

Tratamiento. Vacunas

Dr. Gerardo A Godoy

Departamento de Parasitología y Microbiología
Escuela de Medicina. Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar. Venezuela.

El tratamiento de la malaria

En el año de 1632, los médicos que atendían al cardenal Juan di Luigi, gravemente enfermo de un proceso febril, presuntamente malárico, accedieron en administrarle el polvo de la quina, producto llevado a Europa desde América, sobre el cual la creencia popular le atribuía propiedades curativas y febrífugas. La curación del cardenal se divulgó como noticia, permitiendo que el cuerpo médico de Europa en aquel entonces, centro del poder político, económico y científico, se interesara por este milagroso producto, considerado por muchos ineficaz y de uso particular de brujos y hechiceros del Nuevo Continente. Para finales del siglo XVIII, el uso del polvo de la quina, preparado con la corteza del árbol de quino (*Cinchona calisaya*, *C. officinalis* y otras especies del continente americano), se había popularizado, para la medicina de aquella época, en el tratamiento de la malaria. Del polvo de quina, Pelletier y Caventou aislaron, en 1820, uno de sus alcaloides, la quinina, sustancia que, en forma pura, pudo ser cuantificada y estudiada en sus propiedades químicas y farmacológicas, hasta lograr la preparación de varias sales, de uso clínico para el tratamiento específico de la malaria. Su síntesis química sólo fue posible en 1945 (1-3).

Las dificultades alemanas para conseguir la quinina durante la primera guerra mundial y el desarrollo de la industria química y de la investigación científica mundial, primordialmente en los países de Alemania, Francia y Estados Unidos, permitió, entre 1915 y 1950, el aislamiento, la preparación y prueba de cientos de sustancias, identificándose entre ellas, varias con propiedades antimaláricas, como pamaquina, quinacrina, cloroquina, cloroguanida, pentaquina, primaquina y pirimetamina, para constituir un importante armamento terapéutico antimalárico, además de la quinina, de los cuales disponía la medicina en 1960, año durante el cual,

en Venezuela, se reportaron los primeros casos de malaria resistente a las drogas (1-5).

Es importante recordar que la identificación parasitológica de los agentes etiológicos de la malaria, se realizó a finales del siglo XIX *Plasmodium falciparum*, por Laveran en 1881; *P. vivax*, por Grassi y Feletti en 1890; *P. malarie*, por Grassi y Feletti en 1892; años más tarde, en 1922, Stephens identifica *P. ovale*. Por tanto, no fue sino hasta principios de este siglo, al disponer la medicina del diagnóstico parasitológico de la malaria, cuando su tratamiento dejó de ser empírico. La identificación de especies del género *Plasmodium* permitió el desarrollo de técnicas y trabajos de laboratorio, para estudiar el efecto farmacológico y antiparasitario de las drogas antimaláricas sobre las distintas especies de *Plasmodium* de la malaria humana, aun cuando la inmensa mayoría de los estudios experimentales, en este campo, se han realizado utilizando especies de *Plasmodium* parásitas de aves y de roedores, probando sobre ellas, el efecto de cientos de sustancias químicas, entre las cuales se han ido seleccionando las mejores y menos tóxicas para el hombre (2).

Entre todos los productos antimaláricos, hoy en día, han alcanzado particular interés, además de la quinina y la cloroquina, que han sido los más utilizados en todo el mundo, amodiaquina, primaquina, pirimetamina, sulfas, fansidar, mefloquina, fasimef, tetraciclina, rifampicina, doxiciclina, vibramicina, halofrantina, artemiter, artesunato, arteether y arteflene, los últimos cuatro, peróxidos antimaláricos, recientemente derivados de artemisinina, principio activo aislado del qinghaosu, planta milenariamente utilizada en china en el tratamiento de la malaria, con productos vegetales (*Artemisia annua*) (6-8).

Se recomiendan muchos esquemas para la profilaxis y para el tratamiento de la malaria, de los cuales presentamos, sinópticamente, uno para la profilaxis (ver Cuadro 1), que en forma simplificada recoge recomendaciones aparecidas en Health Hints in the Tropic (9), en relación con la quimio-profilaxis de la malaria, recomendada para misioneros, turistas, técnicos y oficiales de salud, personal de agencias gubernamentales, etc., quienes tienen que visitar o pernoctar por períodos variables en áreas endémicas de malaria, personal que por su nivel cultural, ellos mismos y bajo su propia responsabilidad son capaces de cumplir las indicaciones de quimioprofilaxis, la cual se puede lograr con cloroquina, mefloquina, doxiciclina, proguanil, o primaquina. Las drogas más recomendadas son cloroquina y mefloquina, dependiendo de la existencia o no de cepas resistentes a esas drogas en el área. En Venezuela, se han demostrado cepas de *P. falciparum* resistentes y cepas tolerantes a la cloroquina, a las sulfas, a la pirimetamina y al fansidar, particularmente en zonas endémicas del Estado Bolívar. Lamentablemente, no existe vigilancia epidemiológica permanente sobre este aspecto, que permita disponer de reportes periódicos sobre la sensibilidad de las cepas de *P. falciparum* en las áreas endémicas de malaria, por lo que debe actuarse con las precauciones del caso (7-12).

Cuadro 1
Quimioprofilaxis

Nombre	Dosis	
	Adulto	Niño
Cloroquina	500 mg semanal	5 mg/kg semanal
Mefloquina	250 mg semanal	5 mg/kg semanal
Doxiciclina	100mg diario	2 mg/kg/día + de 8 años
Proguanil	200 mg diario	3 mg/kg diario
Primaquina	25 mg diario/14 d	0,3 mg/kg diario/14 d

Para el tratamiento (ver Cuadro 2), se recomienda cloroquina, quinina, fansidar, mefloquina y halofantina. Las primeras dos drogas, cloroquina y quinina, se pueden administrar por vía oral y en los casos graves por vía parenteral, en pacientes hospitalizados. En el caso de utilizar quinina por vía endovenosa, se recomienda hacerlo en 500 ml de solución salina con glucosa al 5%, a gota lenta, procurar que la segunda dosis sea administrada luego de transcurridas de cuatro a seis horas y que, a partir de la tercera dosis intravenosa, se reduzca ésta a 10 mg por kilogramo de peso corporal, cada 8 a 10 horas y suspender la administración parenteral tan pronto como el paciente recupere la conciencia y se pueda utilizar la vía oral.

Cuadro 2
Tratamiento

	Oral	Parenteral
Cloroquina	10 mg/kg/d/4 d	10 mg/kg/en SS 4 h seguido 6,15 mg/kg/en 24 h. o 5 mg/kg/c 6h/5 dosis.
Quinina	10 mg/kg/c 8 h/7 días	20 mg/kg/ en SSG5% /4 horas, más 10 mg/kg/c 8-12 h
Fansidar	Dosis única (tres comp) 25 mg/kg + 1,5 mg/kg	-
Mefloquina	15 mg/kg en 2 dosis, 1/c/12 h	-
Halofantina	8 mg/kg/c 6 h 3 dosis, repetir en 8 días.	-

SS= Solución salina.

SSG= Solución salina + glucosa

Vacunas antimaláricas

Evidencias clínicas y epidemiológicas indican que, en las zonas endémicas de malaria, particularmente en aquellas a *P. falciparum*, los pacientes crónicamente infectados y aquellos que han sufrido de varias reinfecciones por malaria a *P. falciparum*, desarrollan cuadros clínicos que indican una res-

puesta inmunológica importante que modula la evolución clínica, en forma más benigna que en la primo infección. Esto ha motivado la investigación relacionada con el desarrollo de vacunas, no obstante que, el estudio de las especies parásitas de humanos, se caracteriza por su heterogeneidad antigénica (13, 14). Los intentos realizados con suspensiones de los parásitos, no han permitido obtener resultados significativos de protección, aunque sí de respuesta inmune, razón por la cual la investigación se ha orientado hacia la composición antigénica de los parásitos, en sus distintos estadios del ciclo biológico. Es así, como se pueden separar las vacunas en proceso de desarrollo, según que la preparación básica sea con antígenos preeritrocíticos o eritrocitarios (15,16).

Uno de estos antígenos, objeto de numerosas investigaciones, es una proteína que se encuentra circundando la superficie de los esporozoítos (17), o antígeno CS (circumsporozoite protein). La CS de *P. falciparum* es una proteína antigénica de 40 a 66 kDa, la de *P. berghei* de roedores, es de 40 a 55 kDa, diferenciándose entre sí, según la especie de *Plasmodium*, no sólo por su peso molecular, sino también por la secuencia de aminoácidos que las componen.

La preparación de vacunas contra la malaria se ha orientado, fundamentalmente, hacia la búsqueda de protección contra las infecciones a *P. falciparum*, por ser la más grave. En esa búsqueda, se ha comprobado que la CS de *P. falciparum* posee regiones de su molécula constituidas por unidades o grupos de aminoácidos, que se repiten numerosas veces y en sitios específicos genéticamente determinados, en la molécula de CS.

Uno de estos grupos de aminoácidos repetitivos está constituido por NANP con el cual se ha preparado más de 15 modelos de vacunas experimentales habiéndose demostrado que, con este péptido, aislado o sintético, polimerizado o no, es posible inducir inmunidad por la formación de linfocitos T (CD8), capaces de reconocer a CS, en modelos in vitro (17).

Además de este antígeno CS, preeritrocitario, existen otros con los cuales se han experimentado vacunas, pudiendo citar, entre ellos, el antígeno SSP-2 (Second Sporozoite Protein 2) y el antígeno LSA-1 (Liver Stage Specific Antigen), una proteína de 230 kDa aislada de las formas hepáticas del parásito. También se están preparando vacunas experimentales con los antígenos MSP-1 (Merozoite Surface Protein 1), SERP (Serine Rich Protein),

MSA-2 (Merozoite Surface Antigen 2), AMA-1 (Atypical Merozoite Antigen), RESA (Ring-Infected Eritrocite Surface Antigen), EBA-175 (Eritrocite Binding Antigen), Pfs25 (Protein *P. falciparum* 25 kDa), CAA (Cito Adherence Antigens), AIA (Anti-Ilness Antigens), MAPS (Multi Antigen Protein System) y SPf66 (Sybthetic Polimer *P. falciparum*) (17).

Quizás, entre todos ellos, muchos de los cuales se están probando en forma controlada en humanos, sin que ninguna, hasta la fecha haya demostrado coeficientes de eficiencia aceptables para la Organización Mundial de la Salud, la vacuna preparada con el antígeno SPf66, tiene especial interés entre nosotros porque habiendo sido desarrollada y probada en Colombia por Patarroyo (18), ha sido probada en Venezuela, en el Estado Bolívar, con resultados esperanzadores (19), razones por las cuales y bajo rigurosa supervisión de la OMS, se utilizó en niños en un área hiperendémica de malaria a *P. falciparum* en Tanzania (20), habiéndose demostrado que esta vacuna es capaz de reducir el riesgo de infección clínica en un 31%, un resultado prometedor, aun cuando éste no garantiza, por el momento, su aplicación masiva. Se están haciendo muchos esfuerzos para mejorar aquellas vacunas que están demostrando algún grado de protección, modificándolas, o cambiando el tipo de adyuvante con el cual se administra a los animales de experimentación, en las primeras fases, o a los humanos, una vez superados los trabajos de laboratorio.

REFERENCIAS

1. Rozman TR. Chemotherapy of malaria. *Ann Rev Pharmacol* 1973;13:127-149.
2. Rieckman KH. Falciparum malaria: The urgen need for safe and effective drugs. *Ann Rev Med* 1983;34:321-335.
3. Informe Técnico OPS/OMS. Progresos en la quimioterapia del paludismo. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos 771. OMS. Ginebra, Suiza. 1984.
4. Greenwood BM, Greenwood AM, Bradley AK, Show RW, Byas P, Hayes RJ, N'Jie ABH. Comparison of two strategies for control of malaria within a primary health care programme in the Gambia. *Lancet* 1988;1:1121-1126.

5. Maberti S. Desarrollo de resistencia a la pirimetamina. Presentación de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela. Arch Venez Med Trop Parasitol Med 1960;3:239-259.
6. Giles HM. Tratamiento del paludismo grave y complicado. Guía práctica. OPS/OMS, Ginebra. Catálogo NLM: WC 39. 1993.
7. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS). Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental. Quimioterapia en el programa de erradicación de la malaria. MSAS. Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental. División de Endemias Rurales. Servicio de Fotografía y Publicaciones de Malariología. Maracay, Estado Aragua, Venezuela 1972 (Mimeografiado).
8. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS). Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental. Servicio de Endemias Rurales. Región XXIII. Esquema de tratamiento radical por 2 días para *P. falciparum*. Dosis única. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela, 1992 (Mimeografiado).
9. Wolfe MS. Malaria prevention. Health Hints in the tropic. Am Soc Tropic Med Hyg. Northbrook, Il., EE.UU. 1993.
10. Godoy GA, Volcán G, Marengo Reales O, Guevara R, Teixeira A. Demostración de resistencia al difosfato de cloroquina por cepas de Plasmodium falciparum infectando naturalmente al hombre en un área del Estado Bolívar, Venezuela. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1975;17:38-48.
11. Godoy GA, Volcán G, Guevara R, Medrano C, Castro J, Teixeira A. Venezuela strains of Plasmodium falciparum resistant to sulfa and pyrimethamine as demonstrated by in vitro test. Rev Latinoamer Microbiol 1977;19:229-231.
12. Ferraroni JJ, Hayes J. Drug resistant falciparum malaria among the mayongong indians in the brazilian amazon. Am J Trop Med Hyg 1979;28:909-911.
13. Cohen S. Immunity to malaria. Proc R Soc Lond B 1979;203:323-345.
14. McBride JS, Walliker D, Morgan G. Antigenic diversity in the human malaria parasite *P. falciparum*. Science 1982;217:254-257.
15. Hoffman SL, Wistar R, Ripley-Ballou W. Immunity to malaria and naturally acquired antibodies to circumsporozoite protein of Plasmodium falciparum. N Engl J Med 1986;315:601-606.
16. Miller LH. Research in malaria vaccine. N Engl J Med 1986;315:640-641.
17. Jones TR, Hoffman SL. Malaria vaccine development. Clin Microbiol Rev 1994;7:303-320.
18. Patorroyo ME, Amador R, Clavijo P. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of Plasmodium falciparum. Nature 1988;332:158-161.
19. Noya O, Gabaldon Berti Y, Alarcon de Noya B. A population based clinical trial with the PSf66 synthetic Plasmodium falciparum malaria vaccine in Venezuela. J Inf Dis 1994;190:396-402.
20. Alonso PL, Smith T, Armstrong Schellenberg JRM, Masanja H, Mwankusye S, Urassa H, et al. Randomized trial of efficacy of PSf66 vaccine against Plasmodium falciparum malaria in children in southern Tanzania. Lancet 1994;344:1175-1181.