



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: Farmacología de la malaria.

P.falciparum

Autor: Ana Santos Pérez

D.N.I.:53494555-M

Tutor:Alicia Gómez Barrio

Convocatoria: 30 / 06/ 2015

RESUMEN.

El paludismo o malaria es una enfermedad potencialmente mortal causada por parásitos del género *Plasmodium*, que se transmite al ser humano a través de la picadura del mosquito *Anopheles*.

De las cinco especies capaces de producir malaria (*Plasmodium.vivax*, *P.ovale*, *P.falciparum*, *P.malariae* y *P.knowlesi*) *P.falciparum* es la más letal, ya que es la especie que más resistencias ha desarrollado y además es capaz de producir un tipo de paludismo más grave denominado malaria complicada. Por ello será la especie en la que nos centraremos en éste trabajo bibliográfico aportando datos sobre su prevalencia, clínica, profilaxis, tratamiento y nuevos fármacos.

ABSTRACT.

Malaria is a disease that causes lot of death; it is caused by parasites of the genus *Plasmodium*, transmitted to humans through the bite of *Anopheles* mosquito.

There are five species capable of producing malaria (*P. vivax*, *P.ovale*, *P.falciparum*, *P.malariae* y *P.knowlesi*) *P.falciparum* is the most lethal because it is the species most resistance has developed and it is capable of producing a more serious type of malaria called complicated malaria. This is why in this review we are going to focus in this species, providing data on its prevalence, clinical, prevention, treatment and new drugs.

INTRODUCCIÓN

La Malaria supone un grave problema de salud pública ya que causa una elevada morbilidad y mortalidad tanto en niños, como en adultos. Ocurre en 99 países y más de 3 mil millones de personas están en riesgo de padecer ésta enfermedad.

Según el informe sobre el Paludismo de 2012 realizado por la OMS, el 80% de los casos se concentran en sólo 14 países, siendo el continente Africano (África subsahariana) y la India los más afectados (1).

La malaria es una enfermedad asociada a climas tropicales y a la pobreza. Regiones donde las condiciones socio-económicas e higiénico-sanitarias tienen muchas carencias. Por todo ello es de vital importancia la creación de programas de financiación nacional e internacional. Se estima que se requieren 5.1 billones de dólares para controlar la malaria (1).

El agente etiológico de la malaria son parásitos protozoarios del género *Plasmodium*. Los parásitos son inoculados en el hospedador humano por un mosquito anofelino hembra durante su alimentación. Las cuatro especies principales de *Plasmodium* que infectan a los seres humanos son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. En los últimos años también se notifican infecciones humanas por el parásito de la malaria de monos, *P. knowlesi*, en regiones boscosas de Asia Sudoriental.

El mosquito *Anopheles* es el vector de la malaria. Existen más de 400 especies de *Anopheles*, pero sólo 40 de ellas se consideran vectores importantes de la enfermedad. Algunos *Anopheles*, como *A. gambiae* son muy antropofílicos, por lo que son muy efectivos en la transmisión humana (2).

Es de gran importancia la lucha contra el vector, ya que de este modo estaremos evitando la aparición de nuevos casos (especialmente en caso de viajes a zonas endémicas si se proviene de zona no endémica).

La malaria ha infectado a los humanos durante más de 50.000 años, y puede que haya sido un patógeno humano durante toda la historia de nuestra especie. Sin embargo, no fue hasta 1880, cuando gracias al médico militar francés Charles Louis Alphonse Laveran, se descubrió que la enfermedad era producida por un protozoario que se encontraba dentro de los glóbulos rojos de los infectados (2).

Con el tratamiento del paludismo sucede algo parecido, ya que la corteza del árbol *Chinchona* era utilizado por los peruanos como producto natural para controlar la malaria; y también en la antigua China, los herboristas usaban la artemisina para tratar la fiebre, la cual fue redescubierta en 1970, al encontrarse el Manual Chino de Prescripciones para Tratamientos de Emergencia (340 a. C.). Esta farmacopea contiene recetas de té de *Artemisia annua*, para fiebre (no específicamente para malaria). Sin embargo, no fue hasta el siglo XX cuando se descubrieron y aislaron los compuestos químicos con actividad antimalárica y, por lo tanto, cuando surgieron los primeros fármacos para combatir esta enfermedad (3).

Al inicio de la I Guerra Mundial los aspectos esenciales de la fisiopatología clínica de la malaria eran ya suficientemente conocidos, mientras que desde el punto de vista terapéutico la quinina, obtenida mediante extracción, representaba el único principio activo. Durante el conflicto los dos bandos enfrentados serían golpeados por la malaria, lo que supondría la baja de gran cantidad de personal, a esto hay que añadir que debido a la situación bélica, el aprovisionamiento del medicamento estaría dificultado. Por lo que la obtención de terapias alternativas a la quinina suponía una gran ventaja (4).

Aunque esta situación supuso un gran avance en la investigación de la enfermedad y en sus tratamientos. La creciente aparición de resistencias tanto por parte del protozoo a los antipalúdicos, como del mosquito por los insecticidas; supone una amenaza para el control del paludismo.

A la hora de establecer un tratamiento antimalárico debemos tener en cuenta:

- A. Zona geográfica donde se contrajo.
- B. Especie de *Plasmodium*.
- C. Clínica.
- D. Resistencias.

A) Zona geográfica.

Según el índice de parasitemia, podemos clasificar la geografía en:

- *Áreas Hipoendémicas*: menos de un 10% de la población se ve afectada.
- *Áreas Mesoendémicas*: entre un 11 y un 50% de afectación.
- *Áreas Hiperendémicas*: las cifras alcanzan entre un 51 y un 75%.
- *Áreas Holoendémicas*: más de un 75%. Una persona puede ser picado por

un mosquito más de una vez al día (5).

B) Especie.

Como ya he mencionado en la introducción, existen varias especies de plasmodio. En este trabajo nos centraremos en *P. falciparum*. Siendo éste el de mayor letalidad.

C) Clínica.

El ciclo de la enfermedad se divide en dos fases: la fase pre-eritrocítica, que comprende el periodo desde la inoculación de los esporozoitos por parte del mosquito hasta la entrada de los merozoitos en los hematíes, y la eritrocítica, a partir de la entrada de los merozoitos. Durante la fase preeritrocítica se producen mínimos cambios a nivel histológico, por lo que es un periodo asintomático. Las manifestaciones clínicas se producen durante la fase eritrocítica y por mecanismos diversos.

Pueden distinguirse tres fases:

- Periodo frío, de hasta una hora de duración, en el que aparecen mialgias, cefalea, malestar general y sensación de frío.
- Periodo caliente, en el que la temperatura puede alcanzar los 41°C, que dura entre dos y seis horas.
- Periodo lítico, con diaforesis, somnolencia y debilidad.

Otros síntomas o signos que se pueden encontrar durante un acceso febril son artralgias, diarrea, calambres abdominales, hepatomegalia, esplenomegalia, taquicardia, etc. y dentro de los hallazgos de laboratorio se puede encontrar leucopenia o trombopenia.

Además de estos signos y síntomas, *P.falciparum*, es capaz de producir una forma más grave de la enfermedad denominada Paludismo grave cuyas características clínicas son las siguientes: pérdida de conciencia o coma profundo, postración, incapacidad para alimentarse, convulsiones múltiples - (más de dos episodios en 24 horas), síndrome de dificultad respiratoria, colapso circulatorio o shock, ictericia clínica más indicios de disfunción de otro órgano vital, hemorragia espontánea y edema pulmonar (radiológico) (6,7).

D) Resistencias.

P. falciparum es la especie frente a la que se han descrito más episodios de resistencias, debida a varios mecanismos como: mutación del protozoo, adaptación del agente patógeno al fármaco; activación de rutas metabólicas distintas, y síntesis de proteínas con la capacidad de inactivación del fármaco.

A partir de estos factores, se han desarrollado diferentes medicamentos para el tratamiento y prevención de la malaria, algunos de los cuales presentan actividad frente a todas las especies del parásito, mientras que otros fármacos actúan de forma selectiva. Esto es debido al mecanismo de acción que posee cada fármaco, que actúan a diferentes niveles del ciclo biológico o estar restringidos a un paso concreto. Así, podemos hacer una clasificación en los siguientes grupos:

- Esporontocidas (ooquistocidas): Inhiben el desarrollo de los ooquistes en el mosquito.
- Esquizontocidas tisulares: Actúan en la fase preeritrocítica hepática.
- Hipnozoitocidas: Destruyen las formas “durmientes” hepáticas (*P. vivax* y *P. ovale*).
- Esquizontocidas hemáticos: Atacan las formas asexuadas hemáticas del parásito (trofozoitos y merozoitos).
- Gametocitocidas: Destruye las formas sexuadas en la sangre.(5)

PROFILAXIS

Como ya se ha indicado, el paludismo no es una enfermedad que se transmita de forma directa persona-persona; sino que requiere de un vector para propagarse. El vector es el mosquito *Anopheles*, en cuyo interior el protozoo sufre una serie de modificaciones, ya que el mosquito ingiere gametocitos e inyecta esporozoitos.

Evitar la picadura del vector es un paso crucial y uno de los puntos de acción más importante en la profilaxis de la malaria. La lucha antivectorial se centra tanto en la forma larvaria del mosquito, como en su fase adulta.

Consiste fundamentalmente en la erradicación de los depósitos de agua donde se desarrollan las larvas, en su eliminación y en la eliminación de adultos. Para conseguirlo se emplean diferentes métodos (8):

1. Métodos mecánicos. Consistentes en la instalación de barreras para evitar el contacto hombre-mosquito. Una medida muy simple, pero muy eficaz es el uso de mosquiteras.
2. Métodos físicos. Consisten en el saneamiento de las zonas palúdicas, normalmente mediante desecación de las acumulaciones de agua para evitar el desarrollo de las larvas.
3. Métodos químicos. Utilización de productos químicos como insecticidas.
4. Métodos biológicos. Emplean seres vivos como peces larvívoros (*Gambusia*) o algas.

5. Métodos de ingeniería genética. Se están desarrollando mosquitos genéticamente modificados para que sean resistentes a ser infectados por el parásito. Sin embargo los impactos medioambientales de la introducción de estas modificaciones deben ser evaluados antes del uso generalizado de esta técnica (9,10).

La proporción de mosquitos infectados en una localidad está relacionada con el número de seres humanos infectados e infecciosos en esa zona; por consiguiente, el diagnóstico y tratamiento de las personas infectadas contribuirá a reducir la transmisión de la malaria y, con el tiempo, a reducir la incidencia y la prevalencia de la enfermedad.

La quimioprofilaxis es otro importante método de prevención. Existe una serie de combinaciones de fármacos antipalúdicos que son capaces de evitar el riesgo de infección a pesar de estar expuestos al parásito.

Es imprescindible seguir las instrucciones sobre la dosificación de estos fármacos, ya que, en caso contrario, aumentan considerablemente las posibilidades de ser infectados.

Las principales combinaciones quimioprofilácticas (11) son:

Atovacuona/ proguanil : se inicia un día antes de partir y se mantiene durante el viaje y hasta una semana después de regresar.

Cloroquina: se inicia una semana antes de partir y hasta cuatro semanas después del regreso. Si la dosis es diaria, iniciar el día antes de la partida. Es segura en embarazo, lactancia y niños.

Cloroquina/ proguanil: iniciar un día antes de partir, y hasta cuatro semanas después de la vuelta.

Doxiciclina: iniciar un día antes del viaje, y hasta cuatro semanas después del regreso. Está contraindicado en embarazo y lactancia.

Mefloquina: al menos una semana antes (preferiblemente dos o tres) y hasta cuatro semanas después. No se recomienda en niños cuyo peso sea menor a 5kg.

Proguanil: comenzar un día antes y continuar hasta una semana después del regreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología seguida en este trabajo bibliográfico ha consistido en la búsqueda bibliográfica, en la revisión de repertorios bibliográficos y bases de datos, así como el estudio de las fuentes bibliográficas primarias y secundarias.

La información ha sido obtenida principalmente de PubMed y Scielo, de donde se ha consultado artículos científicos; la página oficial de la OMS; la biblioteca de Ciencias de la UAM; guía de tratamientos del Hospital Universitario Infanta Sofía; así como tesis doctorales.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una actualización de los fármacos disponibles para el tratamiento de la malaria producida por la especie *P. falciparum*. Considerando tanto los antipalúdicos clásicos como los nuevos fármacos desarrollados gracias a los conocimientos actuales sobre la genética y rutas bioquímicas del parásito; así como el análisis de en qué circunstancias y zonas geográficas se utilizan.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a la capacidad que posee este protozoo de desarrollar resistencia a los antipalúdicos, se administra una combinación de fármacos, con diferentes mecanismos de acción para dificultar el desarrollo de resistencias.

Los fármacos tradicionalmente utilizados (12,13) son los siguientes:

- QUININA: La quinina es un alcaloide derivado de la corteza del quino. De esta corteza se pueden extraer cuatro alcaloides antimaláricos: quinina (el alcaloide principal), quinidina, cinchonina y cinconidina.

La quinina actúa principalmente sobre los trofozoítos maduros y no impide el secuestro ni el desarrollo de las formas anulares circulantes de *P. falciparum*. No tiene acción

sobre los gametocitos maduros de *P. falciparum* ni mata a las formas preeritrocíticas. Los mecanismos de acción antimalárica conllevan una inhibición de la destoxificación del hemo por el parásito en la vacuola alimentaria, pero no se conocen bien.

Toxicidad: La administración regular de quinina o sus sales causa un complejo de síntomas conocido como cinchonismo y caracterizado en su forma leve por tinnitus, deficiencia de la audición de sonidos agudos, cefalea, náuseas, mareos y disforia, y a veces trastornos visuales.

-CLOROQUINA: La cloroquina es una 4-aminoquinolina que se ha utilizado ampliamente para el tratamiento y la prevención de la malaria. La resistencia generalizada contra las infecciones por *P. falciparum* en la mayor parte del mundo ha limitado enormemente su utilidad. No produce curación radical.

La cloroquina interfiere en la destoxificación del hemo por el parásito.

Toxicidad: La cloroquina tiene un margen de seguridad estrecho y su sobredosificación es muy peligrosa. Ocasiona principalmente: náuseas y vómitos, visión borrosa, psicosis y trastornos sanguíneos.

- AMODIAQUINA: La amodiaquina es una 4-aminoquinolina con una modalidad de acción similar a la cloroquina (interfiere en la destoxificación del hemo por los parásitos). Es eficaz contra algunas cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, aunque con frecuencia aparece resistencia cruzada.

Toxicidad: Los efectos adversos de la amodiaquina son similares a los de la cloroquina. La amodiaquina está asociada con mucho menos prurito y su sabor es más agradable, pero su utilización profiláctica va asociada a un riesgo mucho mayor de agranulocitosis y de hepatitis.

- MEFLOQUINA: La mefloquina es una 4-metanolquinolina relacionada con la quinina. Debe mantenerse protegida de la luz. Es eficaz contra todas las formas de malaria. Su mecanismo de acción consiste en un incremento del pH de la vacuola alimentaria del parásito. El otro modo de acción está basado en cambios ultraestructurales observados *in vitro*.

Es el compuesto de elección en la profilaxis.

La mefloquina se administra conjuntamente con otros medicamentos, siendo las combinaciones más exitosas las formadas por artesunato/mefloquina y artemeter/mefloquina.

Toxicidad: Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, pesadillas, cefaleas, disturbios psiquiátricos, psicosis y ansiedad.

- HALOFANTRINA: La halofantrina es un fenantreno metanol que, como la mefloquina, es eficaz contra las formas hemáticas asexuadas de todas las especies del parásito.

La utilización de este fármaco debe limitarse al tratamiento de ataques agudos de paludismo por cepas polifármacorresistentes de *P. falciparum*, previo diagnóstico parasitológico o clínico.

Toxicidad: puede producir cardiotoxicidad (prolongación de los intervalos de Q-T), particularmente en pacientes tratados anteriormente con mefloquina. Entre los efectos adversos más frecuentes están dolores abdominales, diarrea, prurito y erupciones cutáneas.

Pueden también producirse aumentos reversibles en los niveles de enzimas hepáticos.

-PRIMAQUINA: La primaquina es una 8-aminoquinolina eficaz contra las formas intrahepáticas de todas las especies del parásito. Se utiliza en combinación con un esquizonticida sanguíneo para los parásitos eritrocíticos. La primaquina es también gametocitocida contra *P. falciparum*. El mecanismo de acción, no se conoce muy bien, pero se cree que actúa generando especies reactivas de oxígeno o interfiriendo en la cadena transportadora de electrones del parásito (14). Por lo general se combina con cloroquina evitando la resistencia.

Posee una buena capacidad profiláctica, pero debido a sus efectos adversos no es muy aceptada.

Toxicidad: Entre los síntomas gastrointestinales relacionados con la dosis figuran la anorexia, las náuseas y el dolor abdominal. Con mucha frecuencia se observa anemia hemolítica aguda en los sujetos con deficiencia de G6PD.

-ANTIFOLATOS: PROGUANIL Y CLOROPROGUANIL: El proguanil es una biguanida que, gracias al sistema del citocromo P450, se transforma en su metabolito activo, cicloguanil (no es una reacción muy efectiva).

El cicloguanil inhibe la dihidrofolato reductasa del plasmodio. Actúa inhibiendo la DHFR. Posiblemente actúe contra las formas preeritrocíticas del parásito; es un esquizonticida sanguíneo de acción lenta. También tiene actividad esporonticida, convirtiendo los gametocitos en no infectivos para el mosquito vector. El proguanil se administra como clorhidrato en combinación con atovacuona. No se utiliza solo para el tratamiento porque la resistencia al proguanil se presenta muy rápidamente.

Toxicidad: puede producir úlceras bucales durante el tratamiento pero, en general, el proguanil suele tolerarse bien en las dosis profilácticas recomendadas.

Vigilar la dosis en caso de insuficiencia renal.

- PIRIMETAMINA Y SULFADOXINA: Ambos productos se usan en combinación ya que parecen actuar sinérgicamente como inhibidores del metabolismo del ácido fólico: un inhibidor de la dihidrofolato-reductasa, la pirimetamina, y un inhibidor de la dihidropteroato-sintetasa, la sulfadoxina. Esta asociación actúa como esquizonticida hemático contra *P. falciparum*. Los dos componentes se utilizaron al principio en combinación, a raíz del rápido desarrollo de resistencia a la pirimetamina sola, para tratar las infecciones por *P. falciparum* refractarias a la cloroquina. En muchas zonas se encuentran ahora cepas de *P. falciparum* resistentes a esta combinación.

En general, las reacciones adversas a la pirimetamina son reversibles y están relacionadas con la dosis.

- ARTEMISINA Y SUS DERIVADOS: La artemisinina, también conocida como qinghaosu, es una lactona sesquiterpénica extraída de las hojas de *Artemisia annua* (ajenjo dulce). Se utiliza en China para el tratamiento de la fiebre desde hace más de mil años. Es un esquizonticida sanguíneo potente y rápidamente activo contra todas las especies de *Plasmodium*. Tiene una actividad excepcionalmente amplia contra los parásitos asexuados y mata todas sus formas, desde las anulares jóvenes hasta los esquizontes. En la malaria por *P. falciparum*, la artemisinina también destruye los gametocitos.

La artemisinina y sus derivados actúan formando peróxidos aunque este mecanismo no ha sido todavía comprendido en su totalidad (15).

Toxicidad. La artemisinina y sus derivados son seguros y se toleran bien.

La artemisinina ha sido en gran parte sustituida por la dihidroartemisinina y sus derivados que son más potentes. Estos medicamentos se deben administrar en tratamiento combinado para que no se desarrollen resistencias.

- ATOVACUONA: La atovacuona es una hidroxinaftoquinona antiparasitaria activa contra todas las especies de *Plasmodium*. También inhibe el desarrollo preeritrocítico en el hígado, y el desarrollo de oocistos en el mosquito. Se combina con proguanil, con el que actúa sinérgicamente, para el tratamiento de la malaria. La atovacuona dificulta el transporte de electrones por el citocromo.

Toxicidad. La atovacuona en general se tolera muy bien. Se han notificado dolores abdominales, náuseas y vómitos, diarrea, cefalea, úlcera bucal y gastritis.

-TETRACICLINA: La tetraciclina es un antibiótico antimicrobiano de amplio espectro que posee una acción potente pero lenta contra las formas hemáticas asexuadas de todas las especies de plasmodios. También es activa contra las fases intrahepáticas primarias de *P. falciparum*. Otras sustancias estrechamente relacionadas, la doxiciclina y la minociclina, tienen esos mismos efectos.

La absorción de la tetraciclina por el intestino es siempre incompleta y puede estar perturbada por la presencia de sustancias alcalinas y agentes quelantes, sobre todo, leche, productos lácteos, sales de aluminio, calcio, magnesio y hierro.

Toxicidad. Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, son comunes, así como infecciones por *Candida*.

Las tetraciclinas se acumulan en los pacientes con deterioro de la función renal y esto puede causar insuficiencia renal.

COMBINACIONES

Uno de los puntos clave del tratamiento antipalúdico es la combinación de dos o más antimaláricos. Para que la combinación sea eficaz debemos tener en cuenta los siguientes apartados (16):

- Deben poseer diferentes mecanismos de acción.

- Los tratamientos combinados con artemisina (TCA) son los recomendados, ya que eliminan rápidamente la parasitemia.
- Combinaciones de dosis fijas, son preferibles a los medicamentos separados.
- La artemisina y sus derivados, no deben ser usados en monoterapia para evitar aparición de resistencias.
- La elección del TCA en un país o región dependerá del nivel de resistencia al medicamento asociado en la combinación:
 - En áreas sin polifarmacorresistencia, cualquiera de los TCA incluso los que contienen amodiaquina o sulfadoxina-pirimetamina, siguen siendo eficaces.
 - Zonas con polifarmacorresistencias, especialmente Asia Oriental, se recomienda el uso de artesumato+ mefloquina, artemeter+ lumefantrina o dihidroartemisina + piperaquina.

Sin embargo, Un nuevo estudio publicado en *The Lancet* describe la presencia de una forma resistente de la malaria en Myanmar. Los datos se obtuvieron a partir de 940 muestras de pacientes de malaria en 55 centros de salud repartidos por el país. La secuenciación genética del parásito de la malaria *P. falciparum* mostró mutaciones en el gen K13 que están asociados con una resistencia a la artemisinina. Por ello Myanmar es considerada la primera línea en la batalla contra la resistencia a la artemisinina, ya que la extensión de esta resistencia al resto del mundo pondría en peligro millones de vidas (17).
- El uso de una terapia que combina tres fármacos distintos nos aportaría ventajas como: una mayor eficacia contra las cepas resistentes a múltiples fármacos, la acción sinérgica entre los diferentes medicamentos, la simplificación del régimen de modo que pudiera ser administrado bajo observación directa y, posiblemente, como terapia de dosis única (18).

Se considera fracaso de tratamiento cuando la parasitemia o la fiebre no desaparecen después del tratamiento o vuelven a aparecer un par de semanas más tarde. Esto puede deberse a una farmacorresistencia, o exposición insuficiente a los fármacos (infradosificación, vómitos, diarreas...).

- Malaria no complicada por *P.falciparum*.

Primera línea.

Artemeter/ lumefantrina (Riamel®): se deben tomar cuatro comprimidos dos veces al día durante tres días. Tomar con comida grasa. Eficacia disminuida en Camboya y frontera con Tailandia.

Dihidroartemisina/ piperquina (Eurartesim®): una vez al día durante tres días, se deben tomar tres o cuatro comprimidos (dependiendo del peso). Administrar al menos con tres horas de ayuno.

Atovaquona/ proguanil (Malarone®): la posología es de 4 comprimidos una vez al día durante tres días. Se debe tomar con comidas grasas y puede ocasionar vómitos. Es la primera opción en países resistentes a artemisina.

Otros estudios demuestran la actividad sinérgica de la azitromicina + cloroquina, así como su eficacia y seguridad. Son estudios realizados en África y Asia para el tratamiento de malaria falciparum no complicada (19).

Segunda línea.

Quinina sulfato/ doxiciclina (Quinina FM/Vibracina®): se administra durante siete días, tres al día de quinina y una al día de doxiciclina. La quinina puede causar tinnitus y sordera; además la doxiciclina no se debe dar en niños ni en embarazadas, ni tomar con leche.

Quinina sulfato/ clindamicina (Quinina FM/Dalacin®): durante siete días tres al día de quinina más dos al día de clindamicina. No administrar clindamicina con leche ya que reduce su absorción. La clindamicina es de elección en embarazadas y en niños.

Mefloquina (Lariam®): dividir la dosis total en dos o tres dosis cada 6-8 horas. Administrar después de las comidas. No es adecuada en regiones con multiresistencia.

- Malaria complicada por *P. falciparum*.

Primera línea

Artesunato (Artesum®): vía intravenosa o intramuscular a las 0-12 y 24 horas después continuar cada 24h y pasar a la vía oral en cuanto tolere, comenzando con un ciclo completo con TCA, atovaquona/ proguanil o mefloquina orales.

Puede producir hemólisis y leucopenia, por lo que se recomienda monitorizar. Deben evitarse los TCA que lleven mefloquina en malaria cerebral.

Segunda línea.

Gluconato quinina/ gluconato quinidina (Quinimax®) más doxiciclina o clindamicina: primero se administrará una dosis de carga por vía parenteral, y una vez que la parasitemia sea menor a un 1% pasaremos a vía oral.

Es muy importante continuar tratamiento con un segundo antipalúdico después de Artesumato y Quinina intravenosa en cuanto el paciente sea capaz de tolerar la vía oral para eliminar de parasitemia residual y prevenir recrudescencias.

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS.

Gracias al conocimiento que hoy en día tenemos de la bioquímica y genómica del parásito, se han identificado ciertas rutas o procesos metabólicos que son considerados importantes dianas terapéuticas y, por lo tanto, es el campo en donde se centran las investigaciones más recientes (18).

Los compuestos más significativos que se encuentran en estudios son (20):

1. Inhibidores de proteasas. Las proteasas son un grupo de moléculas esenciales para las diferentes etapas del ciclo del parásito. Además existe una gran viabilidad de diseñar inhibidores específicos contra ellas, por lo que son una diana muy interesante en futuros fármacos antipalúdicos (21).
2. Inhibidores de la síntesis de ácidos grasos.
3. Inhibidores de la ruta de biosíntesis de isoprenoides
4. Compuestos que interfieren con el transporte y el metabolismo de fosfolípidos.
5. Inhibidores del metabolismo mitocondrial.

Dentro de las estrategias para la búsqueda de nuevos fármacos antipalúdicos podemos diferenciar los siguientes campos:

I. Plantas medicinales.

Extractos de *Cecropia pachystachya* y *Bidens pilosa*, plantas comúnmente usadas para el tratamiento de las fiebres y como alimento para los nativos indígenas de la región amazónica. Han demostrado tener actividad frente a *P. falciparum* (22,23). Además, el uso de diferentes especies de *Bidens* ha sido aceptado por el Ministerio de Salud brasileño.

Infusiones de *Rhagoletis ferruginea* eran muy usadas como antipalúdico en zonas de Brasil donde no se encontraba *Chinchona* (localizada principalmente en Perú) (24).

Strychopsis throuasi es otra planta medicinal usada para tratar la malaria endémica de áreas de Madagascar. Es muy eficiente contra los esporozoitos en ratones, y es inactiva frente a las formas del plasmodio en sangre (25). Por todo ello es una buena opción en la profilaxis de la malaria.

II. Terapia combinada e híbridos.

Combinaciones de mefloquina, artesunato y ciprofloxacino han demostrado actividad *in vitro* frente a *P. falciparum* (26).

Chalconas combinadas con artemisina (27), pironaridina más artesunato (28) y dihidroartemisina – piperaquina (29) demostraron una intensa actividad antipalúdica. El diseño de antimaláricos basados en la unión covalente de los fármacos a una única molécula híbrida es un enfoque relativamente nuevo, las moléculas resultantes tienden a ser más eficaces y menos tóxicas (30).

III. Medicamentos usados en otras patologías humanas.

Este campo de investigación supone una manera más rápida de encontrar moléculas antipalúdicas, ya que son fármacos que ya están aprobados para el uso humano y se sabe cuál es su seguridad. Algunos ejemplos son:

- Inhibidores de la proteasa usados frente al VIH (31), que actúan como inhibidores de la proteasa de la vacuola alimentaria del parásito (32)
- Antifúngicos como el posaconazol e intraconazol así como la artovastatina han demostrado ser activos frente a formas sanguíneas de *P. falciparum* *in vitro* (33).
- Antibióticos como sulfadoxina y agentes que interfieren en la síntesis de folato (30), clindamicina sólo o en combinación con cloroquina y quinina (34); fosfomicina (35); azitromicina (36) y geldanamicina (37).

De los nuevos fármacos antimaláricos que se encuentran en fase de ensayos clínicos caben destacar:

La molécula NITD609, una espiroindolona, es un potente inhibidor de *P. falciparum* y se encuentra en fase I de ensayos clínicos (38).

El ozónido OZ439 es un peróxido sintético con función antipalúdica, está diseñado para que una única dosis sea efectiva contra la enfermedad (39).

CONCLUSIONES

1. Los fármacos actúan en distintas fases del ciclo del parásito. Así tenemos fármacos esporontocidas (ooquistocidas), esquizontocidas tisulares, esquizontocidas hemáticos y gametocidas.
2. En malaria no complicada producida por *P. falciparum* no se utiliza artemisina ni ninguno de sus derivados como monoterapia, para prevenir la aparición de resistencias.
3. Hoy en día la terapia farmacológica más eficaz es la ATC, se trata de una terapia de combinación de distintos fármacos con la artemisina.
4. La aparición de resistencias a la artemisina, pone en peligro numerosas vidas, por ello se debe investigar y desarrollar otro tipo de moléculas que sean eficaces frente a estas cepas de parásito resistente a la artemisina.
5. Gracias a los estudios bioquímicos y genéticos sabemos las rutas metabólicas que realiza el parásito así como las mutaciones que provocan resistencias. Por lo que debemos actuar sobre estas nuevas dianas terapéuticas.
6. Los campos de investigación de nuevos antipalúdicos son: plantas medicinales, terapia combinada e híbridos y medicamentos usados en otras patologías que pueden tener efecto frente al parásito.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Chan M. World Malaria Report 2014. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144852/2/9789241564830_eng.pdf.
- (2) Machado Tugores Y. *Paludismo, enfermedad del tercer mundo*. 2011. Disponible en:
<http://es.scribd.com/doc/177384756/Paludismo-Enfermedad-Tercer-Mundo#scribd>.
- (3) Cdc.gov. History| CDC Malaria. [sede web]. *The history of Malaria, an ancient disease*. Disponible en: <http://www.cdc.gov/malaria/about/history/>.
- (4) Walter Ledermann D. y Guido Valle B. Ética e investigación en la historia de la malaria 2009. Disponible en:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000600014.
- (5) Machado-Tugores Y Descubrimiento de nuevos antimaláricos a partir de fármacos conocidos mediante cribado *in silico* e *in vitro*. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2012; 78(4): p. 401-434.
- (6) Puente S. Malaria: conceptos clínicos y terapéuticos. *Enfermedades Emergentes*. 2005; 7(1): p. 34-39.
- (7) Warrell DA. Clinical features of malaria. In: Warrell DA, Gilles HM, editors. *Essential Malariology*. 4ª ed. London: Arnold; 2002 p. 191-205.
- (8) Fernández Astasio B. *La erradicación del paludismo en España: aspectos biológicos de la lucha antipalúdica*. 2002. . Disponible en: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/bio/ucm-t26827.pdf>
- (9) Isaac AT, Li F, Jasinskiene N, Chen X, Nirmala X, Maarinotti O, Vinetz JM, James AJ. Engineered resistance to *Plasmodium falciparum* development in transgenic *Anopheles stephensi*. *PLoS Pathog* 7. 2011; p.1.
- (10) James AA, Beerntsen BT, Capurro M de L, Coates CJ, Coleman J, Jasinskiene N, Krettli AU. Controlling malaria transmission with genetically-engineered, Plasmodium-resistant mosquitoes: milestones in a model system. *Parassitologia* .1999; 41 p. 461-471.
- (11) Tercero Gutiérrez M.J. Olalla Herbosa R. *Enfermedades tropicales transmitidas por vectores. Medidas preventivas y profilaxis*. 2008. Disponible en:http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=13&idContenido=13123519&idCategoria=4
- (12) Directrices para el tratamiento de la malaria. Organización Panamericana de la salud 2ª edición. 2011. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/es/>
- (13) [Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias - Segunda edición](http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/2.5.6.html) Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/2.5.6.html>
- (14) Fitch CD. Ferriprotoporphyrin IX, and the antimalarial actions of quinoline drugs *Life sci* 2004 Mar 5;74(16):1957-72.

- (15) Fügi MA, Witolin S, Dong Y, Vennerstrom JL. Probing the antimalarial mechanism of artemisinin and OZ277 (arterolane) with nonperoxidic isosteres and nitroxyl radicals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar;54(3):1042-6.
- (16) Poveda Andrés J.L, Martínez de la Plata J.E, Calleja Hernández M.A Guía Rápida de farmacia hospitalaria. Tomo 1. SEFH. Editores médicos S.A. EDIMSA. 2014; Págs 298-302.
- (17) Winter L. Drug-Resistant Malaria Detected In India. Febrero 2015. Disponible en: <http://www.iflscience.com/health-and-medicine/drug-resistant-malaria-threatens-india-could-spread-africa>.
- (18) Shanks GD, Edstein MD, Jacobus D. Evolution from double to triple-antimalarial drug combinations. 2015 Mar;109(3):182-188. Epub 2014 Dec 30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549631>
- (19) Richa C, Patrick A, Issaka S, Ali S, Alfred B T, Abdoulaye AD, Qunying Z, Jeffery R, Louis KP, Bernhards O. Comparasion of azithromycin plus chloroquine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria in children in Africa. *Malaria Journal* . 2015; 14: 9.
- (20) González PD. Nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la malaria. *Enfermedades Emergentes*. 2005;7(1): p. 40-43.
- (21) Department of Biological Sciences, Tata Institute of Fundamental Research, HomiBhabha Road, Colaba, Mumbai 400005, India. Serine Proteases of Malaria Parasite Plasmodium falciparum: Potential as Antimalarial Drug Targets. Epub 2014 Mar 11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799897>
- (22) Uchôa VT, de Paula RC, Krettli LG, Santana AEG, Krettli AU. Antimalarial activity of compounds and mixed fractions of *Cecropia pachystachya*. *Drug Dev Res*. 2010; 91: 82-91.
- (23) Andrade-Neto VF, Brandão MG, Oliveira FQ, Casali VW, Njaine B, Zalis MG, Oliveira LA, Krettli AU. Antimalarial activity of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) ethanol extracts from wild plants collected in various localities or plants cultivated in humus soil. *Phytother Res*. 2004; 18: 634-639.
- (24) Andrade-Neto VF, Brandão MG, Stehmann JR, Oliveira LA, Krettli AU. Antimalarial activity of *Cinchona* -like plants used to treat fever and malaria in Brazil. *J Ethnopharmacol*. 2003; 87: 253-256.
- (25) Carraz M, Jossang A, Franetich JF, Siau A, Ciceron L, Hannoun L, Sauerwein R, Frappier F, Rasoanaivo P, Snounou G, Mazier D. A plant-derived morphinan as a novel lead compound active against malaria liver stages. *PLoS Med* .2006; 3: e513.

- (26) Andrade-Neto VF, da Silva T, Lopes LM, do Rosário VE, de Pilla Varotti F, Krettli AU. Antiplasmodial activity of aryltetralone lignans from *Holostylis reniformis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;5: 2346-2350.
- (27) Dubar F, Anquetin G, Pradines B, Dive D, Khalife J, Biot C. Enhancement of the antimalarial activity of ciprofloxacin using a double prodrug/bioorganometallic approach. *J Med Chem*. 2009; 52: 7954-7957.
- (28) Bhattacharya A, Mishra LC, Sharma M, Awasthi SK, Bhasin VK. Antimalarial pharmacodynamics of chalcone derivatives in combination with artemisinin against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Eur J Med Chem*. 2009; 44: 3388-3393.
- (29) Tshefu AK, Gaye O, Kayentao K, Thompson R, Bhatt KM, Sesay SS, Bustos DG, Tjitra E, Bedu-Addo G, Borghini-Fuhrer I, Duparc S, Shin CS, Fleckenstein L, Pyronaridine-artesunate Study Team. 2010. Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pyronaridine-artesunate compared with artemether-lumefantrine in children and adults with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 375: 1457-1467.
- (30) Caroline C Aguilar A, MM da Rocha E, B de Souza N, CC França T, U Kretti A. New approaches in antimalarial drug discovery and development- A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107: 831-845.
- (31) Nsanjabana C, Rosenthal PJ. *In vitro* activity of antiretroviral drugs against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 5073-5077.
- (32) Parikh S, Liu J, Sijwali P, Gut J, Goldbert DE, Rosenthal PJ. Antimalarial effects of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors differ from those of the aspartic protease inhibitor pepstatin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 2207-2209.
- (33) Meister S, Plouffe DM, Kuhlen KL, Bonamy GM, Wu T, Barnes SW, Bopp SE, Borboa R, Bright AT, Che J, Cohen S, Dharia NV, Gagaring K, Gettayacamin M, Gordon P, Groessl T, Kato N, Lee MC, McNamara CW, Fidock DA, Nagle A, Nam TG, Richmond W, Roland J, Rottmann M, Zhou B, Froissard P, Glynne RJ, Mazier D, Sattabongkot J, Schultz PG, Tuntland T, Walker JR, Zhou Y, Chatterjee A, Diagana TT, Winzeler EA. Imaging of *Plasmodium* liver stages to drive next-generation antimalarial drug discovery. *Science*. 2011; 334: 1372-1377.
- (34) Lell B, Kremsner PG. Clindamycin as an antimalarial drug: review of clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 2315-2320.
- (35) Wiesner J, Borrmann S, Jomaa H. Fosmidomycin for the treatment of malaria. *Parasitol Res*. 2003; 90 (Suppl. 2): S71-S76.
- (36) Sidhu AB, Sun Q, Nkrumah LJ, Dunne MW, Sacchettini JC, Fidock DA. *In vitro* efficacy, resistance selection and structural modeling studies implicate the malarial parasite apicoplast as the target of azithromycin. *J Biol Chem*. 2007; 282: 2494-2504.
- (37) Mout R, Xu ZD, Wolf AK, Davisson VJ, Jarori GK. Anti-malarial activity of geldanamycin derivatives in mice infected with *Plasmodium yoelii*. *Malar J*. 2012; 11: 54.
- (38) Rottmann M, McNamara C, Yeung BK, Lee MC, Zou B, Russell B, Seitz P, Plouffe DM, Dharia NV, Tan J, Cohen SB, Spencer KR, González-Páez GE, Lakshminarayana SB, Goh A, Suwanarusk R, Jegla T, Schmitt EK, Beck HP, Brun R, Nosten F, Renia L, Dartois V, Keller

TH, Fidock DA, Winzeler EA, Diagana TT Spiroindolones, a potent compound class for the treatment of malaria. *Science*. 2010; 329: 1175-1180.

(39) Charman SA, Arbe-Barnes S, Bathurst IC, Brun R, Campbell M, Charman WN, Chiu FC, Chollet J, Craft JC, Creek DJ, Dong Y, Matile H, Maurer M, Morizzi J, Nguyen T, Papastogiannidis P, Scheurer C, Shackleford DM, Sriraghavan K, Stingelin L, Tang Y, Urwyler H, Wang X, White KL, Wittlin S, Zhou L, Vennerstrom JL. Synthetic ozonide drug candidate OZ439 offers new hope for a single-dose cure of uncomplicated malaria. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108: 4400-4405.