



CONSEJO GENERAL  
DE COLEGIOS OFICIALES  
DE FARMACÉUTICOS

Abril 2019

# Punto Farmacológico nº 134



**Paludismo**

# PALUDISMO

## SUMARIO

Justificación

Introducción y aspectos históricos

Etiopatogenia

- Ciclo biológico del parásito

Epidemiología: Un problema de salud pública mundial

- El paludismo en España

Aspectos clínicos

- Manifestaciones
- Diagnóstico

Tratamiento y prevención

- Fármacos antipalúdicos
- Estrategias de tratamiento
- Profilaxis
  - Profilaxis en el viajero
  - El estado actual de las vacunas

El papel asistencial del farmacéutico

Bibliografía

## JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se une a las organizaciones asociadas para promover, cada **25 de abril**, la celebración del **Día Mundial del Paludismo** (en inglés, *World Malaria Day*). La conmemoración de esta efeméride fue instituida por la 60ª Asamblea Mundial de la Salud – el máximo órgano de decisión de la OMS – en mayo de 2007, y supone un reconocimiento de los esfuerzos desplegados en todo el mundo para controlar eficazmente esta parasitosis, que representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.

En este sentido, la *RBM Partnership to End Malaria*, una plataforma global de lucha contra el paludismo, ha anunciado que París será la ciudad oficial anfitriona del próximo **Día Mundial 2019** que se celebrará el próximo jueves 25 de abril. Bajo el lema elegido para esta edición "**La malaria cero empieza conmigo**", se organizarán una serie de eventos para reivindicar la necesidad de intensificar la lucha y acelerar el progreso contra esta enfermedad, que es prevenible y curable; el lema subraya el trabajo colectivo y el compromiso de la comunidad mundial para unirse en torno al objetivo común de un mundo libre de paludismo. El fin último de esta celebración es conseguir el compromiso de personas y gobiernos de todo el mundo a salvar millones de vidas y ayudar a las economías de los países más vulnerables a prosperar para acabar con el paludismo.

Cabe destacar que la respuesta mundial contra el paludismo se encuentra en una encrucijada. Después de un período de éxito sin precedentes, los progresos se han estancado, y en los años 2016 y 2017 se ha descrito un aumento del número de casos. El ritmo actual de avance no basta para alcanzar la meta de reducir en un 40% la incidencia y la tasa de mortalidad de la enfermedad (respecto a 2015), establecida como objetivo por la OMS para 2020 en la Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030. Resulta inexplicable que, a pesar de que existe un tratamiento ambulatorio eficaz, sencillo, barato, y que cura a casi el 100% de los enfermos, aún a día de hoy mueran en torno a 800 niños menores de 5 años al día en el mundo. Por ello, la OMS pide que se aumente la inversión y la cobertura de las herramientas de prevención, diagnóstico y tratamiento.

El Día Mundial representa una gran oportunidad para que los países de las regiones más afectadas aprovechen las experiencias de los demás y colaboren para prestarse apoyo mutuo, para que las instituciones de investigación y académicas expongan sus adelantos científicos a los expertos y al público en general, y para que asociaciones internacionales o gobiernos de países donantes den a conocer sus actividades y expandir su participación en la erradicación de la epidemia.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos quiere participar de la conmemoración de este día con la publicación de una amplia revisión sobre el estado actual del paludismo en el mundo, centrandó el foco en su prevención y tratamiento farmacológico y en otros aspectos relativos al abordaje sanitario al paciente infectado. A pesar de que el paludismo no supone ya un problema sanitario en España en comparación con épocas pasadas, se entiende que la concienciación del colectivo farmacéutico, así como de otros profesionales sanitarios, es un elemento clave en la sociedad para poder impulsar políticas solidarias de erradicación del paludismo a nivel mundial.

## INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS HISTÓRICOS

El término **parásito** podría englobar a virus y también a bacterias y a hongos patógenos, si bien la Parasitología es la disciplina que tradicionalmente se ha dedicado al estudio de **protozoos** y **metazoos** (animales) parásitos del ser humano y de otros seres vivos. Se conocen unas 300 especies de helmintos y unas 70 especies de protozoos capaces de infectar al ser humano y, al menos, 90 de ellas lo hacen de manera habitual, provocando en algunos casos enfermedades que tienen una gran repercusión en términos de mortalidad asociada (por ejemplo, paludismo, leishmaniasis, uncinariasis, etc.). El impacto de estas enfermedades no sólo ha de medirse en términos de mortalidad, ya que en muchos casos provocan desnutrición y retraso del crecimiento en niños, absentismo escolar y laboral o patologías crónicas que pueden desembocar en discapacidades permanentes. Así, algunas enfermedades parasitarias impiden el desarrollo económico de los países donde se presentan.

Las enfermedades parasitarias son, en general, más frecuentes y variadas en países en vías de desarrollo de las zonas tropicales o subtropicales del planeta que en los países desarrollados de zonas templadas y frías. Este hecho ha condicionado que muchas de ellas, a pesar de su gran impacto sobre la salud humana y de los costes derivados de las mismas, hayan caído en la categoría de *neglected diseases* o enfermedades olvidadas por los países desarrollados y su industria farmacéutica. En los últimos años, sin embargo, se han producido iniciativas internacionales coordinadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuyo objetivo es controlar o erradicar 17 de estas enfermedades; tales esfuerzos han conseguido reducir la incidencia de muchas parasitosis importantes, como la tripanosomiasis africana (*Trypanosoma brucei*) y la americana (*Trypanosoma cruzi*), así como la esquistosomiasis (*Schistosoma* spp.) o el paludismo (*Plasmodium* spp.), entre otras.

En países desarrollados, en cambio, está aumentando la incidencia de las enfermedades parasitarias. Ello se debe, por un lado, a cambios en el área de distribución de los parásitos o de sus vectores como consecuencia de migraciones humanas y animales, del comercio y turismo internacionales, de alteraciones medioambientales producidas por el ser humano y del efecto del cambio climático. Por otro lado, el aumento de individuos inmunodeprimidos en nuestra sociedad, ya sea como consecuencia de la infección por el VIH como por otras circunstancias (neoplasias, trasplantes, etc.), posibilita la aparición de nuevas parasitosis oportunistas, así como el desarrollo de cuadros más graves de parasitosis ya conocidas.

Por todo lo anterior, el conocimiento acerca de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades parasitarias es indispensable para todo aquel que se dedique al área de la salud en España. Entre ellas, el **paludismo** (del latín *paludis*, genitivo del nombre *palus*, 'laguna, pantano', y de -ismo, 'acción o proceso patológico') ha sido y sigue siendo, por número de casos e impacto socioeconómico, una de las parasitosis más relevantes a nivel mundial.

Se conoce comúnmente con el nombre de **malaria**, palabra que procede del italiano medieval *malaria*, de *mal* (que, a su vez, procede del latín *malus* – malo, falso, equivocado) y

*aira* (o aire, que deriva del latín *aer* – elevar, suspender). Tal denominación deriva del hecho de que, en la época de la Roma Imperial, el paludismo – también conocido como fiebre romana – era común entre los pobladores de las áreas de los grandes pantanos y aguas estancadas que rodeaban a la ciudad; se llegó a creer que los aires que procedían, durante el verano, de los pantanos cerca de Roma causaban enfermedades. También se hace referencia a la enfermedad como “fiebres palúdicas”, derivado del nombre de *las Paludes Pontinas* con que se denominaban dichas zonas.

Se trata de una de las enfermedades más antiguas y mortales del mundo. Algunos autores sostienen que existe desde el comienzo de la humanidad y que ha infectado a los humanos durante más de 50.000 años. Otros autores registran su origen en torno al 2.700 a.C., cuando los síntomas del paludismo se describen en antiguos escritos médicos chinos – como el *Nei Ching* –, editado por el emperador Huang Ti. Se postuló inicialmente, en base a la observación de especies cercanas a los parásitos humanos, que la parasitosis podría haberse contagiado al humano desde los chimpancés, pariente ancestral del ser humano. No obstante, en 2010, un estudio estableció que la forma más letal de la malaria humana surgió de los gorilas, no de los chimpancés, bonobos u otras especies (Joy, 2003; Liu, 2010).

Probablemente se originó en África y acompañó las corrientes migratorias humanas hacia el Mediterráneo, la India y Asia. La enfermedad fue ampliamente reconocida en la Grecia Clásica en el siglo IV a.C. y fue responsable de la merma en las poblaciones de muchas ciudades-estado. De hecho, Hipócrates se refiere ya en sus escritos a las fiebres palúdicas (que aún no se conocían con este nombre) clasificándolas en tres grupos – cotidianas, ternarias y cuaternarias –, y reconociendo la influencia de las estaciones, las lluvias y las aguas estancadas en la proximidad de los pueblos. Platón, en el año 184 a.C. hace ya referencia al bazo abultado de los enfermos. En el *Susruta*, un tratado médico sánscrito, se describen los síntomas de la fiebre palúdica y se atribuyen a las picaduras de ciertos insectos, mientras que un buen número de escritores romanos atribuyeron las enfermedades palúdicas a los pantanos.

Durante los primeros años del siglo XX el paludismo se propagó en América y se transformó en una de las enfermedades más prevalentes de la época. Ya en 1902, durante la Segunda Conferencia de Estados Americanos realizada en México, se convocó a las autoridades de salud de los países americanos en diciembre de ese año en Washington para tratar el tema.

Los estudios científicos modernos sobre el paludismo tuvieron su punto de partida en noviembre de 1880, cuando el médico militar francés **Charles Louis Alphonse Laveran**, en un hospital militar de Argelia, descubrió al microscopio el parásito protozooario causante del paludismo dentro de los glóbulos rojos de personas con la enfermedad, hito principal por el cual se le concedió el Nobel en Fisiología y Medicina (en 1907). Posteriormente, en 1885, los científicos italianos Marchiafava y Celli situaron taxonómicamente al agente causal, dando a conocer el género *Plasmodium* (Hempelmann, 2013).

Camillo Golgi, un reputado neurofisiólogo italiano que también recibió el Nobel (1906), describió en 1886 la existencia de, al menos, dos formas diferentes de la enfermedad, una con periodicidad terciana (caracterizada por fiebre cada dos días) y otra con periodicidad cuartana



(fiebre cada tercer día), observando que la fiebre coincidía con la ruptura y liberación en sangre de los merozoitos o nuevos parásitos. Siguiendo a la introducción, en 1890, de los nombres de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium malarie* por Grassi y Fileti, en 1897 Welch descubrió el *Plasmodium falciparum*, productor de la forma tropical, mientras que en 1922 Stephens encontró el *Plasmodium ovale* en el África Oriental.

El ciclo evolutivo del parásito pudo ser definido gracias al descubrimiento previo del vector. En agosto de 1897, el oficial británico médico Sir **Ronald Ross** (Premio Nobel de Medicina en 1902) demostró por primera vez, en su trabajo en la India, que la transmisión de la enfermedad en las aves se producía a través de mosquitos; lo probó al conseguir aislar los parásitos de las glándulas salivales de mosquitos que se alimentaban de aves (gorriones y alondras) infectadas. Dos años más tarde, Giovanni Batista Grassi concluyó que los mosquitos anofeles eran los únicos vectores del paludismo humano (Barnett, 2016).

La confirmación de estos hallazgos por un comité médico dirigido por Walter Reed en 1900 condujo a una serie de recomendaciones para el control del paludismo que fueron implementadas por William C. Gorgas en medidas de salud y prevención – principalmente orientadas al control de insectos – durante la construcción del Canal de Panamá<sup>1</sup>. Éstas (y el resto de medidas dirigidas a controlar la fiebre amarilla) evitaron la muerte de miles de trabajadores y ayudaron a desarrollar los métodos usados en campañas de salud pública contra la enfermedad.

No obstante lo anterior, a lo largo del siglo XX, el paludismo estaba presente por muy amplias zonas de los cinco continentes, siendo una epidemia especialmente cruenta en zonas de África, América Central y del Sur y Asia. Durante la Segunda Guerra Mundial, incluso, el bando nazi planeó utilizarla como arma biológica mediante una bomba que esparciría mosquitos hembra con el protozoo en cuestión; aunque las pruebas dieron resultados positivos, el bando aliado desbarató el avance del proyecto (Reinhardt, 2013).

A mediados de siglo, algunos de los países más desarrollados llevaron a cabo programas de erradicación de la enfermedad. Por ejemplo, el Programa Nacional de Erradicación del Paludismo permitió reducir la prevalencia en Estados Unidos desde los 15.000 casos reportados en 1947 hasta los 2.000 en solo tres años, considerándose como erradicada en su totalidad en 1951. Por otro lado, la OMS presentó en la Asamblea Mundial de la Salud en 1955 una ambiciosa propuesta para la erradicación del paludismo en todo el mundo. Los esfuerzos comenzaron y se centraron en la pulverización con insecticidas de acción residual, el tratamiento antipalúdico y la vigilancia epidemiológica. Los éxitos alcanzados incluyen la erradicación de la parasitosis en los países con clima templado y transmisión estacional de la enfermedad.

Otros países, como algunos del continente asiático (por ejemplo, India y Sri Lanka) tuvieron fuertes reducciones en el número de casos, seguidas de un aumento considerable de

---

<sup>1</sup> En 1906, había más de 26.000 empleados que trabajaban en el Canal, de los cuales más de 21.000 fueron hospitalizados por paludismo en algún momento de su trabajo. Más tarde, en 1912, había más de 50.000 empleados y el número de trabajadores hospitalizados disminuyó aproximadamente a 5.600.

los mismos tras el cese de los esfuerzos. La peor cara de la moneda la sufrieron diversos países con avances insignificantes, tales como Indonesia, Afganistán, Haití y Nicaragua. Lamentablemente, hubo países que fueron excluidos por completo de la campaña de erradicación, entre los que destaca la mayor parte de África subsahariana. Además, la resistencia a los medicamentos y a los insecticidas disponibles, las guerras y los movimientos masivos de población, las dificultades para obtener financiación sostenida de los países donantes y la falta de participación de la comunidad hizo que el mantenimiento a largo plazo de estos esfuerzos fuera insostenible, y finalmente abandonado.

Por último, cabe destacar que, a pesar de que el ciclo de vida del parásito en la fase sanguínea y en el vector se estableció en el siglo XIX y comienzos del XX, no fue hasta los años 80 del siglo pasado cuando se descubrió la forma latente hepática del mismo. Tal hallazgo contribuyó a explicar finalmente el motivo por el que algunas personas que aparentemente se curaban de la enfermedad podían recaer años después de que el parásito desapareciera de su sangre (Meis, 1983).

## ETIOPATOGENIA

Como se ha venido sugiriendo, el paludismo o malaria es una enfermedad grave y potencialmente mortal ocasionada por especies de protozoos esporozoarios pertenecientes al género *Plasmodium*, que **se transmiten a través de la picadura de hembras de mosquitos** de diversas especies del género *Anopheles* (familia *Culicidae*, orden *Diptera*), aunque también es posible la transmisión congénita o por transfusiones de sangre. Es un parásito heteroxeno – que cumple su ciclo evolutivo en dos huéspedes – en el que los mosquitos actúan de hospedadores invertebrados definitivos, albergando las fases sexuales del ciclo vital (esporogonia), mientras que el ser humano actúa como hospedador vertebrado intermediario y en él se realizan los ciclos de reproducción asexual (esquizogonia).

Existen 5 especies de *Plasmodium* capaces de producir el paludismo en el ser humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. El hombre es el único reservorio de la enfermedad – por lo que, en general, el paludismo se clasifica como una **antropozoonosis** – salvo en el caso de *P. knowlesi*, que parasita principalmente a otros primates pudiendo provocar de manera ocasional la enfermedad en el ser humano (zoonosis).

A grandes rasgos, *P. falciparum* produce la forma más letal de la enfermedad y es la especie predominante en África, mientras que *P. vivax* tiene el área de distribución más amplia – y sería el principal agente etiológico en algunos países fuera de África – porque puede reproducirse en el mosquito a temperaturas más bajas, produciendo un paludismo más leve que en ocasiones puede complicarse y asemejarse a la producida por *P. falciparum*. Por su parte, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* son mucho menos frecuentes y tienen un área de distribución restringida; los dos primeros producen formas leves de la enfermedad, mientras que *P. knowlesi* puede provocar un cuadro clínico grave similar al producido por *P. falciparum*.

## CICLO BIOLÓGICO DEL PARÁSITO

El ser humano se infecta mediante la picadura de una hembra de mosquito *Anopheles* infectada, la cual inocula junto con la saliva miles de **esporozoitos** de *Plasmodium spp.* al torrente circulatorio. Si bien algunos de estos esporozoitos son destruidos por los neutrófilos circulantes, otros muchos penetran en el parénquima hepático iniciando la **fase exoeritrocítica**, que consiste en un único ciclo de reproducción asexual o esquizogonia exoeritrocítica primaria. Durante esta fase, el esporozoito penetra en el hepatocito y se transforma en un **esquizonte**, cuya ruptura libera miles de **merozoitos**. Estos merozoitos pasan a la sangre e invaden los eritrocitos, iniciándose la **fase eritrocítica** de la infección.

En el caso de las infecciones producidas por *P. vivax* y *P. ovale* algunos esporozoitos hepáticos permanecen latentes en el interior del hepatocito recibiendo el nombre de **hipnozoitos**. La reactivación de estos hipnozoitos tiempo después de que se haya resuelto la infección se conoce como esquizogonia exoeritrocítica secundaria y es la responsable de las **recidivas** asociadas a la infección por estas especies.

Durante la **fase eritrocítica**, los merozoitos circulantes invaden los eritrocitos e inician una **esquizogonia eritrocítica**. *P. vivax* y *P. ovale* parasitan sólo eritrocitos jóvenes (reticulocitos, que suponen un 2% de los eritrocitos circulantes), mientras que *P. malariae* parasita a eritrocitos viejos (2%). Por su parte, *P. falciparum* es capaz de parasitar a todo tipo de eritrocitos, lo que justifica la virulencia de esta última especie. Después de su entrada en el eritrocito, el merozoito se transforma en un **trofozoito** anillado, que comienza a crecer alimentándose de la hemoglobina<sup>2</sup> y adquiere forma ameboide. Después, por un proceso de división múltiple del núcleo, se origina un **esquizonte** que dará lugar a 8-32 merozoitos (según la especie), que se liberan al torrente circulatorio e invaden nuevos eritrocitos.

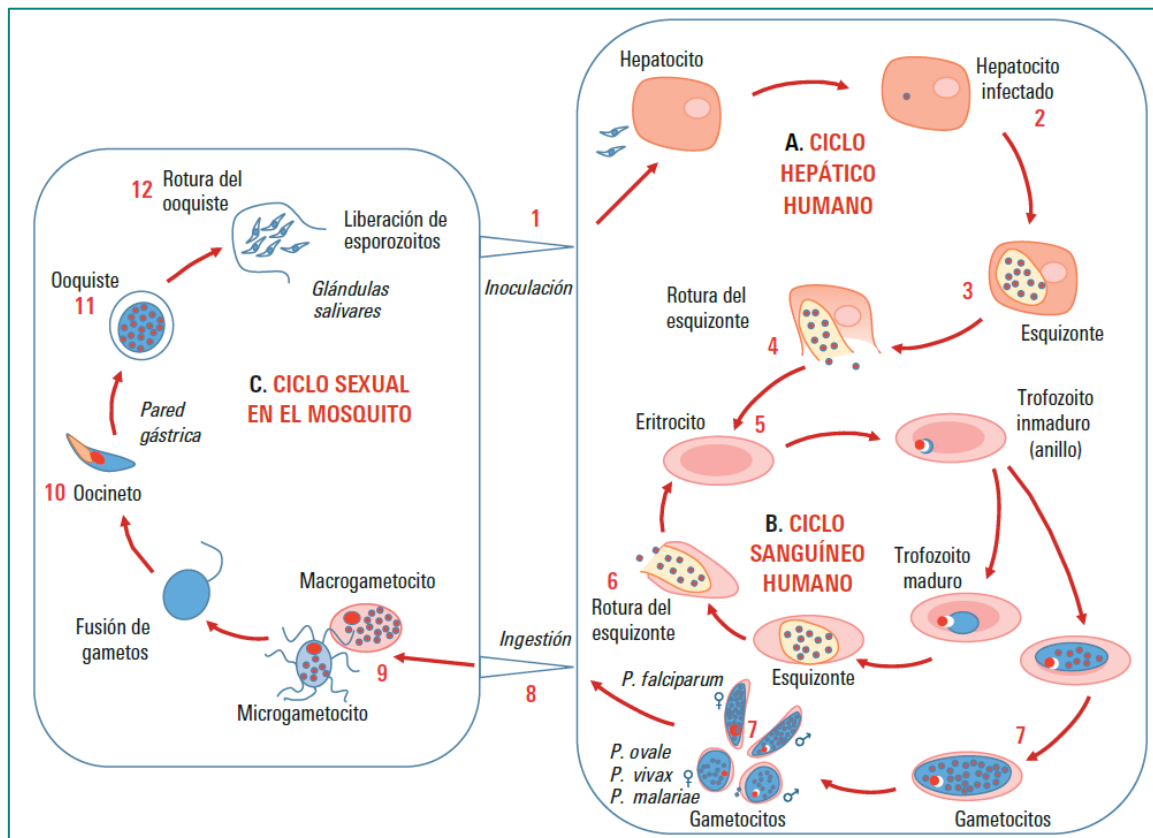
La rotura del esquizonte ocurre con una periodicidad de 48 horas en *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*, y cada 72 horas en *P. malariae*, coincidiendo con los paroxismos febriles de la enfermedad. Algunos merozoitos inician un proceso conocido como **gamogonia**, al infectar a otros eritrocitos, y dan lugar a **microgametocitos** (masculinos) o **macrogametocitos** (femeninos) que, en el caso de *P. falciparum*, tienen una forma de banana característica. Estos gametocitos son las formas infectivas para el mosquito, que las ingerirá cuando pique a un ser humano infectado.

En el intestino del mosquito los macrogametocitos se diferencian en **macrogametos** y los microgametocitos originan numerosos **microgametos** flagelados por división múltiple. Tras la fecundación se produce un cigoto móvil u **ooquisto** que atraviesa el intestino del vector y se transforma en un **ooquiste** repleto de **esporozoitos**. Los esporozoitos – formas infectantes del ser humano – se liberan al hemocele del mosquito por rotura del ooquiste y migran hacia las

<sup>2</sup> En la fase del ciclo vital que transcurre dentro de los eritrocitos humanos, *Plasmodium* utiliza la hemoglobina humana como fuente nutricional, incorporándola a las vacuolas ácidas alimentarias para su posterior fraccionamiento por la acción de enzimas proteolíticas (plasmepsinas) y cisteína proteasas (falcipainas). Además de los correspondientes aminoácidos procedentes de las cadenas de proteínas (alfa y betaglobinas) de la hemoglobina, el grupo hemo es transformado en una sustancia insoluble que recibe el nombre de *pigmento de la malaria* o *hemazoina*.



glándulas salivales, desde donde son inoculados a otra persona cuando el mosquito realiza una nueva ingesta de sangre. Este ciclo dura 1 o 2 semanas en el vector, que permanece infectado el resto de su vida.



**Figura 1. Ciclo biológico de los protozoos Plasmodium spp.** 1) Inoculación de esporozoitos al torrente circulatorio tras picadura del vector insecto. 2-4) Penetración del esporozoito en el hepatocito y transformación a esquizonte, cuya ruptura libera los merozoitos a sangre. 5) Invasión de eritrocitos e inicio de la esquizogonia eritrocítica hasta formar un nuevo esquizonte. 6) Liberación de nuevos merozoitos que pueden infectar más eritrocitos y repetir el ciclo. 7) Formación de micro y macrogametocitos en sangre, algunos con formas características. 8) Infección del mosquito al ingerir sangre de un humano infectado. 9-10) Formación de microgametocitos flagelados y posterior fecundación. 11-12) Formación y rotura del ooquiste, con liberación de los esporozoitos que migrarán a las glándulas salivales del vector.

La **acción patógena** del parásito se relaciona con la destrucción que provoca de los eritrocitos del humano infectado, con la eliminación de eritrocitos parasitados por el sistema inmunitario y con la eliminación de eritrocitos sanos como consecuencia de procesos de autoinmunidad. Esta **destrucción masiva de eritrocitos** justifica algunos de los síntomas de la enfermedad, tales como anemia, anoxia y hepatoesplenomegalia. Además, la invasión del parásito altera las propiedades elásticas y adherentes de los eritrocitos, lo que puede traducirse en la formación de trombos. Por último, la respuesta inmunitaria del hospedador frente a la presencia del parásito y de sus metabolitos (hemozoína) en la sangre es la responsable de los accesos febriles característicos de esta enfermedad (Cowman, 2016).

## EPIDEMIOLOGÍA: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA MUNDIAL

Por su impacto socio-sanitario, el paludismo puede ser considerado como una de las infecciones parasitarias más importantes – si no la que más – en el mundo, representando el **principal problema de Salud Pública en muchos países en vías de desarrollo**. Se cree que amenaza a más del 40% de la población mundial y mata a un niño cada dos minutos. Es un factor que limita, junto con el VIH, las posibilidades de estos países de alcanzar mayores cotas de desarrollo.

A nivel global, la enfermedad está restringida generalmente a **áreas tropicales y subtropicales** (salvo *P. vivax*, que puede desarrollar su ciclo en climas templados) y a altitudes menores de 1.500 metros, ya que son las áreas en las que se dan las condiciones climáticas y medioambientales adecuadas para la multiplicación del parásito en el **vector**, que es especialmente prolífica en la temporada de lluvias.

Se han descrito más de 400 especies de *Anopheles*, pero solo unas 30 de ellas son vectores importantes de transmisión del paludismo (Figura 2). Los mosquitos hembra ponen sus huevos en el agua y buscan alimentarse de sangre para nutrirlos, picando sobre todo entre el anochecer y el amanecer. Cada especie tiene distintas preferencias de hábitats acuáticos; por ejemplo, algunas prefieren pequeñas acumulaciones de agua, como los charcos, que son muy frecuentes en temporada de lluvias de países tropicales, lo cual determina que en ciertas regiones la transmisión sea estacional, con una máxima intensidad en las épocas con mayor humedad ambiental. La vida más larga de los mosquitos (que favorece que se complete el ciclo del parásito en el vector) y la marcada preferencia por la sangre humana, como ocurre para los vectores más abundantes en el continente africano, son los que determinan una transmisión más intensa.

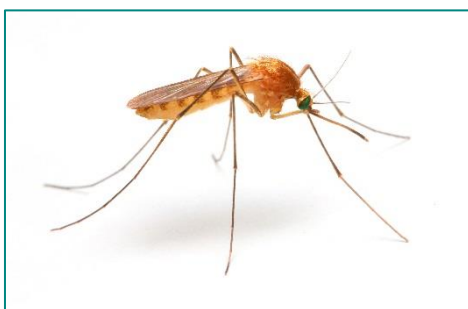
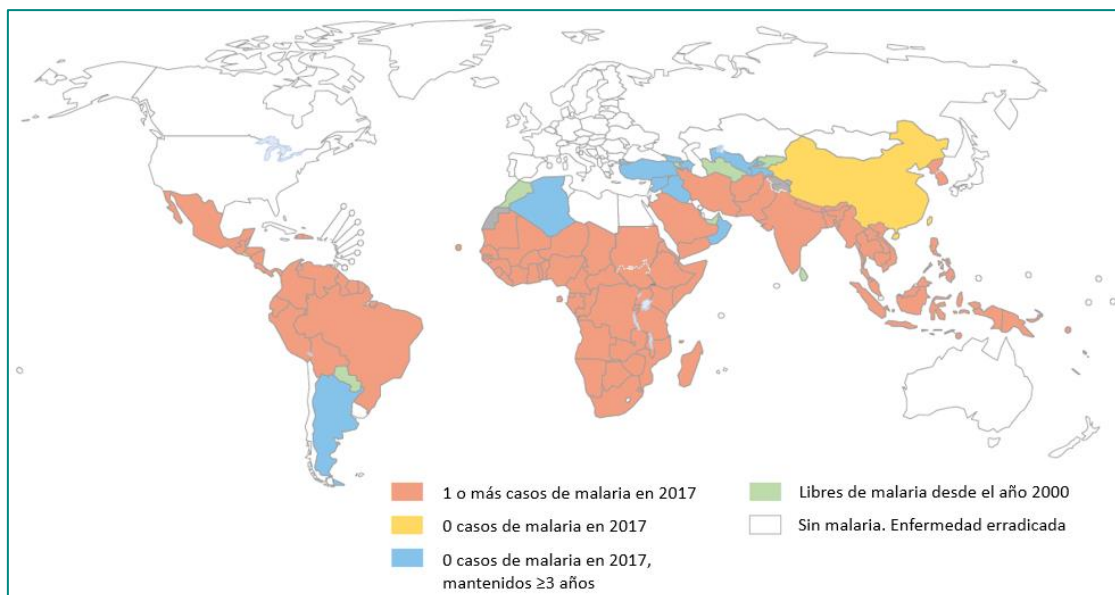


Figura 2. Mosquito del género *Anopheles*.

Hasta el año 2000, el paludismo fue una enfermedad prácticamente olvidada, produciéndose una media de 262 millones de casos y unas 839.000 muertes anuales, principalmente entre el colectivo de niños menores de 5 años de países del África Subsahariana. En dicho año, la Asamblea General de las Naciones Unidas declaró el periodo 2001-2010 como el decenio para lograr la regresión del paludismo, y la Cumbre Africana para Hacer Retroceder al Paludismo (*RBM Partnership to End Malaria*), celebrada en Abuja (Nigeria), se comprometió a disminuir la carga de esta enfermedad. Las iniciativas internacionales para controlar esta

epidemia han permitido erradicarla en algunos países y reducirla en mayor o menor medida en otros (Figura 3).



**Figura 3.** Países con transmisión autóctona activa de paludismo en el año 2000 y su estado en 2018. Todos los países europeos reportaron 0 casos de transmisión autóctona. En 2017, tanto China como el Salvador reportaron 0 casos.

Según los datos del informe anual de la OMS publicado en 2018 – *World Malaria Report 2018* –, se estima que **en el año 2017 se produjeron 219 millones de casos de paludismo en todo el mundo** (IC<sub>95%</sub> de 203 a 262 millones), 2 millones de casos más respecto a los reportados para 2016 (217 millones de casos; IC<sub>95%</sub> de 200 a 259 millones). La tasa de incidencia se sitúa en 59 casos por cada 1.000 personas en riesgo, manteniéndose estable en los últimos 3 años. Hasta 91 países han reportado casos autóctonos de paludismo.

Se estima que entre los años 2000 y 2017 se ha conseguido reducir mundialmente el número de casos anuales de paludismo en torno a un 19% (frente a los 239 millones de casos reportados en el año 2000) y el número de muertes en un 48% (frente a las 607.000 muertes estimadas en para el año 2000). En este sentido, aunque se calcula que se produjeron 20 millones de casos menos en 2017 que en 2010, los datos para el periodo 2015-2017 ponen de manifiesto que los avances en la reducción de los casos de la enfermedad se han visto frenados, habiendo incluso aumentado ligeramente la incidencia.

La mayoría de los casos en 2017 tuvieron lugar en el continente africano (200 millones o el 92%), seguidos por la región del Sudeste de Asia (5% de los casos) y la región del Mediterráneo Oriental (2%). Algunos datos muy representativos de la situación mundial son, por ejemplo, que el 80% de los casos de paludismo a nivel mundial se concentraron en 15 países del África subsahariana – la tasa de incidencia en la región de África de la OMS se mantuvo en 219 casos/1.000 personas en riesgo – y la India, y que 5 países representan casi la mitad de los casos: Nigeria (25%), República Democrática del Congo (11%), Mozambique (5%), India (4%) y Uganda

(4%). Cabe destacar que los 10 países con mayor carga de la enfermedad en África reportaron aumentos en el número de casos en 2017 en comparación con 2016 (especialmente Nigeria, Madagascar y República Democrática del Congo, con aumentos de más de medio millón de casos); por el contrario, la India reportó 3 millones de casos menos en el mismo período.

El informe de la OMS también sugiere que *Plasmodium falciparum* es indudablemente el principal agente etiológico de la enfermedad en el mundo, siendo la especie más prevalente en la región de África de la OMS, donde representó en 2017 el 99,7% de los casos, así como en el Sudeste Asiático (62,8%), en el Mediterráneo Oriental (69%) y en el Pacífico Occidental (71,9%). Sin embargo, en América, *Plasmodium vivax* es el parásito predominante, siendo el causante del 74,1% de los casos.

Con respecto a la mortalidad del paludismo, **en 2017 se produjeron un total de 435.000 muertes en todo el mundo**, dato que supone un descenso frente a las 451.000 muertes estimadas en 2016, y que continúa la tendencia positiva de notable reducción desde las 607.000 muertes reportadas en el año 2010. Sin embargo, el dato de mortalidad se hace aún más desolador por el hecho de que el grupo más vulnerable y con mayor mortalidad por paludismo es el de niños menores de 5 años, que en 2017 representaron el 61% del total de muertes (unas 266.000).

De nuevo, es la región de África la que sufre el mayor número de muertes (un 93% del total) que se concentran mayoritariamente en 17 países, junto con la India. Sólo 7 países representaron el 53% de las muertes por paludismo en el mundo: Nigeria (19%), República Democrática del Congo (11%), Burkina Faso (6%), Tanzania (5%), Sierra Leona (4%), Níger (4%) e India (4%). Si bien la tasa de reducción de la mortalidad por la enfermedad también se ha visto estancada desde 2015, es importante resaltar que todas las regiones – excepto América – han registrado una importante reducción de la mortalidad por paludismo en el periodo 2010-2017, con descensos de hasta el 54% en el Sudeste Asiático y del 40% en África.

Para que continúe esta tendencia es necesario seguir manteniendo y financiando las **medidas de vigilancia y control de la enfermedad**, así como invertir en **investigación de nuevos fármacos e insecticidas**, ya que tanto el parásito como los vectores han desarrollado resistencia a algunos agentes farmacoterapéuticos en algunas zonas geográficas. A la vista de los datos, parece evidente que resulta necesaria una mayor actuación en el África Subsahariana, donde se siguen produciendo la mayoría de casos y defunciones por paludismo.

En esa línea, la OMS ha impulsado la **Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030** (*Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030*), según la cual se pretende reducir los casos mundiales de malaria un 90% y eliminar la enfermedad de 35 países, previniendo, además, su resurgimiento en lugares donde se ha erradicado. Para ello prevé casi triplicar el gasto invertido hasta la fecha en medidas de control, unos 3,1 billones de dólares en 2017, hasta los 8,7 billones anuales.

Las iniciativas de vigilancia y control llevadas a cabo en zonas endémicas se fundamentan, desde hace tiempo, principalmente en 3 estrategias:

- **Control del vector:** sobre todo a través de la impregnación de hogares y mosquiteras con insecticidas residuales.
- **Identificación y tratamiento de los pacientes infectados:** para ello ha sido de gran utilidad el desarrollo de técnicas de detección rápidas para el cribado de la población, junto a la introducción de las artemisininas en regímenes de tratamiento combinados (fármacos altamente eficaces frente a *P. falciparum*).
- **Profilaxis antimalárica:** administrada a grupos de pacientes de áreas endémicas con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave, como niños pequeños y mujeres embarazadas.

---

## EL PALUDISMO EN ESPAÑA

Las campañas de control llevadas a cabo en Europa en la década de 1950 consiguieron erradicar la malaria en muchos países europeos, entre ellos España; **en 1964, nuestro país obtuvo el certificado oficial de erradicación de la enfermedad**. Sin embargo, el paludismo tuvo un gran impacto en la Península Ibérica en épocas pasadas, con una incidencia creciente durante el siglo XIX y decreciente durante las primeras décadas del siglo XX, viéndose esta tendencia positiva interrumpida en los periodos de guerra y posguerra.

De manera interesante, la lucha antipalúdica fue la primera intervención sanitaria española que se planificó en base a criterios epidemiológicos de una enfermedad (datos de prevalencia). Los trabajos sobre el anofelismo en las minas de Río Tinto en 1900 por parte del médico escocés Ian Macdonald, junto al estudio del paludismo y la profilaxis en la provincia de Cáceres en 1901, realizado por los doctores Francisco Huertas y Antonio Mendoza, fueron pioneros en este campo y abrieron la puerta a los posteriores trabajos epidemiológicos desarrollados por el galeno italiano Gustavo Pittaluga.

En 1920, Pittaluga clasifica las provincias españolas en tres grandes bloques en base a la intensidad del paludismo, entre las que definió como zonas de mayor incidencia las provincias de Cáceres, Badajoz, Huelva, Sevilla, Córdoba, Ciudad Real, Murcia y la zona de la desembocadura del río Llobregat (Barcelona); también se incluían las colonias españolas (Protectorado de Marruecos y la Guinea). En los años siguientes, la creación de la Comisión Central de Lucha Antipalúdica (1924) a nivel estatal – dirigida por el propio Pittaluga –, la inauguración en 1925 del Instituto Antipalúdico de Naval Moral de la Mata (Cáceres) – que se convertiría en referente internacional de investigación y divulgación –, la creación de diversas organizaciones y comités y la celebración de congresos en torno al paludismo contribuyeron a impulsar la educación y la concienciación en la lucha contra la enfermedad.

En la década de 1930, Hernández Pacheco corrobora, con matices, la distribución en regiones de endemia grave (Extremadura, valle bético y zonas de huerta del sur de Alicante y Murcia), de paludismo intenso (región de los Montes de Toledo y Sierra Morena) y de paludismo leve (litoral mediterráneo y las dos altiplanicies castellanas). En España, el mayor número de casos fueron *fiebres tercianas* “benignas” debidas a *Plasmodium vivax*; una menor proporción

supuso los casos de *fiebre terciana* maligna causada por *P. falciparum* y de *fiebre cuartana* por *P. malariae*.

La epidemia se redujo paulatinamente, gracias, sobre todo, al estudio cada vez más exhaustivo del vector y las medidas de saneamiento ambiental, hasta que la irrupción de la Guerra Civil supuso un grave recrudecimiento, principalmente debido a la movilización de tropas procedentes de áreas endémicas y al debilitamiento socio-económico. En 1943, la gravedad sanitaria – se diagnosticaron unos 400.000 casos y se registraron más de 1.300 muertes por paludismo – hizo que se le confiara la lucha contra la enfermedad al profesor Clavero del Campo, quien orientó el esfuerzo económico a un mayor número de Dispensarios Antipalúdicos y la utilización masiva de insecticidas organoclorados, conducentes a un descenso paulatino de la morbi-mortalidad del paludismo. La incorporación de nuestro país en 1959 a las campañas de erradicación desarrolladas por la OMS a mitad de siglo permitió alcanzar la eliminación definitiva de la transmisión autóctona en 1964; El último caso se registró en mayo de 1961 (Bueno, 2008).

Por tanto, actualmente, España se encuentra actualmente en una situación de anofelismo sin paludismo, con un estado de vigilancia y medidas preventivas para viajeros. Sin embargo, puesto que en nuestro país existen vectores capaces, en teoría, de transmitir el parásito *Plasmodium* (*Anopheles atroparvus* y *A. labranchiae*), resulta más que recomendable vigilar la aparición de posibles casos autóctonos para prevenir la reintroducción de esta parasitosis. Todos los casos de paludismo que se diagnostican a día de hoy en España se tratan de enfermedad importada producto de la inmigración o del turismo internacional. Calificado como una enfermedad de declaración obligatoria, los casos declarados se recogen en el Boletín Epidemiológico Semanal del Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III. A finales de 2018, se habían declarado un total de 698 casos de paludismo, cifra algo menor que los 746 casos acumulados en el año 2017.

## ASPECTOS CLÍNICOS

### MANIFESTACIONES

El **periodo de incubación** de la enfermedad es de al menos 7 días, si bien lo más frecuente es que dure de **10 a 15 días**, pudiendo ser más largo en determinados pacientes como inmigrantes de zonas endémicas, viajeros con quimioprofilaxis, seropositivos para la infección por VIH, embarazadas, etc. No obstante, el periodo de incubación puede alcanzar los 70 días en el caso de infección por *P. malariae*. Por ello, la OMS recomienda el diagnóstico diferencial del paludismo si aparecen síntomas hasta 2 meses después de regresar de una zona endémica.

La **sintomatología inicial** es **inespecífica** y puede cursar con fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, escalofríos e incluso diarrea. Después de algunos días, la **fiebre** va apareciendo con regularidad en un determinado momento del día, y se presenta el **acceso o crisis palúdica**. El acceso palúdico se caracteriza por la presencia de escalofríos, artralgias, fiebre y sudoración. En un primer momento el paciente siente una **sensación de frío** intenso que típicamente hace

sufrir escalofríos, adoptar una posición fetal (fundamentalmente en niños) y castañetear los dientes. Este periodo dura pocas horas y se caracteriza por una aceleración del pulso y la presencia de cefalea, náuseas y vómitos.

A este periodo le sigue una **sensación de calor**, donde la temperatura corporal asciende a 40°C y el enfermo puede delirar, sentir sed y presentar también un pulso acelerado. La duración de este periodo suele aproximarse a 1 hora. Finalmente, aparece un **sudor generalizado** y una sensación de alivio y sed; la orina suele tornarse de color amarillo cetrino y el paciente siente debilidad, con recuperación al poco tiempo. Todo el acceso puede durar de 8 a 12 horas. Los accesos palúdicos ocurren cada 48 horas en *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale* (**paludismo terciano**, comúnmente denominado *fiebres tercianas*) o cada 72 horas en *P. malariae* (**paludismo cuartano** o *fiebres cuartanas*). La reactivación de la enfermedad debida a hipnozoítos de *P. vivax* y *P. ovale* suele ocurrir durante los tres primeros años (**paludismo recidivante**).

En general, en ausencia de tratamiento, el paludismo puede provocar complicaciones graves e incluso la muerte con relativa premura. El riesgo de desarrollar complicaciones depende principalmente de la especie infectante ya que, como ya se ha mencionado previamente, la infección de hepatocitos y eritrocitos por *P. falciparum* es la forma de paludismo más aguda y grave, pudiendo ocasionar cuadros clínicos con complicaciones severas (anemia, ictericia, fallo renal, etc.) dada la elevada parasitemia que se origina; puede incluso invadir el sistema nervioso central (SNC) ocasionando la forma de paludismo cerebral<sup>3</sup>.

A este respecto, existen **grupos de pacientes con elevado riesgo** de desarrollar **formas graves** de la enfermedad, en los que es especialmente importante diagnosticar de forma rápida el paludismo para instaurar el tratamiento adecuado y precoz. Estos pacientes son aquellos que carecen de la inmunidad parcial (premunición)<sup>4</sup> que se alcanza por exposiciones repetidas al parásito o cuyo estado fisiológico conlleva cierto grado de inmunodepresión. Entre los grupos especialmente vulnerables a desarrollar un paludismo grave, destacan: **niños** de áreas endémicas (en mayor medida, lactantes y niños < 5 años), **embarazadas** (por el riesgo de aborto), **pacientes infectados por VIH** – especialmente embarazadas, que presentan mayor riesgo de transmisión transplacentaria del virus –, **viajeros** procedentes de áreas no endémicas e **inmigrantes** procedentes de áreas endémicas que viajan a sus países de origen tras un periodo prolongado fuera de los mismos (Caballero, 2016). Los programas de lucha contra el paludismo deberían tomar medidas especiales para proteger de la infección a estos grupos poblacionales.

<sup>3</sup> En los casos de **paludismo cerebral**, los vasos cerebrales pueden verse ocluidos por eritrocitos parasitados, causa principal de las manifestaciones clínicas asociadas. Esto es debido a que la proteína I de la membrana eritrocitaria de *P. falciparum* (PfEMP1) se une a ligandos presentes en las células endoteliales (CD36, tromboplastina, VCAM-I, ICAM-I y selectinas) y los eritrocitos se agrupan en rosetas, pegándose al endotelio y produciendo isquemia. Esta situación se ve agravada por el daño celular que provoca el óxido nítrico (inducido por los niveles elevados de citoquinas, como IL-1, TNF- $\alpha$ , INF); pueden aparecer hemorragias relacionadas con el estado de hipoxia local, que se acompañan de zonas inflamatorias (*granulomas de Dürck*).

<sup>4</sup> Especialmente entre adultos residentes en zonas endémicas de transmisión moderada a intensa, la inmunidad – parcial – se desarrolla a lo largo de años de exposición y, a pesar de que nunca proporciona una protección completa, reduce el riesgo de que la infección cause enfermedad grave y posibilita la aparición de infecciones asintomáticas. Esto ayuda a explicar que la mayoría de muertes registradas en África corresponden a niños pequeños. En zonas con menos transmisión y menor inmunidad, se encuentran en riesgo todos los grupos de edad.

La siguiente figura (Figura 4) resume las principales complicaciones clínicas asociadas a la parasitosis por *Plasmodium*, siendo la anemia el signo clave derivado del propio ciclo biológico del protozoo. Así, los niños con enfermedad grave suelen manifestar uno o más de los siguientes síntomas: anemia grave, sufrimiento respiratorio relacionado con la acidosis metabólica o paludismo cerebral; en el adulto, también es frecuente la afectación multiorgánica.

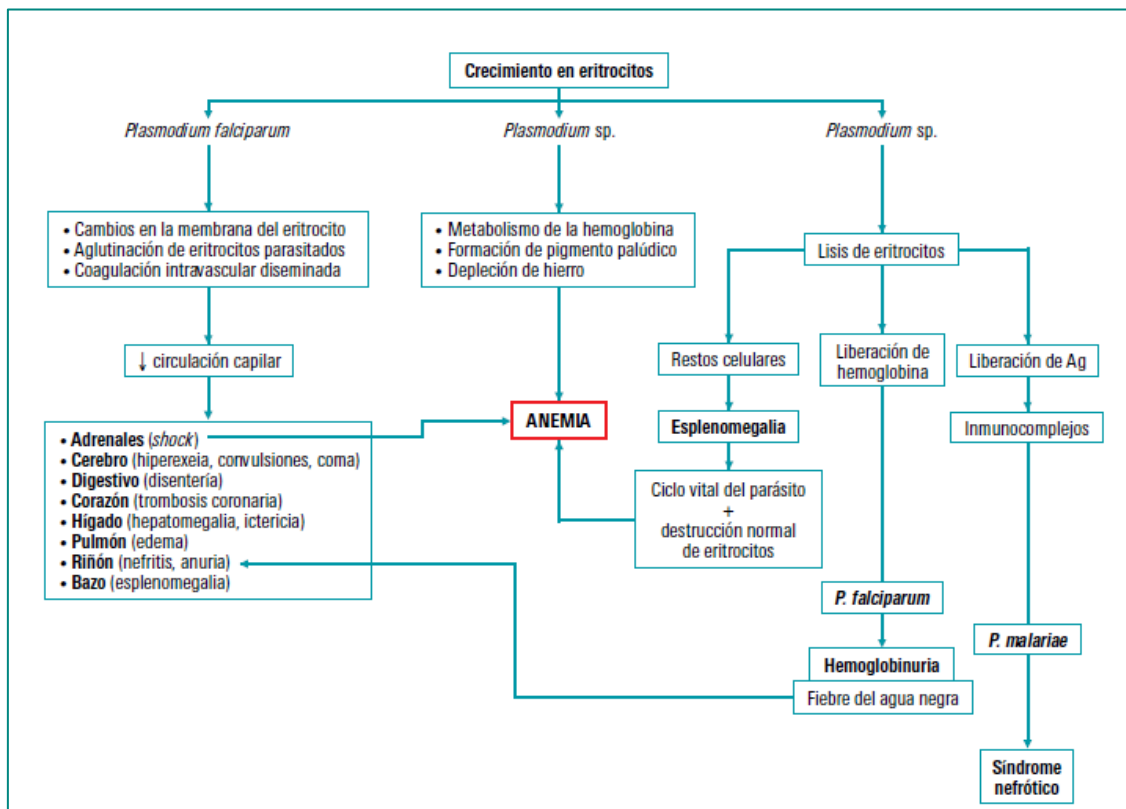


Figura 4. Complicaciones clínicas del paludismo.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del paludismo, como el de otras enfermedades parasitarias, debe iniciarse de forma presuntiva (**diagnóstico clínico**), en base al conjunto de signos, síntomas y antecedentes epidemiológicos del paciente que acude a la consulta del especialista, aunque se ve complicado por la inespecificidad de las manifestaciones clínicas de esta parasitosis. En caso de fiebre o historial de fiebre, debe hacerse un examen clínico para buscar otros síntomas, como dolor de cabeza o articular. En este sentido, cabe destacar que la fiebre que pueda aparecer en un paciente que haya viajado a países con riesgo de transmisión de paludismo dentro de los tres meses anteriores supone una emergencia médica que debe ser evaluada para excluir la



parasitosis. En zonas endémicas, la sospecha de paludismo debe valorarse en pacientes con historial de fiebre  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  sin otra causa obvia.

Sin embargo, por la baja especificidad del diagnóstico basado en manifestaciones clínicas y el consecuente riesgo de sobretratamiento (y desarrollo de resistencias), la OMS recomienda que, siempre que sea posible, el diagnóstico sea confirmado por **métodos parasitológicos de laboratorio** antes de iniciar el tratamiento.

El diagnóstico del paludismo puede realizarse mediante el análisis de muestras de sangre del paciente al **microscopio** óptico, que suele ser técnica de elección en dispensarios y hospitales. En microscopía, generalmente se emplean: a) la técnica de la gota gruesa, que implica movimientos envolventes para la ruptura de hematíes y observación del parásito liberado a sangre; o b) la extensión fina de sangre periférica, una técnica más lenta que no provoca rotura de los hematíes – los parásitos no cambian de forma – y permite una fácil visualización del parásito en su interior, sobre todo en su fase de trofozoito o *fase de anillo*.

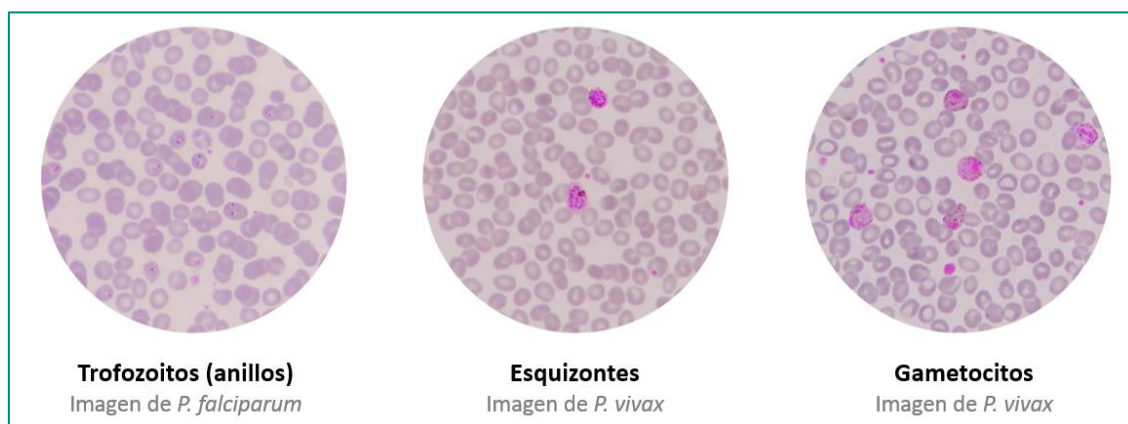
En general, para diferenciar por microscopía el tipo de especie (Figura 5), se deben tener en cuenta algunos conceptos básicos relacionados con el aspecto de los eritrocitos tras la común tinción de Giemsa en extensiones finas (OMS, 2014):

- *Plasmodium falciparum*: los eritrocitos infectados – poliparasitados – suelen mantener un tamaño normal, sin deformaciones (a veces, aparecen distorsionados con borde rosado, azulado u oscurecido), observándose el parásito “pegado” a su membrana. Los gametocitos de esta especie presentan una característica *forma de banana*. En sangre periférica, no suelen observarse esquizontes y, si están presentes, son indicativos de formas complicadas de la enfermedad. Pueden aparecer gránulos rojizos llamados *puntos de Maurer*.

- *Plasmodium ovale*: los eritrocitos tienen un tamaño ligeramente superior al habitual, y presentan formas a veces distorsionadas, ovales o con extremos fimbriados. Dichas células pueden observarse punteadas (*puntos de Shüffner*), especialmente a lo largo del margen. El esquizonte maduro presenta unos 12 merozoitos.

- *Plasmodium vivax*: los eritrocitos también tienen un tamaño significativamente aumentado, con formas redondas o angulares, y presentan *puntos de Shüffner* muy finos de color rosa. Los esquizontes suelen contener hasta 24 merozoitos y presentan el pigmento hemozoína.

- *Plasmodium malariae*: los glóbulos rojos se presentan de tamaño normal o ligeramente disminuido, con forma no distorsionada y sin cambio de color. Además, no tienen punteadura (excepto con tinción intensa, que pueden aparecer *puntos de Ziemann*), presentándose el parásito con la forma característica *en banda* o *en barra* en su interior. El esquizonte suele presentar 8 merozoitos dispuestos “en roseta”.



**Figura 5.** Ejemplo de imágenes de diversas formas del ciclo biológico de *Plasmodium spp.* que se pueden visualizar al microscopio óptico.

Cuando ese diagnóstico microscópico no está disponible o no es definitivo (en lugares donde la calidad de la microscopía es deficiente y no se puede garantizar una sensibilidad y especificidad), se emplean **pruebas de diagnóstico rápido inmunocromatográficas**, capaces de detectar antígenos o enzimas específicas del parásito a nivel de género o incluso de especie. Estas pruebas en ocasiones permiten confirmar/descartar el diagnóstico en una simple gota de sangre y en tiempos tan cortos de hasta 15-30 minutos; hay diversos tipos de pruebas para las que se establecen recomendaciones específicas (OMS, 2011).

Un diagnóstico precoz y preciso del paludismo es parte fundamental del manejo de la enfermedad para evitar la evolución aguda a las formas graves con complicaciones potencialmente letales.

## TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento del paludismo ha sufrido una importante evolución y mejora a lo largo de la historia y hasta la actualidad, en que se dispone de fármacos erradicadores de la parasitosis, que son eficaces y seguros. La primera referencia a un remedio antimalárico es quizá la descripción en el tratado de medicina llamado *52 Remedios*, en la China del siglo II a.C., de las propiedades febrífugas de la planta *qinghao*, que actualmente se conoce como la artemisa anual o ajeno dulce y ha sido reconocida como una droga antimalárica potente, sobre todo empleada en combinación con otros fármacos.

El gran impulso en la terapéutica del paludismo tuvo lugar en el siglo XVII con el descubrimiento de la **corteza de quina**. Tras su llegada a América, los españoles, y más concretamente, los misioneros jesuitas en América del Sur, se hicieron eco del empleo por parte de los indígenas de un tratamiento para las fiebres. Se trataba de la corteza de un árbol que crecía en las colinas de los Andes con propiedades medicinales, que sirvió para curar la fiebre que padeció la condesa de Chinchón, esposa del virrey de Perú. Por ello, la corteza de ese árbol

se conoció con el nombre de quina, y el árbol fue denominado *Cinchona*, y su empleo con fines medicinales fue introducido en Europa durante varios siglos. En 1820, los químicos franceses Pelletier y Camentou descubrieron que dicha corteza contiene el alcaloide al que denominaron **quinina**, que ha sido hasta hace poco, junto con la artemisinina, uno de los fármacos antipalúdicos más eficaces.

Más tarde, en 1934, el alemán Hans Andersag descubrió la **cloroquina** y denominó a su compuesto *resochin* (mismo nombre que actualmente tiene un medicamento autorizado en España). Tras una serie de investigaciones y la aparición de cierta controversia durante la II Guerra Mundial, la cloroquina fue confirmada por científicos ingleses y estadounidenses como un antipalúdico eficaz y seguro. En la misma época, tuvo lugar el descubrimiento de las propiedades insecticidas del dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), por Paul Müller en Suiza (Premio Nobel en 1948). Este compuesto fue inicialmente empleado por militares para el control del tifus transmitido por piojos, si bien la demostración a finales de la guerra de su eficacia contra los mosquitos portadores extendió su empleo para el control del paludismo.

Posteriormente, se han desarrollado fármacos derivados de la quinina, de la artemisinina y de biguanidas (los más ampliamente utilizados en la actualidad). Los distintos grupos de fármacos disponibles se describen a continuación.

## FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS

Tradicionalmente, los medicamentos antipalúdicos son clasificados según la fase del ciclo biológico del *Plasmodium* sobre la que actúan. Sin embargo, en no pocos casos un mismo medicamento es capaz de actuar en varias fases o localizaciones. Dada la baja prevalencia del paludismo en España, sólo están comercializados algunos de estos fármacos en nuestro país y, en estos casos, más bien con carácter preventivo para viajeros a zonas de riesgo. Desde el punto de vista farmacológico, una descripción basada en una clasificación química es idónea para entender su actividad bioquímica.

### QUINOLINAS

Se caracterizan por la presencia de un grupo quinolínico, pudiendo diferenciarse entre **aminoquinolinas** –como cloroquina, hidroxiclороquina, piperquina y amodiaquina (4-aminoquinolinas) y primaquina (8-aminoquinolina)– y **metanolquinolinas** –como quinina y mefloquina (Figura 6).

La **cloroquina** (Resochim®) es el referente del grupo, aunque por consideraciones históricas debería considerarse como tal a la **quinina**, el alcaloide presente en la corteza del árbol de la quina (*Cinchona officinalis*). En la práctica, ésta se sigue utilizando, aunque de forma ocasional, en algunas formas resistentes de *Plasmodium* frente a cloroquina. La cloroquina es activa sobre las formas asexuadas eritrocitarias de *Plasmodium malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* y algunas cepas de *P. falciparum*. Es gametocida sobre *P. malariae* y *P. vivax*.

Teniendo en consideración que los plasmodios transforman los productos tóxicos procedentes del metabolismo de la hemoglobina en hemozoína no tóxica, la cloroquina (como las demás quinolinas) impide esta transformación mediante la formación de complejos cloroquina-hemo, que conservan su actividad lítica para el parásito. En su efecto también es posible que influya un mecanismo alternativo basado en la inhibición de la hemo-polimerasa. Por otro lado, la cloroquina es una base débil, por lo que tiende a acumularse en los lisosomas del parásito, provocando un aumento del pH de la vacuola e inhibiendo las proteasas que intervienen en la degradación de la hemoglobina.

La **resistencia a la cloroquina** es consecuencia del desarrollo, por parte del parásito, de mecanismos de expulsión del fármaco fuera de la vacuola; cabe destacar que existen resistencias cruzadas entre las quinoleínas. Este proceso puede ser inhibido por agentes bloqueantes de los canales de calcio, como el verapamilo.

Desde el punto de vista cinético, la cloroquina se absorbe rápida y completamente por vía oral, alcanzando las concentraciones máximas al cabo de 3 horas. Su volumen de distribución es amplio, encontrándose un 50-60% de la fracción plasmática del fármaco ligada a proteínas plasmáticas. En el transcurso del tratamiento, la cloroquina se va acumulando en los órganos: las concentraciones en corazón, pulmón, riñón e hígado son del orden de 10 veces superiores a la concentración plasmática, mientras que en las células parenquimatosas y pigmentadas se alcanzan concentraciones 100-1.000 veces la plasmática. El metabolismo del fármaco se produce a nivel hepático; su principal metabolito –la monodesetilcloroquina–, con actividad antipalúdica residual, se excreta por la bilis y la orina, aunque un 40-70% de la cloroquina se elimina inalterada por vía renal. La semivida estimada es de 30-60 días.

La mayor parte de las reacciones adversas que se observan tras la administración de cloroquina son dependientes de la dosis y se producen sobre todo a concentraciones plasmáticas superiores a 250 µg/L. Las más frecuentes (1-10%) son: dolor abdominal, anorexia, diarrea, náusea, vómitos, pérdida de peso, visión anormal, deterioro de la percepción de los colores (reversible) y opacificación de la córnea (debido a la formación de depósitos subepiteliales de cloroquina). Además, por su riesgo de prolongación del intervalo QT, son particularmente relevantes desde un punto de vista clínico las interacciones relacionadas con alteraciones del electrocardiograma y riesgo de arritmias.

La **hidroxicloroquina** (Dolquine®) es un evidente análogo molecular de la cloroquina, que se emplea como alternativa a ésta en niños y adultos para el tratamiento y la profilaxis de formas no complicadas de paludismo, cuando no estén disponibles o no sean adecuados los tratamientos de primera elección. Además de sus propiedades antimaláricas, es capaz de ejercer un significativo efecto sobre patologías inflamatorias crónicas, especialmente de origen reumático; de hecho, se considera un *fármaco antirreumático modificador de la enfermedad* o FARME. En este sentido, se emplea en artritis reumatoide y lupus eritematoso, debido a que posiblemente antagoniza los efectos de la histamina y serotonina e inhibe la síntesis de prostaglandinas al interferir con el metabolismo del ácido araquidónico. También puede inhibir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y eosinófilos.

La **piperaquina** es un derivado isoquinolínico estrechamente emparentado con la cloroquina, con la peculiaridad de ser una molécula simétrica. La presencia de dos núcleos isoquinolínicos (como si la molécula estuviera *duplicada*) en la piperaquina podría facilitar la inhibición de las bombas membranales que extraen a las quinolinas del interior del parásito, uno de los mecanismos característicos de resistencia a la cloroquina y otros antimaláricos de tipo quinolínico. Ha demostrado eficacia *in vitro* frente a cepas de *Plasmodium* resistentes a cloroquina. Parece actuar uniéndose al grupo hemo procedente de la degradación de la hemoglobina del eritrocito, e impidiendo su detoxificación, tal como la cloroquina y productos relacionados. Ha sido comercializado en España desde 2012 en asociación con la dihidroartemisinina (Eurartesim®), con el fin de reducir el riesgo de la posible aparición de resistencias a cada uno de los fármacos por separado.

La piperaquina es un compuesto muy lipofílico que se absorbe lentamente. En humanos, presenta un T<sub>máx</sub> de aproximadamente 5 h, la C<sub>máx</sub> media alcanzada es de 179 ng/mL y el AUC<sub>0-24 h</sub> de 1.679 ng×h/mL. Se elimina también lentamente, por lo que se acumula en el plasma tras múltiples dosis. La piperaquina se metaboliza por los hepatocitos humanos, principalmente por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2C9 y CYP2C19. Los metabolitos principales son inactivos, productos de la descomposición del ácido de carboxilo y un producto mono-N-oxidado. La semivida de eliminación es aproximadamente de 22 días para los pacientes adultos y de alrededor de 20 días para los pediátricos. El aclaramiento medio en pacientes adultos es de 2,09 L/h/kg, mientras que en los pediátricos aumenta a 2,43 L/h/kg. Los estudios realizados en animales demostraron que la piperaquina se excreta fundamentalmente por la vía biliar, mientras que la excreción urinaria es casi nula (Al-Bari, 2015).

El resto de derivados quinolínicos no está disponible comercialmente en España. No obstante, merece la pena mencionar brevemente a los más ampliamente utilizados en las zonas de paludismo endémico. Entre ellos se puede destacar la **amodiaquina**, desarrollada entre 1941 y 1945 para intentar hacer frente a los primeros casos de resistencias a la cloroquina, aunque sin demasiado éxito. Por su parte, la **quinina** es el principal alcaloide obtenido de la corteza del árbol de la quina, que fue durante muchos años fue el único fármaco efectivo para la quimiopprofilaxis y el tratamiento de la malaria, pero debido a su toxicidad fue progresivamente remplazada por la cloroquina y otros derivados. No obstante, en la actualidad ha vuelto a tomar cierto protagonismo en los casos de resistencia a otros agentes antipalúdicos. Otro tanto puede decirse de su isómero óptico, la **quinidina**, que también llegó a usarse en paludismo, pero cuya indicación terapéutica principal ha sido como antiarrítmico; en cualquier caso, ya no está comercializada en España.

La **mefloquina** es otra metanolquinolina, como la quinina y la quinidina, que actúa contra las formas eritrocíticas de las cuatro especies de *Plasmodium* y también contra los gametos de *P. malariae*, *vivax* y *ovale*. En los últimos años han aparecido cepas resistentes de *P. falciparum* a mefloquina en el sudeste asiático y en la cuenca del Amazonas. No se conocen con precisión las bases moleculares de la resistencia a la mefloquina, pero aparentemente son distintas de las de la cloroquina, ya que la mefloquina es activa frente a cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina. Se administra por vía oral y, en general, se tolera bien, pero a dosis elevadas puede

provocar molestias gastrointestinales y nerviosas, e incluso bradicardia. Además, es teratógena. No debe administrarse conjuntamente con quinina, quinidina o halofantrina.

Por su parte, la **primaquina** es una 8-aminoquinolina de acción potente frente los hipnozoítos de *P. vivax* y *P. ovale*, gametocida para las cuatro especies productoras de paludismo. Se considera de elección para prevenir las recaídas en infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, y se administra una vez abandonada el área palúdica y después del tratamiento estándar.

Una mención especial merece también la **tafenoquina** (Krintafel®), una 8-aminoquinolina que ha sido recientemente autorizada por la FDA en 2018 – tras demostrar seguridad y eficacia clínicas en dos amplios ensayos clínicos de fase 3 – para la *cura radical* y para la prevención de recurrencias de paludismo por *P. vivax* en pacientes que están en tratamiento con otros fármacos apropiados para la infección aguda por dicho parásito. De forma interesante, se trata del primer fármaco capaz de erradicar, mediante una única dosis por vía oral, las formas hepáticas latentes (hipnozoítos), que suponen el principal hándicap en la terapéutica de este tipo de paludismo; *in vitro*, es capaz también de provocar la lisis de glóbulos rojos. Emerge, por tanto, como una alternativa eficaz a la primaquina, con una pauta posológica mucho más sencilla (primaquina requiere tratamientos de hasta 14 días). En relación a su perfil de seguridad, se ha descrito un mayor riesgo de toxicidad hemolítica en pacientes con deficiencias de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (Baird, 2018).

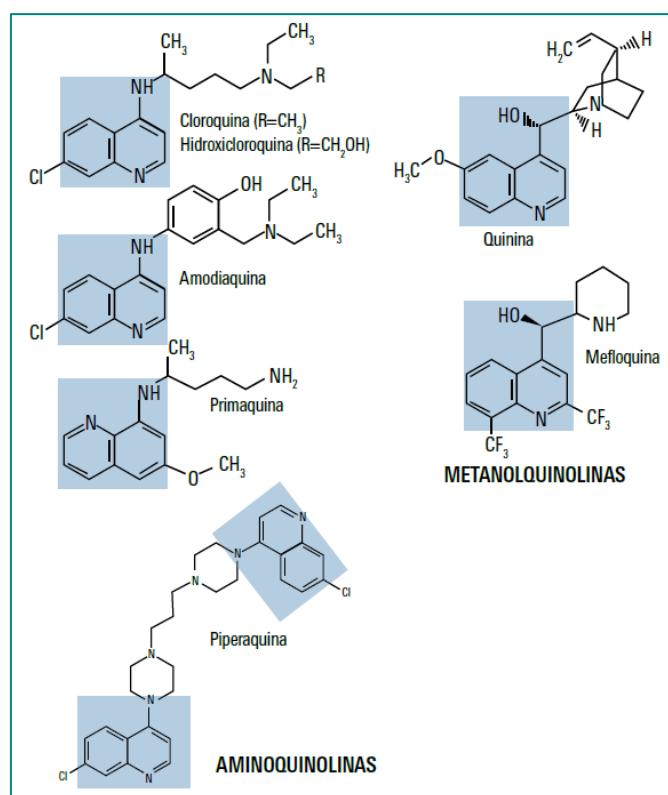


Figura 6. Estructura química de los derivados quinolónicos.

## BIGUANIDAS

El único representante de este grupo, en términos moleculares estrictos, es el **proguanil**, fármaco estructuralmente relacionado con la metformina (Figura 7), aunque ésta es prácticamente la única similitud, ya que sus perfiles farmacológicos difieren notablemente. El proguanil (profármaco) ejerce su efecto antiprotozoario previa transformación en cicloguanil, su metabolito activo, mediante la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450. Se puede apreciar una cierta similitud estructural del cicloguanil – que adopta una configuración diaminotriazínica – y el núcleo pteridínico del ácido fólico, con el que compite como sustrato de la enzima dihidrofolato reductasa, lo cual parece ser determinante para su acción antiprotozoaria. En concreto, ejerce su efecto inhibiendo la activación biológica del ácido fólico en el protozoo (concretamente, su transformación en ácido tetrahidrofólico), a través del bloqueo del enzima. Esto provoca en el protozoo una alteración de la biosíntesis de bases nucleicas de tipo pirimidínico, específicamente de la síntesis de desoxitimidilato, requerida para la replicación de ácidos nucleicos y, en consecuencia, para la reproducción del parásito.

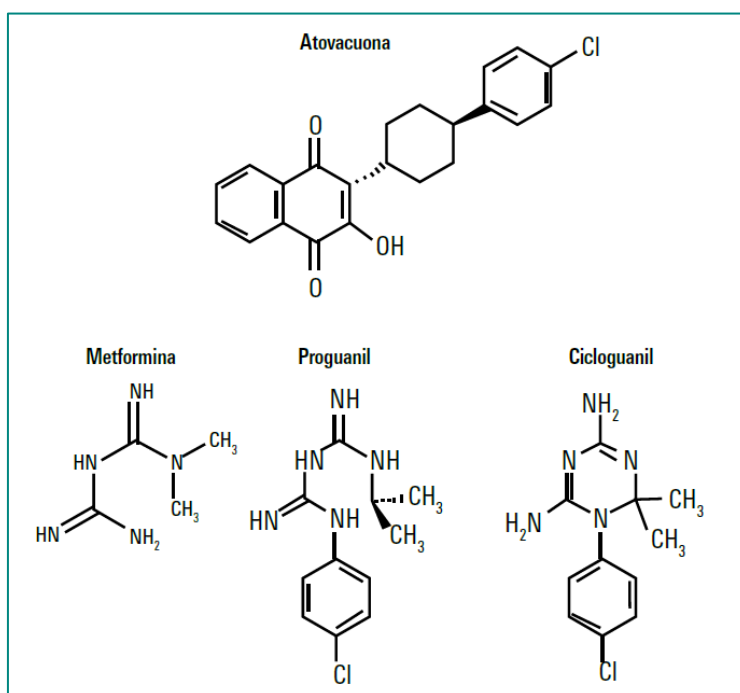


Figura 7. Estructura química de atovacuona / proguanil.

Por su parte, la **atovacuona** no es estructuralmente una biguanida; se acepta ubicarla en este grupo porque se coformula con proguanil en el tratamiento antipalúdico. Atovacuona presenta un núcleo de tipo naftoquinónico, que la hace estructuralmente próxima a la ubiquinona: el sistema quinónico en 1,4 determina un sistema intensamente resonante que puede favorecer el comportamiento redox de la molécula, pudiendo competir con otros sistemas naturales similares, como es el caso de la ubiquinona.

La atovacuona es un inhibidor potente y selectivo de la cadena de transporte de electrones mitocondriales en eucariotas y en una serie de protozoos parásitos, en concreto el complejo citocromo bc1 (complejo III). Algunas enzimas con importantes implicaciones metabólicas para el microorganismo están ligadas a la cadena de transporte electrónico mitocondrial, a través de la ubiquinona. El bloqueo de la cadena de transporte electrónico mitocondrial provocado por la atovacuona parece ser capaz de provocar una inhibición indirecta de estas enzimas, que en última instancia se traduce en la inhibición de la síntesis de ATP y de los ácidos nucleicos del protozoo.

Este agente antiprotozoario tiene actividad demostrada frente a varias especies de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, etc.), así como sobre *Pneumocystis jirovecii*, situándose su concentración inhibitoria para el 50% de las cepas (CMI50) –calculada en diversos modelos experimentales animales– entre 0,1 y 3 µg/mL.

La formulación monofármaco de atovacuona (Wellvone®) está indicada para el tratamiento agudo de la neumonía, de carácter leve o moderado, producida por *P. jirovecii* en pacientes intolerantes al tratamiento con cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprim). Aunque aún no se ha demostrado la existencia de mecanismos fenotípicos de resistencia de *P. jirovecii* frente a la atovacuona, algunos aislados procedentes de casos humanos tratados profilácticamente con este fármaco presentaban mutaciones en la cadena de ADN del protozoo susceptibles de manifestarse como alteraciones de la diana farmacológica, sin que por el momento se haya establecido la trascendencia clínica de estas observaciones.

La **asociación de atovacuona y proguanil** (EFG, Malarone® y Malarone Pediátrico®) se fundamenta en la complementariedad de sus mecanismos de acción sobre la biosíntesis de bases nucleicas del *Plasmodium*, actuando tanto sobre formas eritrocíticas como exoeritrocíticas (incluyendo formas hepatocíticas). La potenciación de sus efectos antiprotozoarios ha sido puesta de manifiesto en clínica, tanto en pacientes inmunes como no inmunes. Está oficialmente indicado en la profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum* (incluyendo cepas resistentes a otros antipalúdicos) y también en el tratamiento del paludismo agudo no complicado por *P. falciparum*.

Entre las reacciones adversas más frecuentemente descritas, las más comunes (> 10%) son cefalea, náuseas, vómitos y dolor abdominal; fueron también frecuentes (1- 10%) anemia, neutropenia, depresión, sueños anormales, insomnio, mareo, aumento de los valores de las enzimas hepáticas, prurito, erupciones cutáneas y tos. En cuanto a la atovacuona sola, los efectos adversos más frecuentes (> 10%) son náuseas, erupciones cutáneas y prurito; como reacciones adversas frecuentes (1-10%) se ha descrito anemia, neutropenia, hiponatremia, insomnio, cefalea, diarrea, vómitos, aumento de los valores de las enzimas hepáticas, urticaria y fiebre.



## DIAMINOPIRIMIDINAS

La **pirimetamina** (Daraprim®) está estructuralmente emparentada con el trimetoprim (Figura 8). Como el proguanil, actúa inhibiendo la dihidrofolato reductasa, implicada en la activación biológica del ácido fólico. Tiene actividad frente a *P. falciparum* y, en menor medida, frente a *P. vivax*. Inicialmente indicada en el tratamiento de paludismo resistente a la cloroquina, la aparición rápida de resistencias ha ido limitando su potencial terapéutico en paludismo. A día de hoy está indicada, en asociación con una sulfamida (sulfadiazina o sulfaleno) y otro antimalárico, en el tratamiento del paludismo no complicado por *P. falciparum*. Además, se indica en el tratamiento de las toxoplasmosis por *Toxoplasma gondii*.

A la dosis recomendada en paludismo (dosis única de 50-70 mg), los efectos secundarios de pirimetamina son raros. Ocasionalmente, se han observado erupciones cutáneas; también se ha registrado insomnio, aunque generalmente con dosis superiores a las utilizadas en terapéutica. Raramente se han registrado náuseas, cólicos, vómitos y diarrea.

Las dosis terapéuticas de la pirimetamina utilizadas en el tratamiento de la toxoplasmosis (dosis de carga de 100 mg más 25-50 mg/día) se asocian a una depresión de la hematopoyesis en aproximadamente el 25% de los pacientes, aunque el riesgo de leucopenia, anemia o trombocitopenia se reduce mediante la administración concomitante de folinato cálcico (no debe olvidarse que la pirimetamina es un agente antifolato). Durante el inicio de este tratamiento, las náuseas, cólicos y vómitos son normales, aunque raramente obligan a interrumpir el tratamiento. Otros efectos adversos menos comunes son dolor de cabeza, mareos, sequedad de boca o garganta, fiebre, malestar, dermatitis, pigmentación anormal de la piel y depresión.

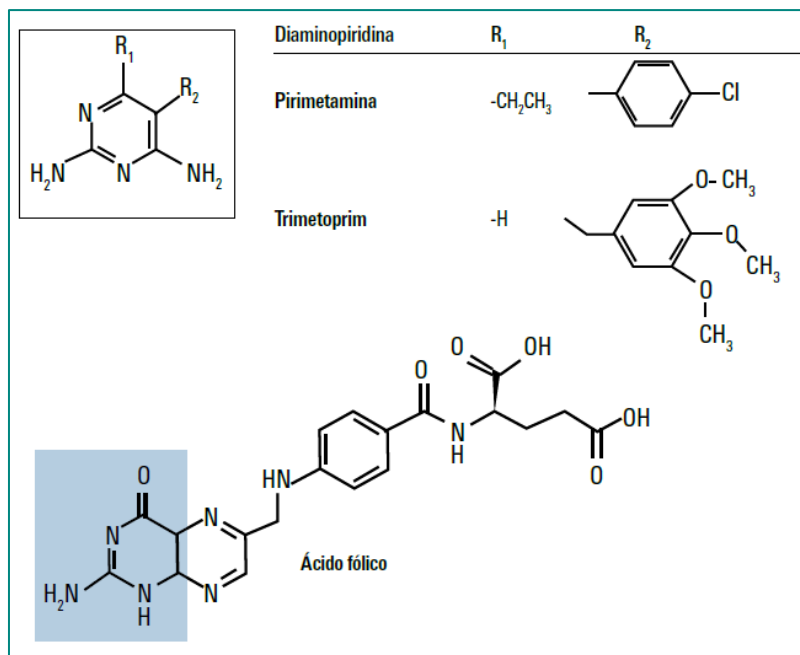


Figura 8. Estructuras químicas de pirimetamina y trimetoprim y su relación con el ácido fólico.

## DERIVADOS DE LA ARTEMISININA

Como se ha sugerido anteriormente, el extracto de ajeno dulce (*Artemisia annua*) viene siendo utilizado como febrífugo en la medicina tradicional china bajo el nombre de *qinghao* desde hace más de 2.000 años. Hay referencias de que se empleaba ya en el siglo XVI como antimalárico. En torno a 1970 se identificó el principal componente activo de dicho extracto, que fue denominado *qinghaosu* o *artemisinina*; en 2015, la investigadora china Tu Youyou recibió el Premio Nobel en Medicina por descubrir la eficacia antimalárica de la molécula. La **artemisinina** ha sido origen de algunos derivados actualmente en uso, como la dihidroartemisinina, el artesunato y el artemetero, de los cuales sólo la dihidroartemisinina (o artemimol) está comercializada en España.

La artemisinina y sus derivados son esquizotóxicos hemáticos muy potentes, que consiguen una respuesta terapéutica más rápida que cualquier otro antimalárico (en el 90% de los casos la parasitemia desaparece a las 48 horas) y no parecen provocar una toxicidad importante. Actúan frente a cepas multirresistentes de *P. falciparum*, reducen la aparición de gametocitos (con la potencial reducción de parásitos resistentes) y, hasta el momento, no se ha detectado la aparición de resistencias significativas.

La **dihidroartemisinina** es un metabolito del artesunato y del artemetero que no sólo mantiene las propiedades sobre *Plasmodium*, sino que, además, tiende a acumularse de forma preferente en los eritrocitos infectados. Desde el punto de vista estructural, la dihidroartemisinina contiene un núcleo complejo formado por condensación de un anillo de cromano (benzopirano) completamente saturado con otro de cicloheptano, en el que destaca la presencia de un puente de endoperóxido, indispensable para su efecto farmacológico. Asimismo, su arquitectura molecular es extremadamente específica, destacando la presencia de 8 centros quirales (Figura 9).

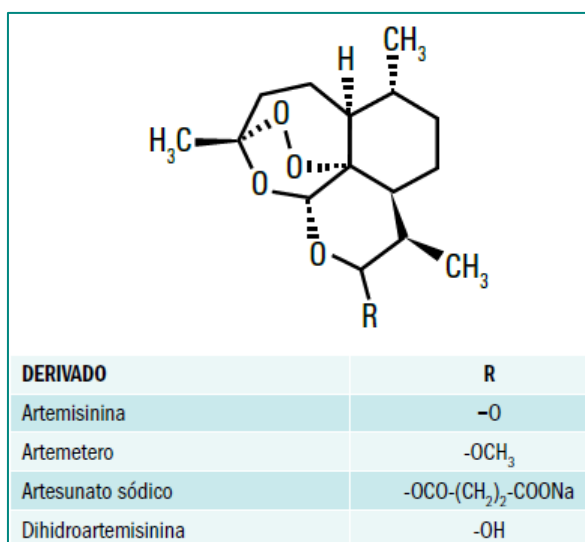


Figura 9. Estructura química de artemisinina y derivados.

El átomo de hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) del grupo hemo resulta determinante para activar el puente endoperóxido presente en la dihidroartemisinina, dando lugar a radicales libres intensamente tóxicos para el parásito debido a la alteración de diversas proteínas esenciales para la supervivencia del *Plasmodium*, entre ellas las que constituyen sus transportadores de membrana y, en particular, la ATPasa del retículo endoplásmico, el transporte electrónico mitocondrial y la propia función de las mitocondrias. En última instancia, los procesos de respiración y transporte celular son gravemente deteriorados, lo que determina la muerte del protozoo.

La combinación de dihidroartemisinina y piperaquina (Eurartesim®) ha sido autorizada en España para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada en adultos, niños y lactantes de 6 meses en adelante y que pesen 5 kg o más. Desde el punto de vista de la seguridad y tolerabilidad del medicamento, la combinación de los dos fármacos no parece presentar problemas particulares y su perfil toxicológico, tanto cualitativa como cuantitativamente, es superponible con el de otros agentes antipalúdicos isoquinolínicos. En concreto, la incidencia de eventos adversos de carácter leve, moderado y grave registrados en varios estudios clínicos pivotaes es del 56%, 12% y 1,8%, respectivamente. En cuanto a la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron cefalea (18,0%), bradicardia sinusal (4,2%), astenia (5,0%), vómitos (2,5%), náusea (2,3%) y mareos (1,4%). Aunque se ha descrito un cierto número de casos de alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma, todos ellos fueron asintomáticos (Zani, 2014).

---

## OTROS ANTIPALÚDICOS

La **halofantrina** es un derivado fenantrénico estructuralmente relacionado con las metanolquinolinas (quinina, mefloquina) (Figura 10). Desarrollada en la década de los ochenta, actúa como un esquizonticida rápido sólo frente a las formas hemáticas del parásito (trofozoito y esquizonte). No es efectiva frente a esquizontes exoeritrocíticos (hepáticos) ni frente a esporozoítos, merozoítos o gametocitos, pero se le reconoce valor terapéutico para el tratamiento de los casos de infección por *P. falciparum* multirresistente. También es activa frente a *P. vivax* y, de forma más limitada, frente a *P. malariae* y *P. ovale*. Su uso está muy restringido por el riesgo de cardiotoxicidad (alargamiento de los intervalos PR y QT del electrocardiograma); en niños, este riesgo se reduce, y parecen tolerarla mejor. También se han descrito casos de náuseas, dolor abdominal, diarrea, prurito y erupciones cutáneas después del tratamiento.

Estructuralmente relacionada con halofantrina y mefloquina, la **lumefantrina** ha adquirido un notable protagonismo en combinación con artemetero, ya que esta combinación resulta eficaz frente a *P. falciparum*, con un bajo nivel de efectos adversos. No parece presentar la cardiotoxicidad de halofantrina y no se han observado efectos significativos sobre el intervalo QT con su asociación con artemetero, aunque se recomienda precaución, sobre todo en pacientes con alteraciones cardíacas previas.

Ni la halofantrina ni la lumefantrina están comercializadas actualmente en España.

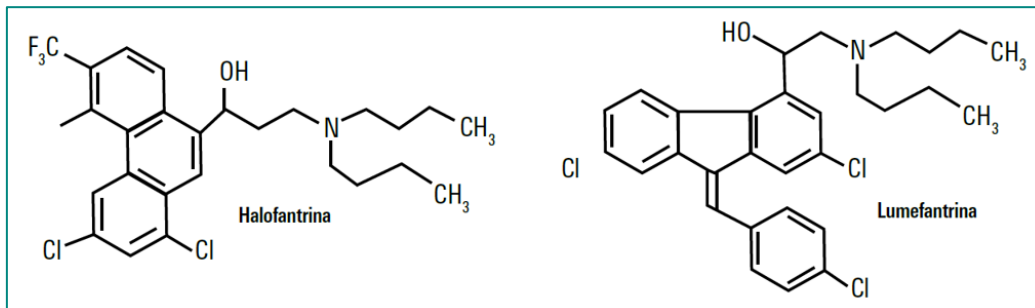


Figura 10. Estructura química de halofantrina y lumefantrina.

A modo de resumen, en la siguiente figura (Figura 11) se ilustra la clasificación de los fármacos antipalúdicos según la fase del ciclo biológico del *Plasmodium* donde actúan. Como se puede apreciar, algunos de ellos son capaces de actuar en varias fases o localizaciones.

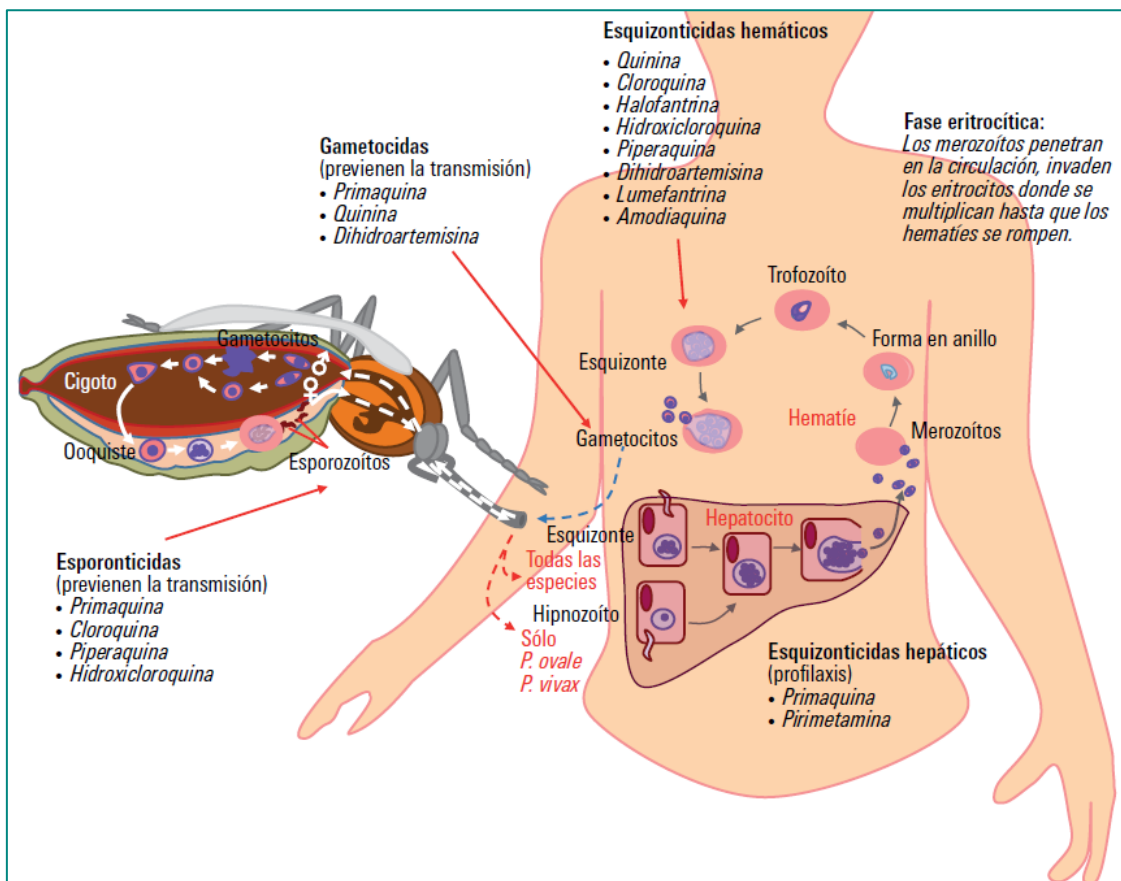


Figura 11. Ciclo biológico de *Plasmodium* spp. y lugares de acción de los fármacos antipalúdicos.

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Una vez que el laboratorio ha emitido un diagnóstico certero de paludismo, la OMS recomienda que el **inicio del tratamiento** adecuado sea **inmediato**. En principio, el tratamiento basado únicamente en la sintomatología debe reservarse para aquellos casos en los que no sea posible hacer un diagnóstico parasitológico. El abordaje terapéutico dependerá de:

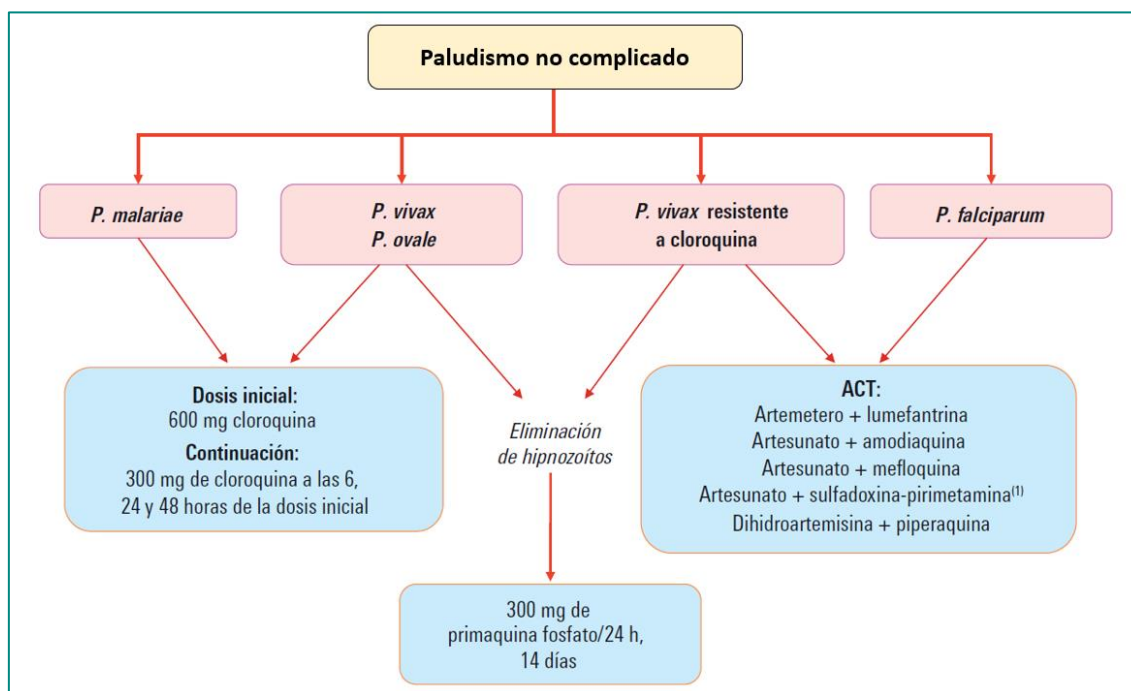
- La **especie de Plasmodium** infectante: *P. falciparum* y, en menos ocasiones, *P. vivax* y *P. knowlesi* pueden producir una enfermedad muy grave (o mortal si no se trata), a diferencia del resto de las especies. Las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* requieren un tratamiento específico para destruir los hipnozoitos (formas latentes hepáticas) que pueden provocar recaídas.
- El **área geográfica** de transmisión: el principal obstáculo para la eficacia de un tratamiento es el desarrollo de resistencias a los fármacos disponibles en el mercado. *P. falciparum* y *P. vivax* presentan distintos patrones de resistencia a los fármacos según zonas geográficas.
- El **estado clínico**: los criterios de gravedad de la enfermedad del paciente – definidos en el documento de *Recomendaciones para el Tratamiento de la Malaria* (OMS, 2015) – permiten diferenciar entre paludismo no complicado y paludismo grave y determinan el tratamiento.
- Las **características del paciente**: edad, embarazo, alergias, comorbilidad, etc.

## PALUDISMO NO COMPLICADO

Se puede tratar con fármacos antipalúdicos administrados por vía oral, siendo el **objetivo** del tratamiento **curar lo antes posible la infección** para evitar la evolución a formas graves de la enfermedad.

*Grosso modo*, el paludismo no complicado debido a *P. falciparum* (el más frecuente) se tratará con **terapia combinada basada en artemisinina (ACT)**, con una duración de tres días. En los casos de paludismo por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. knowlesi* o *P. malariae*, el tratamiento se debe realizar con cloroquina (lo más común) o ACT, salvo en áreas donde se sospecha o se confirman resistencias a cloroquina, donde se empleará únicamente ACT. Las mujeres embarazadas no deben recibir ACT en el primer trimestre, por lo que suele emplearse quinina (con clindamicina en caso de *P. falciparum*).

Tras la administración del tratamiento de elección contra los casos no complicados (resumidos en la Figura 12) es fundamental realizar un seguimiento microbiológico del paciente para evaluar la eficacia del mismo y detectar **fracasos terapéuticos** que puedan ser debidos a resistencias. La detección temprana de la resistencia a un fármaco permitirá cambiar lo antes posible el tratamiento a otro más eficaz y evitar complicaciones. En el caso de *P. falciparum* se considera fracaso terapéutico si se detecta fiebre o parasitemia antes de 2 semanas postratamiento. El fallo en el tratamiento puede atribuirse no solo a resistencia a los fármacos empleados, sino también a un mal cumplimiento terapéutico o falta de exposición a la medicación (por vómito, alteraciones farmacocinéticas individuales o infradosificación). Es importante confirmar si ha existido un tratamiento previo.



**Figura 12.** Tratamiento de primera línea del paludismo no complicado en adultos y niños. Generalmente, son pautas de tres días de duración. En caso de no conocer con certeza la especie de *Plasmodium* implicada, se recomienda tratar como en los casos debidos a *P. falciparum*.

ACT: Terapia combinada basada en artemisina. (1) Excepto si está implicado *P. vivax*.

Si antes de 2 semanas se detecta el fracaso del tratamiento, se recurrirá como **segunda opción** a **combinaciones alternativas de ACT** eficaces en la región, artesunato/quinina + tetraciclina/doxiciclina/clindamicina durante 7 días.

En caso de que se observe fiebre o parasitemia después de 2 semanas de tratamiento, por razones prácticas se considerará una nueva infección, y será necesario el genotipado por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del parásito, para identificar si se trata de recaída por *P. vivax*. En el supuesto de confirmarse, volverá a tratarse con los fármacos de primera línea, con la salvedad de que no debe repetirse la combinación artesunato + mefloquina, ya que la reutilización de mefloquina en un plazo inferior a 2 meses aumenta el riesgo de aparición de reacciones neuropsiquiátricas.

Por último, la **prevención de recurrencias** en los casos de paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* en niños y adultos (a excepción de quienes presenten una deficiencia de G6PD o se sospeche de ello) se debe abordar mediante el tratamiento durante 14 días con **primaquina** (0,25-0,5 mg/kg/12 h) en todas las áreas geográficas (Fletcher, 2013; Caballero, 2016).

## PALUDISMO GRAVE

A grandes rasgos, el paludismo grave debe tratarse de manera agresiva e inmediata por vía parenteral (intravenosa) y el principal **objetivo** del tratamiento es **evitar la muerte del paciente y prevenir la aparición de secuelas permanentes o recrudescencias de la infección**.

Como ya se ha comentado, los casos de paludismo grave se asocian generalmente a *P. falciparum*, aunque algunas infecciones por *P. vivax* y *P. knowlesi* también pueden evolucionar hacia una enfermedad febril grave y debilitante. Todos los casos de paludismo grave constituyen una **emergencia médica**, ya que pueden conducir a la muerte en pocas horas.

La OMS recomienda el tratamiento de niños y adultos (incluyendo mujeres embarazadas y lactantes) con **artesanato** intravenoso durante al menos 24 horas (independientemente de que el paciente tolere o no la medicación oral) y hasta que tolere la vía oral en caso de que inicialmente no lo hiciera. Deberá continuarse con un ciclo completo de tres días de una combinación eficaz de ACT (Figura 13). Si la administración intravenosa no fuera posible (como ocurre fuera del ámbito hospitalario), se administrará al menos una primera dosis vía rectal o intramuscular, y si el artesunato no estuviera disponible, se debería optar por artemetero como opción preferente (sobre la quinina). En niños y embarazadas es preferible la clindamicina a la doxiciclina. En los casos graves se debe evitar la mefloquina si el paciente presenta alteración de la conciencia, ya que en casos de paludismo cerebral este medicamento aumenta el riesgo de complicaciones neuropsiquiátricas.

A la vez que se instaura el tratamiento antimalárico, debe hacerse frente a las posibles **complicaciones** que presente el paciente. Requiere una vigilancia estrecha por parte del personal sanitario, que valorará su situación para establecer las intervenciones oportunas de soporte con el fin de garantizar el mantenimiento de las vías aéreas, controlar la fiebre (medidas físicas como compresas frías, y administración de antitérmicos – preferiblemente paracetamol –, evitando fármacos nefrotóxicos), facilitar o no el aporte de fluidos (los niños se deshidratan fácilmente, pero los adultos son muy sensibles a la sobrecarga, y el aporte de fluidos puede desencadenar un edema pulmonar), controlar las convulsiones, actuar en caso de insuficiencia renal, etc.

El tratamiento adecuado de los pacientes que tienen un riesgo más elevado de desarrollar paludismo grave (embarazadas, inmunodeprimidos, niños pequeños, etc.) puede requerir un ajuste de dosis de los fármacos, una mayor duración del tratamiento o contraindicar el uso de alguno de los medicamentos disponibles. Para mayor información acerca del tratamiento de estos grupos especiales de pacientes, se puede consultar la sección 7 del documento de *Recomendaciones para el Tratamiento de la Malaria* (OMS, 2015).

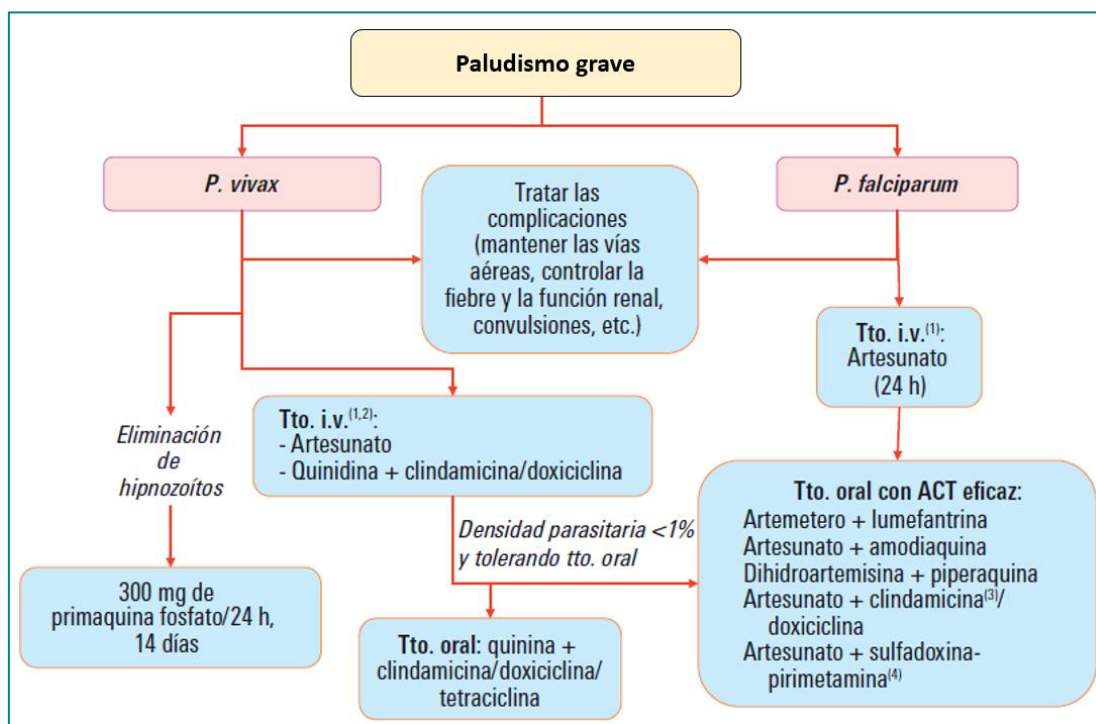


Figura 13. Tratamiento de elección en casos de paludismo grave en adultos y niños.

ACT: Terapia combinada basada en artemisina. (1) Recurrir a artemetero intramuscular o a artesunato rectal si no es posible utilizar la vía intravenosa. (2) Es preferible el artesunato en los adultos, mientras que en niños no se ha demostrado la superioridad de una u otra opción. (3) La clindamicina es preferible a la doxiciclina en niños y mujeres embarazadas. (4) Excepto si *P. vivax* está implicado en la infección.

## PROFILAXIS

Las medidas preventivas son fundamentales, especialmente en áreas geográficas endémicas, para prevenir las complicaciones derivadas del paludismo. En este sentido, la OMS recomienda una **profilaxis farmacológica en determinados grupos de especial riesgo**. Así, en base a la evidencia disponible, y aceptando que **ningún profiláctico contra el paludismo proporciona una protección completa**, se asumen las siguientes recomendaciones:

- **Mujeres embarazadas:** en zonas endémicas, se debe administrar **tratamiento profiláctico intermitente** con sulfadoxina-pirimetamina a todas las mujeres en su primer o segundo embarazo, como parte de los cuidados pre-natales. Se debe iniciar en el segundo trimestre y administrarlo hasta un mes después, asegurando la administración de al menos tres dosis.
- **Niños menores de 12 meses:** en áreas de transmisión moderada-alta de la parasitosis, también se les debe administrar la combinación sulfadoxina-pirimetamina coincidiendo con la segunda y tercera administración de la vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina, y contra el sarampión.
- **Niños menores de 6 años:** en áreas donde haya una intensa transmisión estacional del paludismo, como es la región del África subsahariana, se puede aconsejar puntualmente –



como así lo promovió la OMS en el año 2012– la administración de quimioprofilaxis preventiva con administraciones mensuales de amodiaquina más sulfadoxina-pirimetamina en esas épocas de mayor riesgo. En niños, también se ha investigado la utilidad profiláctica de la combinación sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol), con resultados positivos independientemente de su estado de infección por VIH (Mbeye, 2014).

No obstante, la única manera de asegurar una **prevención primaria** efectiva es **evitar las picaduras de los mosquitos portadores**. Así, a modo de ejemplo, la lucha antipalúdica en España se llevó a cabo históricamente mediante una serie de medidas, entre las que destacan las siguientes:

- Medidas de saneamiento enfocadas a la eliminación de aguas estancadas (desechaciones, drenajes, diques, limpieza de vegetación...) para impedir la reproducción y cría del mosquito.
- Quimioprofilaxis y tratamiento: durante mucho tiempo se empleó la corteza de quina como el único remedio eficaz; tras la II Guerra Mundial comenzó a extenderse el empleo de moléculas de síntesis como la plasmocina, atebina y cloroquina, que fueron la base para el desarrollo de los modernos fármacos antipalúdicos.
- Métodos anti-vectoriales específicos, dirigidos contra larvas y mosquitos adultos. Se han empleado repelentes, redes y rejillas colocadas en las ventanas de las casas, sustancias oleosas para asfixiar a las larvas en el agua, veneno, etc. Y más recientemente se ha extendido el uso de insecticidas de síntesis, siendo el más relevante el DDT.

En esta línea, a día de hoy la OMS centra la mayor parte de sus esfuerzos en la prevención del paludismo mediante la **lucha anti-vectorial**, sobre todo en zonas con alta carga de la enfermedad. Para ello, se distribuyen anualmente, en el marco de los programas de Salud Pública, un gran número de **mosquiteras** preferentemente **impregnadas con insecticidas** de acción prolongada. En la mayoría de las regiones donde la enfermedad es endémica, el nivel económico bajo de las personas en riesgo hace indispensable que la entrega de estas mosquiteras se haga de forma gratuita, representando la medida de prevención más costo-eficaz. Todo ello debe ir unido a estrategias de educación/sensibilización que permitan concienciar a toda la población en riesgo (con especial hincapié en aquellos grupos considerados más susceptibles de desarrollar paludismo grave: embarazadas, niños <5 años, pacientes VIH positivos, etc.) de la importancia de dormir bajo esas mosquiteras, así como de asegurar su adecuada conservación.

Otra estrategia de prevención impulsada por la OMS es la **fumigación de interiores con insecticidas de acción residual**. Se trata de una intervención que resulta eficaz durante periodos de 3-6 meses cuando se fumiga al menos el 80% de las casas de zonas afectadas, si bien ese periodo de eficacia puede variar según el insecticida empleado y los tipos de superficies, por lo que puede llegar a ser necesario la repetición de la fumigación para dar cobertura durante la temporada de mayor transmisión.

En general, los **piretroides** son los únicos insecticidas recomendados en la actualidad, y responsables de gran parte del éxito del control del paludismo en muchas zonas. En algunas

zonas se han descrito la aparición de **mosquitos resistentes** a los piretroides (los casos son escasos si se compara con las resistencias a insecticidas organoclorados, organofosforados o carbamatos), lo cual se trata de un hecho preocupante<sup>5</sup>, aunque, de forma general, la eficacia de las estrategias de mosquiteras impregnadas y de fumigación de interiores se ha mantenido favorable. Para atenuar la aparición de resistencias a piretroides, se ha propuesto la combinación y alternancia de distintas clases de estos compuestos. La elección de un insecticida u otro en una determinada región debería basarse en datos locales recientes sobre la susceptibilidad de los vectores (Churcher, 2016).

A la vista de los datos epidemiológicos actuales, resulta evidente que se necesita una mayor inversión económica en el desarrollo y la aplicación de las medidas de lucha anti-vectorial para alcanzar los objetivos mundiales fijados por la OMS para 2030<sup>6</sup>, que implican la reducción de la incidencia y la mortalidad del paludismo al menos en un 90% y la erradicación de la enfermedad al menos en 35 países. En este sentido, las nuevas acciones pueden ir encaminadas a reforzar la lucha anti-vectorial con el control de los mosquitos que pican al aire libre, el desarrollo de nuevas formulaciones químicas para evitar la resistencia a los insecticidas, así como nuevas estrategias para mejorar el suministro de mosquiteras tratadas con insecticidas y la fumigación de interiores en zonas remotas de países desfavorecidos (Ranson, 2017).

---

## PROFILAXIS EN EL VIAJERO

Cada año se notifican más de 10.000 casos de paludismo a nivel mundial de viajeros internacionales, que han contraído el paludismo en uno de los 91 países –especialmente en los continentes de Asia, África y América– en que aún hay transmisión autóctona de la enfermedad y que suelen ser diagnosticados cuando vuelven a sus lugares de origen; sin embargo, debido a la infranotificación, las cifras reales pueden ser significativamente superiores. Las personas que viajan a o desde zonas de riesgo representan una población especialmente vulnerable a complicaciones por paludismo por la falta o ausencia de inmunidad. Así, la aparición de fiebre en un viajero en el plazo de 3 meses después de haber salido de un país o zona de riesgo epidemiológico constituye una emergencia médica y debe ser estudiada urgentemente.

La mayoría de los casos de paludismo por *P. falciparum* en viajeros son debidos a la ausencia o a un mal cumplimiento de la quimioprofilaxis farmacológica recomendada, o bien al uso de un medicamento inadecuado, en combinación con una mala/ineficaz prevención frente a las picaduras de mosquitos. La excepción es la aparición tardía de paludismo por *P. vivax* o *P. ovale*, que no pueden prevenirse con los fármacos incluidos en los regímenes profilácticos comunes (dirigidos contra la forma sanguínea del parásito) (Shanks, 2016).

---

<sup>5</sup> Para combatir la problemática mundial de la resistencia de los mosquitos *Anopheles* a los insecticidas piretroides, y con el fin de garantizar una respuesta mundial rápida y coordinada frente a esta amenaza, la OMS ha colaborado con numerosas partes interesadas para elaborar el *Plan mundial para el manejo de la resistencia a insecticidas en los vectores de paludismo*, que inició en 2012. Desde entonces, realiza publicaciones periódicas para dirigir las actuaciones en este ámbito, como la "Estructura general de un plan nacional de monitoreo y manejo de la resistencia a insecticidas en vectores del paludismo" de 2017 (disponible en <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/g789241512138/es/>).

<sup>6</sup> Según la *Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016–2030* (2015), disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/g789241564991/es/>

Además, a los viajeros que contraen la enfermedad durante un viaje les puede resultar difícil acceder a una asistencia médica fiable, especialmente si se encuentran en un lugar remoto. En tales casos, se aconseja al viajero llevar consigo medicamentos antipalúdicos para autoadministración (*tratamiento de reserva para emergencias*); no obstante, deben ser conscientes de que el auto-tratamiento es una medida de primeros auxilios y que deben consultar a un médico tan pronto como sea posible.

En línea con lo anterior, los principios fundamentales de las **precauciones profilácticas** que un turista debería tener en cuenta cuando viaje a países con riesgo de paludismo, son:

- Ser conocedores del riesgo de contraer la enfermedad, así como de los principales síntomas, período de incubación y la posibilidad de inicio retardado de la enfermedad.
- Asegurar una **adecuada adherencia a los regímenes quimioprofilácticos** recomendados, sobre todo en el caso de viajeros pertenecientes a los grupos de riesgo previamente comentados. En este sentido, embarazadas y padres con niños pequeños y lactantes deberían evitar, en la medida de lo posible, las zonas con riesgo alto de contraer la enfermedad, tanto por *P. falciparum* como *P. vivax*.
- **Evitar las picaduras de mosquitos**, especialmente, entre el anochecer y el alba. En este punto, que constituye la primera línea de defensa contra el paludismo, se pueden barajar varias medidas: evitar las actividades al aire libre en ambientes que son potenciales criaderos de mosquitos (como pantanos o áreas húmedas), el empleo de mosquiteras – principalmente para dormir – impregnadas con insecticidas o no, así como el uso de ropa protectora y repelentes contra los insectos (los cuales se describirán a continuación).

Es importante destacar que el riesgo de paludismo no está uniformemente distribuido incluso en las zonas donde la enfermedad es prevalente. Por tanto, quienes viajen a países con transmisión autóctona deben informarse sobre el riesgo que afecta a las zonas concretas que van a visitar (Tabla 1). Si no se dispusiera de tal información, se deben tomar las medidas de precaución recomendables ante el riesgo más alto descrito en el país en cuestión, pudiendo modificarse cuando se disponga de mayor información a la llegada al destino (MSSSI, 2012).

TABLA 1. PRECAUCIONES RECOMENDADAS SEGÚN RIESGO DE PALUDISMO POR ZONAS		
	Riesgo de paludismo	Tipo de prevención
<b>Tipo I (A)</b>	Riesgo muy limitado de transmisión	Sólo prevención de las picaduras de mosquitos <sup>(1)</sup>
<b>Tipo II (B)</b>	Sólo riesgo de paludismo por <i>P. vivax</i>	Prevención de las picaduras de mosquitos más quimioprofilaxis con cloroquina, o doxiciclina, atovuona-proguanil o mefloquina *
<b>Tipo III (C)</b>	Riesgo de paludismo por <i>P. falciparum</i> con resistencias a cloroquina y a sulfadoxina-pirimetamina	Prevención de las picaduras de mosquitos más quimioprofilaxis con atovuona-proguanil, o con doxiciclina o mefloquina *
<b>Tipo IV (D)</b>	Riesgo de paludismo por <i>P. falciparum</i> con resistencias a muchos fármacos	Prevención de las picaduras de mosquitos más quimioprofilaxis con atovuona-proguanil, o con doxiciclina o mefloquina *

\* La quimioprofilaxis concreta debe ser seleccionada en base a la sensibilidad de los parásitos, así como al riesgo de reacciones adversas y a las posibles contraindicaciones de los fármacos. En zonas donde se han descrito multiresistencias (Camboya, Myanmar y Tailandia), no se recomienda la quimioprofilaxis con mefloquina.

(1) En áreas rurales con bajo riesgo de transmisión, la prevención de las picaduras de mosquitos puede combinarse con *tratamiento de reserva para emergencias*.

## REPELENTE DE INSECTOS

Su objetivo es evitar que los artrópodos capaces de infestar o picar al ser humano se acerquen o permanezcan un tiempo suficiente en la superficie corporal como para realizar la picadura. Pueden considerarse como una excelente **forma primaria de protección** contra la transmisión del paludismo y otras enfermedades por insectos, complementando las barreras mecánicas o físicas (ropas, mosquiteras, ventanas, insectocutores, etc.). Baste indicar que las primeras investigaciones sobre repelentes se hicieron por necesidades militares; de hecho, en la guerra de Vietnam el paludismo fue responsable del 70% de los ingresos hospitalarios de las tropas estadounidenses.

Para cada tipo de mosquito hay una serie de factores atrayentes y repelentes, que varían incluso dentro de cada especie, aunque en común existe una atracción ante colores oscuros (sombras), humedad, calor y ciertos compuestos del sudor humano (aunque, por el momento, se ignora qué tipo atrae a los hematófagos). Incluso el sonido es otro factor importante (existen estudios que demuestran que, en cierto tipo de mosquitos, las hembras pican a las personas que hablan más alto). Por ello, el desarrollo de repelentes es fundamentalmente empírico y, por el mismo motivo, es muy difícil sistematizarlos químicamente.

Idealmente, un repelente de insectos debería ser eficaz frente a una amplia variedad de insectos, tener baja toxicidad tóxica y sistémica, elevada persistencia, gran resistencia a las condiciones ambientales (calor, luminosidad, humedad, etc.), facilidad de aplicación, no manchar la piel ni la ropa, ni ser corrosivo. Lamentablemente, los repelentes actualmente disponibles están muy lejos de este ideal. Las investigaciones se orientan a buscar productos capaces de afectar a las membranas de los receptores olfativos/táctiles del artrópodo cuando éste se posa y contacta con el repelente, desestabilizando las membranas y produciendo una sensación disfórica en el mismo; alternativamente, se buscan productos que se unan a receptores neuronales del insecto, de tal manera que bloqueen el estímulo atractivo o que provoquen estímulos desagradables o dolorosos (es el caso de los repelentes más volátiles).

✓ **Dietiltoluamida (DEET)**. Se trata de un derivado de la benzamida (N,N-dietil-3-metilbenzamida) que fue sintetizado hace más de 60 años para sustituir al **dimetilftalato** (Sarpex®), el único repelente de insectos eficaz disponible hasta entonces. Su efecto repelente se debe a que causa sensaciones desagradables en las terminaciones nerviosas de los insectos, por lo cual es más patente si el insecto se posa y contacta con la DEET. Al ser un compuesto muy volátil, crea un “entorno” repelente en la zona de aplicación.

Es considerado el repelente de referencia y todavía es ampliamente utilizado, y se encuentra en un buen número de productos (Autan®, Cusitrin®, Elinwas®, Goibi antimosquitos®, Normopic®, Relec®, Repel Bite®, Ultrathon®, etc.); posee una elevada eficacia y se emplea habitualmente en una concentración del 20% (en solución alcohólica), si bien existen preparados con un 40-50% destinados a ambientes que requieren mayor efecto repelente (selvas, arrozales, etc.). Sin embargo, tiene numerosos inconvenientes: mancha la ropa y la piel, es tóxico en inhalación prolongada, se absorbe a través de la piel y es irritante para ésta; además, interacciona con la permetrina, pudiendo incrementar la neurotoxicidad de ésta.

- ✓ **Icaridina.** Es un derivado piperidín-carboxílico cuyo mecanismo de acción no está completamente definido, aunque parece que actúa causando efectos disfóricos en los terminales sensitivos de los artrópodos. Su espectro es similar al de la DEET, aunque presenta una mayor persistencia. No posee efecto disolvente y no presenta fototoxicidad. Está presente en Autan Family®, Bloom®, Mosquito Guard® y Relec Family®.
- ✓ **3-(N-butil-N-acetil)-aminopropionato de etilo (IR 3535®).** Estructuralmente relacionado con la  $\beta$ -alanina, su espectro repelente es similar al de la DEET, pero con mayor eficacia frente a algunas especies de mosquitos y con la peculiaridad de un gran efecto sobre las garrapatas. Su efecto repelente parece basarse en la unión a receptores específicos en el insecto. No presenta efectos de toxicidad apreciable, aunque sí es una sustancia ligeramente irritante y que puede llegar a absorberse por la piel; sin embargo, se hidroliza rápidamente y se elimina por la orina en forma de metabolitos muy polares, por lo que no se acumula. Por este motivo, con las debidas reservas y precauciones, es el más recomendable para niños. Se encuentra presente en numerosos productos repelentes de insectos, especialmente para mosquitos.
- ✓ **Productos de origen natural.** Las esencias de algunas especies vegetales presentan un efecto repelente para algunos insectos, y tanto la propia esencia como algunos de sus componentes pueden emplearse en distintos productos con esta indicación.

El **limoncillo** o hierba limón (*Cymbopogon citratus*) es una planta herbácea perenne aromática. Su aceite esencial se denomina **citronela** y se incluye como tal en algunos productos repelentes de insectos. El **geraniol** (3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol) es el principal integrante de la esencia de citronela y está también presente en numerosos productos de este tipo; otras sustancias contenidas en la citronela son el citronelal, el limoneno y otros terpenoides. Todos ellos se caracterizan por tener una elevada volatilidad a temperatura ambiente y un olor a limón relativamente agradable. Parecen bloquear la percepción de los receptores del insecto y generar sensaciones desagradables para el mismo. Su eficacia repelente es baja y, aunque son poco tóxicos, pueden manchar la ropa. Además, presentan fototoxicidad y un efecto irritativo sobre la piel (eczema de contacto).

Relacionado con los anteriores, el p-mentano-3,8-diol (**citrodiol**) fue aislado del destilado del *Eucalyptus maculata* var. *citriodora*, empleado en la medicina china con el nombre de *chu-wen-ling*, con un potente efecto repelente de insectos; en este destilado aparece junto con isopulegol, citronelol, eucaliptol y limoneno. El citrodiol presenta un amplio espectro repelente, muy baja toxicidad y casi nula absorción cutánea, con un tiempo de protección superior a la DEET (unas 2 horas más). No mancha la ropa ni la piel, y no es corrosivo ni sensibilizante, presentando un fuerte olor a derivados del limón. En una larga exposición al sol puede presentar un ligero efecto fotosensibilizante (Cuéllar, 2016).

## EL ESTADO ACTUAL DE LAS VACUNAS

El desarrollo de una vacuna eficaz y de efecto inmunógeno duradero frente a los parásitos *Plasmodium vivax* y *P. falciparum* ha sido una de las grandes prioridades en la lucha contra el alto impacto social y económico del paludismo. Aunque ha habido bastantes candidatos y estudios fallidos y a día de hoy aún no hay ninguna vacuna autorizada, el desarrollo científico en este campo en la última década ha sido importante y se vislumbra la posibilidad de que se autorice alguna vacuna en un futuro próximo.

Los primeros estudios que sugirieron la posibilidad de la vacunación contra el paludismo datan de 1967, cuando se investigó la inmunización en ratones usando esporozoitos atenuados por radiación. Las pruebas preliminares permitían obtener protección en aproximadamente el 60% de los ratones tras la inyección de esporozoitos normalmente viables (Nussenzweig, 1967). A raíz de hallazgos similares en humanos cuando se inoculaban los esporozoitos atenuados mediante picaduras de mosquitos irradiados, se planteó que los anticuerpos generados eran capaces de evitar la invasión de los hepatocitos y podrían dirigirse frente a una proteína que reviste a los esporozoitos (*proteína principal circumsporoito* - PfCSP). Esta proteína ha sido considerada desde entonces como la diana más relevante en el desarrollo de vacunas y ha centrado la mayor parte de las investigaciones. Así, aunque actualmente hay gran variedad de candidatos, las **vacunas basadas en subunidades del esporozoito** (pre-eritrocíticas o dirigidas frente al parásito antes de que infecte el eritrocito) forman el mayor grupo de la investigación de la vacunación antipalúdica.

El primer candidato investigado en ensayos clínicos fue la vacuna *SPf66*, desarrollada por el colombiano Patarroyo en 1987, que estaba constituida por una combinación de antígenos de esporozoitos (utilizando la proteína PfCSP) y merozoitos del parásito. Aunque arrojó resultados positivos en ensayos de fase 1 (con tasas de eficacia cercanas al 75% y buena tolerabilidad), los resultados de los ensayos de fase 2 y 3 fueron menos esperanzadores, con tasas de eficacia entre el 39 y el 60%; estudios posteriores realizados en países de África demostraron tasas de eficacia menores, del 31%, e incluso, un controvertido estudio más reciente sugería ausencia de efecto inmunógeno. Otro candidato de vacuna constituida por la proteína circumsporoito recombinante unida covalentemente a una toxina purificada de *Pseudomonas aeruginosa* demostró ausencia total de capacidad inmuno-protectora, tanto de producción de anticuerpos como de potenciación de la respuesta de linfocitos T.

Sin duda alguna, la vacuna más estudiada hasta la actualidad como candidato para la prevención del paludismo por *Plasmodium falciparum* es la **vacuna RTS,S/AS01** –conocida como Mosquirix™–, que también dirige la respuesta inmunitaria contra la proteína principal circumsporoito (PfCSP). Para ello, fue diseñada como una partícula similar a virus compuesta de dos componentes principales: 18 copias del dominio central de repetición y el dominio C-terminal de PfCSP fusionados con el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), presente en exceso en una proporción 1:4.

Formulada con un potente sistema adyuvante liposomal (llamado AS01), ha sido la única vacuna que ha demostrado eficacia protectora contra el paludismo en un ensayo clínico de fase III a gran escala, aunque la protección es parcial, disminuye con el tiempo y puede depender de la edad (la protección fue menor en los bebés de 6 a 12 semanas de edad que en niños pequeños de 5 a 17 meses). En este último grupo, que recibió tres dosis de la vacuna en un calendario de 0-1-2 meses, la incidencia de paludismo clínico se redujo un 51% (IC<sub>95%</sub> de 48% a 55%) durante el primer año de seguimiento tras la tercera dosis; durante los 48 meses de seguimiento, la eficacia fue del 26% (IC<sub>95%</sub> de 21% a 31%). Entre los niños que recibieron una cuarta dosis al mes 20 (18 meses después de la dosis tres), la eficacia fue del 39% (IC<sub>95%</sub> de 34% a 43%). Un pequeño estudio fase II, con un seguimiento de 7 años sobre varios cientos de niños que recibieron el régimen de 3 dosis, sugiere que puede haber un cambio o rebote en la incidencia de paludismo tras 5 años posvacunación. Con respecto a su seguridad, la OMS advirtió del riesgo de una mayor incidencia de meningitis y de paludismo cerebral (de causa desconocida), y confirmó el riesgo de convulsiones febriles autolimitadas dentro de los 7 días tras la última dosis en los niños de 5-17 meses.

No se conoce exactamente aún el mecanismo a través del cual esta vacuna promueve la respuesta inmunitaria, si bien los datos disponibles sugieren que una elevada concentración de anticuerpos frente a las secuencias aminoacídicas repetidas NANP (asparagina-alanina-asparagina-prolina) de la proteína PfCSP se relacionan con la protección, y que la reducción del título de esos anticuerpos con el tiempo es responsable de la falta de eficacia; también se ha sugerido cierto papel en la protección inmunitaria para la respuesta de células CD4+.

En julio de 2015, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió una opinión positiva sobre la vacuna RTS,S/AS01 y, en octubre de ese año, dos grupos consultivos de la OMS recomendaron la aplicación experimental de la vacuna en un número limitado de países africanos. La OMS adoptó estas recomendaciones y, durante el año 2018, empezó a utilizar la vacuna en proyectos piloto en áreas seleccionadas de tres países del África subsahariana: Ghana, Kenia y Malawi. Estos proyectos piloto podrían abrir el camino a una utilización más amplia y sistemática de la vacuna, como instrumento de control complementario que podría añadirse (pero no reemplazar) al paquete básico de medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas recomendadas por la OMS. Si su seguridad y eficacia se consideran aceptables tras la publicación de los nuevos resultados, es previsible que en los próximos cinco años se convierta en la primera vacuna frente al paludismo que obtiene la autorización de comercialización (pendiente de aprobación por las agencias reguladoras nacionales), con el potencial de salvar millones de vidas, muchas de ellas de niños.

Otras vacunas que también pueden estar aproximándose a la autorización son la **vacuna PfSPZ** y la **vacuna R21**, aunque estos candidatos requieren aún datos adicionales.

La **vacuna PfSPZ** es un tipo de **vacuna de esporozoitos completos**, que deriva del aislamiento de productos purificados, asépticos y criopreservados de esporozoitos atenuados por radiación. Se ha probado su capacidad inmunógena, teóricamente mediada por células T CD8+ a nivel hepático, mediante la administración intravenosa (más eficaz que la subcutánea) en primates. Un estudio en humanos sanos de Mali (en el África Subsahariana) demostró que la

vacuna tiene una buena tolerabilidad con una fácil administración por inoculación venosa directa. La proporción de participantes que habían contraído el paludismo tras 28 días desde la quinta dosis de vacuna hasta el final de la temporada de paludismo (20 semanas) fue un 30% menor en el grupo de personas vacunadas respecto al grupo control. Se ha demostrado que la eficacia de la vacuna entre la población incluida en el estudio en Mali fue menor que en un estudio similar en EE.UU, lo que indica que hay una infra-respuesta a la vacunación en adultos expuestos al paludismo. Otro ensayo más reciente desarrollado en Guinea Ecuatorial reportó menores respuestas de anticuerpos IgG contra PfCSP en comparación con adultos en iguales condiciones en EE.UU. En el desarrollo de esta vacuna aún se requiere optimizar la respuesta mediante un ajuste de la dosis y el régimen posológico, así como evaluar su eficacia en niños.

Por su parte, el diseño de la **vacuna R21** se enmarca dentro de las llamadas *vacunas de próxima generación* (Tuju, 2017). Se trata de otra vacuna **basada en subunidades del esporozoito**, que tiene una composición similar a la de la vacuna RTS,S pero sin exceso de HBsAg, de forma que la mayor proporción de dominios de PfCSP (y menor de HBsAg) por partícula similar a virus puede desencadenar una respuesta mejorada de IgG anti-NANP en comparación con la vacuna RTS,S. Su evaluación clínica está en marcha mediante el empleo de los adyuvantes Matrix-M o AS01.

Uno de los mayores problemas en este campo ha sido y sigue siendo la duración del periodo de protección, cuya maximización requiere una mejor comprensión de los mecanismos de inmunización. En este sentido, los objetivos que se marcaban para 2015 (eficacia protectora >50% y duración >1 año) han sido ahora redefinidos ambiciosamente: la Hoja de Ruta de la Tecnología de Vacunación contra el paludismo establece que las vacunas de próxima generación deberían de alcanzar, en 2030, una eficacia óptima del 75% durante al menos 2 años contra *P. falciparum* y/o *P. vivax* (Moorthy, 2013).

Para una mayor información sobre la variedad de técnicas consideradas y resultados alcanzados en la investigación de vacunas contra el paludismo por *P. falciparum* y por *P. vivax*, se recomienda recurrir a la revisión recientemente publicada por Draper y colaboradores (Draper, 2018).



## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

A diferencia de épocas pasadas, es poco probable que a día de hoy los profesionales farmacéuticos en España interactúen con un paciente enfermo de paludismo dada la situación de ausencia de casos de transmisión autóctona en nuestro país. No obstante, el auge de los movimientos migratorios en la sociedad actual podría motivar que el farmacéutico comunitario tenga que atender a un paciente con paludismo importado. Se debe tener en cuenta, además, que la totalidad de los medicamentos autorizados en España con la indicación de tratamiento y prevención del paludismo por *Plasmodium spp.* son medicamentos sujetos a prescripción médica y de dispensación en oficina de farmacia.

Por ello, es importante que el farmacéutico se actualice en torno a la farmacología de los antipalúdicos y otras cuestiones relevantes de la patología, a fin de poder implementar una adecuada atención farmacéutica. En este sentido, a modo de resumen que conviene tener siempre presente, la siguiente tabla (Tabla 2) recoge las principales características de los fármacos antipalúdicos más ampliamente utilizados a nivel mundial.

TABLA 2. FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS MÁS IMPORTANTES				
Grupo de fármacos	Fármacos	Efecto farmacológico	Medicamentos	
Quinolinas	Cloroquina	Esquizonticida hemático, gametocida y esporonticida	Resochin®	
	Hidroxicloroquina		Dolquine®	
	Piperaquina	Esquizonticida hemático	Eurartesim® (+ dihidroartemisinina)	
	Amodiaquina		No comercializado en España	
	8-aminoquinolinas	Primaquina	Esquizonticida tisular y gametocida	No comercializado en España
	Metanolaminoquinolinas	Quinina	Esquizonticida hemático y gametocida	No comercializado en España
Mefloquina		No comercializado en España		
Biguanidas	Proguanil	Impide la reproducción de formas eritrocíticas y exoeritrocíticas	EFG, Malarone® (+ atovacuona)	
	Atovacuona		Wellvone®	
Diaminopiridinas	Pirimetamina	Impide la reproducción de formas eritrocíticas y exoeritrocíticas	Daraprim®	
Artemisinina y derivados	Dihidroartemisinina	Esquizonticida hemático y gametocida	Eurartesim® (+ piperaquina)	
	Artemisinina		No comercializado en España	
	Artemetero			
Artesunato				
Otros	Halofantrina	Esquizonticida hemático	No comercializado en España	
	Doxiciclina		Dosil®, Doxiclar®, Doxicpil®, etc.	
	Lumefantrina		No comercializado en España	

Como se ha sugerido, en España lo más común será que el paciente que ha contraído el paludismo –en muchos casos, en el ámbito ambulatorio– acuda a la oficina de farmacia a retirar su medicación, restringiéndose a nivel hospitalario<sup>7</sup> el manejo de los casos de paludismo grave con riesgo de complicaciones. En contraste con lo que pueda ocurrir en otros países donde la infección representa una epidemia, en nuestro país es al menos igual de relevante la labor que pueda ejercer el **farmacéutico comunitario** respecto al potencial asistencial de la figura del farmacéutico hospitalario.

En ese sentido, cabe recordar que las farmacias comunitarias son los establecimientos sanitarios más accesibles y cercanos al ciudadano, por número, por distribución geográfica y por horarios de apertura: en España hay más de 22.000 oficinas de farmacia en las que trabajan más 50.000 farmacéuticos. Esto hace que el farmacéutico sea uno de los primeros profesionales sanitarios con los que interactúa un paciente con un problema de salud o una persona que busque un consejo sanitario. Ofrecen, pues, una oportunidad excelente para que desde la farmacia se proporcionen servicios que den respuesta a las necesidades de las personas en relación a los medicamentos y otros aspectos relacionados con la promoción de la salud.

Con la integración efectiva del farmacéutico comunitario en los equipos multidisciplinares de atención primaria (que asegure una comunicación fluida y bidireccional con el médico), se pueden identificar varias vías asistenciales enfocadas al abordaje del paciente con paludismo y, sobre todo, a la prevención del contagio de la enfermedad en personas que viajen a zonas de alto riesgo (turistas o inmigrantes que regresan a sus zonas de origen). Se debe tener siempre presente que el paludismo es una enfermedad prevenible y curable.

## I. Contribución a la detección y diagnóstico precoz

Habida cuenta que un diagnóstico certero y temprano es fundamental para instaurar un tratamiento rápido que evite las complicaciones de un paludismo no tratado (en los casos más graves, puede tener una evolución fulminante), el farmacéutico comunitario debe estar alerta para sospechar ante potenciales casos de paludismo importado.

Para ello, como primer profesional sanitario al que consultan muchos pacientes aquejados de **síntomas inespecíficos**, debe ser capaz de identificar y asociar síntomas como fiebre, cefalea o artromialgias con un posible caso de paludismo, especialmente en pacientes que hayan viajado a países con riesgo de transmisión de la parasitosis (sobre todo, en África, Asia y América). En este sentido, una fiebre que aparece dentro de los tres meses posteriores a un viaje supone una emergencia médica (puede ser sugerente de recidiva por *P. vivax* y *P. ovale*) que requiere de la decidida derivación al médico –sin alarmismos– para su evaluación y diagnóstico. La **fiebre** alta es el síntoma más característico de la enfermedad, que se caracteriza, específicamente, por ser periódica (picos cada dos o tres días, en el mismo momento del día) e ir acompañada de escalofríos y sensación de frío inicial, seguidos de una sensación de calor.

<sup>7</sup> Si bien la norma general recomienda que todos los pacientes diagnosticados de paludismo deben ser ingresados en un centro hospitalario especializado, en ocasiones el tratamiento de los pacientes se aborda en régimen ambulatorio (Muñoz, 2015).

El farmacéutico debe, por tanto, conocer las peculiaridades de la enfermedad para mantener una actitud proactiva que facilite la lucha contra la infranotificación de casos. De hecho, el Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) advierte de que, a pesar de se trata de una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en nuestro país y se dispone de cifras epidemiológicas oficiales (698 casos en 2018), sigue existiendo una infranotificación no cuantificada de casos de paludismo importado (Muñoz, 2015).

En la contribución al diagnóstico precoz también conviene estar familiarizado con los **grupos poblacionales de riesgo** que presentarán una mayor propensión a desarrollar formas graves de paludismo, y ante los cuales una rápida derivación al médico es crucial. Entre éstos, destacan los niños pequeños (lactantes y menores de 5 años), las embarazadas, los pacientes inmunodeprimidos (incluyendo pacientes VIH positivos y trasplantados), o pacientes con comorbilidades graves (como esplenectomía o enfermedades cardiovasculares crónicas).

Además, se debe considerar que un caso de paludismo inicialmente no grave puede pasar a presentar criterios de gravedad, especialmente al comienzo del tratamiento y en las infecciones por *P. falciparum*. Algunas complicaciones en adultos, como el fallo renal o el distrés respiratorio, pueden acontecer varios días tras el inicio del tratamiento, incluso cuando la parasitemia ha disminuido de forma significativa o incluso ha desaparecido.

## II. Educación sanitaria y prevención de la enfermedad

El farmacéutico comunitario, por su cercanía al usuario de la oficina de farmacia, se encuentra en una situación privilegiada para **identificar viajeros** que prevean realizar viajes internacionales, ya que es posible que acudan a retirar medicamentos para otras patologías, a aprovisionarse de medicamentos sin receta y/o repelentes para el viaje o simplemente a solicitar consejo sanitario.

Ante esa situación, la actuación debe orientarse a una **recomendación firme de acudir a los centros especializados en Sanidad Exterior**, como los Centros de Vacunación Internacional (<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/home.htm>), donde el especialista pueda realizar una mejor evaluación del riesgo en función del país y la zona de destino y aportar el asesoramiento específico sobre las medidas preventivas a llevar a cabo, que en ocasiones –y en ausencia aún de vacunación– implica la prescripción de medicamentos antipalúdicos profilácticos (ver Tabla 1). Esto es especialmente aplicable a los “*viajeros con mochila o mochileros*” que visiten lugares remotos y zonas donde no se dispone de equipos apropiados de diagnóstico ni de asistencia médica, o bien pasen noches en zonas rurales (exposición de riesgo más alto a la picadura del mosquito). En caso de imposibilidad de acudir a dichos centros, se debería remitir al futuro viajero a las recomendaciones de viaje específicas por países que publica el Ministerio de Asuntos Exteriores en su página web (<http://www.exteriores.gob.es/portal/es/serviciosalciudadano/sivijasalextranjero/paginas/recomendacionesdeviaje.aspx>).

En la prevención primaria de paludismo, el farmacéutico también puede desarrollar una importante labor dirigida a concienciar al viajero del riesgo de contraer la enfermedad, así como informarle de los principales síntomas, período de incubación y la posibilidad de inicio retardado de la enfermedad. A pesar de que algunos estudios han sugerido que el conocimiento de la enfermedad, la percepción de los riesgos del paludismo o el consejo pre-viaje no se asocian a un mayor uso de la quimioprofilaxis entre viajeros experimentados (Behrens, 2013), otros autores defienden que una mayor difusión de información científica rigurosa desde la oficina de farmacia puede contribuir a la participación voluntariamente activa de los viajeros en la profilaxis del paludismo.

En este sentido, también se debe **reincidir en la importancia de evitar las picaduras de los mosquitos**, sobre todo al atardecer y durante la noche. Así, se debe **recomendar el empleo de repelentes contra insectos** (preferiblemente con concentraciones de  $\geq 40\%$  de DEET en zonas con alto riesgo de transmisión de paludismo) y ropa protectora, así como aconsejar el empleo de mosquiteras para dormir y la evitación de actividades al aire libre cerca de pantanos o áreas húmedas.

### III. Optimización de la terapéutica y la profilaxis farmacológica

Por último, el farmacéutico, en su condición de profesional sanitario experto en el medicamento, debe ser garante de maximizar el beneficio clínico de los fármacos administrados en el tratamiento y en la prevención del paludismo.

Varios estudios han apuntado a las bajas tasas de adherencia a los medicamentos prescritos como causas principales de las altas tasas de prevalencia de paludismo en zonas endémicas y el elevado número de casos importados. Por ejemplo, un reciente estudio realizado en Papúa Nueva Guinea ha puesto de manifiesto que, incluso bajo las condiciones de un ensayo clínico, sólo el 39-50% de los niños reciben las tres dosis pautadas de amodiaquina en un tratamiento preventivo intermitente (tres días seguidos cada tres meses), lo cual sugiere que en la práctica clínica real se hallarán aún menores tasas de adherencia (Sottas, 2019). Otro estudio realizado en Ghana y en Uganda ha reportado tasas de adherencia no superiores al 30% (a artesunato parenteral seguido de un curso de ACT) en casos de paludismo grave (Ampadu, 2019).

Por tanto, desde la oficina de farmacia debe impulsarse la **promoción de la adherencia al tratamiento** prescrito en caso de parasitosis confirmada así como la motivación del futuro viajero para asegurar una completa adherencia al régimen profiláctico pautado por el médico. Las estrategias personalizadas de promoción de la adherencia deben desarrollarse con el paciente o la familia (en caso de niños), subrayando su relevancia y fomentando la confianza de los pacientes en la administración de los fármacos antipalúdicos. Estas estrategias pueden incluir información verbal y escrita, y recursos interactivos. Se debe recordar que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida del paciente, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones (ver Figura 4), hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. Todo ello, además, puede

suponer ingresos hospitalarios y otras intervenciones sanitarias, traduciéndose en ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

Conviene tener presente que, en todos los casos de paludismo importado, se debe realizar un seguimiento clínico, microbiológico y analítico. Si se observaran signos de que la respuesta clínico-microbiológica al tratamiento prescrito no es adecuada (sin cumplir criterios de paludismo grave), desde la farmacia se puede plantear al médico la posibilidad de valorar un cambio de tratamiento a otro con mecanismo de acción diferente, realizando un ciclo completo, o bien iniciar un tratamiento de paludismo grave. En definitiva, si se sospecha de fracaso terapéutico, se debe activar la ruta asistencial que conduzca a la evaluación por el especialista y a las decisiones terapéuticas pertinentes.

En línea con la promoción de la adherencia, ante una dispensación de inicio (o, más infrecuente, de continuación) de fármacos antipalúdicos, será importante asegurarse que el paciente conoce la información básica sobre los medicamentos que va a recibir en relación a su objetivo y mecanismo de acción, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), la pauta posológica correcta y el momento óptimo de administración, pudiendo aconsejarse la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida. En caso de que se detecten deficiencias en ese conocimiento, el farmacéutico puede y debe aportar información al respecto.

En base a la información recogida en el presente informe, el farmacéutico puede y debe contribuir a través de la prestación de servicios asistenciales a maximizar los beneficios de la farmacoterapia en el paciente con paludismo, tanto de los fármacos específicos antiprotozoarios como de otros que pueda recibir para el tratamiento de otras patologías, pues hay que recordar que, en la mayoría de casos, el farmacéutico comunitario conoce toda la medicación que utiliza un paciente ambulatorio, así como el uso de medicamentos sin receta, complementos alimenticios, etc. A través de un adecuado seguimiento farmacoterapéutico, el farmacéutico está en disposición de identificar y resolver posibles problemas relacionados con los medicamentos, tales como interacciones farmacológicas, contraindicaciones, reacciones adversas, duplicidades, etc.

Algunas ideas a tener en consideración en la atención farmacéutica en torno al tratamiento y quimioprofilaxis con fármacos antipalúdicos:

- Se han descrito un gran número de interacciones farmacológicas con la cloroquina, siendo particularmente relevantes desde un punto de vista clínico las interacciones relacionadas con la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Dada la gran diversidad y complejidad de interacciones farmacológicas de cloroquina con otros tratamientos (incluyendo otros antipalúdicos), se recomienda utilizar bases de datos especializadas, tales como Bot PLUS (<https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>), para contrastar su riesgo y significación clínica.
- El tratamiento y la profilaxis con la combinación de proguanil/atovacuona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

- El riesgo de anemia hemolítica por el uso de primaquina o tafenoquina requiere un análisis previo de la funcionalidad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). La cloroquina también está contraindicada en pacientes con deficiencia de G6PD.
- La mefloquina parece incrementar significativamente el riesgo de eventos neuropsiquiátricos graves, incluyendo síntomas derivados de alteraciones del sistema nervioso central y periférico (cefalea, mareo, vértigos, convulsiones) y desórdenes psiquiátricos (ansiedad, alteraciones del sueño, desórdenes afectivos).

## BIBLIOGRAFÍA

- **Al-Bari MA.** Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70 (6): 1608-21. DOI: 10.1093/jac/dkv018.
- **Ampadu HH, Asante KP, Bosomprah S, Akakpo S, Hugo P, Gardarsdottir H, et al.** Prescribing patterns and compliance with World Health Organization recommendations for the management of severe malaria: a modified cohort event monitoring study in public health facilities in Ghana and Uganda. *Malar J.* 2019; 18(1): 36. DOI: 10.1186/s12936-019-2670-9.
- **Baird JK.** Tafenoquine for travelers' malaria: evidence, rationale and recommendations. *J Travel Med.* 2018; 25(1). DOI: 10.1093/jtm/tay110.
- **Barnett R.** Malaria. *Lancet.* 2016; 387(10037): 2495.
- **Behrens RH, Alexander N.** Malaria knowledge and utilization of chemoprophylaxis in the UK population and in UK passengers departing to malaria-endemic areas. *Malar J.* 2013; 12: 461. DOI: 10.1186/1475-2875-12-461.
- **Bueno Marí R, Jiménez Peydró R.** Malaria en España: aspectos entomológicos y perspectivas de futuro. *Rev Esp Salud Pública.* 2008; 82(5): 467-79.
- **Caballero Pérez JD, Merino Velasco I, González González A, Martín Sainz de la Maza O.** Parasitosis. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 523-73.
- **Churcher TS, Lissenden N, Griffin JT, Worrall E, Ranson H.** The impact of pyrethroid resistance on the efficacy and effectiveness of bednets for malaria control in Africa. *Elife.* 2016; 5. pii: e16090. DOI: 10.7554/eLife.16090.
- **Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K.** Malaria: Biology and Disease. *Cell.* 2016; 167(3): 610-24. DOI: 10.1016/j.cell.2016.07.055.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Farmacología de los antiparasitarios. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 501-22.
- **Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, et al.** Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. *Cell Host Microbe.* 2018; 24(1): 43-56. DOI: 10.1016/j.chom.2018.06.008.
- **Fletcher TE, Beeching NJ.** Malaria. *Journal of the Royal Army Medical Corps.* 2013; 159: 158-66.
- **Hempelmann E, Krafts K.** Bad air, amulets and mosquitoes: 2,000 years of changing perspectives on malaria. *Malar J.* 2013; 12: 232. DOI: 10.1186/1475-2875-12-232.
- **Joy DA, Feng X, Mu J, Furuya T, Chotivanich K, Krettli AU, et al.** Early origin and recent expansion of *Plasmodium falciparum*. *Science.* 2003; 300(5617): 318-21.
- **Liu W, Li Y, Learn GH, Rudicell RS, Robertson JD, Keele BF, et al.** Origin of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* in gorillas. *Nature.* 2010; 467(7314): 420-5. DOI: 10.1038/nature09442.
- **Mbeye NM, ter Kuile FO, Davies MA, Phiri KS, Egger M, Wandeler G, IeDEA-Southern Africa.** Cotrimoxazole prophylactic treatment prevents malaria in children in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2014; 19(9): 1057-67. DOI: 10.1111/tmi.12352.
- **Meis J, Verhave J, Jap P, Sinden R, Meuwissen J.** Malaria parasites--discovery of the early liver form. *Nature.* 1983; 302 (5907): 424-6.
- **Milner DA Jr.** Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8(1) - pii: a025569. DOI: 10.1101/cshperspect.a025569.

- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI).** Viajes internacionales y Salud - Capítulo 7: Paludismo. 2012. ISSN 0254-296X. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/travellers/es/>
- **Moorthy VS, Newman RD, Okwo-Bele JM.** Malaria vaccine technology roadmap. *Lancet.* 2013; 382: 1700-01.
- **Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Perez Arellano JL, et al.** Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33: e1-e13.
- **Neghina R, Neghina AM, Marincu I, Iacobiciu I.** Malaria, a journey in time: in search of the lost myths and forgotten stories. *Am J Med Sci.* 2010; 340(6): 492-8. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181e7fe6c.
- **Nixon GL, Moss DM, Shone AE, Lalloo DG, Fisher N, O'Neill PM, et al.** Antimalarial pharmacology and therapeutics of atovaquone. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68 (5): 977-85. DOI: 10.1093/jac/dks504.
- **Noya O, Gabaldón Berti Y, Alarcón de Noya B, Borges R, Zepa N, Urbáez JD, et al.** A population-based clinical trial with the SPf66 synthetic Plasmodium falciparum malaria vaccine in Venezuela. *J Infect Dis.* 1994; 170(2): 396-402.
- **Nussenzweig RS, Vanderberg J, Most H, Orton C.** Protective immunity produced by the injection of x-irradiated sporozoites of plasmodium berghei. *Nature.* 1967; 216: 160-2.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Bases del diagnóstico del paludismo. Parte II. Guía del Instructor. 2ª Edición. 2014. ISBN: 978-92-4-354791-6. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/164468/9789243547916\\_spa.pdf?sequence=2](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/164468/9789243547916_spa.pdf?sequence=2)
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Guidelines for the treatment of malaria. Third Edition. 2015. ISBN: 978--92-4-154912-7.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Universal Access to Malaria Diagnosis Testing. 2011 (revisado en 2013). ISBN: 978-92-4-150209-2. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44657/9789241502092\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44657/9789241502092_eng.pdf?sequence=1)
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** World Malaria Report 2018. 2018. ISBN: 978--92-4-156565-3. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>
- **Ranson H.** Current and Future Prospects for Preventing Malaria Transmission via the Use of Insecticides. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7(11). pii: a026823. DOI: 10.1101/cshperspect.a026823.
- **Reinhardt K.** The Entomological Institute of the Waffen-SS: evidence for offensive biological warfare research in the third Reich. *Endeavour.* 2013; 37(4): 220-7. DOI: 10.1016/j.endeavour.2013.05.001.
- **Shanks D.** The conundrum of malaria chemoprophylaxis. *J Travel Med.* 2016; 23(6). pii: taw065.
- **Sottas O, Guidi M, Thieffry B, Schneider M, Décosterd L, Mueller I, et al.** Adherence to intermittent preventive treatment for malaria in Papua New Guinean infants: A pharmacological study alongside the randomized controlled trial. *PLoS One.* 2019; 14(2): e0210789. DOI: 10.1371/journal.pone.0210789.
- **Tuju J, Kamuyu G, Murungi LM, Osier FHA.** Vaccine candidate discovery for the next generation of malaria vaccines. *Immunology.* 2017; 152(2): 195-206. DOI: 10.1111/imm.12780.
- **Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D.** Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (1): CD010927. DOI: 10.1002/14651858.CD010927.