

Paludismo/Malaria

1.) Definición

La malaria o paludismo es una enfermedad tropical causada por parásitos protozoarios esporozoarios del género Plasmodium, transmitida al hombre mediante la picadura del mosquito Anopheles hembra.

Se conocen cerca de 100 especies de Plasmodium, de las que sólo 4 provocan la malaria en los humanos: P. vivax, P. ovale, P. malariae y P. falciparum. Esta última es la responsable de las formas más severas de la enfermedad y por tanto, es la que produce una mayor mortalidad.

2.) Epidemiología

- **Morbilidad:** Según OMS es cerca de 400 millones de nuevos casos de malaria anualmente.
- **Mortalidad:** Según OMS es de 2-3 millones de personas. La mayor parte de estos casos y fallecimientos ocurren en África subsahariana, donde el paludismo provoca una de cada cinco muertes infantiles en menores de 5 años y embarazadas.
- **Caracterización:**
 - Lugar: A nivel global se reconoce que la malaria es una enfermedad predominantemente rural, vinculada con la pobreza y relacionada a condiciones inadecuadas de las viviendas, factores de cambio climatológico, deficiencias en el sistema de vigilancia. Mundo: La enfermedad es endémica en 21 países África subsahariana, Asia, Latinoamérica, Oriente Medio y algunas zonas de Europa, sólo en Canadá, los Estados Unidos, Chile y Uruguay no hay transmisión local de la enfermedad.

La enfermedad es endémica en la mayoría de los países tropicales y sub-tropicales, adonde vive cerca de 40% de la población mundial. Venezuela: Bolívar, Amazonas, Delta Amacuro, Sucre, zonas bajas de Apure y zonas rurales de Táchira y Barinas.

-Tiempo: El pico de transmisión es al final de la estación de las lluvias.

-Persona: Grupos especiales de riesgo:

- Son muy vulnerables los viajeros procedentes de regiones libres de paludismo, con escasa o nula inmunidad, que se desplazan a zonas donde la enfermedad es frecuente.
- Las embarazadas no inmunes corren un alto riesgo de sufrir el paludismo. La enfermedad puede producir tasas de aborto elevadas y causar una mortalidad materna anual de más del 10% (cifra que puede llegar al 50% en casos de enfermedad grave).
- Las embarazadas semi-inmunes corren el riesgo de sufrir anemia intensa y retraso del crecimiento fetal aunque no presenten signos de enfermedad aguda. Se calcula que anualmente mueren 200 000 lactantes a consecuencia del paludismo adquirido durante el embarazo. Las embarazadas infectadas por el VIH también corren mayor riesgo.
- **Reservorio:** Hombre, *P. knowlesi*, parásito del paludismo de simios

3.) Ciclo de Vida

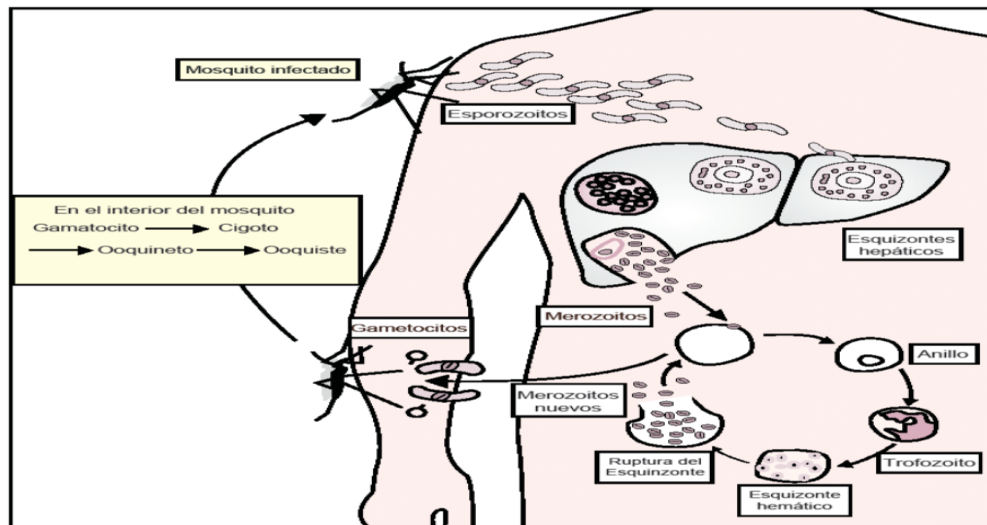
La infección en el ser humano se inicia cuando un mosquito *Anopheles* hembra, al picar al ser humano, para alimentarse de sangre, inocula *esporozoítos* de los plasmodios que permanecen en sus glándulas salivales. Estas formas microscópicas móviles del parásito palúdico son transportadas con rapidez por el torrente sanguíneo hasta el hígado, donde invaden las células parenquimatosas hepáticas e inician un periodo de reproducción asexual. Mediante este proceso de amplificación denominado **esquizogonia o exoeritrocítico o merogonia intrahepática o preeritrocítica**.

En el interior de los hepatocitos, los parásitos se multiplican profusamente constituyendo los esquizontes hepáticos, que aumentan de volumen hasta hacer estallar la célula hepática, y de él salen merozoítos móviles que pasan al torrente sanguíneo. Estos merozoítos luego invaden los eritrocitos lo que inicia el llamado **ciclo eritrocítico o de Golgi**, estos merozoítos se multiplican entre seis y 20 veces, cada 48 h (*P. knowlesi*, 24 h; *P. malariae*, 72 h); se alimentan de la parte proteica de la hemoglobina, crecen, se redondean y luego aparecen los trofozoitos, que por su apariencia anular a la observación microscópica, se conocen como fases anulares o de anillos.

En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, una pequeña fracción de las formas intrahepáticas no se divide de inmediato, sino que permanece inactiva por un periodo que va de tres semanas a un año o más, antes de que comience su reproducción. Estas formas inactivas o durmientes llamadas hipnozoítos, son la causa de las recaídas que caracterizan a la infección con las dos especies mencionadas.

A medida que los trofozoitos aumentan de tamaño, se ponen de relieve las características específicas de cada especie, se hace visible el pigmento y el parásito adopta una configuración irregular o ameboide.

Los trofozoitos se multiplican por esquizogénesis, y forman esquizontes maduros o hemáticos, que al reventar dejan en libertad nuevos merozoitos, los cuales invaden nuevos glóbulos rojos. Por una condición aún desconocida, algunos merozoítos no se transforman en trofozoitos, sino que se convierten en esquizontes que producen las formas sexuales del parásito, o sea los gametocitos, masculinos y femeninos, que son las formas infectantes para el mosquito. Si un nuevo mosquito pica en esta fase al enfermo, va a adquirir los gametocitos circulantes. Tras ser ingeridos con la sangre durante la picadura por un mosquito *Anopheles* hembra, los gametocitos masculino y femenino forman un cigoto en el intestino medio del insecto. Este cigoto madura hasta formar un ovocineto que penetra y se enquistaba en la pared del intestino del mosquito. El ovoquiste resultante se expande mediante división asexual hasta que se rompe y libera miríadas de esporozoitos móviles, que migran en la hemolinfa hasta las glándulas salivales del mosquito, desde donde serán inoculados a otro ser humano la próxima vez que se alimente el insecto. Este periodo de reproducción del parásito en el interior del mosquito dura de 12 a 14 días para el *P. falciparum*.



4.) Características del plasmodium

CUADRO 248-1 Características de las especies de <i>Plasmodium</i> que infectan al ser humano				
Característica	Datos para la especie indicada ^a			
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Duración de la fase intrahepática (días)	5.5	8	9	15
Número de merozoitos liberados por cada hepatocito infectado	30 000	10 000	15 000	15 000
Duración del ciclo eritrocítico (horas)	48	48	50	72
Eritrocitos preferidos	Células jóvenes (pero puede invadir células de cualquier edad)	Reticulocitos y células de hasta 14 días	Reticulocitos	Células envejecidas
Morfología	Por lo general sólo formas en anillo; ^b gametocitos con forma de plátano	Formas irregulares, anillos grandes y trofozoitos; eritrocitos agrandados, puntos de Schüffner	Eritrocitos infectados agrandados y ovals, puntos de Schüffner	Frecuentes formas en banda o rectangulares de los trofozoitos
Color del pigmento	Negro	Amarillo-marrón	Marrón oscuro	Marrón-negro
Capacidad para causar recaídas	No	Sí	Sí	No

5.) Patogenia

Alteraciones de los eritrocitos en el paludismo

Tras invadir un eritrocito, el parasito en crecimiento consume y degrada de manera progresiva las proteínas intracelulares, sobre todo la hemoglobina. El grupo hemo, potencialmente toxico, es destoxificado por la cristalización mediada por lípidos, hasta la

forma de hemozoina biológicamente inerte, además, el parásito altera la membrana del eritrocito al modificar sus propiedades de transporte, exponer antígenos de superficie e insertar nuevas proteínas procedentes del propio parásito.

Así, el eritrocito adopta una configuración más irregular, muestra una mayor antigenicidad y tiene menor capacidad de deformación.

En las infecciones por *P. falciparum* aparecen protuberancias de la membrana en la superficie del eritrocito 12 a 15 h después de la invasión celular. Estas protuberancias provocan la exposición de una proteína adhesiva de la membrana del eritrocito, específica para la cepa (PfEMP1), que es una variante antigénica de alto peso molecular que media la unión a los receptores sobre el endotelio venular y capilar, un episodio que se conoce como **citoadherencia**.

Así, los eritrocitos infectados se adhieren a las paredes interiores y finalmente producen obstrucción de capilares y vénulas. Durante esta misma fase, los eritrocitos infectados por *P. falciparum* también se pueden adherir a los eritrocitos no infectados (para formar rosetas) y a otros eritrocitos parasitados (aglutinación).

Los procesos de citoadherencia, formación de rosetas y aglutinación, son fundamentales en la patogenia del paludismo por *P. falciparum*; estos provocan el secuestro de eritrocitos que contienen formas maduras del parásito en órganos vitales (en especial el cerebro), donde interfieren con el flujo en la microcirculación y con el metabolismo.

Los parásitos secuestrados siguen desarrollándose fuera del alcance de los principales mecanismos de defensa del hospedador: procesamiento y filtración en el bazo. En consecuencia, en el paludismo por *P. falciparum* solo se observan en sangre periférica las formas en anillo más jóvenes de los parásitos asexuados, lo que nos hace entender que nivel de parasitemia periférica no representa el número real de parásitos que hay en el organismo.

En los otros paludismos humanos “benignos” no se produce secuestro y en los frotis de sangre periférica son evidentes todas las fases del desarrollo del parásito. Mientras que *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* muestran una fuerte predilección por los eritrocitos jóvenes (*P. vivax*, *P. ovale*) o por los eritrocitos envejecidos (*P. malariae*), y causan un nivel de parasitemia que pocas veces supera 2%. *P. falciparum* puede invadir los eritrocitos de cualquier edad y se puede acompañar de niveles muy altos de parasitemia.

Respuesta del hospedador

En un inicio, el hospedador responde a la infección palúdica mediante la activación de mecanismos de defensa inespecíficos. En el paludismo se intensifican las funciones de eliminación inmunitaria y de filtración en el bazo, y también se acelera la eliminación de los eritrocitos infectados y no infectados.

El bazo puede eliminar parásitos anulares dañados y devolver a la circulación los eritrocitos que estuvieron infectados, aunque su supervivencia se acorta. Los eritrocitos infectados que escapan a la eliminación en el bazo son destruidos cuando se rompe el esquizonte.

El material liberado induce la activación de los macrófagos y la liberación de citocinas proinflamatorias, que producen fiebre y causan otros efectos patológicos.

Las temperaturas $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (104°F) dañan a los parásitos maduros; en las infecciones no tratadas, el efecto de estas temperaturas consiste en sincronizar aún más el ciclo parasitario con la producción final de picos febriles regulares y escalofríos que en un principio sirvieron para caracterizar las diferentes formas del paludismo.

La distribución geográfica de la enfermedad drepanocítica, de las hemoglobinas C y E, de la ovalocitosis hereditaria, de talasemias y la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se asemejaba íntimamente a la del paludismo por *P. falciparum*, esta semejanza sugiere que los trastornos genéticos comentados brindan protección contra la muerte por paludismo por *P. falciparum*.

Se sabe que las respuestas de inmunidad humoral y celular son necesarias para la protección, pero no se conocen con precisión los mecanismos de ambos tipos de respuesta. Las personas inmunes muestran un incremento policromático de las concentraciones séricas de IgM, IgG e IgA, aunque la mayor parte de estos anticuerpos no están relacionados con la protección. Al parecer, los anticuerpos actúan en conjunto frente a diversos antígenos parasitarios para limitar la replicación in vivo del parásito. En el caso del paludismo por *P. falciparum*, el antígeno más importante es la proteína variante PfEMP1 de la adhesina de superficie. Se ha demostrado que la transferencia pasiva de IgG proveniente de adultos inmunes, reduce los niveles de parasitemia en los niños. La transferencia pasiva de anticuerpos maternos contribuye a la protección relativa (e incompleta) de los lactantes frente al paludismo grave durante los primeros meses de vida.

Hay varios factores que retrasan la aparición de la inmunidad celular al paludismo. Entre ellos se incluye la ausencia de antígenos importantes de histocompatibilidad en la superficie de los eritrocitos infectados, lo que impide el reconocimiento directo por las células T; la ausencia de respuesta inmunitaria con especificidad antigénica en el paludismo, y la enorme diversidad de cepas de parásitos palúdicos, junto con la capacidad de estos para expresar variantes antigénicas inmunodominantes en la superficie eritrocítica, que se modifican durante el periodo de infección. Los parásitos pueden persistir en la sangre durante meses o años (o bien, en el caso de *P. malariae*, por decenios), en las personas que no reciben tratamiento.

6.) Manifestaciones clínicas

A) Paludismo no complicado

Los síntomas iniciales son inespecíficos y los síntomas son muy similares a los de cualquier enfermedad viral leve: sensación de malestar, cefalea (no se acompaña de rigidez de nuca ni de fotofobia como en la meningitis), fatiga, molestias abdominales y mialgias (los músculos no presentan la sensibilidad dolorosa que se observa en la leptospirosis o en el tifo), seguidas de fiebre.

Los clásicos paroxismos palúdicos, en los que aparecen con intervalos regulares picos febriles y escalofríos, no son tan frecuentes y hacen pensar en una infección por *P. vivax*.

- a. Fiebre: La fiebre es irregular en las fases iniciales (la del paludismo por *P. falciparum* a veces no se regulariza nunca); la temperatura de las personas no inmunes y los niños suele superar los 40°C (104°F) y se acompaña de taquicardia y, en ocasiones, delirio.
- b. Hepatoesplenomegalia: En individuos no inmunizados con paludismo agudo, pasan varios días antes de que se pueda palpar el bazo, pero se observa esplenomegalia en una alta proporción de individuos sanos en áreas donde el paludismo es endémico y esto refleja infecciones repetidas. También es frecuente la hepatomegalia leve, sobre todo en los niños pequeños.

Esplenomegalia plúdica Hiperreactiva: Este síndrome se ha relacionado con la producción de anticuerpos IgM citotóxicos contra los linfocitos T CD8+, anticuerpos contra los linfocitos T CD5+ y aumento de la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+. Parece que estos acontecimientos determinan una producción no contrarrestada de IgM por parte

de las células B, con formación de crioglobulinas (agregados de IgM e inmunocomplejos). Este proceso inmunológico ocasiona una hiperplasia reticuloendotelial y estimula la actividad de depuración, lo que termina por causar esplenomegalia.

- c. Ictericia: En los adultos es frecuente la ictericia leve; puede aparecer en los pacientes con paludismo no complicado, y por lo general desaparece al cabo de una a tres semanas.

Nota: Las hemorragias petequiales en la piel y las mucosas, cualquier tipo de erupción cutánea y las características de las fiebres virales de tipo hemorrágico y de la leptospirosis, son infrecuentes en el paludismo grave por *P. falciparum*.

B) Paludismo grave por p. Falciparum

(Complicaciones)

- a. Coma profundo/paludismo cerebral: coma que persiste por más de 30 min después de una convulsión generalizada.
- b. Acidemia/acidosis: pH arterial <7.25 o concentración plasmática de bicarbonato <15 mmol/L; concentraciones de lactato en sangre venosa >5 mmol/L; se manifiesta por Hiperventilación (cuadro disneico)
- c. Anemia normocítica, normocrómica grave: Hematocrito <15% o concentración de hemoglobina <50 g/L (<5 g/100 mL) con parasitemia >10 000/μL
- d. Insuficiencia renal: Concentración sérica de creatinina >265 μmol/L (>3.0 mg/100 mL); diuresis (en 24 h) <400 mL en adultos o <12 mL/kg en niños; sin mejoría con la rehidratación.
- e. Edema pulmonar/síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto: Edema pulmonar no cardiógeno, que a menudo empeora con la hidratación excesiva.
- f. Hipoglucemia: Concentración sérica de glucosa <2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL).
- g. Hipotensión/estado de choque: Presión arterial sistólica <50 mmHg en niños de 1a 5 años o <80 mmHg en adultos; diferencias entre las temperaturas central y cutánea >10°C; tiempo de llenado capilar >2 s.
- h. Hemorragia/coagulación intravascular diseminada: sangrado proveniente de encías, nariz y tubo digestivo y/o datos de coagulación intravascular diseminada.

- i. Convulsiones: Más de dos convulsiones generalizadas en 24 h; signos de actividad convulsiva continuada, en ocasiones con manifestaciones sutiles (p. ej. Movimientos oculares tonicoclónicos sin movimientos de la cara o de las extremidades).
- j. Hipotermia (<36.5°C, <97.7°F)
- k. Otras: Hemogloninuria, debilidad extrema, hiperparasitemia >5% en individuos no inmunes (más de 10% en cualquier paciente) e ictericia.

Paludismo y embarazo

El paludismo en los comienzos del embarazo es causa aborto espontaneo. En zonas con gran transmisión del paludismo, la enfermedad por *P. falciparum* en mujeres primigravidas y secundigravidas, se acompaña de menor peso natal del producto (disminución promedio, 170 g), y como consecuencia, incremento en los índices de mortalidad de lactantes y niños. La infección materna por VIH predispone a la mujer embarazada a padecer paludismo con mayor frecuencia y con una elevada densidad, y al recién nacido a sufrir paludismo congénito, lo que exacerba la reducción de peso del producto relacionada con el paludismo.

Los resultados frecuentes son sufrimiento fetal, parto prematuro y muerte fetal o bajo peso natal. El paludismo congénito se observa en menos de 5% de los recién nacidos de madres infectadas; su frecuencia y el grado de parasitemia guardan relación directa con la densidad parasitaria en la sangre materna y la placenta. El paludismo por *P. vivax* durante el embarazo también se relaciona con una reducción del peso al nacer (de 110 g, en promedio), pero a diferencia del paludismo por *P. falciparum*, este efecto es mayor en las mujeres multigravidas que en las primigravidas.

Paludismo en los niños

La mayoría de las 600 000 personas que fallecen anualmente debido a paludismo por *P. falciparum* son niños africanos. En los niños con paludismo grave son relativamente frecuentes las crisis convulsivas, el coma, la hipoglucemia, la acidosis metabólica y la anemia grave, mientras que son raros la ictericia intensa, la insuficiencia renal aguda y el edema pulmonar agudo. En términos generales, los niños toleran los fármacos antipalúdicos y responden con rapidez al tratamiento.

7.) Diagnóstico de la Malaria.

Diagnóstico epidemiológico.

El período de incubación oscila entre 8 y 25 días, aunque puede ser mayor dependiendo del estado inmune de la persona infectada, la cepa y especie de Plasmodium, dosis de esporozoitos y si la persona ha recibido quimioprofilaxis que solo ha sido parcialmente eficaz.

Diagnóstico clínico.

Historia y examen físico: La malaria no complicada, típicamente se presenta como una enfermedad febril indiferenciada. La fiebre puede ser cíclica, recurriendo cada 48- 72 horas dependiendo de la especie y sincronismo de la replicación del parásito.

Elementos particulares de la historia clínica y examen físico, cuando están juntos, pueden sugerir el diagnóstico de malaria: paroxismos cíclicos de escalofríos, fiebre y sudoración profusa son características aunque inespecíficas para malaria. Otros síntomas incluyen cefalea, debilidad, insomnio, artralgias, mialgias y diarrea. Una historia de viaje que revela exposición en una región endémica es una alerta para malaria y siempre se debe sospechar al presentar fiebre. Al examen físico se puede presentar palidez y hepato-esplenomegalia. Hallazgos como ictericia, disminución de la conciencia o convulsiones indican malaria severa.

Diagnósticos de laboratorio.

Gota gruesa y extendido y pruebas diagnósticas: El diagnóstico parasitológico de la malaria se basa en la demostración de los parásitos en la muestra sanguínea.

-La gota gruesa se usa para evaluar una cantidad relativamente grande de sangre para determinar la presencia de parásitos. Debido a que los glóbulos rojos son lisados en el proceso de coloración, en la técnica de gota gruesa los parásitos se ven fuera de los eritrocitos. Esta técnica no diferencia especies y es de mucha utilidad cuando la parasitemia es escasa.

-El extendido permite diferenciar las diferentes especies; lo cual es muy importante para guiar la terapia.

La gota gruesa y extendido son el examen de estándar de oro en el diagnóstico de malaria y deben ser preparadas y revisadas inmediatamente por personal experimentado, cuando la presentación clínica y la historia de viajes entre otros, sugieren malaria.

Nuevas pruebas de diagnóstico rápido: En situaciones donde se retarde el estudio por un microscopista o sea difícil tomar decisiones médicas, el manejo de casos de malaria puede

beneficiarse grandemente con el uso de estas técnicas. Existen varios tipos de tiras comerciales disponibles su sensibilidad (S) y especificidad (E) varían de 77 a 100.

El primer tipo representado por ParaSight F® y el test ICT Malaria Pf® se basan en la detección de la proteína 2 rica en histidina de *P. falciparum* (HRP-2). A pesar que estas pruebas son altamente sensibles y específicas para el diagnóstico de la malaria, tienen ciertas limitaciones:

- 1) No pueden ser usados para monitorizar respuesta terapéutica, porque son persistentemente positivos por 28 días, después del tratamiento.
- 2) Solo detectan *P. falciparum*
- 3) Un bajo porcentaje de infecciones por *P. falciparum* puede no producir HRP-2 detectable por el test.
- 4) ParaSight F® puede dar reacciones cruzadas con factor reumatoide, causando resultados falsos positivos.

El segundo tipo de test rápido es el OptiMal® test basado en la detección de deshidrogenada láctica (LDH) de *Plasmodium*. Detecta infecciones por *P. falciparum* con sensibilidad comparables a otros test de HRP-2 con la ventaja que detecta otras especies de *Plasmodium* que pueden infectar humanos: *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Otra ventaja del test es que el nivel de LDH del *Plasmodium* es proporcional al grado o severidad de la parasitemia, sirve para monitoreo de respuesta terapéutica.

8.) Tratamiento

Tratamiento del paludismo no complicado

1. Tratamiento de las infecciones por *P. falciparum*

Primera línea:

ARTESUNATO 12 mg /kg de peso dividido en tres dosis por día (4 mg en los días D0, D1 y D2) + MEFLUQUINA 15 - 25 mg / kg peso en dos días (15 mg el D1 y 10 mg el D2).

Segunda línea:

Artemeter-lumefantrine (Coartem): Dosis fija por Tableta 20 mg de Artemeter + 120 mg de lumefantrine administración cada 12 horas por tres días (6 dosis)

Tercera línea:

QUININA ORAL 10 mg / kg de peso cada 8 horas por 7 días + Doxiciclina 4 mg / kg de peso / día por 7 días (ò CLINDAMICINA 5 mg/kg /día por 5-7dosis.

La OMS recomienda los tratamientos combinados basados en la artemisinina para el tratamiento del paludismo no complicado causado por *P. falciparum*. Estos tratamientos, que combinan dos principios activos con diferentes mecanismos de acción, son los más eficaces en este momento.

2. Tratamiento de las infecciones por *P. vivax*

COLORQUINA 25 mg/kg de peso en tres días + PRIMAQUINA 0,25 mg /kg/día x 14 días.

Las infecciones por *P. vivax* deberían tratarse con cloroquina en zonas donde este medicamento mantenga su eficacia. En zonas donde se haya detectado resistencia de este protozooario a la cloroquina, las infecciones deberán tratarse con un tratamiento combinado basado en la artemisinina, y a ser posible uno donde el medicamento asociado tenga un período de semieliminación largo.

A fin de prevenir las recidivas, se añadirá primaquina al tratamiento; su dosis y frecuencia dependerán de la actividad enzimática de la G6PD que presente el paciente.

3. Infecciones Mixtas *P.falciparum* + *P. vivax*

3.1 Mefloquina + Artesunato + Primaquina 0.25 mg/kg7día x 14 d

3.2 Coartem + Primaquina 0.25 mg/kg7día x 14 d

3.3 Quinina + Doxiciclina ó Clindamicina

+ Primaquina 0.25 mg/kg7día x 14 d

4. Infección por *P. malariae*

Cloroquina 25mg/Kg en 3 días +

Primaquina 0.25 mg/kg/día x 3 días

Tratamiento en mujeres embarazadas

Infecciones por Plasmodium falciparum:

Primer trimestre del embarazo: QUNINA (10 mg / kg de peso x 7 días + CLINDAMICINA (5 mg / kg peso cada 8 horas por 7 días)

Segundo y tercer trimestre del embarazo: ARTESUNATO (4 mg / kg de peso por tres días (D0, D1 y D2) + MEFLOQUINA 15 mg 7 Kg de peso el D1 y 10 mg / kg de peso el día D2).

Infecciones por plasmodium vivax: CLOROQUINA: D1 10 mg / kg de peso D2 10 mg / kg de peso D3 5 mg / kg de peso y luego dos tabletas de cloroquina por semana hasta el parto o cuatro semanas despues del parto.

Tratamiento del paludismo grave

El paludismo grave se tratará con artesunato inyectable (intramuscular o intravenoso) durante un mínimo de 24 horas, seguido de un TCA completo de tres días una vez que el paciente pueda tolerar la medicación oral. Cuando no se pueda administrar tratamiento parenteral, los menores de 6 años con paludismo grave recibirán artesunato rectal antes de ser trasladados inmediatamente a un centro sanitario en el que puedan recibir toda la atención que necesitan.

Teniendo en cuenta el desarrollo reciente de resistencia, es esencial que no se utilicen formulaciones inyectables basadas en la artemisinina ni supositorios de artesunato como monoterapia. El tratamiento inicial del paludismo grave con estos medicamento tiene que completarse con un TCA de 3 días.

La Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de derivados de artemisinina vía parenteral, basados en los resultados de un estudio multi-céntrico en Asia con 1461 pacientes tratados con artesunato endovenoso.

Artesunato endovenoso: Dosis de carga: 2.4 mg/kg: IV en 3 minutos: a las 0, 12 y 24 horas. Dosis de mantenimiento: 2.4 mg/kg una vez al día IV en tres minutos comenzando el día 2, luego continuar la dosis de mantenimiento hasta que la paciente sea capaz de tolerar la vía oral.

Artesunato vía oral: 2 mg/kg diariamente hasta completar 7 días. Se puede asociar clindamicina endovenosa.

Artemether intramuscular: Dosis de carga: 3,2 mg/kg peso vía intramuscular Dosis de mantenimiento: 1,6 mg/kg peso/día vía intramuscular por 6 días. Nota: Se recomienda la administración en cara anterior del muslo. No utilizar región glútea.

Si el paciente tolera la vía oral, se le puede pasar a artesunato oral y se le asocia otro medicamento de vida media larga como la mefloquina (si no existen contraindicaciones para su uso) a la dosis de 25 mg/kg peso en dos días: 15 mg/kg y 10 mg/kg. Se recomienda el uso de la primaquina a la dosis 0,75 mg/kg en dosis única.

Esquemas alternativos:

Quinina endovenosa (ampollas de 600 mg/2 ml ó 250 mg/1ml) Dosis de Carga: 20 mg/kg diluido en 500 ml de Sol. Dextrosa al 5% a profundir en 4 horas. Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg igual dilución a pasar en 4-8 horas, hasta que el paciente esté en capacidad de deglutir, cuando iniciará quinina VO a dosis establecidas hasta cumplir 7 días totales de tratamiento. Se recomienda asociar la terapia de quinina con clindamicina (ampollas 600 mg): 5 mg/Kg/dosis TID. Se recomienda el uso de la primaquina a la dosis 0,75 mg/kg en dosis única, cuando el paciente tolere la vía oral.

9.) Mecanismos de resistencia a los antimalaricos

La resistencia de las formas de *P. falciparum* asexuales eritrocíticas a las quinolinas antipalúdicas, sobre todo la cloroquina, en la actualidad es frecuente en casi todas las regiones del mundo. Los informes sobre fracasos del tratamiento de la infección por *P. vivax* con cloroquina son bastante frecuentes en Indonesia, Timor Oriental y Papúa Nueva Guinea, en cuyo caso se deben tener en cuenta tratamientos opcionales (mefloquina, o quinina más doxiciclina o tetraciclina, o la combinación atovacuona-proguanilo)

La quinina ejerce acción contra las formas eritrocíticas asexuales y no tiene ningún efecto importante sobre las formas hepáticas de los plasmodios palúdicos. Este fármaco es más tóxico y menos eficaz que la cloroquina contra los plasmodios susceptibles a los dos fármacos. Sin embargo, la quinina, junto con su estereoisómero quinidina, es muy útil para el tratamiento parenteral de la enfermedad grave debida a cepas de *P. falciparum* resistentes a fármacos pero por su toxicidad y semivida breve por lo regular se utiliza para la quimiopprofilaxis.

La cloroquina ha sido el fármaco de elección para prevenir todas las formas de paludismo hasta que la resistencia se generalizó en las últimas décadas. Con excepción de algunas regiones de África, también hay una superposición geográfica considerable entre la resistencia a la cloroquina y la resistencia a la combinación pirimetamina-sulfadoxina. El paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos es muy frecuente y grave en el sureste de Asia y en Oceanía.

Los estudios genéticos indican que las cepas de *P. falciparum* de los pacientes en zonas muy endémicas contienen muchos clones de parásitos con diferentes fenotipos de resistencia farmacológica. Un paciente con paludismo grave puede tener hasta 1012 parásitos. Dado que ocurren mutaciones puntuales individuales con una frecuencia estimada de 10^{-9} , con base en estudios *in vitro*, las mutaciones puntuales individuales que confieren resistencia podrían originarse casi en todos los pacientes.

En retrospectiva, se observa que décadas de uso intenso de cloroquina antecedieron a la aparición de la resistencia a este fármaco. Este retraso tal vez se debió a que se necesitaban por lo menos cuatro mutaciones puntuales en el gen *pfprt* para conferir resistencia. La farmacocinética también puede ser un factor determinante en la generación de resistencia. Se considera que fármacos con una semivida larga por lo general tienen más posibilidades de selección para la resistencia.

Al nivel de la población, la aptitud de los parásitos resistentes es otra variable importante. Si la mutación produce una menor capacidad para sobrevivir o crecer, los parásitos tienen menos posibilidades de diseminarse. Sin embargo, en el caso de los antifolatos, el tratamiento en realidad desencadena gametocitogénesis, la cual favorece la transmisión; este efecto, junto con otras fuerzas (presión de selección intensa por el uso preventivo de fármacos; migraciones del parásito impulsadas por seres humanos), puede explicar la diseminación de los alelos de resistencia específicos en todo el sureste de Asia y en África.

BIBLIOGRAFIA

Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo (2012). Harrison Principios de Medicina Interna (19ª Edición): McGraw-Hill

Goodman y Gilman: Las bases Farmacologicas de la Terapeutica 10ª Edicion, McGraw-Hill

Paludismo. Organización mundial de la Salud.