

# “Control y tratamiento farmacológico del Paludismo”

**Trabajo de Fin de Grado**

**Grado en Farmacia**

**Curso 2023/24**

**Francisco Alejandro Vargas Escorche**

(alu0101352435@ull.edu.es)

Tutor: Adama Peña Vera

Co-tutor: Susana Abdala Kuri

# Índice

---

Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Objetivos	7
Material y métodos	8
Resultados y discusión	10
1.1 Métodos preventivos químicos	10
1.2 Métodos preventivos biológicos	12
2.1 Quimioprofilácticos	12
2.2 Profilaxis en viajeros	17
2.3 Vacunas	19
3 Tratamiento farmacológico	21
Conclusiones	26
Bibliografía	27

## Datos referidos a la memoria:

---

Número de páginas de la memoria	37
Número de palabras totales de la memoria sin contar resumen, abstract, pie de tablas o figuras y referencias.	2959
Número de palabras del resumen	193
Número de palabras del abstract	162

## Resumen

---

**Introducción:** Las enfermedades parasitarias hoy en día son un problema de salud pública. El paludismo sigue presentando una alta mortalidad, sobre todo en países con climas tropicales y subtropicales. El establecimiento de estrategias preventivas y el conocimiento de sus tratamientos, son puntos esenciales para poder evitar su transmisión.

**Objetivos:** Conocer las estrategias de prevención para erradicar el paludismo, analizar los tratamientos profilácticos para viajeros y evaluar la efectividad de las diferentes alternativas terapéuticas.

**Materiales y métodos:** Revisión bibliográfica de artículos relacionados con la prevención y tratamiento del paludismo. La búsqueda se realizó en diferentes bases electrónicas, revistas científicas virtuales y bases de datos farmacológicas.

**Discusión y resultados:** Se seleccionaron artículos donde se refleja el beneficio del uso de insecticidas y especies invasoras para erradicar el paludismo desde el siglo XX, la ventaja de realizar estrategias antipalúdicas adaptadas para casos graves, no complicados, viajeros, pacientes de riesgo y el interés del desarrollo de vacunas para erradicar la enfermedad parasitaria.

**Conclusiones:** Existen diversos estudios que afirman la presencia de tratamientos efectivos contra el paludismo, la utilidad de llevar a cabo medidas de prevención y las ventajas futuras que proporcionan las vacunas para erradicar la enfermedad.

## Abstract

---

**Background:** Nowadays, parasitic diseases pose a public health problem. Malaria continues to exhibit high mortality rates, especially in countries with tropical and subtropical climates. The establishment of preventive strategies and knowledge of its treatments are essential points to prevent its transmission.

**Objective:** Understand prevention strategies for eradicating malaria, analyze prophylactic treatments for travelers, and evaluate the effectiveness of different therapeutic alternatives.

**Materials and methods:** Bibliography review of articles related to malaria prevention and treatment. The search was conducted across various electronic databases, virtual scientific journals, and pharmacological databases.

**Results and discussion:** Articles were selected demonstrating the benefits of insecticides and invasive species in eradicating malaria since the 20th century, the advantages of tailored anti-malarial strategies for severe, uncomplicated, traveler, and at-risk patient cases, and the interest in developing vaccines to eradicate the parasitic disease.

**Conclusions:** Several studies affirm the presence of effective treatments against malaria, the utility of implementing prevention measures, and the future benefits vaccines provide in eradicating the disease.

## Introducción

---

Las enfermedades parasitarias hoy en día, son un problema de salud pública; debido al impacto que producen en la salud, esperanza de vida y la productividad de millones de personas [1].

Su distribución alrededor de todo el mundo es amplia y está relacionada con factores climáticos, socioeconómicos e higiénicos sanitarios. El turismo y la migración son también factores que influyen en su distribución, lo cual contribuye a encontrar de forma frecuente afectaciones en países donde la prevalencia de ellas es baja [1].

La parasitosis se define como un estado de asociación biológica entre dos especies diferentes, donde el parásito vive a expensas de otro organismo de manera temporal o permanente, pudiendo ocasionar daño en él. Existen diferentes tipos de parasitosis y, en su transmisión, pueden intervenir algunos artrópodos comportándose como vectores [1,2].

Algunas de estas parasitosis transmitidas por vectores se consideran particularmente un peligro para la salud pública y, por ello, se establecen medidas de control. El Paludismo conocido como “la malaria” es una de estas parasitosis y, actualmente, es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO), pues presenta una mortalidad elevada, sobre todo, en países con climas tropicales o subtropicales [3,4].

Esta enfermedad es causada por la picadura del mosquito hembra del género Anopheles que inocula el protozoo del género Plasmodium en el torrente sanguíneo de los seres humanos [5,6]. Este género cuenta con 4 especies capaces de infectar al ser humano: P. malariae, P. ovale, P. vivax y P. falciparum, siendo el P. falciparum la especie causante de los casos más graves [5,6].

En España durante el siglo XX fue la causante de numerosas epidemias, especialmente en los pueblos de la región de Extremadura y Alicante [7,8]. Las condiciones climáticas y socioeconómicas, contribuyeron a la transmisión de esta enfermedad. El elevado número de estanques, pantanos, campos de arroz... fueron factores que contribuyeron también a ello, pues el agua estancada favoreció el crecimiento de larvas de mosquitos en estas regiones [7,8,9].

La OMS a lo largo de los años ha establecido estrategias para su prevención y control y en su informe anual, afirma que el cambio climático es otro factor que influye en un aumento de su prevalencia[5,10].

El número de personas afectadas por el paludismo alcanza los 249 millones de casos en todo el mundo actualmente, lo cual pone de manifiesto la importancia de crear directrices para el control, prevención y tratamiento de la malaria, además de los consecuentes problemas asociados a la enfermedad [10].

## Objetivos

---

- Conocer las diferentes estrategias de prevención para erradicar el paludismo.
- Analizar los tratamientos profilácticos para los viajeros.
- Evaluar la efectividad de las distintas alternativas terapéuticas.

## Materiales y métodos

---

La revisión bibliográfica comenzó en el portal de búsqueda de la Universidad de la Laguna: Punto Q y, se continuó, en los distintos buscadores y base de datos virtuales: Google Académico, Elsevier, Pubmed, Scielo, Medline, Science direct, y Scopus, utilizando las siguientes palabras claves:

- “Paludismo”
- “Tratamiento farmacológico antimalárico”
- “Prevalencia y control malaria”
  
- “Vacunas antipalúdicas”

Para simplificar la revisión se acotó utilizando los siguientes filtros:

- Idioma: inglés o español.
- Publicado en los últimos 5 años para tratamientos actuales.
- Publicados a lo largo del siglo XX para métodos antiguos.
- De acceso gratuito.
- Información relacionada con el tema.

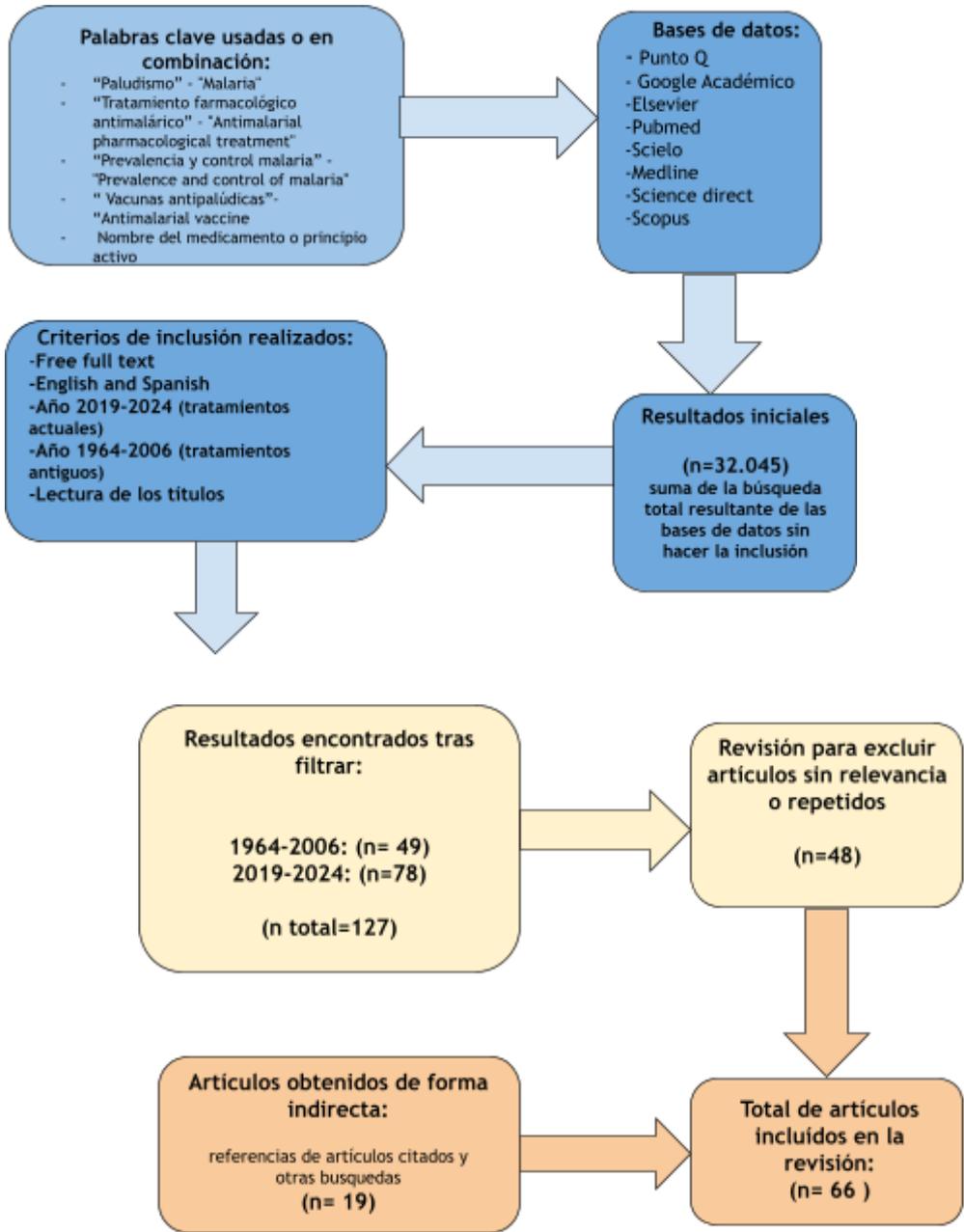
Asimismo, con el objetivo de contrastar la información farmacológica encontrada de los diversos tratamientos y sus principales características, se utilizaron las siguientes bases de datos:

- BotPlus: base de datos de medicamentos y productos sanitarios del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- CIMA: Centro de Información del Medicamento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Informes del Comité Asesor de vacunas de la web de La Asociación Española de Pediatría (AEP) relacionados con el paludismo.

Finalmente, se incluyeron otros documentos obtenidos de forma indirecta a partir de referencias de artículos citados y búsquedas con relevancia para la revisión.

La redacción, desarrollo, y gestión bibliográfica se realizó desde el programa Microsoft Word 2019.

**FIGURA 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**



## Resultados y discusión

---

Las medidas de prevención, especialmente en áreas geográficas endémicas, permiten prevenir las complicaciones derivadas del paludismo. La OMS recomienda una profilaxis farmacológica en determinados grupos poblacionales de especial riesgo, aunque la evidencia científica afirma que ningún profiláctico proporciona una protección completa [11].

No obstante, la única manera de asegurar una prevención primaria efectiva es evitar las picaduras de los mosquitos portadores [11].

Entre las diferentes estrategias profilácticas se encuentra:

1. Métodos antivectoriales específicos, dirigidos contra larvas y mosquitos adultos: sustancias con actividad farmacológica y métodos biológicos.
2. Profilaxis: quimioprofiláctico, profilaxis al viajero y vacunas.
3. Tratamiento farmacológico actual.

### 1.1. Métodos preventivos químicos:

Los insecticidas son compuestos químicos que se han utilizado para mejorar la calidad y la cantidad de los alimentos a nivel de agricultura, mientras que a nivel de Salud Pública contribuyen al control de vectores de enfermedades epidémicas [12].

Su desarrollo dio lugar a una excelente estrategia de protección contra la transmisión del parásito; debido a que su actividad farmacológica se centra en erradicar el mosquito *Anopheles* de ríos, estanques, pantanos y pueblos endémicos [13].

En la tabla 2 se recogen las características de los compuestos químicos más utilizados como insecticidas en el siglo XX.

El Dicloro-difenil- tricloroetano (DDT) es uno de los compuestos químicos más utilizados aunque actualmente está en desuso. Sus características establecen que sea un repelente eficaz, motivo por el cual se sigue comercializando hoy en día; aunque son los piretroides los responsables del control del paludismo en muchas zonas actualmente [14].

El DDT es un organofosforado que ha sido sugerido por la OMS como profiláctico contra el paludismo debido a su bajo costo, eficacia y ausencia de riesgo aparente en la salud pública [6,15].

Recientemente se han descrito resistencias a estos insecticidas por lo que se ha propuesto la combinación de DDT con otros, como por ejemplo hexacloruro de benceno, basándose en que algunos estudios afirman una mayor efectividad sobre los vectores [15,16].

Mientras que el aceite de petróleo, verde paris, pelitre y hexacloruro de benceno, en la actualidad están prácticamente en desuso debido a sus propiedades tóxicas, acciones lentas o altos costos [15].

**Tabla 1: Sustancias antipalúdicas en España durante el siglo XX**

<b>MÉTODOS PREVENTIVOS QUÍMICOS <sup>[15]</sup></b>				
<b>SUSTANCIA</b>	<b>Compuesto químico</b>	<b>Acción</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Aceite y petróleo</b>	Aceite de citronela  Hidrocarburos	Larvicida	Formación de una película que obstruye los espiráculos de las larvas y huevos en busca de oxígeno en la superficie <sup>[12,16]</sup>	Daño al ecosistema  Acción lenta  Rápida reproducción de huevos <sup>[12,16]</sup>
<b>Verde Paris</b>	Acetoarsenito de cobre	Larvicida	Polvo insoluble en agua ingerido por las larvas causando su muerte <sup>[12,16]</sup>	Alta toxicidad para el consumo animal y el consumo humano  Altos costos <sup>[12,16]</sup>
<b>Pelitre</b>	<i>Piretrum cinerariaefolium</i>	Larvicida	Extracto de flores desecadas con efecto larvicida por la presencia de Piretrinas <sup>[12,16]</sup>	Necesidad de mezclar con productos más tóxicos <sup>[12,16]</sup>
<b>DDT</b>	Dicloro-difenil-tricloroetano	Insecticida	Tóxico nervioso  Produce la parálisis y muerte del vector <sup>[12,17]</sup>	Efecto tóxico al ecosistema, fauna y habitantes  Causa Abortos  Resistencias del vector con el paso de los años <sup>[12,17]</sup>
<b>666</b>	Hexacloruro de Benceno	Insecticida	Tóxico nervioso más potente que el DDT <sup>[12]</sup>	Efecto tóxico al ecosistema, fauna y habitantes <sup>[12]</sup>

## 1.2. Métodos preventivos biológicos:

Las algas del género *Chara* constituyen un grupo pequeño de larvas que viven en aguas dulces, sumergidas y fijas en el fondo; su actividad antipalúdica no se debe a la segregación de sustancias con actividad farmacológica sino que éstas se fijan en el fondo y al reproducirse lo hacen de forma apical ocupando todo el espacio; por lo que se produce una competencia de espacio entre el alga y las larvas de *Anopheles* para respirar y desarrollarse [12,18].

Por otro lado, las especies del género *Gambusia* son peces resistentes a la putrefacción del agua, altos grados de salinidad y cambios de temperatura [19]. Presentan ventajas, pues su alimentación se basa en comer en la superficie y de ahí su actividad antipalúdica al ser capaces de acabar con las larvas del mosquito *Anopheles* que se sitúan en la superficie [12,19,20] (Tabla 2).

Tabla 2: Vertebrados y algas con actividad antipalúdica

MÉTODOS PREVENTIVOS BIOLÓGICOS <sup>[15]</sup>				
Uso	Especie	Acción	Mecanismo de acción	Inconveniente
Algas <sup>[12,18]</sup>	<i>Chara foetida</i>	Larvicida Insecticida	Obstrucción del paso de las larvas de mosquito a la superficie  Produce sustancias bioactivas y tóxicas con propiedades insecticidas <sup>[18]</sup>	Obstrucción de estanques y lagos <sup>[18]</sup>
Vertebrados <sup>[12,19]</sup>	<i>Gambusia holbrooki</i>	Larvicida Insecticida	Alta resistencia a zonas contaminadas  Alimentación a base de mosquitos, larvas y pequeños crustáceos <sup>[20]</sup>	Rápida capacidad de reproducción <sup>[19,20]</sup>  Especie invasora al ser traídas desde USA <sup>[20]</sup>

## 2.1. Quimioprolácticos:

Las medidas preventivas no son suficientes para una erradicación del paludismo, necesitan ir acompañadas de medicamentos que eviten el desarrollo y la reproducción del parásito una vez éste se encuentra en el organismo [21].

La primera terapia antipalúdica con actividad farmacológica efectiva se obtuvo a partir de extractos en polvo de la corteza del árbol de Quina (*Cinchona officinalis*) durante el siglo XVII ; aunque fue en el siglo XIX cuando se consiguió extraer este alcaloide en forma de sulfato de quinina, siendo la primera fórmula descubierta contra el paludismo con propiedades antipiréticas [12,22,23].

Durante la Segunda Guerra Mundial, se sintetizó la cloroquina y a partir de ella se obtuvieron diferentes principios activos, con actividad antipalúdica (Tabla 4) las cuales han resultado ser muy efectivas contra el paludismo [6,22].

La mefloquina, primaquina y amodiaquina, al igual que la cloroquina, son principios activos que forman parte de la familia de quinolinas y que presentan actividad antipalúdica, aunque hoy en día no están comercializadas en España y su uso está restringido a zonas endémicas[24].

**Tabla 3: Principios activos derivados de la quinina con acción antipalúdica**

<b>QUINOLINAS<sup>[22]</sup></b>				
<b>Principio activo</b>	<b>Indicación</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Reacciones Adversas más frecuentes</b>	<b>Contraindicaciones</b>
<b>Cloroquina</b>	Profilaxis y tratamiento del paludismo no resistente <sup>[23, 25]</sup>	Inhibe la función de las vacuolas digestivas del Plasmodium al incrementar el pH e interferir con la degradación del grupo Hemo tóxico <sup>[23,25]</sup>	Náuseas, vómitos, vértigo, visión borrosa reversible, anorexia, tendencias suicidas, hipotensión y bradicardia por vía intravenosa <sup>[23,25]</sup>	Discrasias sanguínea Miastenia grave Psoriasis Administración a niños a largo plazo <sup>[23,25]</sup>
<b>Hidroxicloroquina</b>	Profilaxis y tratamiento del paludismo no complicado en adultos y niños <sup>[22,26]</sup>	Se une al ADN del parásito e interfiere en su síntesis de proteínas <sup>[26]</sup>	Náuseas, vómitos, anorexia, fotofobia reversible, tendencias suicidas <sup>[26]</sup>	Hipersensibilidad Retinopatías Administración a niños a largo plazo <sup>[26]</sup>
<b>Piperaquina</b>	Tratamiento de la malaria no complicada por Plasmodium Falciparum en adultos y niños <sup>[27]</sup>	Similar a la cloroquina Su peculiaridad de ser una molécula simétrica, facilita la inhibición de las bombas membranales que	Taquicardias, Prolongación de la quimioterapia, Cefalea,	Pacientes con Malaria severa Pacientes con problemas cardiovasculares severos <sup>[27]</sup>

		extraen a las quinolonas del interior del parásito (esto evitará la resistencia de este grupo de moléculas) <sup>[27]</sup>	Tos en niños  Dermatitis  Leucocitosis y leucopenia,  astenia en adultos y fiebre en niños <sup>[27]</sup>	
<b>Primaquina</b>	Tratamiento frente P. vivax P. ovale y pacientes con depósitos de Plasmodium latente en el hígado <sup>[29]</sup>	Similar a la cloroquina <sup>[28]</sup>	Toxicidad hemolítica en la deficiencia de G6PD, náuseas, vómitos y anorexia <sup>[28]</sup>	Hipersensibilidad a la primaquina Embarazo  Infantes menores de un año <sup>[29]</sup>

El uso abusivo de la cloroquina en la profilaxis y tratamiento del paludismo ha conllevado al desarrollo de resistencias en cepas del género Plasmodium que consiguieron incorporar cambios genéticos en los transportadores **PfCRT** y **PfMDR1** relacionados con la expulsión del medicamento de su interior [30], lo que ha contribuido a un menor uso y la búsqueda de alternativas terapéuticas con un mecanismo de acción diferente, como por ejemplo, la inhibición de la síntesis de ácido fólico que induce a la muerte del parásito[22].

Las características de los principios activos con un mecanismo de acción diferente a las quinolinas se recogen en la tabla 4.

**Tabla 4: Principios activos antipalúdicos no quinolinas**

<b>Otros principios activos con propiedades antipalúdicas<sup>[22]</sup></b>				
<b>Principio activo</b>	<b>Indicación</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Reacciones Adversas</b>	<b>Contraindicaciones</b>
<b>Sulfadoxina</b>	Tratamiento de la malaria no complicada de P. falciparum resistente a cloroquina en asociación con pirimetamina <sup>[31,32]</sup>	Inhibe la enzima dihidropteroato sintetasa (inhibidor del ácido fólico) <sup>[31]</sup>	Anemia Megaloblástica. Leucopenia y trombocitopenia. Cefaleas y vértigos Vómitos, náuseas y diarrea <sup>[31]</sup>	Insuficiencia Renal Insuficiencia Hepática Embarazo Profilaxis del paludismo Deficiencia de ácido fólico y anemia megaloblástica <sup>[31,33]</sup>

<b>Pirimetamina</b>	Tratamiento de la malaria no complicada de <i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina en asociación de Sulfadoxina [31]	Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa (inhibidor del ácido fólico) [33]	Anemia megaloblástica. Leucopenia y trombocitopenia. Cefaleas y vértigos Vómitos, náuseas y diarreas [33]	Hipersensibilidad a la pirimetamina. Embarazo Lactancia [33]
<b>Atovacuona</b>	Tratamiento y profilaxis del Paludismo grave y no complicado e infecciones de <i>Plasmodium falciparum</i> y cepas resistentes a cloroquina  Suele estar en combinación con el Proguanil [34]	Inhibidor potente y selectivo de la cadena de transporte de electrones [34]	Náuseas, diarrea y vómitos Erupciones cutáneas Anemia y neutropenia Hiponatremia y fiebre [34]	Hipersensibilidad a la atovacuona Insuficiencia Renal Crónica [34]
<b>Proguanil</b>	Tratamiento y profilaxis del Paludismo grave y no complicado en infecciones de <i>Plasmodium falciparum</i> y cepas resistentes a cloroquina  Suele estar en combinación con Atovacuona [34]	Potencia a la vacuola de colapsar el potencial de membrana de la cadena de transporte de electrones [34]	Náuseas, diarrea y vómitos Dolor de cabeza y tos [34]	Hipersensibilidad al Proguanil  Insuficiencia Renal Crónica [34]
<b>Doxiciclina</b>	Profilaxis y tratamiento de Paludismo no complicado [35]	Tetraciclina  Inhibidor de la síntesis de proteínas [35]	Náuseas, diarrea, anorexia, enterocolitis  Úlcera esofágica Cambios en la coloración dental [35]	Embarazo Lactancia Niños [35]
<b>Lumefantrina</b>	Tratamiento de malaria no complicada por <i>P. falciparum</i> en niños y lactantes  Tratamiento por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>  Suele estar	Inhibe la conversión del hemo tóxico en hemozoína dentro del parásito, induce a la acumulación de grupo hemo tóxico [36]	Disminución del apetito, cefalea, tos, vómitos, dolor abdominal  Trastornos del sueño, vértigo, palpitations, náuseas, diarrea, artralgia, mialgia y	Hipersensibilidad a la Lumefantrina o artemeter  Insuficiencia renal Grave  Pacientes con Paludismo grave [36]

	asociado con primaquina y artemeter <sup>[36,37]</sup>		astenia, prurito <sup>[36]</sup>	
--	--	--	----------------------------------	--

La artemisinina es un profármaco cuyo mecanismo de acción consiste en la formación de radicales libres que inducen a la apoptosis del parásito [38]. La OMS la incluye como primera línea de tratamiento en combinación con otros principios activos con actividad antipalúdica (Tabla 5)[24,38]. La combinación de artemisinina con otros principios activos antipalúdicos, ha demostrado una gran efectividad y baja toxicidad.

No obstante, su efectividad ha generado controversia puesto que la especie *P. falciparum* ha desarrollado rápidamente resistencia al tratamiento, debido a una mutación en la proteína de la membrana plasmática K13, provocando una rápida reducción de la duración del efecto, lo cual obliga a un incremento de la dosis farmacológicas con las consecuencias de producir efectos no deseados [39,40].

**Tabla 5: Derivados de la artemisinina**

<b>Derivados de la Artemisinina<sup>[22]</sup></b>				
<b>Principio activo</b>	<b>Indicación Terapéutica</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Reacciones adversas más frecuentes</b>	<b>Contraindicaciones [41,42]</b>
<b>Dihidroartemisinina</b>	Tratamiento de Paludismo por <i>P. falciparum</i> no complicada en adultos, lactantes y niños que pesan 5kg  Indicado con piperaquina <sup>[41]</sup>	Artemeter y Artesunato después de ser metabolizados, se sintetizan y dan forma al metabolito Dihidroartemisinina que induce a la activación del puente peróxido a partir del hierro ferroso presente en el grupo hemo, produciendo radicales libres que se acoplan a la membrana del parásito causando intermedios alquilantes tóxicos que inducen a la apoptosis de la célula <sup>[24]</sup>	Anemia Cefalea Prolongación de QT Taquicardia Astenia Pirexia <sup>[41]</sup>	Hipersensibilidad  Antecedentes familiares de muerte súbita  Antecedentes de arritmias cardíacas  Hipopotasemia,

<p><b>Artemeter</b></p>	<p>Tratamiento de Paludismo por <i>P. falciparum</i> en adultos, lactantes y niños que pesan 5kg</p> <p>Indicado con lumefantrina <sup>[21]</sup></p>		<p>Cefalea, vértigo, parestesia, ataxia, somnolencia Trastorno del sueño</p> <p>Artralgia, mialgia</p>	<p>Hipomagnesemia, Hipocalcemia</p>
<p><b>Artesunato de Sodio</b></p>	<p>Tratamiento inicial de Paludismo grave en adultos y niños<sup>[42]</sup></p>		<p>Hemólisis tardía. Anemia. Reticulocitopenia <sup>[42]</sup></p>	

## 2. 2. Profilaxis en el viajero

La expansión del paludismo a nivel internacional, se debe en gran parte, al número de viajeros que contraen paludismo en países de riesgo. Esta prevalencia está asociada a la ausencia, mal cumplimiento o uso inadecuado de la quimioprofilaxis farmacológica recomendada, en combinación con una ineficaz prevención frente a las picaduras de mosquitos [43].

El riesgo de contraer el paludismo no es igual en todos los países. De algunos se conoce exactamente el riesgo, pero en aquellos donde no se dispone de dicha información es necesario considerarlo como un país de riesgo alto y tomar las medidas de profilaxis necesarias[43].

La quimioprofilaxis debe ser seleccionada en base a la sensibilidad de los parásitos, el riesgo de reacciones adversas y las posibles contraindicaciones de los medicamentos para garantizar el máximo efecto de la terapia [43].

En zonas multirresistentes, no se recomienda la quimioprofilaxis con mefloquina, mientras que en áreas rurales con bajo riesgo de transmisión, puede combinarse como tratamiento de reserva para emergencias[44]. Por otro lado, la profilaxis prolongada con cloroquina y proguanil presenta un riesgo bajo de efectos adversos graves aunque preocupa la posibilidad de ocasionar toxicidad a nivel de la retina; lo cual limita su indicación en tratamientos prolongados [44].

En mujeres, el uso prolongado de la doxiciclina se ha visto que puede producir candidiasis vaginal, lo cual reduce su indicación en profilaxis prolongadas[45] . En el segundo o tercer trimestre del embarazo, se puede utilizar cloroquina si hay riesgo de infección con *P. vivax* y mefloquina, siendo ambas compatibles con la lactancia

materna; mientras que la doxiciclina y atovacuona + proguanil se encuentran contraindicada en este caso(Tabla 6) [45] .

**Tabla 6. Profilaxis a viajeros a países extranjeros**

Profilaxis a viajeros a países extranjeros <sup>[45,46]</sup>				
Principio activo	Vía de administración	Dosis farmacológica	Pauta posológica	Contraindicación
<b>Atovacuona + proguanil</b> [45]	<b>Oral</b>	<b>Pediátrico:</b> 5,5/2,25 mg/kg/día  <b>Adultos:</b> 6,25/2,5 mg/kg/día	Iniciar 1 día antes del viaje y continuar 7 días después de la finalización del viaje.  <b>Pediátrico:</b> 1 comprimido/ día  <b>Adultos:</b> 2 comprimidos/día	Embarazo  Lactancia  Niños < 11 kg
<b>Doxiciclina</b> [45]	<b>Oral</b>	<b>Adultos:</b> 1,5 mg/ kg/día	Iniciar 1 día antes del viaje y continuar 28 días después de la finalización del viaje.	Contraindicada en niños menores de 8 años.  Embarazo  Lactancia
<b>Cloroquina</b> [45]	<b>Oral</b>	<b>Pediátrico:</b> 5mg/kg/semana  <b>Adultos:</b> 300 mg/semana	<b>Pediátrico:</b> 1 comprimido de 5mg a la semana  <b>Adultos:</b> 1 comprimido de 300 mg a la semana  Iniciar una semana antes del viaje y continuar 4	Hipersensibilidad

			semanas más	
<b>Mefloquina</b> [45]	<b>Oral</b>	5 mg/kg/ semana	Iniciar como mínimo 1 semana antes del viaje y continuar 4 semanas una vez finalizado el viaje.	Hipersensibilidad  Niños < 5 kg de peso

## 2. 3. Vacunas

El impacto de esta enfermedad y la aparición de resistencias ha obligado a la OMS a diseñar estrategias para controlar y erradicar el paludismo, siendo la vacunación una de ellas. Esta estrategia podría minimizar las manifestaciones clínicas en caso de infección, evitar recidivas e incluso, erradicar la enfermedad a largo plazo [47,48].

Sin embargo, la complejidad del ciclo biológico del parásito, la capacidad de evadir y adaptarse al tratamiento o la respuesta inmune del paciente, dificulta la obtención de vacunas efectivas [48]. Aun así se han desarrollado 3 líneas de vacunación diferentes: las vacunas pre- eritrocíticas (anti infección), las vacunas para la etapa sanguínea y las vacunas que bloquean la transmisión del *P. falciparum* (tabla 7)[49].

Las vacunas pre eritrocitarias, como por ejemplo, la vacuna RTS,S/A01 (Mosquirix®) ha demostrado una reducción significativa en las manifestaciones clínicas graves de paludismo y un aumento de las infecciones asintomáticas de malaria no complicada. Esta vacuna está indicada en lactantes y niños donde puede alcanzar una respuesta inmune de un 35% [49,50,51,52,53].

Por otro lado, la vacuna R21/MATRIX-M®, también pre-eritrocitaria, demostró una efectividad del 80% en niños de 5 a 17 años, superior a la vacuna RTS,S/A01, y aunque no fue efectiva en todas las infecciones redujo las complicaciones clínicas[53,54,55,56]. Ambas vacunas han sido incluidas en el plan de erradicación de la malaria para 2030, por la OMS [57].

La vacuna PfSPZ® combinada con antipalúdicos profilácticos, demostró inmunidad en jóvenes adultos, previniendo la infección en un 50% durante 24 semanas, por lo que en el futuro, será utilizado como quimioprofiláctico para viajeros de países no endémicos a zonas con malaria latente, reduciendo tanto la infección como los síntomas graves [58,59,60].

Las vacunas efectivas en la fase sanguínea, como AMA1-RON2® y PfRH®, han demostrado una respuesta adecuada, alivian los síntomas durante de circulación de los merozoitos en la sangre, aunque no presentan la misma efectividad en todo el ciclo biológico del parásito [61]. Asimismo, la vacuna VAR2CSA® está indicada exclusivamente a mujeres embarazadas con el fin de prevenir los síntomas graves del paludismo gestacional[49].

Las vacunas diseñadas para inhibir la transmisión de *P. falciparum*, como Pfs25® y Pfs30® eliminan las cepas del parásito tras la picadura del mosquito *Anopheles*, en

las fases previas de la infección. No obstante, su efecto es controvertido pues puede provocar respuestas autoinmunes y causar reacciones de hipersensibilidad a largo plazo[49].

**Tabla 7: Vacunas antipalúdicas**

<b>Nuevas terapias en desarrollo: Vacunas antipalúdicas</b>			
<b>Fase efectiva de la vacuna</b>	<b>Tipo de vacuna</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Resultados</b>
<b>Vacunas pre-eritrocíticas (anti-infección)</b>	<b>Vacuna PfSPZ y Vacuna PfSPZ- Cvac</b>	<p>Uso de esporozoitos vivos y purificados de <i>P. falciparum</i> provenientes de las glándulas salivales del mosquito [52,57]</p> <p>Induce una respuesta inmune de linfocitos CD4 + y CD8 + [58]</p> <p>Se puede combinar con cloroquina [59]</p>	<p><b>Ensayo clínico Fase 2<sup>[49]</sup>:</b></p> <p>Buena eficacia en adultos no infectados</p> <p>Reduce el riesgo de infección de <i>P. falciparum</i> hasta un 50% por 24 semanas [52,57,58]</p>
	<b>Vacuna RTS,S/A01</b>	<p>Uso de partes antigénicas de esporozoitos.</p> <p>Compuesto por un fragmento central repetido de proteína circunsporozoito (CSP), "R", regiones C- terminal con fragmentos de células T, "T" y dos proteínas de superficie de la Hepatitis B "S" [49,50,52]</p> <p>Incluye el adyuvante inmunogénico AS01, compuesto por liposomas y saponinas [60]</p>	<p><b>Ensayo clínico Fase 4<sup>[49]</sup>:</b></p> <p>Estudios realizados en niños de 6 semanas a 17 meses con una reducción de manifestaciones clínicas de un 35% y un 25% en lactantes</p> <p>Fue distribuida en Malawi, Ghana y Kenia en 2019 [51]</p>

	<b>Vacuna R21/MATRIX-M</b>	Compuesto por el antígeno de fusión RTS, excluye la segunda proteína de superficie de Hepatitis B [49,52]  En combinación con el adyuvante MATRIX-M [60]	<b>Ensayo clínico Fase 2<sup>[49]</sup>:</b>  Estudios realizados en niños de 5 a 17 meses en Burkina Faso, con una protección garantizada de 80% <sup>[54,55,56]</sup>
<b>Vacunas para la etapa sanguínea</b>	<b>Vacuna AMA1-RON2</b>	Combinación del antígeno de la membrana apical (AMA-1) con proteínas del cuello de Rhoptry [61]	<b>Ensayo preclínico <sup>[49]</sup> :</b>  Ensayos en animales muestran una mejor respuesta inmune con el complejo AMA1-RON2 que una vacuna solo con AMA-1 [61]
	<b>Vacuna PfrH5</b>	Uso de la proteína homóloga de unión de reticulocitos de los merozoitos de P. falciparum [62]	<b>Ensayo clínico Fase 1 <sup>[49]</sup> :</b>  Ensayos realizados en monos con una mejora en la etapa sanguínea pero no una respuesta inmune general [62]
	<b>Vacuna VAR2CSA (PAMVAC y PRIMVAC)</b>	Induce anticuerpos capaces de reconocer la formación del complejo Plasmodium-Condroitina A <sup>[49]</sup>	<b>Ensayo clínico Fase 1<sup>[49]</sup>:</b>  Demostraron buena tolerancia e inmunogenicidad en mujeres embarazadas con reacciones de hipersensibilidad en dosis altas <sup>[49]</sup>
<b>Vacunas que bloquean la transmisión de P. falciparum</b>	<b>Vacuna Pfs25</b>	Diseñado para administrar proteínas de superficie tóxicas al mosquito a partir de su picadura y eliminar el parásito [49]	<b>Ensayo clínico Fase 1 <sup>[49]</sup>:</b>  Demostró una baja inmunogenicidad, se espera vacunas conjugadas con proteínas de superficie Pfs25 y Pfs30 <sup>[49]</sup>

### 3. Tratamiento farmacológico:

Existe una gran variedad de tratamientos farmacológicos posibles y la elección de uno de ellos dependerá de la disponibilidad del medicamento y la posibilidad de

diagnosticar la especie de Plasmodium en el hospedador. De primera elección para el paludismo no complicado se utiliza la terapia combinada con artemisinina[21].

Dependiendo de la especie están indicados unos tratamientos u otros, por ejemplo, infecciones causa por *P. falciparum* o *P. vivax*, está indicado la utilización de un derivado de la artemisinina en combinación con un derivado de la quinina o un inhibidor del ácido fólico por vía oral[21,37]. Este tratamiento debe al menos tener una duración de 7 días, además de una buena adherencia terapéutica por parte del paciente [63]. Existen diferentes factores que contribuyen a una mayor diseminación de la parasitosis, uno de ellos es la resistencia al tratamiento como, por ejemplo, la resistencia a la cloroquina la cual puede exacerbar en pacientes con una inadecuada adherencia terapéutica[30].

En las tablas expuestas a continuación, se recogen las principales combinaciones de artemisinina con otros medicamentos: artemeter y lumefantrina o artesunato y amodiaquina... No obstante, cepas como *P. ovale* y *P. malariae* es posible administrar la cloroquina en monoterapia, debido a que éstas no han generado resistencias en la actualidad[24].

Por otro lado, parasitosis causadas por *P. vivax*, es necesario administrar además de la terapia combinada de artemisinina también, primaquina o tafenoquina con el fin de eliminar los depósitos de Plasmodium latentes en el hígado lo cual reduce la posibilidad de nuevas recaídas en el futuro[28,29,64].

Los síntomas del paludismo no complicado: fiebre, vómitos y convulsiones, precisan de la administración de tratamiento sintomático como por ejemplo paracetamol o ibuprofeno ya sea por vía oral o rectal, o el uso de antieméticos o benzodiazepinas con efectos sedantes para tratar las convulsiones[21].

Los casos de paludismo grave producidos por especies *P. falciparum* o *P. vivax*, es importante tener en cuenta la aparición de síntomas coexistentes: trombocitopenia, paludismo cerebral, coma, insuficiencias hepáticas y renales que pueden llegar a ser mortales[21]. Por esa razón, se tiene que administrar vía parenteral un derivado de la artemisinina como, por ejemplo, artesunato o artemeter, para controlar la sintomatología [21,24,65]. Estos medicamentos, en caso de desabastecimiento, se pueden sustituir por de quinina por vía intravenosa hasta que el paciente se estabilice, y posteriormente, regresar al tratamiento combinado[21,37].

Cada medicamento tiene un perfil de seguridad y toxicidad específico, por lo que es importante seleccionar correctamente el tratamiento. La mefloquina cuando se utiliza en terapia combinada con artemisinina puede producir efectos neurotóxicos en el paciente e incluso causar el coma, lo cual limita su prescripción y la necesidad de realizar una observación clínica constante del paciente [65].

**Tabla 8: Tratamiento farmacológico indicado en infecciones de paludismo no complicado según la OMS**

Tratamiento del Paludismo NO complicado actual <sup>[21,24,37]</sup>				
Especie de Plasmodium	Principio activo	Vía de administración	Dosis farmacológica	Pauta posológica
P. falciparum P. vivax resistente a cloroquina	Artesunato + Amodiaquina	Vía oral	100/300 mg	Una vez 24 horas por tres días
	Artesunato + Mefloquina	Vía oral	400/500 mg	Una vez 24 horas por tres días
	Dihidroartemisinina + Piperaquina	Vía oral	320/40 mg	Una vez cada 24 horas por tres días
P. malariae P. vivax no resistente P. ovale	Cloroquina	Vía oral	Inicial: 600 mg Final: 300 mg	Inicial: dos comprimidos por día Final: un comprimido por día
Eliminación de recidivas	Primaquina	Vía oral	600 mg	Una vez 24 horas por 14 días

**Tabla 9: Tratamiento farmacológico indicado en infecciones de paludismo grave según la OMS**

Tratamiento del Paludismo en cuadros graves por P. falciparum y P. vivax <sup>[21,24,37]</sup>				
Tratamiento	Principio activo	Vía de administración	Dosificación	Pauta posológica
Primera línea	Artesunato	Vía intravenosa	Ampollas de 60 mg/ml	24 horas

<b>Alternativa</b>	<b>Artemeter</b>	Vía Intramuscular	Ampolla de 80 mg/ml	24 horas
	<b>Dihidrocloruro de quinina</b>	Vía intravenosa	150mg/ml	24 horas
<b>Paciente estable</b>	<b>Artemeter + Lumefantrina</b>	Vía oral	20 mg + 120 mg	6 dosis de 4 comprimidos en 60 horas
	<b>Artesunato + Amodiaquina</b>	Vía oral	50 mg + 135 mg	1 comprimido al día durante 3 días a la misma hora
	<b>Dihidroartemisinina + Piperaquina</b>	Vía oral	20 mg +160 mg	1 comprimido al día durante 3 días en la misma hora
	<b>Artesunato + Sulfadoxina/ Pirimetamina</b>	Vía oral	50mg + 500/25 mg	Artesunato: 1 comprimido al día por 3 días  Sulfadoxina/ Pirimetamina: 1 comprimido el primer día

Los pacientes de riesgo elevado precisan de una vigilancia constante por los posibles efectos adversos que puedan presentar. Por otro lado, en mujeres embarazadas es importante tener en cuenta el carácter teratogénico de ciertos medicamentos como por ejemplo algunos de los medicamentos incluidos en la terapia combinada con artemisinina. La quinina está incluida dentro del grupo D de medicamentos teratogénos por la Food and Drug Administration, mientras que la cloroquina podría ser una alternativa al pertenecer al grupo C, aunque continúa presente el riesgo de resistencias [66,67]. En el segundo y tercer trimestre la OMS ha sugerido el uso de artemeter y lumefantrina debido a que no se han registrado reacciones adversas teratogénicas[21].

Los niños y lactantes también son un grupo poblacional especial, la administración de comprimidos dispersables de tratamientos combinados con artemisinina han demostrado ser efectiva en comparación a otras formas farmacéuticas, debido a que su absorción y la adherencia al tratamiento es más adecuada y además la aparición de reacciones adversas es menor [21].

Por otro lado, un grupo poblacional con el que se debe prestar especial atención son los pacientes inmunodeprimidos tanto en la enfermedad como en la seguridad de los tratamientos antipalúdicos e inmunosupresores[21]. Se ha sugerido el uso de cloroquina por vía oral debido a que este tratamiento conlleva un mejor control de los resultados negativos asociados a la medicación, como por ejemplo reacciones adversas o interacciones farmacológicas que aumentan el efecto farmacológico del tratamiento inmunosupresor y aumenta por lo tanto su toxicidad [21].

**Tabla 10: Tratamiento farmacológico indicado en infecciones de paludismo grave según la OMS**

Tratamiento en pacientes de riesgo <sup>[21,24,37]</sup>				
Paciente de riesgo	Principio activo	Vía de administración	Dosificación	Pauta posológica
Primer trimestre de Embarazo	Dihidrocloruro de Quinina (grupo D)	Vía oral (en infecciones no complicadas)	10 mg/kg	3/ día durante 7 días
		Vía Intravenosa (Infecciones graves)	20 mg/kg	Infundido en 4 horas y luego una dosis de mantenimiento de 10 mg/ kg infundido de 4 a 8 horas.
Segundo y tercer trimestre de Embarazo	Artemeter + Lumefantrina	Vía oral  (Infecciones no complicadas)	20 mg + 120 mg	6 dosis de 4 comprimidos en 60 horas
Lactancia	Artemeter + Lumefantrina	Vía oral  (Infecciones no complicadas)	20 mg + 120 mg	6 dosis de 4 comprimidos en 60 horas
Lactantes Niños	Artemeter + Lumefantrina	Vía oral  comprimidos dispersables	20 mg + 120 mg	Primera dosis un comprimido  Posterior, 5 dosis las próximas 60 horas

Inmunodeprimidos (VIH)	Cloroquina	Vía oral	300 mg/semana en una dosis	Dos comprimidos por día
---------------------------	------------	----------	-------------------------------	----------------------------

## Conclusiones

---

1. Actualmente, existen 15 principios activos efectivos para el tratamiento del paludismo: derivados de la quinina, compuestos inhibidores de la síntesis del ácido fólico y profármacos de artemisinina, siendo efectivos para el tratamiento y profilaxis.
2. Las vacunas son una alternativa terapéutica que ha demostrado en ensayos clínicos una importante efectividad en el tratamiento, profilaxis y control del paludismo, incluso en mujeres embarazadas. Además, podrían ser una excelente estrategia para la erradicación de esta parasitosis.
3. Las principales medidas profilácticas tienen como base principal conocer el riesgo de contraer la enfermedad, la adherencia terapéutica a los tratamientos quimioprofilácticos recomendados y el objetivo de evitar las picaduras de mosquitos. El tratamiento profiláctico seleccionado debe tener en cuenta el destino del viaje y las características personales del viajero.

## Bibliografía

---

1. Olalla Herbosa R, Tercero Gutiérrez MJ. Parasitosis comunes internas y externas. Consejos desde la oficina de farmacia. Offarm [Internet]. 2011 [citado el de junio de 2024];30(4):33-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-parasitosis-comunes-internas-externas-consejos-X0212047X11247484>
2. MJPMs de EA de SP, de Epidemiología y Salud Pública Madrid. C. MESA II. Infecciones transmitidas por vectores [Internet]. Barcelona: Servicios Clínicos; 2024;23(2):81-125. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a903/dia10\\_mesa2.pdf](https://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a903/dia10_mesa2.pdf)
3. BOE-A-2015-2837 Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional . Boe.es. [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-2837](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-2837)
4. VacunaSAP. Nuevo listado de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) [Internet]. [citado el 21 de junio de 2024]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/actualizacion-listado-edo>
5. Paludismo [Internet]. Who.int. [citado el 15 de junio de 2024]. 2015. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
6. Nájera J, González Bueno A, Baratas Díaz A. Malaria Guía didáctica. Madrid: Biblioteca nacional de España; [citado el 15 de junio de 2024]. 2009. Disponible en: <https://www.bne.es/es/Micrositios/Guias/MalariaGuiaDidactica/resources/docs/MalariaGuiaDidactica.pdf>
7. Jiménez Peydró RB, Jiménez Peydró M. Crónicas de arroz, mosquitos y paludismo en España: el caso de la provincia de Valencia (S. XVIII-XX)]. Csic.es. 2010. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:

<https://hispania.revistas.csic.es/index.php/hispania/article/download/329/327/328>

8. Flores MPR. Miseria y epidemia en la baja Extremadura en el Siglo XIX [Internet]. Unirioja.es.2020.[citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8236137.pdf>

9. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el tratamiento de la malaria. 2º edición. 2011. ISBN 978-92-75-33220-7. 1-8.[citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:

<https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Malaria-Treatment-guidelines-2011-esp.pdf>

10. El Informe anual de la OMS sobre el paludismo pone de relieve la creciente amenaza del cambio climático [Internet]. Who.int.2023 .2023. [citado el 15 de junio de 2024].Disponible en:

<https://www.who.int/es/news/item/30-11-2023-who-s-annual-malaria-report-spotlights-the-growing-threat-of-climate-change>

11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Viajes internacionales y Salud - Capítulo 7: Paludismo. 2012. ISSN 0254-296X.[citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:

<https://www.who.int/malaria/travellers/es/>

12. Residuos de plaguicidas en los alimentos [Internet]. Who.int.2022.[citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pesticide-residues-in-food>

13. Determinantes espaciales de la malaria en España del siglo XVIII al XX. Csic.es.2023. [citado el 15 de junio de 2024].Disponible en:

<https://asclepio.revistas.csic.es/index.php/asclepio/article/download/1224/2104?inline=1>

14. Churcher TS, Lissenden N, Griffin JT, Worrall E, Ranson H. The impact of pyrethroid resistance on the efficacy and effectiveness of bednets for malaria control in Africa. Elife. 2016; 5. pii: e16090. [citado el 15 de junio de 2024].Disponible en: <https://doi.org/10.7554/eLife.16090>

15. Fernández Astasio B. La erradicación del paludismo en España: aspectos biológicos de la lucha antipalúdica. Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones. 2004. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://docta.ucm.es/entities/publication/65bb323c-2a9d-495d-9b86-32f770a2b638>
16. Organización Panamericana de la Salud. Plasmodium ovale malaria acquired in central Spain. Rev Panam Salud Publica. 2003; 14(11):1056. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/18212/v14n11p1056.pdf?sequence=1>.
17. Tren R, Roberts D. DDT and malaria prevention. *Environ. Health. Perspect.* 2010; 118(1). [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901276>
18. De algas caráceas P el C. Profilaxis del paludismo. Roderic.uv.es.1921. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://roderic.uv.es/rest/api/core/bitstreams/27d39c84-fede-422a-b138-51973404d8b9/content>
19. COLVET. El caso de Extremadura y la introducción de Gambusia holbrooki (Girard, 1859) como agente de control biológico. Colvet.es.2014. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://www.colvet.es/es/24-Publicaciones/50-ArticulosPapers/10-El-caso-de-Extremadura-y-la-introduccion-de-Gambusia-holbrooki-Girard-1859-como-agente-de-control-biologico.htm>
20. Montañez Al. Gambusia: un pez introducido contra los mosquitos que acabó invadiendo los ríos [Internet]. Verde y Azul. 2021. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://verdeyazul.diarioinformacion.com/gambusia-un-pez-introducido-contra-los-mosquitos-que-acabo-invadiendo-los-rios.html>
21. Directrices de la OMS sobre la malaria, 13 de julio del 2021. 2023 [citado el 15 de junio de 2024]; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57291>

22. Mesa AM. Perspectiva histórica de antimaláricos de origen natural. An Real Acad Nac Farm. 2017; 83(2). [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6661966>
23. Goel P, Gerriets V. Chloroquine. Stat Pearls Publishing; 2023. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470158/>
24. Fernandez Moriano C. Paludismo. Panorama Actual Med. Dialnet.unirioja.2019. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6957542>
25. Ficha Técnica de Resochin 155 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.Aemps.es. 2022. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/15797/FT\\_15797.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/15797/FT_15797.html)
26. Ficha Técnica de Dolquine 200 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aemps.es.2023. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/74904/Prospecto\\_74904.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/74904/Prospecto_74904.html)
27. Ficha técnica eurartesim 320 mg/ 40 mg comprimidos recubiertos con película .Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.Aemps.es. 2023. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11716004/FT\\_11716004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11716004/FT_11716004.html)
28. Douglas NM, Piera KA, Rumaseb A, Ley B, Anstey NM, Price RN. Primaquine-induced severe hemolysis in the absence of concomitant malaria: effects on G6PD activity and renal function. Am J Trop Med Hyg. 2022; 108(1):76-80. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0834>
29. Asociación Española de Pediatría. Primaquina. Pediaamecum.2021. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediaamecum/primaquina>
30. Shafik SH, Richards SN, Corry B, Martin RE. Mechanistic basis for multidrug resistance and collateral drug sensitivity conferred to the malaria parasite by polymorphisms in PfMDR1 and PfCRT. PLoS biology . 2022 May 1; 20(5):e3001616. [citado el 15 de junio de 2024]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35507548/>

31. Roux AT, Maharaj L, Oyegoke O, Akoniyon OP, Adeleke MA, Maharaj R, et al. Chloroquine and Sulfadoxine-Pyrimethamine Resistance in Sub-Saharan Africa-A Review. *Front Genet.* 2021;12:668574. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.668574>
32. Varo R, Chaccour C, Bassat Q. Update on malaria. *Med Clin (Barc).* 2020;155(9):395-402. doi:10.1016/j.medcli.2020.05.010. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.010>
33. Ficha Técnica de Daraprim 200 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.Aemps.es.2020. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/19625/FT\\_19625.html#4.3](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/19625/FT_19625.html#4.3)
34. Ficha Técnica de Malarone 250mg/100mg comprimidos recubiertos con película mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.Aemps.es. 2020. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63452/FT\\_63452.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63452/FT_63452.html)
35. Ficha técnica Doxiciclina Normon 100 mg comprimidos recubiertos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.Aemps.es.2020. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47077/FT\\_47077.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47077/FT_47077.html)
36. Lumefantrina | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [www.aeped.es](http://www.aeped.es). 2020. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/lumefantrina>
37. .WHO Model List of Essential Medicines - 22nd list, 2021 [Internet]. [Who.int](http://who.int). [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
38. Xu J, Liao B, Yuan L, Shen X, Liao X, Wang J, et al. 50th anniversary of artemisinin: From the discovery to allele-aware genome assembly of *Artemisia* annual. *Mol Plant.* 2022;15(8):1243-6. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molp.2022.07.011>

39. Ward KE, Fidock DA, Bridgford JL. Plasmodium falciparum resistance to artemisinin-based combination therapies. Current Opinion in Microbiology. 2022 Oct 1; 69:102193. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527422000777>
40. Wicht KJ, Mok S, Fidock DA. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. Annual Review of Microbiology. 2020 Sep 8; 74(1):431-54. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: [Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Plasmodium falciparum Malaria - PubMed \(nih.gov\)](#)
41. Dihidroartemisinina | Asociación Española de Pediatría. www.aeped.es.2020. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pepiamecum/dihidroartemisinina#:~:text=CONTRAINDICACIONES%3A>
42. Anexo I ficha técnica o resumen de las características del Artesunato Amivas 110 mg . 2021. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122\\_153283/anx\\_153283\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122_153283/anx_153283_es.pdf)
43. Organización Mundial de la Salud (OMS). World Malaria Report 2018. 2018. ISBN: 978--92-4-156565-3. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible:  
<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>
44. Organización Mundial de la Salud (OMS). Guidelines for the treatment of malaria. Third Edition. 2015. ISBN: 978--92-4-154912-7. [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://www.afro.who.int/publications/guidelines-treatment-malaria-third-edition>
45. Gob.es. Viajes Internacionales y Salud - Capítulo 7.2019. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://www.sanidad.gob.es/areas/sanidadExterior/laSaludTambienViaja/consejosSanitarios/docs/CAPITULO-7.pdf>
46. WHO Model List of Essential Medicines - 22nd list, 2021 . Who.int. 2021. [citado el 16 de junio de 2024].Disponible en:  
  
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2021.0>  
2

47. Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030. www.who.int. 2015. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241564991>
48. Vacunas frente al paludismo (malaria) . vacunasaep.org. 2023. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/paludismo-estado-del-desarrollo-de-vacunas>
49. Duffy PE, Patrick Gorres J. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products. npj Vaccines . 2020 Jun 9; 5(1). [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://www.nature.com/articles/s41541-020-0196-3>
50. Laurens MB. RTS,S/AS01 Vaccine (Mosquirix™): an Overview. Hum Vaccin Immunother. 2019 Oct 22;16(3):1-10. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227679/>
51. Paludismo: R21/Matrix-M, una nueva vacuna amplia el horizonte de la prevención. vacunasaep.org. 2021. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/paludismo-nueva-vacuna-R21-Matrix-M>
52. Marques-da-Silva C, Peissig K, Kurup SP. Pre-Erythrocytic Vaccines against Malaria. Vaccines. 2020 Jul 21; 8(3):400. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
[Pre-Erythrocytic Vaccines against Malaria - PMC \(nih.gov\)](#)
53. Batista-Duharte A, Lastre M, Pérez O. Adyuvantes inmunológicos. Determinantes en el balance eficacia-toxicidad de las vacunas contemporáneas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2014 Feb; 32(2):106-14. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
  
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-adyuvantes-inmunologicos-determinantes-el-balance-S0213005X1200434X>

54. Paludismo (malaria) 1: la vacuna RTS,S/AS01e a punto para ser lanzada a gran escala. [vacunasaep.org](http://vacunasaep.org). 2023. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/paludismo-malaria-1-la-vacuna-rtssas01e-punto-para-ser-lanzada-gran-escala>
55. Rouamba T, Nakanabo-Diallo S, Derra K, Rouamba E, Kazienga A, Inoue Y, et al. Socioeconomic and environmental factors associated with malaria hotspots in the Nanoro demographic surveillance area, Burkina Faso. *BMC Public Health*. 2019 Feb 28;19(1). [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396465/>
56. Natama HM, Rovira-Vallbona E, Somé MA, Zango SH, Sorgho H, Guetens P, et al. Malaria incidence and prevalence during the first year of life in Nanoro, Burkina Faso: a birth-cohort study. *Malaria Journal*. 2018 Apr 12;17(1). [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5898041/>
57. Inmunizaciones frente a las enfermedades tropicales. Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. [vacunasaep.org](http://vacunasaep.org).2024. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-51#6>
58. Jongo SA, Urbano V, Church LWP, Olotu A, Manock SR, Schindler T, et al. Immunogenicity and Protective Efficacy of Radiation-Attenuated and Chemo-Attenuated PfSPZ Vaccines in Equatoguinean Adults. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 2021 Jan 1; 104(1):283-93. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205741/>
59. Coulibaly D, Kone AK, Traore K, Niangaly A, Kouriba B, Arama C, et al. PfSPZ-CVac malaria vaccine demonstrates safety among malaria-experienced adults: A randomized, controlled phase 1 trial. *eClinicalMedicine*. 2022 Oct 1; 52:101579. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537022003091>
60. Greenwood B, Cairns M, Chaponda M, Chico RM, Dicko A, Ouedraogo JB, et al. Combining malaria vaccination with chemoprevention: a promising new approach to malaria control. *Malaria Journal*. 2021 Sep 6; 20(1). [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34488784/>

61. Fernandes P, Loubens M, Le Borgne R, Marinach C, Ardin B, Briquet S, et al. The AMA1-RON complex drives Plasmodium sporozoite invasion in the mosquito and mammalian hosts. PLoS pathogens. 2022; 18(6):e1010643. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35731833/>
  
62. Jamwal A, Constantin CF, Hirschi S, Henrich S, Bildl W, Fakler B, et al. Erythrocyte invasion-neutralising antibodies prevent Plasmodium falciparum RH5 from binding to basigin-containing membrane protein complexes. eLife. 2023 Oct 5; 12:e83681. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37796723/>
  
63. Muñoz J, Rojo Marcos G, Ramírez Olivencia G, Salas Coronas J, Treviño B, Pérez Arellano JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). Enfermedades infecciosas y microbiología clínica . 2015;33(6):410-0. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6168140>
  
64. Ubillos AL, Porrás A, Rico A. Efficacy of tafenoquine in the prophylaxis and treatment of malaria by Plasmodium vivax, systematic review and meta-analysis. Eficacia de la tafenoquina en la profilaxis y tratamiento de la malaria por Plasmodium vivax, revisión sistemática y metaanálisis. Biomedica. 2022;42(2):364-377. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35867928/>
  
65. Mefloquina | Asociación Española de Pediatría. www.aeped.es. 2020. [citado el 17 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/mefloquina>
  
66. Medicamentos y embarazo [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Medicina y Seguridad en el Trabajo; 2021. [citado el 17 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.semst.org/wp-content/uploads/2021/03/Medicamentos\\_y\\_embarazo.pdf](https://www.semst.org/wp-content/uploads/2021/03/Medicamentos_y_embarazo.pdf)

67. Prieto L, Cortés M, Cabrillo E, González-González A. Malaria y embarazo. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2005 Jan; 48(1):23-34. [citado el 16 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-malaria-embarazo-13070908>