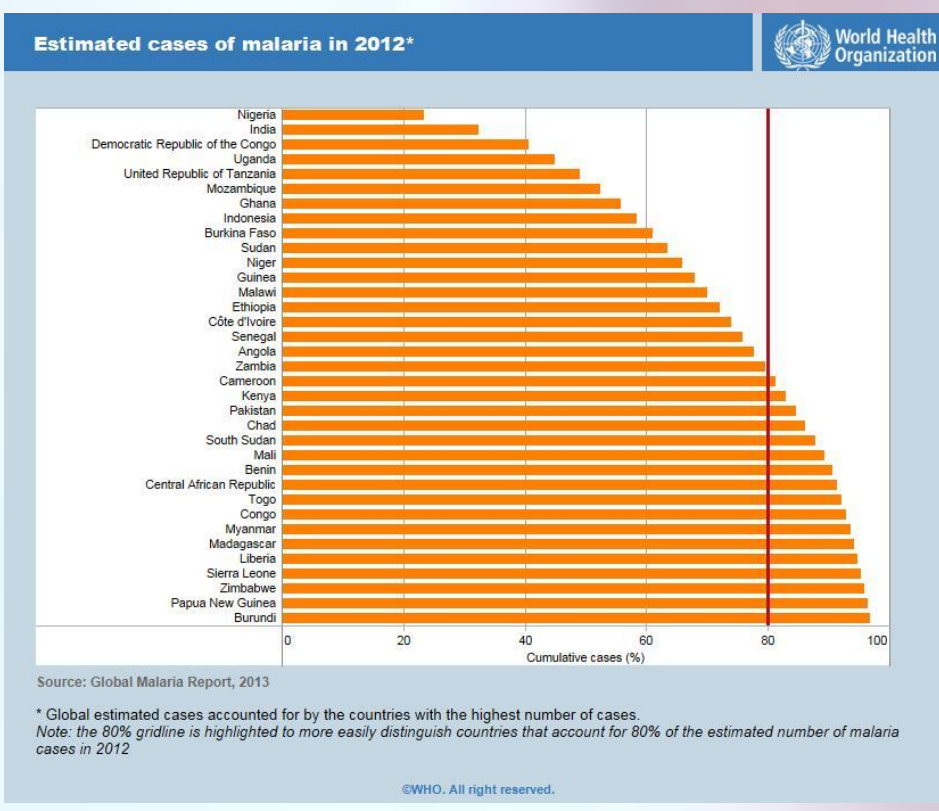


Farmacología de la Malaria por *Plasmodium falciparum*

Ana Santos Pérez. Facultad de farmacia UCM.



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. Ha infectado a los humanos durante más de 50.000 años. Para establecer un tratamiento antimalárico debemos tener en cuenta: Zona geográfica donde se contrajo, Especie de *Plasmodium*, Clínica y Resistencias.

Principio activo	Duración de la medicación	Embarazo	Lactancia	Niños	Precauciones/comentarios
Atovaquona-proguanil combinado	Iniciar 1 día antes de partir y hasta 7 días después del regreso	Sin datos, no recomendada	Sin datos, no recomendada	No recomendada con menos de 11 kg de peso por falta de datos	Hipersensibilidad al atovaquona y/o proguanil; insuficiencia renal grave (clonación de creatinina < 30 mL/min).
Cloroquina	Iniciar 1 semana antes de partir y hasta 4 semanas después del regreso. En el caso de dosis altas: iniciar 1 día antes de la partida	Segura	Segura	Segura	Hipersensibilidad a la cloroquina; historia de epilepsia; psoriasis
Cloroquina-proguanil combinado	Iniciar 1 día antes de partir y hasta 4 semanas después del regreso	Segura	Segura	Tamaño del comprimido no apropiado para personas de < 50 kg de peso	Hipersensibilidad a la cloroquina y/o proguanil; insuficiencia renal a o renal; historia de epilepsia; psoriasis
Doxiciclina	Iniciar 1 día antes de partir y hasta 4 semanas después del regreso	Contraindicada	Contraindicada	Contraindicada en menores de 8 años	Hipersensibilidad a las tetraciclinas; distonía hepática
Mefloquina	Iniciar al menos 1-2 semanas antes de la partida y hasta 4 semanas después del regreso	No se recomienda en el primer trimestre por la falta de datos	Segura	No recomendada con menos de 5 kg de peso por la falta de datos	Hipersensibilidad a la mefloquina; trastornos psiquiátricos o convulsivos. Tratamiento concomitante con mefloquina en las 4 semanas anteriores
Proguanil	Iniciar 1 día antes de la partida y hasta 4 semanas después del regreso	Seguro	Seguro	Seguro	Distonía hepática o renal

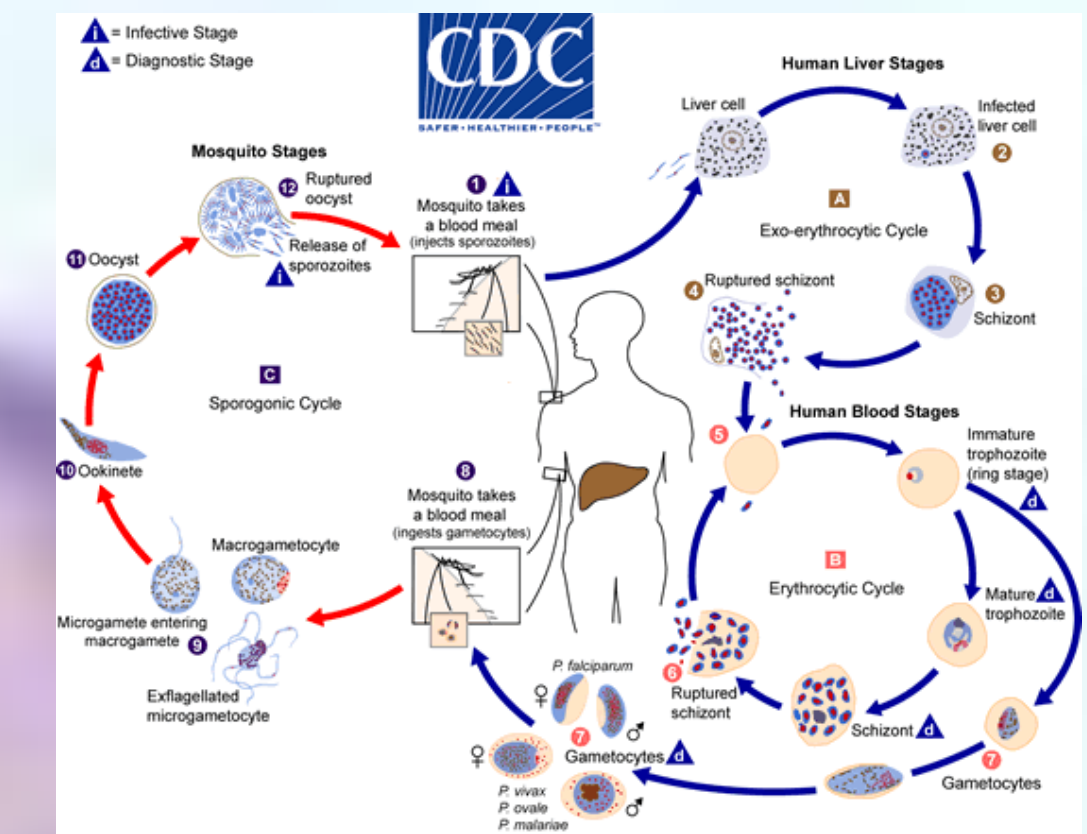
Profilaxis:

- Evitar la picadura del vector
- Métodos mecánicos.
- Métodos físicos.
- Métodos de ingeniería genética.

Los diferentes antipalúdicos los podemos clasificar 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.

Fármacos tradicionales:



-QUININA

-Actúa principalmente sobre los trofozoitos. Mecanismos de acción: inhibición de la destoxificación del hemo generalizada contra las infecciones por *P. falciparum*.

-CLOROQUINA:

La resistencia en la mayor parte del mundo ha limitado enormemente su utilidad. No produce curación radical. Interfiere en la destoxificación del hemo.

-AMODIAQUINA:

Acción similar a la cloroquina. Es eficaz contra algunas cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, aunque con frecuencia aparece resistencia cruzada.

-MEFLOQUINA:

Es eficaz contra todas las formas de malaria. Su mecanismo de acción consiste en un incremento del pH de la vacuola alimentaria del parásito. Compuesto de elección en la profilaxis.

-HALOFANTRINA:

Este fármaco debe limitarse al tratamiento de ataques agudos de paludismo por cepas polifármacorresistentes de *P. falciparum*.

-PRIMAQUINA:

Eficaz contra las formas intrahepáticas de todas las especies del parásito. Se utiliza en combinación con un esquizontocida sanguíneo para los parásitos eritrocíticos. La primaquina es también gametocitocida contra *P. falciparum*. Actúa generando especies reactivas de oxígeno o interfiriendo en la cadena transportadora de electrones del parásito.

-ANTIFOLATOS: PROGUANIL Y CLOROPROGUANIL:

Inhibe la dihidrofolato reductasa del plasmodio. Esquizontocida sanguíneo también tiene actividad esporontocida, convirtiendo los gametocitos en no infectivos para el mosquito vector. El proguanil se administra como clorhidrato en combinación con atovaquona. No se utiliza solo para el tratamiento porque la resistencia al proguanil se presenta muy rápidamente.

-PIRIMETAMINA Y SULFADOXINA:

Sinérgicamente como inhibidores del metabolismo del ácido fólico. Actúa como esquizontocida hemático contra *P. falciparum*.

-ARTEMISINA Y SUS DERIVADOS:

Utilizado en China para el tratamiento de la fiebre desde hace más de mil años. Es un esquizontocida sanguíneo artemisinina y sus derivados actúan formando peróxidos.

-ATOVAQUONA:

Inhibe el desarrollo preeritrocítico en el hígado, y el desarrollo de oocistos en el mosquito. Se combina con proguanil. La atovaquona dificulta el transporte de electrones por el citocromo.

-TETRACICLINA:

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*.

Malaria no complicada. Primera línea

FÁRMACO	POSOLÓGIA	COMENTARIOS
Artemeter/Lumefantrín (Riamel®)	Dos veces al día Durante 3 días. 4comp 20mg/120mg.	Tomar con comida grasa. Eficacia disminuida en Camboya y frontera con Tailandia.
Dihydroartemisinina/ Piperaquina (Eurartesim®)	1 vez al día. 3 días. 36-75kg:3comp 40/320mg 74-100kg:4comp.	Administrar al menos Con tres horas de ayuno.
Atovaquona/Proguanil (Malarone®)	1 vez al día. 3 días. 4comp 250/100mg	Tomar con comida grasa. Puede ocasionar vómitos y diarreas. 1ª opción en países resistentes a artemisininas. Contraindicado: si ClCr < 30mg/dl

Malaria complicada. Primera línea

FÁRMACO	POSOLÓGIA	COMENTARIOS
Artesunato (Artesum®)	IV/IM: 2,4mg/kg/dosis a las 0-12 y 24h. 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 las 4 semanas posteriores a finalizar artesunato IV. Deben evitarse los TCA que lleven mefloquina en malaria cerebral.

Malaria no complicada. Segunda línea

FÁRMACOS	POSOLÓGIA	COMENTARIOS
Quinina sulfato/ Doxiciclina (Quinina FM/Vibracina®)	Durante 7 días: 3 al día 10mg/kg quinina más una vez al día	Quinina puede causar tinnitus y sordera. Doxiciclina no se debe dar en niños ni en embarazadas, ni tomar con leche.
Quinina sulfato/ Clindamicina (Quinina FM/Dalacin®)	Durante 7 días: 3 al día 10mg/kg quinina más 2 veces al día 10mg/kg clindamicina	No administrar clindamicina con leche porque reduce su absorción. Clindamicina es de elección en embarazo y niños.
Mefloquina (Lariam®)	Dividir dosis total en dos o tres dosis cada 6-8h.	Administrar después de las comidas. No adecuada en regiones con multiresistencia.

Malaria complicada. Segunda línea

FÁRMACO	POSOLÓGIA	COMENTARIOS
Gluconato Quinina/Gluconato Quinidina. (Quinimax®) +doxiciclina o clindamicina	Dosis de carga: 20mg/kg en SG 10% o SF durante 4h, después 10mg/kg en 500ml de SG 5% c/8h a pasar en 4h, hasta parasitemia <1% o paciente tolere VO pudiéndose cambiar un ciclo completo con TCA, combinación orales.	Monitorización continua del ritmo cardiaco. Riesgo de hipoglucemias, hipotensión, arritmias. Contraindicado en hipersensibilidad a quinina, arritmia cardiaca. Evitar dosis de carga si tratamiento previo con mefloquina o quinina.

- Plantas medicinales.
Extractos de *Cecropia pachystachya* y *Bidens pilosa*, infusiones de *Rhagoletis ferruginea* y *Strychnos throusi*
- Terapia combinada e híbridos
Mefloquina, artesunato y ciprofloxacino, chalconas combinadas con artemisinina, pironaridina más artesunato y dihydroartemisinina – piperaquina
- Medicamentos usados en otras patologías humanas
Inhibidores de la proteasa usados frente al VIH, antifúngicos como el posaconazol e intraconazol así como la artovastatina, antibióticos como sulfadoxina y agentes que interfieren en la síntesis de folato, clindamicina sola o en combinación con cloroquina y quinina; fosfomicina, azitromicina y geldanamicina
- Nuevos fármacos
La molécula NITD609 y ozonido OZ439

Nuevas dianas terapéuticas

- Inhibidores de proteasas
- Inhibidores de la síntesis de ácidos grasos.
- Inhibidores de la ruta de biosíntesis de isoprenoides
- Compuestos que interfieren con el transporte y el metabolismo de fosfolípidos.
- Inhibidores del metabolismo mitocondrial

Nuevos fármacos

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 artemisinina ni ninguno de sus derivados como monoterapia, para prevenir la aparición de resistencias.

3. La terapia farmacológica más eficaz es la ATC, se trata de una terapia de combinación de distintos fármacos con la artemisinina.
4. La aparición de resistencias a la artemisinina, 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 artemisinina.

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.