

Mecanismos de generación de anemia en malaria

César Llanos, M.D.¹, María Helena Flórez, M.D.¹, Myriam Arévalo-Herrera, Ph.D.², Sócrates Herrera, M.D.³

RESUMEN

La malaria es una enfermedad infecciosa de transmisión vectorial, que compromete enormemente la salud y el desarrollo socioeconómico de comunidades localizadas en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo. Se estima que globalmente, se registran cerca de 500 millones de casos clínicos cada año, los cuales son producidos por 4 especies diferentes de Plasmodium, siendo las más prevalentes las infecciones por P. falciparum y el P. vivax. Las manifestaciones clínicas de la malaria son bastantes pleomórficas y se pueden extender desde episodios febriles de corta duración, si el diagnóstico es oportuno y el tratamiento efectivo, hasta complicaciones sistémicas severas y muerte. Parte muy importante de la morbi-mortalidad está asociada con el desarrollo de anemia, una de las manifestaciones clínicas más frecuentes y uno de los mayores obstáculos para el desarrollo de las áreas endémicas por el compromiso que produce en el rendimiento escolar de los niños y en la productividad de los adultos. La fisiopatología de la anemia no se conoce completamente, pero se acepta que es producida por múltiples mecanismos que incluyen la destrucción de eritrocitos infectados y no infectados, la eritrofagocitosis y un freno potencial de la eritropoyesis. La anemia aumenta significativamente la severidad y por consiguiente la mortalidad de la enfermedad y su tratamiento no siempre está dirigido a solucionar la causa de la misma. Este artículo discute los mecanismos involucrados en la producción de anemia en la malaria conocidos hasta el momento, el tratamiento y las implicaciones potenciales de vacunas dirigidas a prevenir esta complicación.

Palabras clave: Malaria; Anemia; Aotus; Vacunas.

Una de las enfermedades de mayor importancia a nivel mundial, sobre todo en los países más pobres del planeta, es la malaria debido a sus elevados índices de morbilidad y mortalidad¹. En estos países localizados todos en áreas tropicales y sub-tropicales, existen las condiciones ecológicas propicias para la reproducción del mosquito *Anopheles*, vector de la infección y para la transmisión de la malaria de manera endémica. Aunque la enfermedad en humanos es producida por 4 especies diferentes de *Plasmodium*, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, según estimaciones de la Organización Mundial de

la Salud (OMS), los dos primeros son responsables del mayor número de casos en todo el mundo. Anualmente se producen entre 300 y 500 millones de casos clínicos los cuales cerca de 80% son debidos a *P. falciparum* y se originan principalmente en los países africanos al sur del desierto del Sahara y cerca de 20% restante son producidos por el *P. vivax*, que se encuentra ampliamente distribuido en los continentes Asiático y Americano². En América Latina, 21 países poseen áreas de riesgo para transmisión de la malaria y dentro de estos países Brasil, Colombia y otros de la región andina aportan más de 80% del

total de los casos, siendo mayor el índice parasitario para *P. vivax*³. Durante el año 2000 en Colombia se presentó un aumento de casi 100% del número de casos en comparación con el año inmediatamente anterior⁴, incremento relativo que podría obedecer a un aumento real o a una falta de notificación eficiente durante el año 1999.

El número mayor de brotes de malaria por *P. falciparum* en Colombia en los últimos años, podría estar asociado como en otras áreas, al desplazamiento de poblaciones como consecuencia del conflicto social, búsqueda de trabajo en zonas de agricultura ilegal y cambios climáticos en las zonas endémicas^{3,5}. El *P. falciparum* es también culpable de la mayor mortalidad y su severidad se asocia con la presencia de diversas complicaciones dentro de las cuales se encuentran la falla renal y pulmonar, la

1. Estudiante de postgrado en Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali. e-mail: cllanos@inmuno.org mfllorez@inmuno.org
 2. Profesora Titular, Escuela de Laboratorio Clínico, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali. e-mail: marevalo@inmuno.org
 3. Profesor Titular, Director Instituto de Inmunología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali. e-mail: sherrera@inmuno.org
- Recibido para publicación febrero 9, 2004 Aprobado para publicación agosto 6, 2004

malaria cerebral y la anemia severa entre otras^{6,7}.

Dentro de estas complicaciones, la anemia constituye un importante problema de salud pública por la dificultad que representa su diagnóstico acertado y manejo adecuado. Adicionalmente, la alta prevalencia de co-infecciones y factores nutricionales en las comunidades maláricas contribuyen a su desarrollo y severidad⁸. El grado de participación de cada uno de los mecanismos involucrados en su origen no ha sido definido, pero se acepta que la anemia es el resultado de múltiples factores que se pueden asociar en dos grandes grupos:

- a) Factores que aumentan la destrucción de glóbulos rojos.
- b) Factores que disminuyen su producción.

Un mejor entendimiento de la participación de estos mecanismos potenciales permitiría un manejo más adecuado de esta complicación. Además, se espera que el desarrollo de vacunas contra la malaria prevenga o disminuya el desarrollo de anemia y otras complicaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia asociada con la malaria se presenta sobre todo en niños y mujeres embarazadas que viven en regiones endémicas, con una prevalencia estimada de 17% y 10% del total de casos de malaria respectivamente⁹. Las manifestaciones clínicas de la anemia son variadas incluyendo síntomas inespecíficos como fiebre, cefalea, mialgias y vómito¹⁰, que pueden presentarse como un cuadro clínico leve o que pueden estar acompañado de una complicación severa como falla renal, pulmonar, cardíaca, malaria cerebral y anemia¹¹.

La prevalencia de anemia grave es muy variable, dependiendo de la endemicidad de la malaria. Se ha calculado

que en áreas de alta endemicidad puede alcanzar hasta 85%, mientras que en áreas de baja endemicidad se puede ver limitada a sólo 5.2%^{12,13}. En un estudio realizado por Marsh *et al.*⁷ en Kenia en 1995, la prevalencia de anemia severa por malaria de acuerdo con los criterios de la OMS (Hb <5g/dl y >10,000 parásitos/ μ l) fue de 17.6% con una tasa de mortalidad de 4.7% en los pacientes admitidos al Hospital Distrital Kilifi. Estos datos tomados de poblaciones de Africa, contrastan con los descritos para América Latina donde se ha informado anemia asociada con la malaria con tasas de prevalencia que oscilan entre 30% y 60% en pacientes de Colombia infectados por *P. vivax*¹⁴ y entre 30% y 90% en infecciones por *P. falciparum* en la región amazónica de Brasil con un mayor porcentaje de niños afectados¹⁵. La tasa de mortalidad por malaria fue de 0% y 1.6% para Colombia y Brasil respectivamente. Sin embargo, es de anotar que en América Latina no existen datos sobre prevalencia de anemia severa según los criterios de la OMS y/o tasas de mortalidad asociadas con la misma.

Una de las consecuencias más importantes de la anemia es la alteración que produce en el desarrollo de las comunidades en las zonas afectadas, que se refleja en una mayor tasa de ausentismo escolar de los niños y problemas en su desarrollo cognitivo e intelectual¹⁶. Cuando la anemia afecta a las mujeres embarazadas, se puede presentar un rango de manifestaciones que va desde muerte perinatal y bajo peso al nacer hasta retardo en el desarrollo psicomotor de los niños, creando en definitiva un importante impacto en la salud materno-infantil. También afecta el rendimiento laboral en los adultos y consecuentemente en el desarrollo del sector productivo de un país¹⁷.

Además, la anemia contribuye al desarrollo de las otras complicaciones

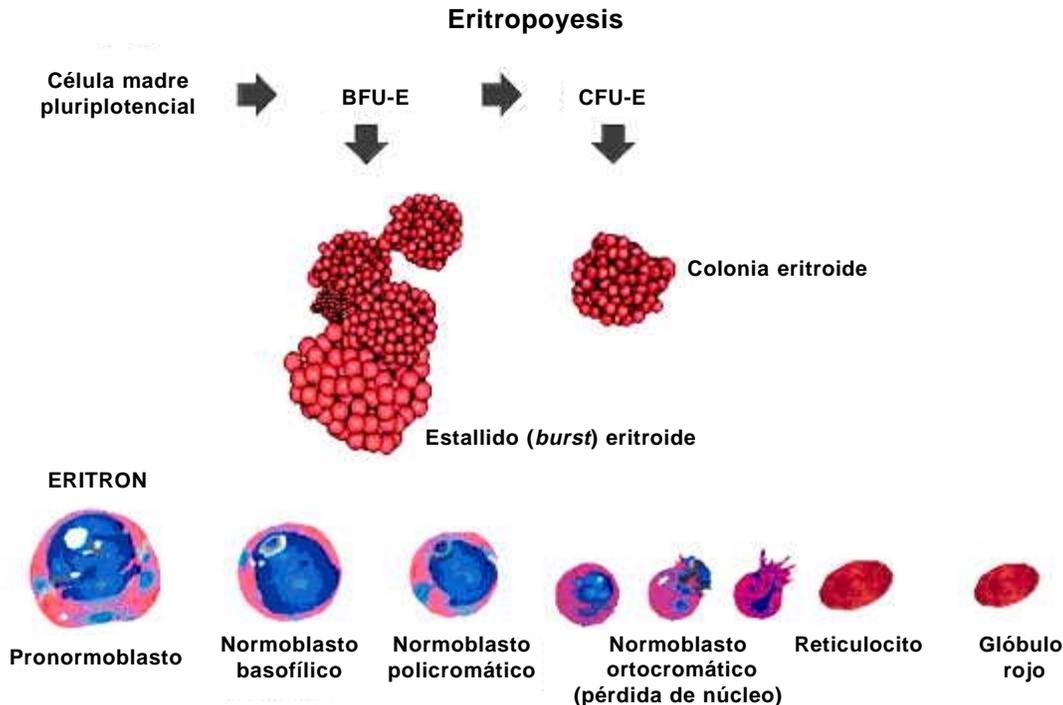
asociadas con la malaria pues una disminución del número total de glóbulos rojos se asocia con hipoxia tisular, condición que se potencia por la adhesión de glóbulos rojos parasitados a los endotelios vasculares que se produce en la malaria. Este fenómeno que se presenta en la malaria por *P. falciparum*¹⁸ es responsable de obstrucción de la circulación, con producción de acidosis metabólica. Esta última es a su vez, responsable en gran medida, tanto de la falla renal, como del síndrome de dificultad respiratoria aguda y de la malaria cerebral presentes en los síndromes de malaria complicada y severa^{19,20}.

Los factores involucrados en la manifestación de la anemia se pueden dividir en:

1. Factores relacionados con el parásito, dentro de los cuales están la endemicidad de la malaria, la especie de parásito presente, el retardo en el diagnóstico y la resistencia a los antimaláricos.
2. Factores relacionados con el huésped, dentro de los cuales están algunas condiciones genéticas como el rasgo falciforme o la talasemia que protegen al huésped, y factores como la edad, las infecciones parasitarias, bacterianas o virales asociadas.
3. Factores nutricionales como las deficiencias previas de hierro y micronutrientes que predisponen al huésped al desarrollo de una anemia más severa²¹ (Cuadro 1).

Cuadro 1
Mecanismos patogénicos de la anemia

- Destrucción glóbulos rojos
 - Glóbulos rojos no parasitados (GRNP)
 - Glóbulos rojos parasitados (GRP)
- Secuestro esplénico
- Bloqueo medular
 - Diseritropoyesis



Gráfica 1. *Eritropoyesis*. Se observa el proceso de eritropoyesis en la parte superior, desde la célula madre multipotencial, seguido por la unidad formadora de estallido eritroide (*Burst Forming Unit Erythroid BFU-E*) la cual toma 14 días para su expansión y maduración para luego formar la unidad formadora de colonias eritroide (*Colony Forming Unit Erythroid CFU-E*) que tiene un período de maduración de 7 días, para dar paso al grupo de maduración denominado eritron (parte inferior) que es distinguible morfológicamente.

FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales el organismo humano mediante la eritropoyesis (Gráfica 1) produce aproximadamente 3×10^9 reticulocitos/kg/día es decir 1% del total de eritrocitos circulantes. Se estima que la vida media de los glóbulos rojos es de 120 días y que diariamente los eritrocitos seniles (casi 1%) son retirados de la circulación; 90 % de estas células seniles se eliminan por el bazo, en especial por el sistema monocito/macrófago y 10% restante se hemoliza espontáneamente en el torrente sanguíneo debido a la fragilidad osmótica o pérdida de fragmentos de membrana²². La hemoglobina producto de la destrucción de glóbulos rojos, es llevada al hígado; en el caso de la destrucción esplénica, es transportada por los macrófagos mientras que la hemo-

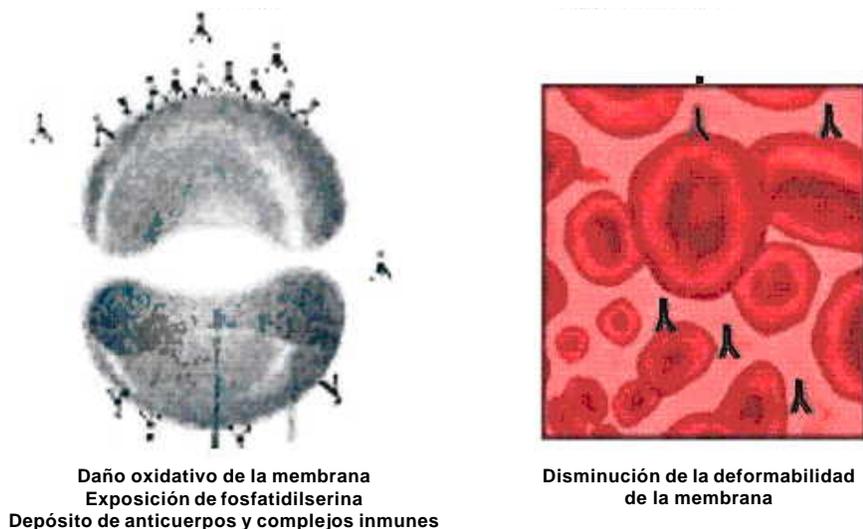
globina resultante de la destrucción sanguínea se transporta unida con la haptoglobina.

En condiciones normales, el balance entre producción y destrucción se refleja en un número relativamente constante de glóbulos rojos que oscila entre 5.4 ± 0.8 millones/ μ l en hombres y 4.8 ± 0.6 millones/ μ l en mujeres^{22,23}. En condiciones patológicas como enfermedades inflamatorias e infecciosas crónicas, se puede presentar un desbalance en la eritropoyesis que lleva al desarrollo de anemia, sobre todo por el secuestro del hierro por el sistema monocito/macrófago y por una inadecuada respuesta medular a la eritropoyetina. En malaria se ha demostrado la presencia de múltiples fallas en la homeostasis del sistema eritropoyético y se considera que existen diversos factores que contribuyen parcialmente

al desarrollo de la anemia, la cual puede ser leve y desaparecer con el tratamiento y erradicación del parásito o puede ser muy severa y contribuir de manera definitiva al desarrollo de complicaciones graves y a la muerte⁹. Como se había descrito antes, los factores que inducen la anemia malarica se pueden clasificar de manera general en dos grupos:

1. Factores que incrementan la destrucción de glóbulos rojos. Existe una falta de correlación entre la intensidad de la anemia y la destrucción estimada de glóbulos rojos parasitados (GRP) que sufrirían lisis por acción de la ruptura de esquizontes maduros. Por esto, se considera que la destrucción de glóbulos rojos no parasitados (GRNP) no sólo existe, sino que podría contribuir significativamente al establecimiento de la anemia (Gráfica 2).

Glóbulos rojos no parasitados



Gráfica 2. Mecanismos implicados en la destrucción de glóbulos rojos no parasitados en la anemia relacionada con la malaria

a. Destrucción de GRP. Se ha calculado con base en la parasitemia, que la lisis de eritrocitos secundaria a la ruptura de esquizontes, aportaría sólo 10% de la disminución total del hematocrito²⁴. El umbral microscópico para la identificación de parásitos es de 5-10 parásitos/ μ l²⁵ y se ha establecido que parasitemias $\geq 50,000$ parásitos/ μ l ($\geq 1\%$) deben recibir tratamiento inmediato y radical debido al desarrollo de complicaciones y manifestaciones severas de la enfermedad como malaria cerebral²⁶; aunque se sabe que la parasitemia circulante al momento del diagnóstico no representa una imagen fiel de la carga potencial de parásitos presentes en el organismo por la incalculable masa de parásitos adheridos a los endotelios¹¹.

A pesar que durante la malaria los eritrocitos se lisan cuando los parásitos completan su ciclo de crecimiento intracitocítico al alcanzar el estado de esquizonte maduro, un número no determinado de GRP por formas inmaduras (anillos) pueden ser removidos de los GR por células fagocíticas sin que los eritrocitos sufran lisis²⁷. Los

GRP también pueden ser fagocitados por macrófagos luego de la opsonización por inmunoglobulinas o factores del complemento. Otros mecanismos menos definidos han sido involucrados, entre ellos se encuentra la citotoxicidad mediada por anticuerpos y las células NK⁹.

b. Acortamiento de la vida media de los eritrocitos. En la anemia malarica existe una disminución en la vida media de los glóbulos rojos que compromete tanto a los GRP como a los GRNP. Normalmente en una infección sistémica, la respuesta inflamatoria produce una alteración en la vida media de los eritrocitos²⁸. En general, esta hemólisis es un proceso que puede ocurrir tanto *intravascular* como *extravascular*, siendo esta última la forma predominante. La hemólisis *intravascular* ha sido conocida como «*blackwater fever*» cuya manifestación consiste en la aparición súbita de hemoglobina en la orina indicando hemólisis severa. Esta hemoglobinuria es predominante en infecciones por *P. falciparum* y se debe en principio a tres factores:

1. Ingestión de medicamentos antima-

léricos, sobre todo la ingestión irregular de quinina que puede unirse a proteínas de GR y actuar como hapteno blanco de anticuerpos, generando un mecanismo hemolítico autoinmune.

2. A la deficiencia de G6PD.
3. A la fiebre^{29,30}.

La hemólisis *extravascular* ocurre en anemia crónica y recurrente, que se produce sobre todo en el bazo y está relacionada con alteraciones en la membrana eritrocítica que inducen fagocitosis por parte de los macrófagos o por unión de anticuerpos tipo IgM e IgG, como se explicará más adelante.

c. Destrucción de GRNP. Se considera que la destrucción de GRNP es uno de los mecanismos más relevantes en la fisiopatología de la anemia malarica y que se puede producir de diversas maneras:

1. Daño de la membrana eritrocítica causado por la respuesta inflamatoria inducida por el *Plasmodium*.
2. Daño oxidativo generado por la producción de radicales libres del oxígeno con exposición de fosfatidilserinas modificadas.
3. Disminución de la elasticidad de la membrana (Cuadro 2). Todas estas características ocasionan finalmente un retiro prematuro de los GRNP por el bazo²¹.

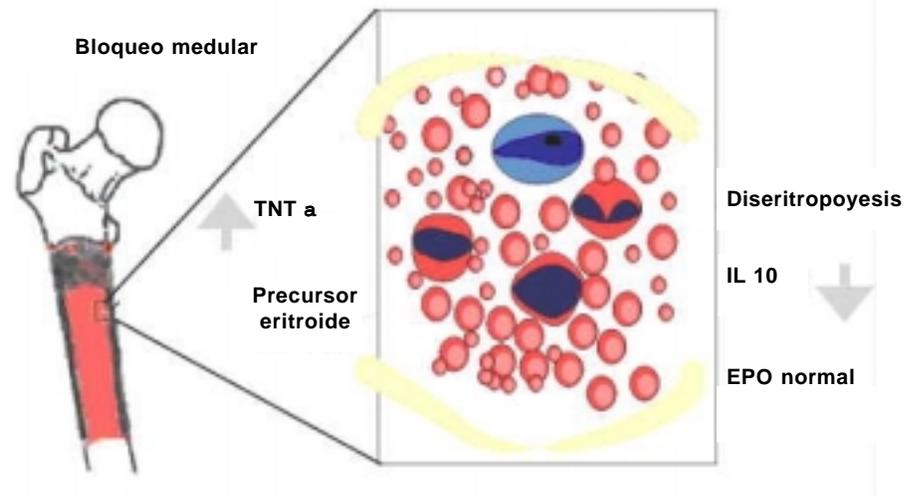
Cuadro 2 Mecanismos de destrucción de glóbulos rojos no parasitados

- Disbalance de citoquinas
- Daño oxidativo
- Deformabilidad disminuida
- Externalización de fosfatidilserina
- Unión de inmunoglobulinas
 - Contra proteínas de membrana eritrocitaria (auto anticuerpos)
 - IgG específica para antígenos parasitarios
 - Unión complejos inmunes
- Unión de complemento
 - Deficiencias de proteínas reguladoras del complemento

También se han encontrado anticuerpos sobre la membrana del glóbulo rojo, y aunque no se conoce su especificidad, se cree que pueden estar dirigidos contra elementos modificados de la pared del glóbulo rojo (autoanticuerpos) o contra proteínas de estadios asexuales del parásito aún no identificadas y depositadas sobre la célula durante la ruptura periódica de esquizontes. Algunos investigadores sugieren que el nivel de estos anticuerpos sobre el GR es insuficiente para producir fagocitosis o que existe un umbral disminuido en los macrófagos del bazo para fagocitarlos; sin embargo, hay estudios que han comprobado fagocitosis de eritrocitos no parasitados^{21,31}. Adicionalmente, se han visto alteraciones en las proteínas reguladoras del complemento sobre la membrana del eritrocito (CR1, DAF) que pueden predisponer al depósito de complejos inmunes y complemento sobre el GR y de nuevo hacerlo susceptible a su destrucción por el bazo^{9,28,32}.

2. Factores que alteran la producción de glóbulos rojos. En la anemia relacionada con malaria se observa una inadecuada respuesta eritropoyética con alteración en el número de reticulocitos producidos, a pesar de encontrarse niveles adecuados de hierro y ácido fólico. Al observar la medula ósea de pacientes pediátricos y adultos que presentan anemia severa durante el curso de la infección malárica, se ha visto una maduración inadecuada de los precursores eritroides, los cuales presentan alteraciones citoesqueléticas que conducen a una marcada diseritropoyesis³¹ (Gráfica 3).

Existen múltiples mecanismos que pueden contribuir a la producción de anemia durante la malaria; a pesar de ello, los factores incriminados en la actualidad como la disfunción medular y la destrucción de eritrocitos no parasitados no explican a cabalidad esta complicación, sugiriendo la presencia



Gráfica 3. Bloqueo medular en la anemia relacionada con la malaria.
Variables implicadas: Disbalance de citoquinas, eritropoyetina normal, alteraciones en la maduración de la línea eritroide

de mecanismos más complejos, de índole molecular como alteración de receptores o citoquinas, que expliquen estos hallazgos^{33,34}.

Se sabe que el principal estímulo para la proliferación y maduración de los precursores eritroides es mediado por la eritropoyetina (EPO) y podría esperarse que su producción estuviese alterada en los pacientes con anemia malárica; sin embargo, los niveles de EPO producidos por las células peritubulares renales en respuesta a la hipoxia generada por la anemia son adecuados. A pesar de ello, se ha demostrado que no hay una respuesta medular adecuada a la EPO^{21,31,35-38}. En la actualidad se estudia si durante el proceso malárico se producen alteraciones de la EPO o de sus receptores sobre las células precursoras eritroides.

Durante los últimos años se han concentrado esfuerzos en determinar el papel de las citoquinas y su potencial efecto inhibitor sobre los precursores de la médula. Se ha encontrado que las citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleuquina 10 (IL10) y el factor inhibitor de la migración (MIF) juegan un papel fundamental en la eritropoyesis. En ane-

mias severas, se ha encontrado la presencia de elevadas cantidades de variantes polimórficas de TNF α , mientras se han asociado niveles elevados de IL10 en la protección contra la anemia. De su lado el MIF producido por los macrófagos es capaz de inhibir la proliferación de precursores eritroides *in vitro* y sus niveles se han encontrado elevados en modelos murinos de malaria³⁹⁻⁴¹.

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ANEMIA MALÁRICA

Diagnóstico. El reconocimiento temprano de la anemia es crítico para la prevención de sus efectos deletéreos. A pesar que todas las especies de *Plasmodium* que afectan al hombre pueden inducir algún grado de anemia, el *P. falciparum* es causante de prácticamente la totalidad de los casos de anemia severa. El tipo de anemia que se presenta en la malaria es sobre todo de tipo normocítica, normocrómica con una inadecuada respuesta de reticulocitos²¹.

La OMS ha definido los criterios de diagnóstico de anemia severa en la malaria como una reducción en la concentración de hemoglobina (Hb) a va-

lores <5 g/dl, una concentración de hematócrito (Hcto) $<15\%$, en presencia de una parasitemia por *P. falciparum* $>10,000/\text{ml}$ y un extendido de sangre normocítico. Sin embargo, durante el embarazo, aún niveles de Hb de 7 g/dl se han asociado con alto riesgo de complicaciones principalmente durante el tercer trimestre y la etapa perinatal. A este proceso, probablemente contribuya el que esta especie de parásito tiene la capacidad de invadir eritrocitos de cualquier edad, lo que le permite desarrollar parasitemias más elevadas que las otras especies específicas del ser humano. Sin embargo, muchos estudios han mostrado que el nivel de parasitemia no necesariamente se relaciona con el grado de anemia, y que con frecuencia se observan cuadros severos de anemia con parasitemias bajas y viceversa.

Se han informado casos de anemia asociada con *P. vivax* en infecciones naturales en seres humanos^{14,15} y en infecciones experimentales de primates, donde es frecuente observar grados significativos de anemia, a pesar que el *P. vivax* tiene predilección por células inmaduras (reticulocitos) que se encuentran en un bajo porcentaje en la circulación. Así, los criterios de diagnóstico de la OMS tienen alta especificidad pero baja sensibilidad y deben ser utilizados a la luz de información complementaria. Por tanto, el diagnóstico definitivo de anemia depende de una evaluación clínica exhaustiva que incluya además de los aspectos mencionados, una determinación del compromiso hemodinámico real del paciente.

Tratamiento de la malaria y la anemia. La anemia a menudo persiste semanas después del tratamiento de la malaria aguda, aún después de una eliminación exitosa del parásito. En sitios de baja endemicidad, para el día 7 después del episodio agudo de malaria la anemia puede ser hipoproliferativa⁴²,

lo cual puede explicarse por procesos inflamatorios concomitantes o por déficit nutricional. En un estudio realizado en una población rural de Colombia se encontró predominio de anemia normocítica homogénea en 72% de los niños y anemia microcítica heterogénea en la población adulta, lo cual sugiere un defecto en la eritropoyesis tal vez por alteraciones en el hierro, ácido fólico o vitamina B12 o por mecanismos inmunes⁴³.

Para la prevención de anemia en la infección por malaria, además del uso de insecticidas, repelentes y toldillos para prevenir la reinfección, se deben considerar medidas complementaria como el aporte de hierro y micronutrientes como vitamina A y zinc⁴⁴, aunque una franca deficiencia de folatos es poco común en niños con malaria aguda.

La quimioprofilaxis, puede tener un efecto preventivo importante, siempre que se administre adecuadamente; sin embargo, existe el riesgo de que la misma induzca resistencia de los parásitos a los antimaláricos⁴⁵. Esta última, ha complicado el manejo de la enfermedad, pues la falla en el tratamiento conduce a una parasitemia persistente con o sin sintomatología clínica clara y un efecto duradero sobre la destrucción y la producción de eritrocitos. La parasitemia persistente suprime la recuperación total de los niveles de hemoglobina⁴⁶ y adicionalmente genera un reservorio de parásitos que facilita un aumento en la transmisión de la malaria, con un efecto epidémico de la misma.

Actualmente la terapia antimalárica combinada se considera como mecanismo para retardar la posible aparición de resistencia en las poblaciones circulantes de parásitos. Aunque esta estrategia está sustentada en teorías farmacodinámicas, aún hacen falta datos clínicos y experimentales acerca de las combinaciones más adecuadas para lograr

un tratamiento efectivo y evitar el desarrollo de cepas resistentes a los antimaláricos. En América Latina, el tratamiento varía de un país a otro, dependiendo de la susceptibilidad del parásito prevalente en cada zona. En Colombia existen protocolos aprobados por el Ministerio de la Protección Social basados en Guías de la OMS⁴⁷ que recomiendan esquemas terapéuticos que incluyen el uso de cloroquina + primaquina en casos de malaria no complicada por *P. vivax* y para casos de *P. falciparum* no complicados se usa cloroquina + sulfadoxina/pirimetamina. Se administra primaquina si se observan gametos en la gota gruesa. En casos de resistencia comprobada a la sulfadoxina/pirimetamina se recomienda el uso de quinina oral y tetraciclina como estrategia alterna⁴⁸. En Brasil, particularmente en la zona amazónica que es el área de mayor transmisión, ha sido necesaria la introducción de la mefloquina como la primera línea de tratamiento en infecciones por *P. falciparum*⁴⁸ por la creciente resistencia a los antimaláricos como cloroquina y sulfadoxina/pirimetamina⁴⁹.

Actualmente la combinación a considerar varía, teniendo entre las opciones mefloquina+artemeter en regiones como el sureste de Asia, sulfadoxina/pirimetamina+cloroquina, o sulfadoxina/pirimetamina+amodiaquina en África Sub-sahariana. Recientemente dos nuevas combinaciones contempladas son clorproguanil+dapsone y proguanil +atovaquone⁴⁶.

Todas estas opciones terapéuticas deben ser consideradas de acuerdo con la resistencia medicamentosa predominante, a la tasa de transmisión del área, a las características individuales de la enfermedad así como a los parásitos responsables, en caso de ser una infección mixta.

Transfusión y exanguinotransfusión. La transfusión sanguínea es re-

comendada siempre que se haya desarrollado anemia severa en mujeres embarazadas con Hb <7 g/dl o en pacientes con complicaciones sistémicas como falla cardíaca. Sin embargo, no hay un criterio claramente establecido sobre el cual basar la decisión de transfundir o no los pacientes con malaria^{8,50,51}. A esto se adicionan los riesgos inherentes de la transfusión, que varían de una región a otra y dependen significativamente del nivel de desarrollo y la infraestructura del centro o banco de sangre donde se ejecuta.

Son variables los porcentajes de transmisión de enfermedades como el VIH⁵² y otras enfermedades infecciosas incluyendo malaria⁵³. Se ha calculado que la transmisión de VIH por transfusión sanguínea contribuyó en la década de 1980 entre 10% y 15% a la prevalencia en Africa Sub-Sahariana⁵⁴. Sin embargo, este tratamiento puede ser la intervención que salve la vida de una persona severamente anémica bajo ciertas circunstancias. Aunque es importante tener en cuenta que en áreas de alta endemicidad de Africa se ha encontrado una prevalencia de trofozoitos de *Plasmodium spp.* de 33.5% en donadores voluntarios de sangre generando el riesgo de reinfección⁵⁵.

La exanguinotransfusión sería una opción para el tratamiento urgente en personas no inmunes con enfermedad severa; este procedimiento remueve eritrocitos infectados no secuestrados y posiblemente toxinas circulantes. En ausencia de evidencia de estudios para el uso de exanguinotransfusión, algunos autores sugieren que este tratamiento debería darse igual en parasitemias mayores de 20% en pacientes no inmunes y con anemia severa^{53,56}.

VACUNAS ANTIMALÁRICAS

En contraste con algunas enfermedades virales como el polio, sarampión,

viruela y fiebre amarilla, las enfermedades parasitarias como la malaria no inducen inmunidad estéril^{57,58}. Hasta el momento no existen vacunas contra ninguna enfermedad parasitaria del ser humano y el complejo ciclo de vida del *Plasmodium* representa aún en la actualidad un reto para su caracterización bioquímica, genética e inmunológica.

Múltiples observaciones indican que sería posible desarrollar vacunas con significativo impacto en la reducción de la malaria. En áreas de alta endemicidad, los individuos expuestos a la malaria de manera permanente pueden construir de forma paulatina una inmunidad sólida contra las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Esta inmunidad protege contra la anemia y algunas de sus complicaciones⁵⁹.

En Africa, el continente más endémico del planeta, la malaria cerebral causa la mayor mortalidad en niños menores de 5 años; sin embargo, se ha encontrado aumentada la frecuencia de malaria cerebral en niños que ya han presentado infecciones por malaria. Después de esta edad, se produce una inmunidad que con el paso de los años permite que los jóvenes y adultos desarrollen una vida casi normal a pesar de estar infectados permanentemente con *Plasmodium*.

La transferencia pasiva de inmunidad mediante anticuerpos, la inducción de inmunidad con inoculación de esporozoitos irradiados y la protección en modelos animales inmunizados con diversos antígenos de *Plasmodium spp.* son, entre otras, evidencias claras para el desarrollo de vacunas contra la malaria^{57,60}. La opción de vacunas contra los estadios asexuales, tendría su mayor efecto al prevenir las manifestaciones clínicas mediante el bloqueo de la invasión y el posterior desarrollo de merozoitos en los glóbulos rojos, con la disminución de los efectos tóxicos relacionados con la ruptura de los esqui-

zontes. Los anticuerpos, a través de diversos mecanismos como el bloqueo de la invasión del parásito, la inhibición del desarrollo intra-eritrocítico del parásito y la inhibición mediada por células mononucleares (ADCI)^{57,58,61}, cumplen un papel central en la protección contra la fase sanguínea del parásito. Adicionalmente, la respuesta celular de linfocitos T juega un papel complementario en la inmunidad contra la infección por medio de la liberación de citoquinas protectoras⁶².

Durante las últimas 2 décadas, se han identificado y caracterizado inmunológicamente múltiples antígenos de las diferentes fases de desarrollo del parásito, algunos de los cuales están sometidos a experimentación como modelos animales y algunos de ellos se encuentran en fase de evaluación clínica⁵⁷. A pesar de que cualquier vacuna que disminuya la prevalencia o las manifestaciones clínicas de la malaria podría tener un efecto benéfico sobre la anemia, existe la necesidad de evitar un efecto tóxico potencial de las mismas, porque parte de los mecanismos involucrados en el desarrollo de anemia, son inmunológicos. Estudios recientes en primates⁶³⁻⁶⁵ (Herrera, S observaciones no publicadas) han demostrado que algunas vacunas tienen la capacidad de inducir la reducción de parasitemia en los animales vacunados, pero no logran controlar el desarrollo de anemia. Estos antígenos y los mecanismos de protección de los mismos son motivo de estudio por parte del grupo autor del presente trabajo y de otros.

PERSPECTIVAS

La anemia como se ha descrito, es una complicación muy importante de la malaria causada principalmente por *P. falciparum*. En Colombia no se conocen estadísticas concretas, lo que ha llevado a manejos inadecuados como la

administración de hierro a los pacientes anémicos sin considerar otros criterios clínicos. Estas conductas pueden producir complicaciones mayores inducidas por el tratamiento como la exacerbación de la infección al administrar suplementos de hierro o reacciones transfusionales en pacientes en los que la transfusión de sangre no era la mejor decisión. Por tanto, se hace imperioso ampliar el conocimiento sobre esta complicación en todos los campos del conocimiento científico. Investigaciones en ciencias básicas médicas y en el manejo clínico permitirían hacer aportes significativos en el descubrimiento de la fisiopatología del problema que se encuentra aún sin respuestas claras y en el manejo clínico de pacientes con anemia severa, lo cual permitiría evaluar la transfusión sanguínea, considerada hasta ahora como el único tratamiento recomendado y que en la práctica no ha mostrado mayores beneficios^{50,51}.

El Instituto de Inmunología de la Universidad del Valle en asocio con el Centro Internacional de Vacunas, Cali, ha establecido un Programa de Capacitación de Investigadores en Malaria y Anemia. El objetivo central de este programa, apoyo del Centro Internacional Fogarty (FIC/NIH) de los Estados Unidos [Internacional Malaria Research-Training Program (IMRTP-FIC)], es la capacitación de investigadores para el estudio y manejo de la anemia malárica. Este programa se desarrolla a través de múltiples actividades de investigación y formación asociadas tales como el Centro de Investigaciones en Medicina Tropical (Tropical Medicine Research Center, Cali) financiado por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH/NIAD) para el estudio de la anemia (FIC/IMRTP/MVDC *Malaria vaccine development: understanding malarial anemia*) que se desarrolla en infecciones naturales en áreas endémicas, así

como en condiciones experimentales en animales vacunados contra la malaria.

AGRADECIMIENTOS

César Llanos y María Helena Flórez son cofinanciados por el programa de jóvenes investigadores de Colciencias y por el Fogarty International Center del National Institute of Health de los Estados Unidos (FIC/NIH). Parte de las investigaciones referidas aquí se desarrollan dentro del programa Tropical Medical Research Center (TMRC-Cali) financiado por National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAD/NIH).

SUMMARY

Malaria is a vector born infectious disease that represents an enormous health and socio-economic burden worldwide, particularly for communities from tropical and subtropical regions, where more than 500 million of clinical cases are recorded every year. Human malaria is produced by four different *Plasmodium* species, from which *P. falciparum* and *P. vivax* are the prevalent species. The clinical manifestations of malaria are very pleomorphic and could range from febrile episodes of short duration if an effective and opportune treatment is installed, to severe systemic complications and death. One of the most frequent and severe, malaria complication is anemia that represents one of the major obstacles for the development of endemic areas, due to its negative impact for children performance at school as well as for adult productivity. The physiopathology of anemia is poorly understood, but it is accepted that the overall anemia burden is produced through multiple mechanisms that include the destruction of both infected and non-

infected red blood cells, erythrophagocytoses and a potential arrest of erythropoiesis. Anemia contributes significantly to the severity of malaria and to its mortality. Here we review the current understanding of the mechanisms involved in the production of malaria related anemia, its treatment and the potential implications of malaria vaccines in the prevention of this complication.

Key words: Malaria; Anemia; *Aotus*; Vaccines.

REFERENCIAS

1. Breman JG. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 1-11.
2. WHO. *What is malaria?* Geneva: World Health Organization; 2001. p 1.
3. PAHO. Situation of Malaria Programs in the Americas. *PAHO Epidemiol Bull* 2001; 22: 11.
4. Informe especial. *Situación de las enfermedades transmisibles objeto de vigilancia intensificada en salud pública (SIVIGILA)*. [en línea] 2002 [fecha de acceso noviembre de 2003] URL disponible en: <http://www.saludcolombia.com/actual/salud69/informe.htm>
5. TDR. Strategic Direction for Research. *Strategic Direction: Malaria* [en línea] 2002 [fecha de acceso noviembre de 2003] URL disponible en: <http://www.who.int/tdr/diseases/malaria/direction.htm>
6. Snow RW, Craig M, Deichman U, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non pregnant population. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 624-640.
7. Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al. Indicators of life threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995; 332: 1399-1404.
8. English M, Ahmed M, Ngando C, Berkley J, Ross A. Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet* 2002; 359: 494-495.
9. Weatherall DJ, Miller LH, Baruch DI, et al. Malaria and the red cell. *Hematology* 2002; 35-57.
10. Malaria disease information. Symptoms. *TDR* [en línea] 2003 [fecha de acceso noviembre de 2003] URL disponible en: <http://www.who.int/tdr/diseases/malaria/diseaseinfo.htm>
11. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature*

- 2002; 415: 673-679.
12. Slutsker L, Terrie E, Taylor J, Dirima J, Steketee RW. In hospital morbidity and mortality due to malaria in two areas of malawi with different patterns of malaria infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 548-551.
 13. Biemba G, Dolmans D, Thuma PE, Weiss G, Gordeuk VR. Severe anaemia in Zambian children with *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health* 2000; 5: 9-16.
 14. Echeverri M, Tobón A, Alvarez G, Carmona J, Blair S. Clinical and laboratory findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, 2001. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; 45: 29-34.
 15. Noronha E, Alecrim MG, Romero GA, Macedo V. Clinical study of *falciparum* malaria in children in Manaus, AM, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33: 185-190.
 16. Holding PA, Snow RW. Impact of *Plasmodium falciparum* malaria on performance and learning: Review of the evidence. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 68-72.
 17. Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature* 2002; 415: 680-685.
 18. Sherman I, Eda S, Winograd E. Cytoadherence and sequestration in *Plasmodium falciparum*: defining the ties that bind. *Microbes Infect* 2003; 5: 897-909.
 19. English M, Muambi B, Mithwani S, Marsh K. Lactic acidosis and oxygen debt in African children with severe anaemia. *Q J Med* 1997; 90: 563-569.
 20. Taylor TE, Borgstein A, Molyneux ME. Acid-base status in paediatric malaria. *Q J Med* 1993; 86: 99-109.
 21. Ekvall H. Malaria and anaemia. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 108-114.
 22. Hoffman R. *Hematology: Basic principles and practice*. 4ª ed. Hoffman R, Strauss M, (eds.). New York: ChurchillLivingston; 2000. p. 204-205.
 23. Merck & Co. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 17ª ed. Indianapolis: John Wiley & Sons; 2003. p. 387-388.
 24. Dondorp AM, Angus BJ, Chotivanich K. Red blood cell deformability as a predictor of anaemia in severe *falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 733-737.
 25. WHO. *New perspectives: Malaria diagnosis, joint WHO/USAID informal consultation October 1999*. [en línea]2000 [fecha de acceso noviembre de 2003] p. 11. URL disponible en: http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/malaria_diagnosis.pdf
 26. Ministerio de Salud. *Guía de atención de la malaria. Servicio de Salud Colombia* 2000. Resolución 00412 de 2000; anexo técnico 1-2000. Bogotá: Ministerio de Salud; 2000.
 27. Angus BJ, Chotivanich K, Udomsangpetch R, White NJ. *In vivo* removal of malaria parasites from red blood cells without their destruction in acute *falciparum* malaria. *Blood* 1997; 90: 2037-2040.
 28. Waitumbi JN, Opollo MO, Muga RO, Misore AO, Stoute JA. Red cell surface changes and erythrophagocytosis in children with severe *Plasmodium falciparum* anemia. *Blood* 2000; 95: 1481-1486.
 29. Reeve PA, Toaliu H, Kaneko A, Hall JJ, Ganczakowski M. Acute intravascular haemolysis in Vanuatu following a single dose of primaquine in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Trop Med Hyg* 1992; 95: 349-351.
 30. Sarkar S, Prakash D, Marwaha RK, et al. Acute intravascular haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Trop Paediatr* 1993; 13: 391-394.
 31. Abdalla SH. Hematopoiesis in human malaria. *Blood Cells* 1990; 16: 401-416.
 32. Stoute JA, Odindo AO, Owuor BO, Mibeik EK, Opollo MO, Waitumbi JN. Loss of red blood cell-complement regulatory proteins and increased levels of circulating immune complexes are associated with severe malarial anemia. *J Infect Dis* 2003; 187: 522-525.
 33. McGuire W, Knight JC, Hill AV, Allsopp CE, Greenwood BM, Kwiatkowski D. Severe malarial anemia and cerebral malaria are associated with different tumor necrosis factor promoter alleles. *J Infect Dis* 1999; 179: 287-290.
 34. Chang KH, Tam M, Stevenson MM. Inappropriately low reticulocytosis in severe malarial anemia correlates with suppression in the development of late erythroid precursors. *Blood* 2004; 103: 3727-3735.
 35. el Hassan AM, Saeed AM, Fandrey J, Jelkmann W. Decreased erythropoietin response in *Plasmodium falciparum* malaria-associated anaemia. *Eur J Haematol* 1997; 59: 299-304.
 36. Kurtzhals JA, Rodrigues O, Addae M, Commey JO, Nkrumah FK, Hviid L. Reversible suppression of bone marrow response to erythropoietin in *Plasmodium falciparum* malaria. *Br J Haematol* 1997; 97: 169-174.
 37. Rencricca NJ, Stout JP, Coleman RM. Erythropoietin production in virulent malaria. *Infect Immun* 1974; 10: 831-833.
 38. Sen R, Bhatnagar BM, Singh U, Yadav MS, Sehgal PK. Patterns of erythropoiesis and anaemia in malaria. *J Commun Dis* 1990; 22: 247-253.
 39. Martiney JA, Sherry B, Metz CN, et al. Macrophage migration inhibitory factor release by macrophages after ingestion of *Plasmodium chabaudi*-infected erythrocytes: possible role in the pathogenesis of malarial anemia. *Infect Immun* 2000; 68: 2259-2267.
 40. Nussenblatt V, Mukasa G, Metzger A, Ndeez G, Garrett E, Semba RD. Anemia and interleukin-10, tumor necrosis factor alpha, and erythropoietin levels among children with acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 1164-1170.
 41. Akanmori BD, Kurtzhals JA, Goka BQ, et al. Distinct patterns of cytokine regulation in discrete clinical forms of *Plasmodium falciparum* malaria. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 113-118.
 42. Pasvol G. The anaemia of malaria. *Q J Med* 1986; 58: 217-219.
 43. Blair S, Alvares G, Campuzano G. Relación entre anemia y malaria en una población rural de Colombia. *Boletín de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental* 1997; XXXVII: 1-2.
 44. Muller OA, Jahn J, Von Braun. Micronutrient supplementation for malaria control-hype or hope? *Trop Med Int Health* 2002; 7: 1-3.
 45. Talisuna AO, Bloland P, D'Alessandro U. History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 235-254.
 46. Bjorkman A. Malaria associated anaemia, drug resistance and antimalarial combination therapy. *Int J Parasitol* 2002; 32: 1637-1643.
 47. WHO, Division of Control of Tropical Diseases. *Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travellers. Report of an informal consultation*. Geneva: WHO; 1996. p. 98.
 48. Angulo V, Tarazona Z. Leshmaniasis, chagas y malaria. *Guías de práctica clínica basada en la evidencia*. Bogotá: Ascofame; 1998. p. 19-25.
 49. Alecrim WD, Dourado H, Alecrim M das G, Passos LF, Wanssa E, Albuquerque B. *In vivo* resistance of *Plasmodium falciparum* to the combination of sulfadoxine and pyrimethamine, at RIII level, in Amazonas, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1982; 24: 52-53.
 50. WHO. *Guidelines for the appropriate use of blood. Global Blood Safety Initiative/Global Programme on AIDS*. Geneva: World Health Organization; 1989.
 51. Meremikwu M, Smith HJ. Blood transfusion for treating malarial anaemia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: 1-17.
 52. WHO. *Management of severe malaria. A practical handbook*. Geneva: WHO; [En línea] 2000. [fecha de acceso noviembre de 2003] URL disponible en: http://mosquito.who.int/docs/hbsm_toc.htm.
 53. Tejura B, Sass DA, Fischer RA, Daskal I, Eiger G. Transfusion-associated *falciparum* malaria successfully treated with red blood cell exchange transfusion. *Am J Med Sci* 2000; 320: 337-341.
 54. Fleming AF. HIV and blood transfusion in sub-Saharan Africa. Review. *Transfus Sci* 1997; 18: 167-179.
 55. Kinde G, Oke J, Gnahoui I, Massougbdj A. The risk of malaria transmission by blood transfusion at Cotonou, Benin. *Sante* 2000; 10: 389-392.
 56. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes

- DL. Exchange transfusión as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1192-1198.
57. James S, Miller L. Malaria vaccine development: status report. *Nature Med Spl Focus* 2000; 9-13.
58. Hoffman SL. *Malaria vaccine development: A multi-immune response approach*. Washington, DC: ASM Press; 1996.
59. Artavanis-Tsakonas K, Tongren JE, Riley EM. The war between the malaria parasite and the immune system: immunity, immunoregulation and immunopathology. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 145-152.
60. Genton B, Corradin G. Malaria vaccines: from the laboratory to the field. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002; 2: 255-267.
61. Rieckmann KH. Human immunization with attenuated sporozoites. *Bull World Health Organ* 1990; 68 (Suppl):13-16.
62. Herrera MA, Rosero F, Herrera S, et al. Protection against malaria in *Aotus* monkeys immunized with a recombinant blood stage antigen fused to a universal T-cell epitope: correlation of serum gamma interferon levels with protection I. *Infect Immunol* 1992; 60: 154-158.
63. Jones TR, Narum DL, Gozalo AS, et al. Protection of *Aotus* monkeys by *Plasmodium falciparum* EBA-175 region II DNA prime-protein boost immunization regimen. *J Infect Dis* 2001; 183: 303-312.
64. Jones TR, Obaldia N3rd, Gramzinski RA, Hoffman SL. Repeated infection of *Aotus* monkeys with *Plasmodium falciparum* induces protection against subsequent challenge with homologous and heterologous strains of parasite. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 675-680.
65. Zapata JC, Perlaza BL, Hurtado S, et al. Reproducible infection of intact *Aotus lemurinus griseimembra* monkeys by *Plasmodium falciparum* sporozoites inoculation. *J Parasitol* 2002; 88: 723-729.