



Malaria: situación, instrumentos de control, recursos y soluciones

Malaria: Situation, Control Tools, Resources and Solutions

■ Pedro L. Alonso y Caterina Guinovart

Resumen

La malaria afecta al 40% de la población mundial y causa entre 0,7 y 2,7 millones de muertes anuales, el 75% de las cuales corresponden a niños africanos. La malaria es a la vez consecuencia y causa de pobreza. Para combatirla contamos con tres estrategias básicas: control de vectores, disminución del contacto hombre-vector y fármacos para su prevención y tratamiento. Actualmente, su tratamiento es difícil por falta de medicamentos eficaces, seguros y baratos, aunque el tratamiento preventivo intermitente en niños pequeños y mujeres embarazadas de reciente desarrollo es muy prometedor. Es preciso mejorar estos instrumentos y encontrar otros nuevos, siendo el reto más importante el desarrollo de una vacuna eficaz y segura para los niños que viven en zonas endémicas.

Palabras clave

Malaria. Control. Vacuna. Quimioprofilaxis

Abstract

Malaria affects 40% of the world's population and is the cause of between 0,7 and 2.7 million deaths each year, of which 75% are African children. This disease is both a cause and consequence of poverty. The three basic strategies being used at this time to combat malaria are vector control, the reduction of human-vector contact and drugs for its prevention and treatment. At present, the treatment of malaria is hindered by the lack of effective, safe and cheap drugs, although a very promising intermittent preventive treatment in infants and pregnant women is being developed. It is necessary to improve these tools and discover new ones, being the most important challenge the development of an effective and safe vaccine for the children who live in endemic areas.

Los autores pertenecen al Centre de Salut Internacional, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona (España).

Key words

Malaria. Control. Vaccine. Chemoprophylaxis

■ La malaria, o paludismo, una enfermedad infecciosa causada por el parásito *Plasmodium*, afecta a más de 90 países tropicales y subtropicales en cinco continentes, donde vive el 40% de la población mundial. El 90% de los casos se producen en el África subsahariana —la gran mayoría por *Plasmodium falciparum*, la especie más virulenta del parásito— donde el impacto de la enfermedad es mayor.

Se calcula que cada año ocurren de 300 a 500 millones de casos y entre 700.000 y 2.7 millones de muertes, correspondiendo el 75% de ellas a niños africanos (Bremam 2001). Los menores de cinco años y las mujeres embarazadas son los grupos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, sufrir sus complicaciones y morir. Cada 40 segundos fallece un niño en el mundo por su causa, lo que representa una pérdida de más de 2.000 vidas jóvenes cada día (Sachs 2002).

La malaria es un problema prioritario de salud en muchos países, causando al menos el 20% de las muertes en niños menores de cinco años en el África subsahariana (WHO 2003) y siendo el primer motivo de asistencia a los centros sanitarios y de admisión hospitalaria en muchos países. Esta enfermedad causa también anemia, deteriora el estado nutricional, faci-

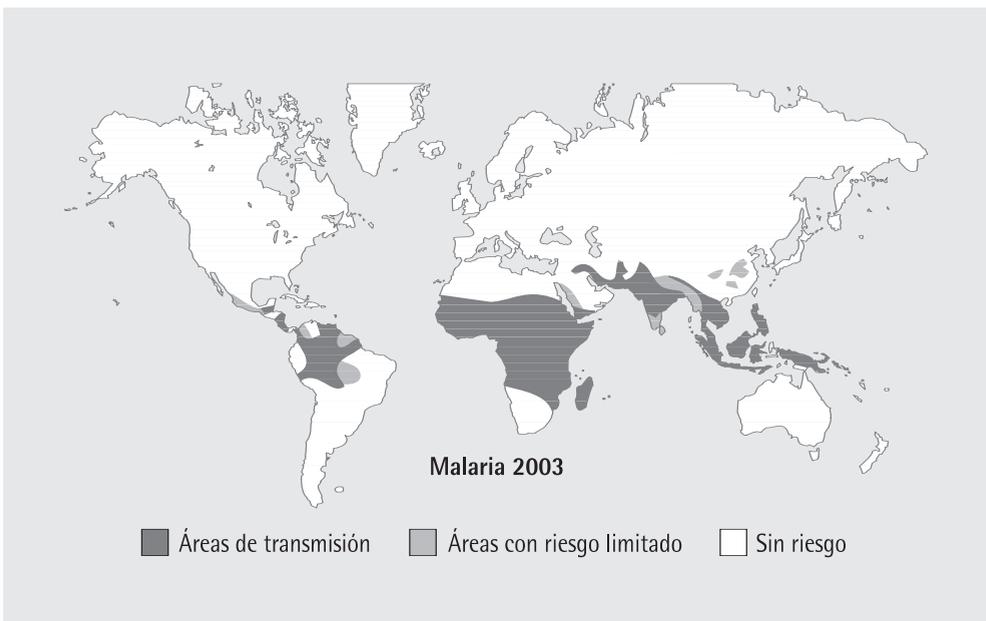


Figura 1. Mapa mundi donde se muestran las zonas endémicas de malaria.

lita el desarrollo de otras enfermedades y puede dejar secuelas graves si afecta al cerebro (malaria cerebral). Durante el embarazo provoca anemia en la madre y perjudica el desarrollo del feto, aumentando el riesgo de bajo peso al nacer y la mortalidad perinatal.

El enorme impacto de esta enfermedad sobre la salud de las poblaciones es a la vez consecuencia y causa de pobreza. La pobreza facilita la transmisión de la malaria y ésta causa pobreza al reducir el crecimiento económico. En los países pobres las familias no tienen dinero para la protección personal (por ejemplo, mediante mosquiteras o insecticidas) o la atención médica en caso de enfermedad y los gobiernos invierten poco en programas de control. A su vez, la malaria tiene unos costes directos e indirectos muy elevados, tanto para las familias como para los gobiernos. Los costes directos incluyen los recursos (privados y públicos) que se gastan en prevención, diagnóstico, tratamiento, atención médica, educación y control de la enfermedad; y los indirectos, el dinero que se deja de ingresar debido a muertes o bajas laborales por episodios de malaria o enfermedades relacionadas. Además, interfiere con el crecimiento económico y el desarrollo a largo plazo, al provocar, por ejemplo, absentismo escolar, una alta tasa de mortalidad infantil que, a su vez, suele ir acompañada de una alta tasa de fertilidad, un alto gasto familiar que disminuye la capacidad de ahorro, etcétera. Igualmente, el riesgo de malaria en los países endémicos frena las inversiones extranjeras y el turismo, y disminuye los movimientos migratorios en busca de un trabajo mejor.

Su impacto económico a largo plazo se refleja en la evolución del producto interior bruto (PIB). Entre 1965 y 1990 los países endémicos tuvieron un crecimiento económico anual 1,3% menor que el de los países sin malaria (después de tener en cuenta en el análisis otros determinantes estándares de crecimiento). La distribución global del PIB *per cápita* en 1995, ajustado por la capacidad adquisitiva, demuestra una clara y llamativa relación entre paludismo y pobreza: una comparación de los ingresos en países con y sin malaria indica que el PIB medio ajustado en países maláricos en 1995 era de 1.526 dólares americanos, comparado con 8.268 dólares en países sin malaria endémica (Sachs 2002).

La situación de esta enfermedad en el mundo bien puede calificarse de desesperante y, en algunas áreas, sobre todo en el África subsahariana, está yendo a peor. Las razones son múltiples y van desde la cada vez más frecuente aparición de resistencias a los fármacos disponibles, asequibles y altamente eficaces hace unos años y que no tienen un sustituto inmediato, hasta el mal funcionamiento e inadecuación de los sistemas de salud y la falta de recursos financieros, humanos e institucionales.

La malaria tiene que controlarse, igual que se hizo en el pasado en extensas áreas del mundo, donde había sido una enfermedad muy importante y se logró eliminar. Al igual que con muchos problemas del mundo en desarrollo, la comunidad internacional se ha comprometido, al menos en palabras, a conseguirlo; pero, como con otros muchos compromisos, no estamos logrando el objetivo.

Cuando se vio que, con los instrumentos disponibles y las capacidades logísticas y técnicas del momento, la erradicación de la malaria estaba fuera de nuestro alcance, llegó un cierto

escepticismo y la pérdida de energías e impulso. Así, el final de los años 60, los años 70 y los 80 fueron testigos de un abandono de los programas de control en gran parte del África sub-Sahariana y del resurgimiento masivo de la malaria junto con la impotencia de la comunidad internacional de salud pública. En la reunión de ministros de sanidad sobre malaria organizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992 en Ámsterdam, se señaló el reconocimiento del papel clave que juega esta enfermedad sobre el destino de grandes zonas del mundo. Posteriormente a la reunión surgieron varias iniciativas de alto nivel que ayudaron a considerarla como una prioridad en la agenda de la salud internacional y el desarrollo. El establecimiento del *Multilateral Initiative on Malaria* (MIM), la *Declaración de Abuja* de jefes de estado africanos, el lanzamiento de la *Roll Back Initiative* y la creación del *Global Fund to combat AIDS, Malaria and Tuberculosis* (GFATM) han cambiado el curso de la lucha contra esta enfermedad devastadora (WHO 2000).

Existen vías para el control del paludismo y sería posible disminuir notablemente su impacto en la mayoría de países afectados. El *Plasmodium* tiene un ciclo vital complejo que se desarrolla en el hombre y en los mosquitos *Anopheles*, transmisores de la enfermedad. Cuando un mosquito pica a un individuo infectado el *Plasmodium* pasa al mosquito, donde completa su ciclo de reproducción sexual para pasar nuevamente al hombre cuando el mosquito pica a otro individuo, infectándolo. Para controlar la malaria se puede actuar a cualquiera de estos tres niveles (mosquito, parásito, hombre) y sus interrelaciones. Hoy, el control está basado principalmente en el tratamiento presuntivo y rápido de los casos, la disminución del contacto hombre-vector y el control de los vectores.

En la actualidad, la ciencia está abriendo vías para crear nuevos instrumentos para el control de la malaria, especialmente en el campo farmacológico y el desarrollo de vacunas y sistemas de control vectorial. Los recientes datos e información sobre los genomas de los tres organismos que interaccionan en esta antigua y complicada danza que produce la malaria —el humano, el parásito y el mosquito vector— abren la esperanza para el desarrollo de nuevas estrategias.

En este artículo discutimos la perspectiva de cómo lo que sabemos y podemos hacer ahora se relaciona con lo que podremos hacer algún día. Es una perspectiva que contrapone nuestro enfado e impaciencia con la pasividad; nuestra indignación moral ante tanto sufrimiento y muertes desatendidas con el reconocimiento de la responsabilidad de idear soluciones para tratar con el mundo tal como es y no como nos gustaría que fuese.

Para enfocar esta perspectiva, debemos hacernos cuatro preguntas:

1. ¿Tenemos hoy en día los métodos y los conocimientos para reducir, incluso reducir sustancialmente, la carga de malaria?
2. ¿Necesitamos mejores métodos?
3. ¿Los recursos y capacidades necesarios para el control del paludismo que hoy existen, son adecuados?
4. ¿Necesitamos nuevos abordajes para la movilización de recursos y estrategias para conseguir el control de esta enfermedad?

Nos parece que la respuesta a todas estas preguntas es afirmativa. Pero, probablemente, la cuestión clave es: ¿cómo podemos avanzar de forma más eficaz –más allá de polémicas y acusaciones– entre las realidades actuales y el imperativo de desarrollar un futuro mejor? Unas realidades actuales que, en esencia, son dos: 1) Tenemos buenos sistemas y estrategias, pero son imperfectos, y 2) hemos conseguido que un número creciente de recursos, políticas y capacidades estén disponibles para ser aplicados en aquellos que los necesitan, pero ese número es aún inadecuado o insuficiente.

El reto que plantea el paludismo es que los múltiples sectores y comunidades involucrados deben avanzar más allá de los objetivos y las peticiones para la acción, diseñando programas que tengan hoy el máximo impacto sobre esta enfermedad, movilizand o más recursos, a la vez que facilitando el surgimiento de programas e intervenciones que se ajusten mejor a las realidades de recursos inadecuados. Esto requiere un difícil equilibrio entre pasión y posibilidades prácticas.

El mundo necesita encontrar nuevos recursos mientras la comunidad de salud pública halla mejores maneras de asegurar que, sean cuales sean esos medios, tengan el máximo impacto. Debemos utilizar los instrumentos actuales, pero, a la vez, invertir en la creación de otros nuevos cuya efectividad, accesibilidad e implementación se diseñen para encajar con las inadecuaciones estructurales y de recursos que, aunque nos esforcemos, no desaparecerán, por lo menos en un futuro próximo. En resumen, la comunidad científica y de salud pública tiene que trabajar con los países en desarrollo y con los financiadores en el contexto de las inadecuaciones actuales, para actuar ahora mientras se mejoran los sistemas y los recursos disponibles.

En la actualidad, ¿cuáles son los instrumentos disponibles y cuáles sus limitaciones?

Estos instrumentos se pueden agrupar en tres categorías:

1. Control de los vectores.
2. Métodos para disminuir el contacto hombre-vector.
3. Fármacos para la prevención y tratamiento de los enfermos.

"Y una vez que es tanta la eficacia de la quina para curarnos y precavernos de semejantes males, no puedo en esta ocasión dexar de suplicar á S.M. se sirva dar las mas eficaces providencias, á fin de que todas las Ciudades de este continente queden bien abastecidas de un tan poderoso antidoto, y lo encuentren las gentes á un precio moderado, que de este modo se impedirán las adulteraciones que diferentes Boticarios hacen de esta corteza, mezclándola, y dando en lugar de ella otros leños que por el color se le asemejan". Esto podía leerse en la carta del Dr. Josep Masdevall, Inspector de epidemias del Principado de Cataluña, al rey Carlos III

sobre la epidemia de malaria ocurrida en México en 1786, que causó más de 12.000 muertes (Riera Palmero 1996).

1. Control de vectores. A través del rociamiento intradomiciliario con insecticidas de depósito (RIID), gestión medioambiental y larvicidas se han salvado millones de vidas en todo el mundo. El uso del DDT para reducir los vectores adultos, el uso de *gambusia* para controlar las larvas de *Anopheles* y la ingeniería civil para reducir los criaderos de mosquitos, fueron claves en los esfuerzos y éxitos para eliminar la transmisión de la malaria en gran parte de la Europa Mediterránea a principios y mediados del siglo xx (Bruce-Chwatt 1980). El rociamiento intradomiciliario con insecticidas de depósito ha sido y sigue siendo un componente esencial del control de la malaria en gran parte de América Latina y Asia; en cambio su uso es muy limitado en la mayoría de África subsahariana. Este sistema, caro, de implementación logísticamente compleja y moderadamente eficaz, es poco adecuado en la mayor parte del África subsahariana, quizás con la excepción de grandes áreas urbanas o zonas económicamente desarrolladas y dependientes del turismo situadas en la frontera de la transmisión de malaria en Sudáfrica. El uso de grandes cantidades de insecticidas, a menudo DDT, el surgimiento y propagación de vectores resistentes, así como la evidencia de que otros métodos, como las mosquiteras impregnadas de insecticida, tienen una mayor aceptación comunitaria y una eficacia similar (Curtis 1998), han limitado las áreas geográficas y ecológicas donde es razonable usar el RIID.

2. Métodos para disminuir el contacto hombre-vector. Se basan sobre todo en el uso de mosquiteras impregnadas de insecticida (MII). Aunque fueron usadas hace casi 100 años por las tropas rusas en Crimea (Lindsay 1988), las MII sólo se redescubrieron al inicio de los años 80. Su impacto tanto en la reducción de la morbilidad como de la mortalidad en un amplio rango de escenarios epidemiológicos y sociales ha sido bien establecido a través de un esfuerzo concertado de ensayos aleatorizados. Hay evidencia de que el uso de MII reduce la mortalidad alrededor del 20% en los niños menores de cinco años en África (Lengeler 2004), y de que este efecto se mantiene con el tiempo y en áreas de muy alta transmisión, al contrario de lo que se había especulado previamente. No obstante, las agencias internacionales, los gobiernos y la comunidad de salud pública han fracasado masivamente, dado que menos del 2% de los africanos duermen bajo MII, que por 5\$ pueden salvar la vida al principio del siglo xxi (WHO 2003). Los datos sobre su eficacia y efectividad en mejorar la supervivencia infantil, así como en prevenir los efectos perjudiciales de la malaria en mujeres embarazadas y en el feto, son más espectaculares que los de cualquier otra intervención sanitaria moderna.

Sin embargo, en la era de la política de *salud pública basada en la evidencia*, esos resultados no se han trasladado a la práctica. La dificultad de hacer llegar las mosquiteras a toda la población de riesgo y su coste representan obstáculos importantes para su implantación. La insuficiente investigación operacional sobre cómo implementar esta intervención de forma

socialmente aceptable, sostenible y costo-efectiva en distintos escenarios ha llevado a un debate entre los defensores del *marketing* social y los promotores de la distribución gratuita de MII, posponiendo una vez más su aplicación a gran escala. Los enfoques deberían ser complementarios más que contradictorios y tener en cuenta las características sociales y económicas de cada zona a la hora de aplicarlos. En algunos países hay iniciativas para comercializar las mosquiteras a precios bajos y a través de redes sociales para llegar al máximo de familias posible (Schellenberg 1999; Rowland 2002); pero extenderlas a países enteros requiere una organización muchas veces difícil.

3. Fármacos para la prevención y tratamiento de los enfermos. Hace años, África se conocía como la tumba del hombre blanco. Eso era en la época en que los fármacos adecuados para prevenir la infección no estaban disponibles, convirtiendo las zonas maláricas de África en zonas de alto riesgo para los no inmunes, tanto los visitantes extranjeros como los residentes jóvenes que aún no habían adquirido una inmunidad efectiva, causando una elevada mortalidad entre ellos y en los niños menores de cinco años. Actualmente la costa africana se está llenando de hoteles y complejos turísticos; y los turistas, con la ayuda de profilaxis antimalárica efectiva, pueden disfrutar de sus vacaciones de forma segura incluso en áreas de alta endemicidad de África del este y del oeste, donde la mortalidad por malaria continúa siendo alta en niños. La falta de fármacos adecuados, la evidencia de que la administración continuada de un antimalárico eficaz impide el desarrollo de la inmunidad contra la malaria en niños; y, aún más importante, la falta de sistemas adecuados para mantener la profilaxis durante muchos años a grandes porciones de la comunidad, junto con el riesgo percibido de que se promueve el desarrollo de resistencia farmacológica, han hecho que esta eficaz herramienta para el control de la malaria (Greenwood B 1984; Menendez 1997) sea de uso muy limitado como tratamiento de por vida de los habitantes de áreas maláricas de África subsahariana. Este ha sido el caso tanto en niños como en mujeres embarazadas, aunque en este último grupo estas preocupaciones no deberían ser un problema (Greenwood B 1989).

El tratamiento con un fármaco efectivo de un caso confirmado o sospechoso de malaria ha sido y continúa siendo la piedra angular para el control de la enfermedad. Durante los últimos 50 años este tratamiento se ha basado en la cloroquina, un antimalárico seguro, muy eficaz, fácil de usar y barato, que se sigue usando en muchos países como terapéutica de primera línea. Sin embargo, en las últimas dos décadas las resistencias desarrolladas por el parásito a la cloroquina han aumentado enormemente, convirtiéndolo en un producto de muy poca utilidad en la mayoría de países. Al ser eficaz, muy barata y segura, las tres virtudes básicas que debe poseer un antimalárico de primera elección, hacen que la sustitución de la cloroquina sea realmente complicada. En especial, porque ante la sulfadoxina-pirimetamina (SP), el sustituto más usado hasta ahora, también ya han aparecido resistencias.

El desarrollo de nuevos antimaláricos, por el poco esfuerzo y dinero invertidos, ha sido escaso durante muchos años. Así, apenas unos pocos productos nuevos, y ninguno de ellos tan

bueno como la cloroquina, han salido al mercado durante los últimos 20 años. Los derivados de la artemisinina, particularmente en combinación con otros antimaláricos, abren grandes esperanzas para reducir la transmisión y posponer potencialmente el desarrollo de resistencias (Adjuik 2004). Sin embargo, la producción global de derivados de la artemisinina siguiendo los estándares GMP (Buena Práctica de Manufactura) es aún pequeña. Esto, junto con su precio relativamente alto, los dejan fuera del alcance de las realidades económicas que actualmente existen en la mayoría de los países subsaharianos.

Por otra parte, se han redescubierto otros fármacos, como la amodiaquina, que se han colocado, en combinación con otros medicamentos, como primera línea en el control de la malaria. El Malarone® (atovacuona y proguanil) es otro fármaco relativamente nuevo, muy eficaz y aún con pocas resistencias, pero cuyo elevadísimo precio impide que se pueda usar en los países en vías de desarrollo. Los últimos meses han sido testigo de un interesante debate internacional sobre cuáles son las opciones terapéuticas (Attaran 2004); pero a menudo éstas son consideradas poco realistas por parte de los ministros de sanidad a la hora de decidir las políticas de salud de los países con pocos recursos en el África subsahariana.

Los medicamentos son sólo una parte de la ecuación para el éxito del tratamiento rápido de los casos de malaria. Los servicios de salud inadecuados, subfinanciados y a menudo con personal tan poco motivado como preparado, frecuentemente llegan sólo a una pequeña fracción de la población de riesgo. Hoy en día, y sólo por poner un ejemplo, en países como Mozambique, apenas el 50% de la población tiene acceso a los servicios nacionales de salud.

Nuevas estrategias de tratamiento preventivo intermitente

Lo indicado previamente subraya la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para llegar a los grupos de población más vulnerables, con el objetivo de prevenir las consecuencias más graves de la infección, sin impedir la adquisición de la inmunidad contra la malaria y, por lo tanto, aumentando la supervivencia infantil. El tratamiento preventivo intermitente en niños menores de un año (conocido en inglés como IPTi) es una estrategia desarrollada recientemente que en ensayos clínicos ha demostrado ser eficaz para disminuir el riesgo de malaria clínica en un 59% y de anemia en un 50% en niños menores de un año (Schellenberg 2001). Se trata de administrar un antimalárico (actualmente sulfadoxina-pirimetamina) a los niños en zonas de riesgo tres veces durante el primer año de vida, a través del *Programa Ampliado de Inmunización* (PAI) a los 2, 3 y 9 meses, junto a las vacunas básicas. Este programa usa los contactos sanitarios ya existentes entre el grupo de alto riesgo de niños menores de un año y el PAI, que es el único mecanismo de distribución de actuaciones sanitarias operativo en todas partes del mundo y que llega a los grupos de edad con mayor riesgo.

Todavía quedan preguntas sin resolver sobre esta estrategia, pero ahora hay una iniciativa concertada para contestar estas preguntas y prepararse para una acción a gran escala. Un

consorcio internacional de centros de investigación en Europa, Estados Unidos y África, junto con la OMS y UNICEF y financiado por la Fundación Gates, ha desarrollado un programa para la investigación y la implementación que tiene como objetivo generar evidencia sobre la seguridad, eficacia y efectividad de esta estrategia en un amplio rango de escenarios epidemiológicos; su potencial interacción con los antígenos de las vacunas del PAI cuando se coadministran, las percepciones sociales y comunitarias, así como hacer estimaciones de coste-efectividad.

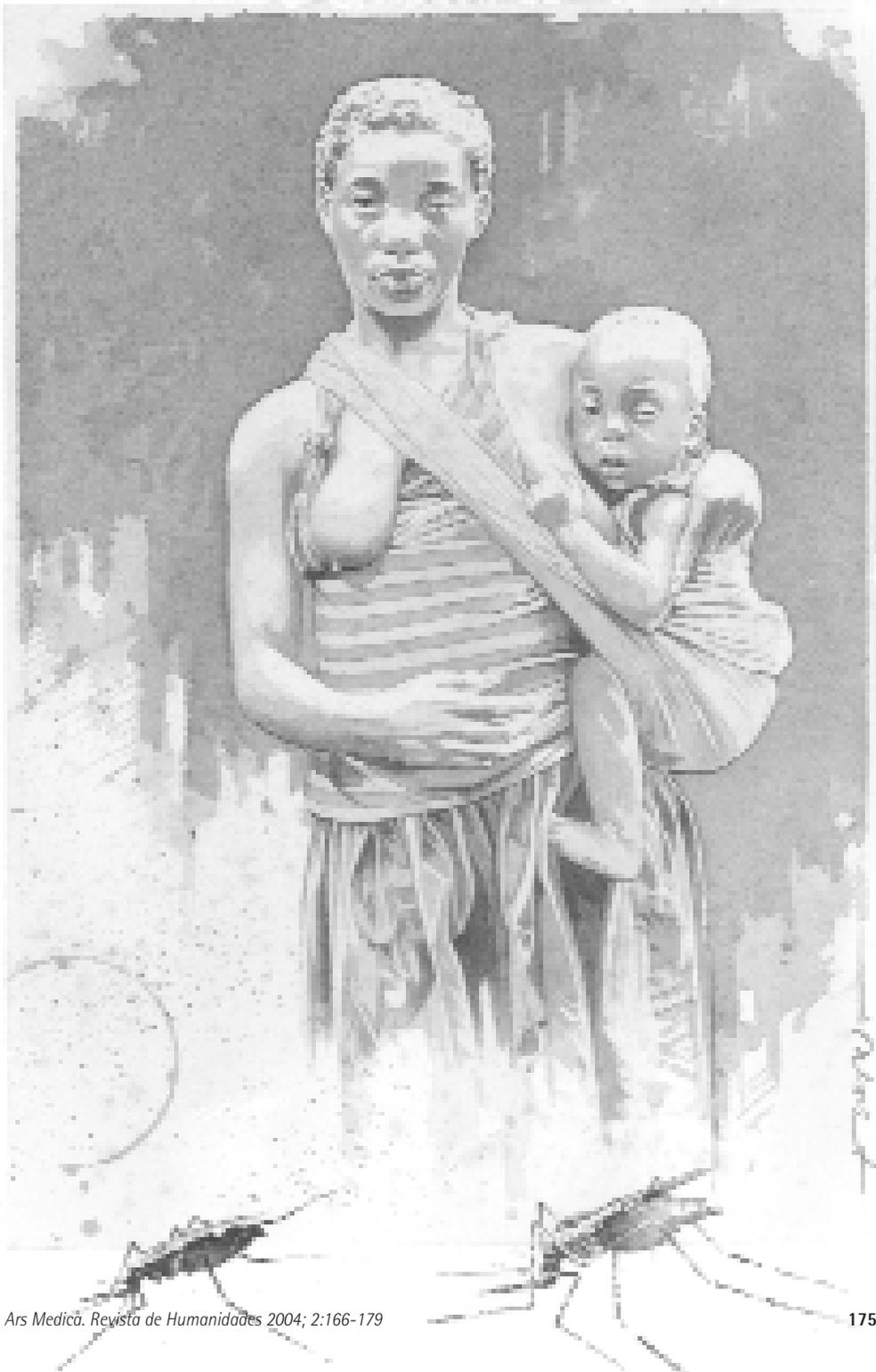
En resumen, se pretende un enfoque amplio y detallado que genere evidencia para decidir la mejor política sanitaria que pueda contribuir al control de la malaria. Pero, aprendiendo de errores y experiencias pasadas, el consorcio internacional ya está planeando involucrar a los profesionales que toman las decisiones sobre políticas de salud, junto a instituciones nacionales e internacionales para que desarrollen planes para, si la evidencia lo sugiere, implementar esta estrategia. Con esto se pretende evitar la situación actual con las mosquiteras, en que un método eficaz no se está aplicando. La experiencia del IPTi puede convertirse en un modelo útil de cómo hacer la transición de los resultados científicos a la política e implementación.

El *tratamiento preventivo intermitente* también ha mostrado resultados prometedores cuando se administra a mujeres embarazadas a través de las visitas prenatales (IPTp) (Shulman 1999). Aunque esta estrategia no ha pasado por un detallado proceso de desarrollo, sí ha sido adoptada en algunos países como parte del programa de control de la malaria y la comunidad internacional de salud pública se habría beneficiado de una evaluación más detallada de su aplicación en diferentes escenarios epidemiológicos. Además, se necesitan más estudios sobre la seguridad y la eficacia de diferentes fármacos antimaláricos durante el embarazo; así como la evaluación del efecto de intervenciones combinadas como, por ejemplo, las mosquiteras impregnadas de insecticida y las visitas prenatales.

Desarrollo de intervenciones a corto plazo

Durante los próximos tres o cuatro años la comunidad científica y de salud pública deberá haber generado suficiente evidencia para guiar la decisión sobre el potencial real del IPTi como nuevo método para el control de la malaria en niños menores de un año en zonas endémicas. Se han establecido los mecanismos de tal forma que, si la evidencia apoya esta estrategia, ésta se tendría que aplicar de forma global y rápida a través de la involucración de gobiernos y agencias y financiadores internacionales.

El uso y disponibilidad de nuevos fármacos será clave en los futuros esfuerzos de control. Si para el tratamiento preventivo intermitente tanto en embarazadas como en niños menores de un año, llegáramos a disponer de un medicamento eficaz y con una vida media larga con efecto profiláctico durante varias semanas, cualidades de la SP, podríamos enfrentarnos a una falta de fármacos para reemplazar la posible disminución de la eficacia de ésta.



Iniciativas como *Medicines for Malaria Venture* (MMV) han contribuido a que las líneas de desarrollo de potenciales nuevos antimaláricos estén más activas que nunca. En los próximos años deberían entrar nuevos fármacos en ensayos clínicos y avanzar en el desarrollo clínico hacia su registro y comercialización. Además, se tienen que implementar mecanismos para asegurar que el coste de estos nuevos fármacos no sea una barrera para su uso.

En lo que respecta a mosquiteras impregnadas de insecticida se esperan dos grandes avances en los próximos años. En primer lugar, el logro de métodos para asegurar que el insecticida aplicado tenga efectos de larga duración, mejorará su efectividad al evitar el tener que reimpreñar las mosquiteras, algo logísticamente muy complicado. El segundo avance llegará cuando se recupere el impulso y el interés para lanzar campañas masivas para aplicar a gran escala esta eficaz intervención.

Desde el proyecto de Garki en los años 60 (Molineaux 1980), ha habido pocos intentos para evaluar el impacto de estrategias combinadas y mantenidas para el control de la malaria en zonas endémicas de África. "El control de la malaria no debería ser una campaña, debería ser una política, un programa a largo plazo. No se puede conseguir o mantener a través de esfuerzos espasmódicos. Requiere la adopción de un programa que pueda implementarse, cuya razonable continuidad se sostenga por un largo período de años" (Boyd 1939).

Es hora de desarrollar un esfuerzo amplio y mantenido, en una región o país suficientemente grande, donde se puedan ir incrementando progresivamente los instrumentos hoy disponibles a lo largo de un período de tiempo suficientemente largo. El objetivo sería aprender sobre el impacto combinado de diferentes métodos de control, así como medir el beneficio global para la salud y obtener el muy necesario conocimiento sobre cómo implementar y extender esta campaña de salud pública; generando evidencia que ayude a guiar futuras campañas. "Tiempo más que dinero, y continuidad más que perfección: estos tienen que ser los lemas que guíen el control de la malaria en el Trópico" (Russell 1936).

Posibilidades a largo plazo

Como ocurre con todas las enfermedades infecciosas, las perspectivas a largo plazo tienen que dirigirse a la prevención. La malaria se ha controlado bien en extensas zonas subtropicales y templadas del globo, no mediante un mejor tratamiento sino a través de la prevención, controlando los vectores. Las dificultades y costes del control ambiental de vectores en zonas de alta endemicidad y los pocos recursos disponibles son enormes. Futuras investigaciones darán lugar a nuevas oportunidades para el control vectorial: desde la posibilidad de desarrollar "sprays inteligentes" para reemplazar los insecticidas potencialmente tóxicos, hasta nuevos sistemas de control biológico del mosquito vector.

Con todo, la herramienta más potente para luchar contra la malaria deberá ser una vacuna eficaz y segura. Hace varias décadas que los científicos están trabajando para desarrollar una

vacuna contra esta enfermedad; una tarea especialmente difícil por la complejidad del parásito y de su ciclo vital. El objetivo principal es conseguir una vacuna para niños pequeños que viven en zonas endémicas de *Plasmodium falciparum*. Ha habido varias vacunas candidatas que finalmente no han resultado ser eficaces en niños pequeños, como la Spf66, aunque no se conocen con certeza las razones de esta falta de eficacia.

En los últimos años ha crecido el reconocimiento a nivel internacional de la necesidad de desarrollar una vacuna y han aumentado sustancialmente los fondos dedicados a ello. En estos momentos hay varias en distintas fases de investigación, y existe la fundada esperanza a tener una vacuna en el mercado en los próximos 10 a 15 años. Así, se están desarrollando vacunas contra cada una de las fases del ciclo vital del parásito: contra la fase preeritrocítica, la fase asexual eritrocítica y las formas sexuales del parásito. Mediante picaduras de mosquitos que transmiten esporozoitos irradiados se ha conseguido inmunizar eficazmente a voluntarios adultos (Hoffman 2002), y se sigue trabajando en esta línea.

La vacuna candidata que está en una fase de desarrollo más avanzada es la RTS,S de GlaxoSmithKline, que ha demostrado su potencial en estudios realizados en voluntarios americanos no inmunes y en adultos gambianos semiinmunes (Stoute 1998; Bojang 2001). Actualmente se está realizando con ella un estudio de fase IIb en niños de 1 a 4 años en una zona endémica en Mozambique. La única otra vacuna candidata que también está en fase clínica de investigación es la FMP1, desarrollada por el Walter Reed Army Institute of Research (EEUU). Se está finalizando un estudio de fase I en niños en una zona endémica de Kenia para evaluar su seguridad y está previsto que el próximo año empiece un estudio de fase IIb para evaluar su eficacia.

Otras vacunas candidatas están aún en fase preclínica de investigación, de las cuales las más avanzadas son las que contienen los antígenos AMA-1, MSP-2, MSP-3 y PfEMP-1. La búsqueda de nuevas vacunas preventivas eficaces es uno de los grandes retos científicos y tecnológicos de la salud internacional. Sabemos que los individuos que han estado expuestos repetidamente a la malaria desarrollan de forma precoz una inmunidad altamente efectiva contra sus complicaciones, incluidas las más graves como la muerte (Gupta 1999). Ello es esperanzador, pero la inmunidad que se desarrolla frente a la malaria es extraña. Así, no está claro cuánto persiste en ausencia de exposición continuada al parásito, algo que parece proteger más frente a la enfermedad que de la propia parasitemia. Con todo, hay muchas razones para ser optimista sobre las perspectivas a largo plazo de las vacunas.

Finalmente, ha habido un cambio real en el desarrollo de fármacos antimaláricos, con un aumento en las colaboraciones en el sector público, el privado y entre ambos, con el compromiso no sólo de descubrir y desarrollar nuevos fármacos, sino también nuevas combinaciones y pautas y, especialmente, alternar nuevos productos de síntesis con las actuales artemisininas de suministro y coste limitado.

Esperemos que este aumento en los recursos financieros destinados a luchar contra la malaria y en las instituciones e iniciativas dedicadas al control de esta enfermedad lleve a

una disminución significativa de la carga que representa para tantos millones de personas en el mundo.

Hoy se están estableciendo las bases científicas para que haya revoluciones en el control de la malaria. La pregunta de si se aprovecharán o no estas oportunidades y si, en el caso de que se aprovechen, seremos capaces de implementar a gran escala los medios necesarios para que lleguen a aquellos que lo necesitan, especialmente en África, es un verdadero examen de la responsabilidad global en la salud internacional.

Bibliografía recomendada

- Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N; International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet* 2004; 363: 9-17.
- Attaran A, Barnes KI, Curtis C, d'Alessandro U, Fanello CI, Galinski MR, et al. WHO, the Global Fund, and medical malpractice in malaria treatment. *Lancet* 2004; 363: 237-240.
- Bojang K, Milligan PJ, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, Kester KE, et al. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1927-1934.
- Boyd M. Malaria: retrospect and prospect. *Am J Trop Med* 1939; 19: 1.
- Breman J. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64(1-2S): 1-11.
- Bruce-Chwatt L, de Zulueta J. The rise and fall of malaria in Europe. Oxford, Oxford University Press, 1980.
- Curtis C, Maxwell CA, Finch RJ, Njunwa KJ. A comparison of use of a pyrethroid either for house spraying or for bednet treatment against malaria vectors. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 619-631.
- Greenwood B. Chloroquine prophylaxis and antibody response to immunisation. *Lancet* 1984; 2(8399): 402-403.
- Greenwood B, Greenwood AM, Snow RW, Byass P, Bennett S, Hatib-N'Jie AB. The effects of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 589-594.
- Gupta S, Snow RW, Donnelly CA, Marsh K, Newbold C. Immunity to non-cerebral severe malaria is acquired after one or two infections. *Nat Med* 1999; 5: 340-343.
- Hoffman S, Goh LM, Luke TC, Schneider I, Le TP, Doolan DL, et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis* 2002; 185: 1155-1164.
- Lengeler C. Insecticide-treated bednets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD000363.
- Lindsay S, Gibson ME. Bednets revisited— old idea, new angle. *Parasitology Today* 1988; 4: 270-272.
- Menendez C, Kahigwa E, Hirt R, Vounatsou P, Aponte JJ, Font F, et al. Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anemia and malaria in Tanzanian infants. *Lancet* 1997; 350: 844-850.
- Molineaux L, Gramiccia G. The Garki Project: Research on the epidemiology and control of malaria in the Sudan savanna of West Africa. Geneva, WHO, 1980.
- Riera Palmero J. Epidemias de calenturas pútridas y malignas (1764-1783). Edición Facsímil de la obra de José Masdevall. Valladolid, Ediciones del Seminario de Historia de la Medicina, Universidad de Valladolid, 1996.

- Rowland M. Prevention of malaria in Afghanistan through social marketing of insecticide-treated nets: evaluation of coverage and effectiveness by cross-sectional surveys and passive surveillance. *Trop Med Int Health* 2002; 7: 813-822.
- Russell P. Epidemiology of Malaria in the Philippines. *Am. J. Pub. Health* 1936; 26: 1-7.
- Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature* 2002; 415: 680-685.
- Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Aponte J, Vidal J, Tanner M, et al. Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1471-1477.
- Schellenberg J, Abdulla S, Minja H, Nathan R, Munkasa O, Marchant T, et al. KINET: a social marketing programme of treated nets and net treatment for malaria control in Tanzania, with evaluation of child health and long-term survival. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 225-231.
- Shulman C, Dorman EK, Cutts F, Kawuondo K, Bulmer JN, Peshu N. et al. Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 632-636.
- Stoute J, Kester KE, Krzych U, Wellde BT, Hall T, White K, et al. Long-term efficacy and immune responses following immunization with the RTS,S malaria vaccine. *J Infect Dis* 1998; 178: 1139-1144.
- WHO. The African summit on Roll Back Malaria. Abuja, Nigeria, 25 April 2000. Geneva 2000; document WHO/CDS/RBM/2000.17.
- WHO. The Africa malaria report. Geneva 2003.