (Eurartesim®) [8] o la formulación soluble infantil de artemether-lumefantrina (Coartem® dispersible) [9], fármacos que son ahora

piezas importantes en el arsenal terapéutico frente a la malaria de forma global. Mi investigación en malaria también ha incluido la evaluación del uso masivo a nivel poblacional de fármacos para la interrupción de la transmisión comunitaria [10], y la caracterización clínica de los diferentes síndromes de la malaria grave, y su coexistencia con otras co-infecciones, así como su diagnóstico diferencial [11, 12]. La malaria es una enfermedad fascinante, y las oportunidades que nos ofrece para investigarla son infinitas, pero sin duda lo más satisfactorio de dedicarse a la investigación biomédica en esta enfermedad es la posibilidad de ver cambios secundarios a los resultados que uno obtiene, casi a tiempo real.

4. Conclusiones

El optimismo perceptible a nivel global en el año 2015 (nadir de la transmisión de malaria en Mozambique y otros países africanos) en relación a las posibilidades reales de doblegar a una enfermedad que ha causado tantos millones de muertes en el mundo está en un punto de inflexión. En los últimos 5 años, desgraciadamente, las tendencias descendientes de incidencia de la malaria en África están cambiando, y el progreso se ha estancado. La emergencia en 2020 de la pandemia secundaria al virus SARS-CoV-2 amenaza de forma muy preocupante a los países más pobres, y su impacto indirecto puede causar un resurgimiento de las cifras de la malaria a niveles más parecidos a los de principio de siglo. En este contexto, la investigación en enfermedades como la malaria redobla su importancia y relevancia. Desde la perspectiva privilegiada de casi dos décadas de dedicación a esta enfermedad, puedo afirmar que nos queda mucho por hacer por mejorar la situación de la malaria en el mundo, pero que al mismo tiempo debemos continuar esforzándonos por dar visibilidad a una enfermedad que durante muchos años ha sido ignorada por el mundo occidental.

En un mundo globalizado, las enfermedades tampoco tienen fronteras, y nuestra lucha contra la malaria impulsada desde los países más pobres debe hacerse global. Tenemos la oportunidad -y la obligación moral- de reducir el impacto de esta enfermedad en todo el mundo, y relegar a esta enfermedad, aunque sea a medio o largo plazo, a los libros de historia.

Agradecimientos: El autor no ha recibido ninguna financiación específica ni subvenciones para la escritura de este artículo.

Contribución de los autores: QB escribió el artículo.

Conflictos de Intereses: El autor declara no tener conflictos de interés.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito:

CISM: Centro de Investigación en Salud de Manhiça

OMS: Organización Mundial de la Salud

TCBA: Terapias combinadas basadas en las artemisininas

Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. Geneva: WHO, 2020.
2. Carter R, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clinical microbiology reviews* 2002; 15(4): 564-94.
3. Bassat Q, Guinovart C, Sigaúque B, et al. Malaria in rural Mozambique. Part II: children admitted to hospital. *Malar J* 2008; 7: 37.
4. Guinovart C, Bassat Q, Sigaúque B, et al. Malaria in rural Mozambique. Part I: children attending the outpatient clinic. *Malar J* 2008; 7: 36.
5. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet (London, England)* 2010; 376(9753): 1647-57.
6. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, et al. Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9502): 2012-8.
7. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, et al. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9443): 1411-20.
8. Bassat Q, Mulenga M, Tinto H, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine for treating uncomplicated malaria in African children: a randomised, non-inferiority trial. *PLoS One* 2009; 4(11): e7871.
9. Abdulla S, Sagara I, Borrmann S, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* 2008; 372(9652): 1819-27.
10. Galatas B, Saúte F, Marti-Soler H, et al. A multiphase program for malaria elimination in southern Mozambique (the Magude project): A before-after study. *PLoS Med* 2020; 17(8): e1003227.
11. Bassat Q, Guinovart C, Sigaúque B, et al. Severe malaria and concomitant bacteraemia in children admitted to a rural Mozambican hospital. *Trop Med Int Health* 2009; 14(9): 1011-9.
12. Bassat Q, Machevo S, O'Callaghan-Gordo C, et al. Distinguishing malaria from severe pneumonia among hospitalized children who fulfilled integrated management of childhood illness criteria for both diseases: a hospital-based study in Mozambique. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85(4): 626-34.



© 2021 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.