
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL THERAPEUTICS

Artesunate for the Treatment of Severe Falciparum Malaria

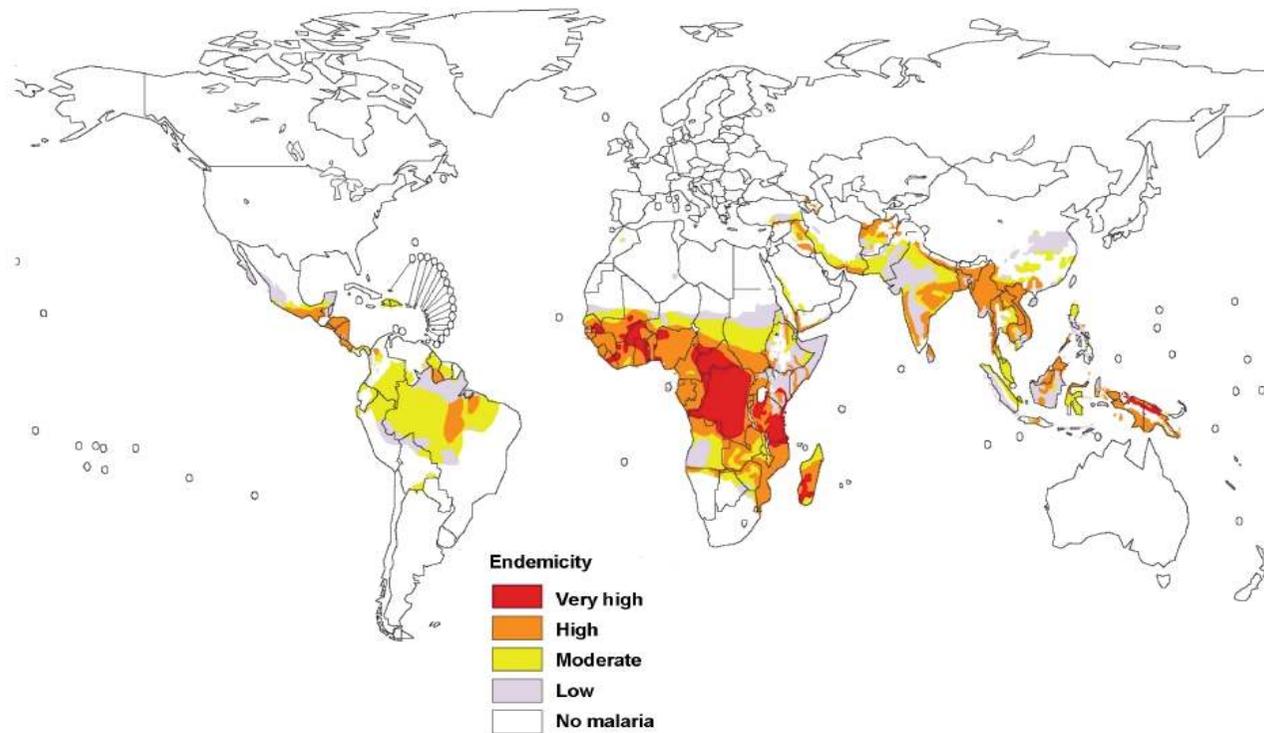
Philip J. Rosenthal, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette that includes a therapeutic recommendation. A discussion of the clinical problem and the mechanism of benefit of this form of therapy follows. Major clinical studies, the clinical use of this therapy, and potential adverse effects are reviewed. Relevant formal guidelines, if they exist, are presented. The article ends with the author's clinical recommendations.

Distribución mundial de la malaria

WHO, 2005

MALARIA TRANSMISSION RISKS



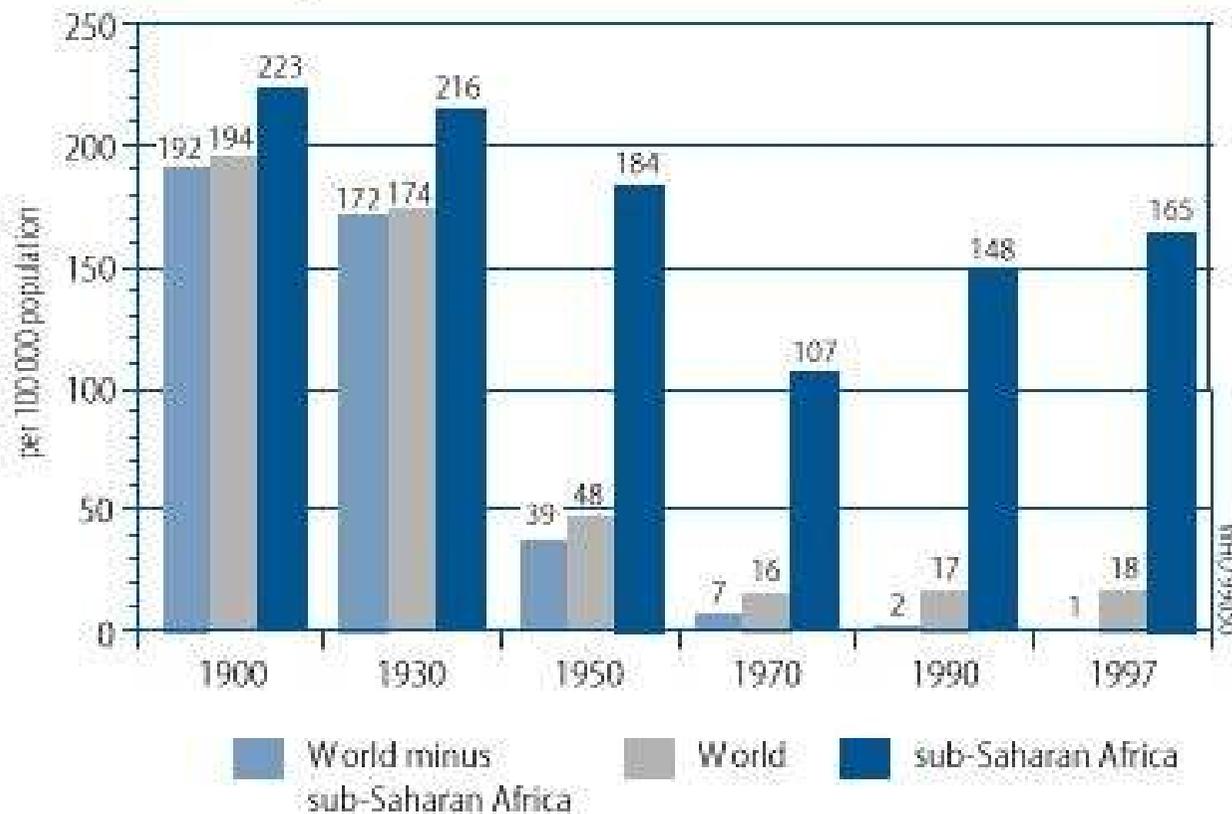
From WHO-UNICEF World Malaria Report 2005

Malaria: enfermedad reemergente

- El 40% de la población mundial vive en áreas endémicas
- 300-500 millones de casos clínicos al año
- 1,5-2,7 millones de muertos (90% en Africa)
- Problema cada vez más grave
 - reaparece en algunas zonas
 - resistencia a los fármacos (↑ mortalidad)

Evolución de la mortalidad por malaria

Malaria mortality annual rates since 1900



Problema: MALARIA GRAVE

- La infección por *P falciparum* puede acompañarse de complicaciones muy graves, e incluso mortales, en grupos de riesgo como los viajeros no inmunes, mujeres embarazadas y niños menores de cinco años

BROTE DE MALARIA EN GAMBIA

- Noviembre de 2008 → Aviso de la Red Europea de Vigilancia de Infecciones Importadas (TropNetEurop)
 - 56 pacientes no inmunes europeos visitaron Gambia y regresaron con malaria
 - 20 % complicaciones graves:
 - 3 malarias cerebrales
 - 1 CID amputación de ocho dedos
 - 3 muertes.

Tratamiento actual de la malaria grave

- Quinina o quinidina por vía intravenosa

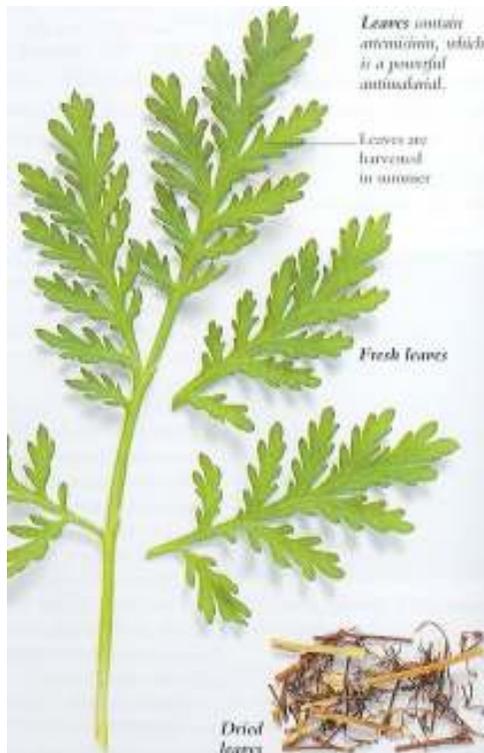
Problemas

- uso complejo
 - escasa disponibilidad en zonas no endémicas
 - necesidad de monitorización cardíaca, preferentemente en una UCI
- efectos secundarios asociados (cinchonismo)
- limitada eficacia clínica en algunas zonas endémicas.

ARTEMISINAS

- *Artemisina annua* (qinghao)
 - Se utiliza desde hace décadas en China.
- Artemisinas
 - eficaces esquizontizadas de semivida corta
 - asociadas siempre a doxiciclina o clindamicina → para evitar recrudescencias y aparición de resistencias

Artemisia annua



Quinina vs *Artemisina* → Lancet, 2005

- Mortalidad por malaria 22% (quinina) vs 15% (artesanato IV)
- Ventajas clínicas adicionales:
 - no hay que modificar la dosis
 - insuficiencia renal ni hepática
 - uso previo de quinina o mefloquina orales
 - no interacciones farmacológicas ni efectos tóxicos graves
 - no es necesaria la monitorización cardíaca

¿Resistencias?

- Hasta ahora se han descrito pocos casos de malaria resistente a las artemisininas (su corta semivida limita la posibilidad de aparición de cepas resistentes)
- **Problema:** Uso en monoterapia en muchas zonas del Trópico
 - casos aislados de sensibilidad disminuida *in vitro* al artemeter en la Guyana francesa y Senegal
 - eficacia clínica reducida en la frontera de Tailandia con Camboya.

¿Disponibilidad?

- En Occidente no disponemos de artesunato elaborado en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)
- El que se utiliza en Asia y en algunos centros europeos está fabricado por *Guilin Pharmaceutical Factory No 2*, en Guangxi, China
- En EE UU solo se utiliza como fármaco IND (fármaco en investigación)
- La Agencia Europea del Medicamento (EMA) lo considera un fármaco huérfano

Más información

- A finales de 2008, la empresa encargada de desarrollarlo siguiendo las BPF (SigmaTau) todavía no lo podía suministrar (véase: www.artesunate.info)
- Actualmente puede importarse a través de IDIS Pharma (www.idispharma.com)

Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance?

Janet Cox-Singh and Balbir Singh

Malaria Research Centre, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Malaysia Sarawak, 93150 Kuching, Sarawak, Malaysia

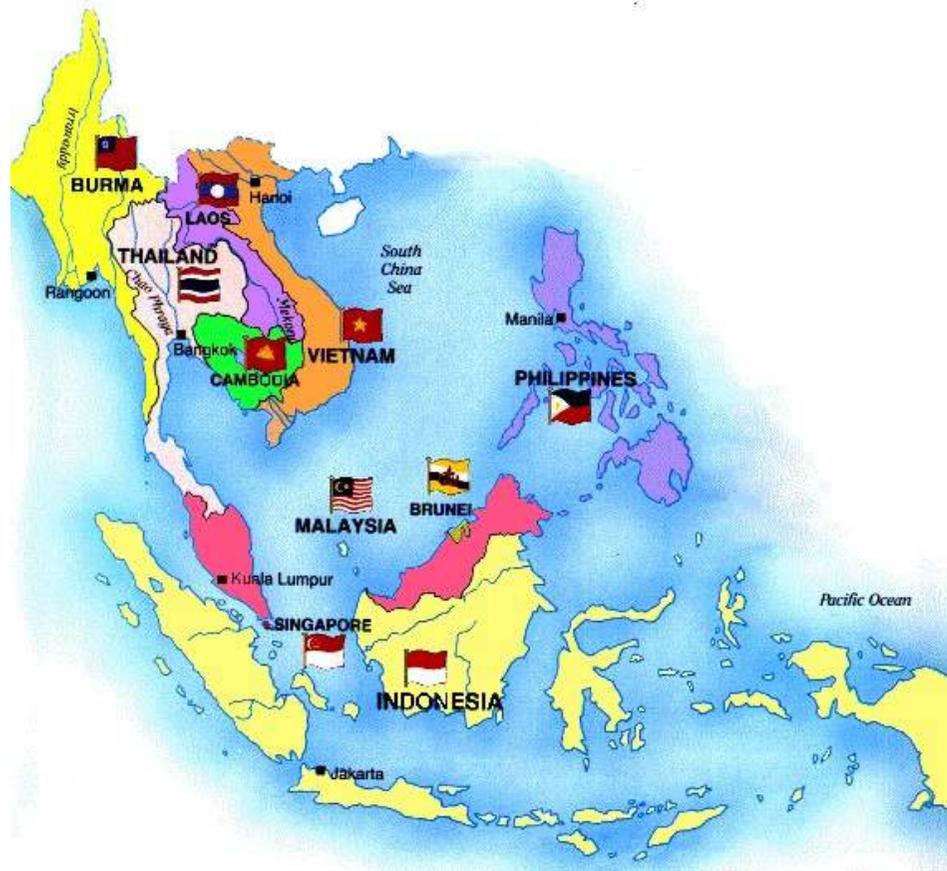
Trends in Parasitology Vol.24 No.9



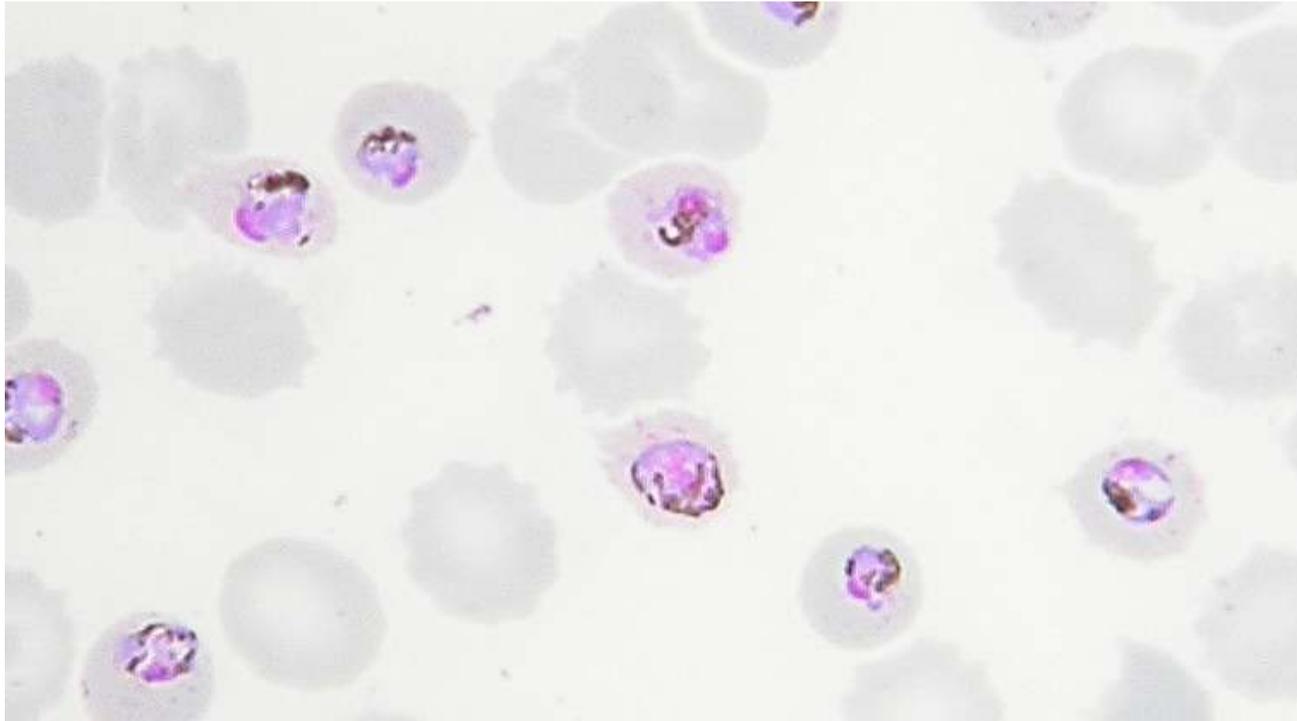
Infección emergente: La 5ª especie de malaria

- Casi un tercio de los casos de malaria detectados en los últimos años en tres hospitales de Sarawak (Borneo) fue causado por *P knowlesi*
- Agente productor de malaria de los monos
- RELEVANCIA:
 - Importante amenaza sanitaria en el Sureste asiático
 - Aparición o reemergencia de patógenos humanos x cambios poblacionales y en los ecosistemas

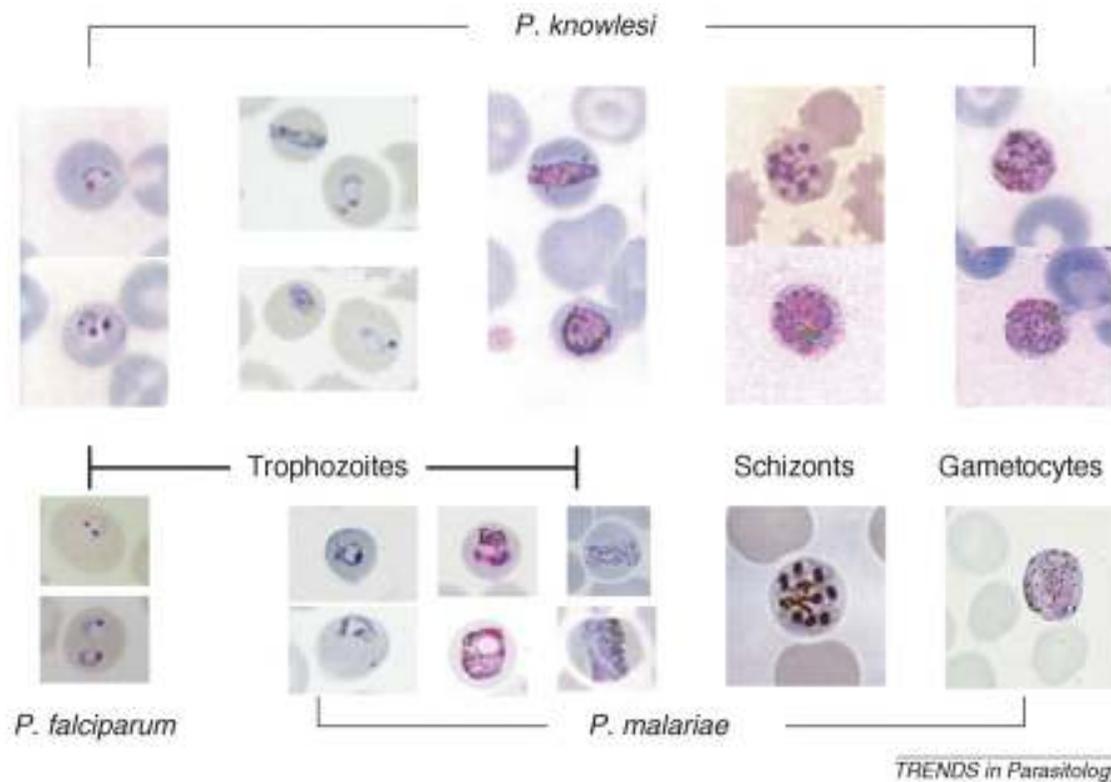
Sudeste asiático



Trofozoítos de *P knowlesi*



Aspecto en la extensión fina



Malaria por *P. knowlesi*

- Cuadro clínico
 - Fiebre alta
 - Fiebre diaria (a diferencia de la cuartana por *P malariae*)
 - Parasitemia elevada
 - Cuadros graves de alta mortalidad
 - Anemia y plaquetopenia, ictericia e insuficiencia renal.
- Modelos experimentales
 - *P knowlesi* no queda secuestrado de forma significativa en la microcirculación
 - alcanza con rapidez una alta concentración en sangre que puede ser rápidamente letal.

Diagnóstico microscópico

- Al principio de la infección → idéntico a *P falciparum*
- A los pocos días → idéntico a *P malariae*
- CONSECUENCIA: la verdadera dimensión del problema no se ha conocido hasta el uso de la PCR
- *P knowlesi* se había diagnosticado hasta ahora como *P malariae*

Antecedentes y epidemiología

- Primer caso humano por *P. knowlesi* en 1965 (afectación humana excepcional)
- Agente productor de malaria en macacos de cola larga (*Macaca fascicularis*) y de cola de cerdo (*Macaca nemestrina*)
- Personas que se adentraban en la jungla donde habitan los reservorios naturales del parásito.

Malaria de los monos



Macaca fascicularis

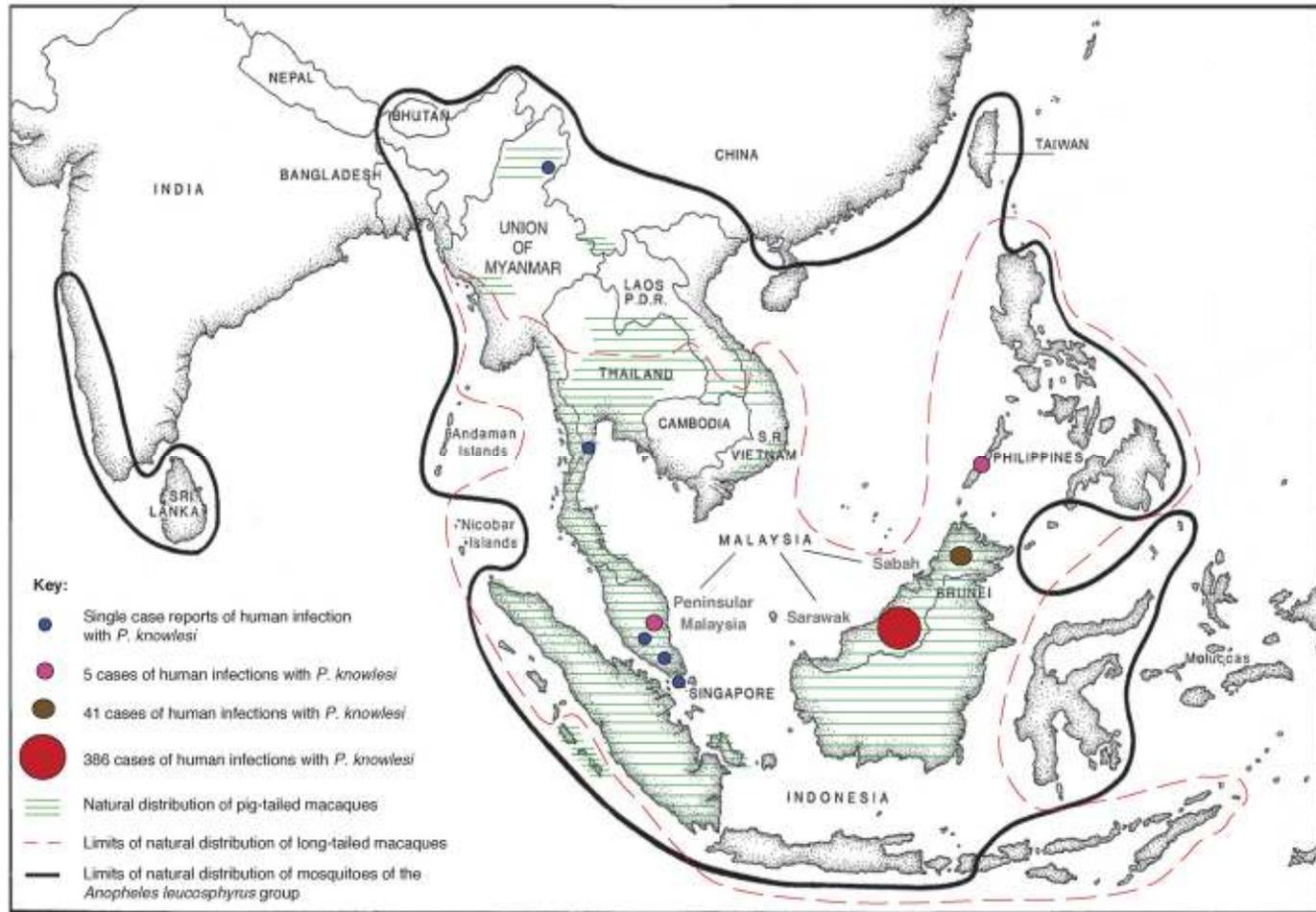


Macaca menestrina

Vectores

- Otras especies productoras de malaria de los monos como *P. cynomolgi* y *P. inui* son transmitidas al ser humano por las mismas especies de *Anopheles* que transmiten la malaria humana,
- *P. knowlesi* es transmitido solo por mosquitos del grupo *Anopheles leucosphyrus*, que están ampliamente distribuidos por el SE asiático

Distribución potencial de la infección por *P. knowlesi*



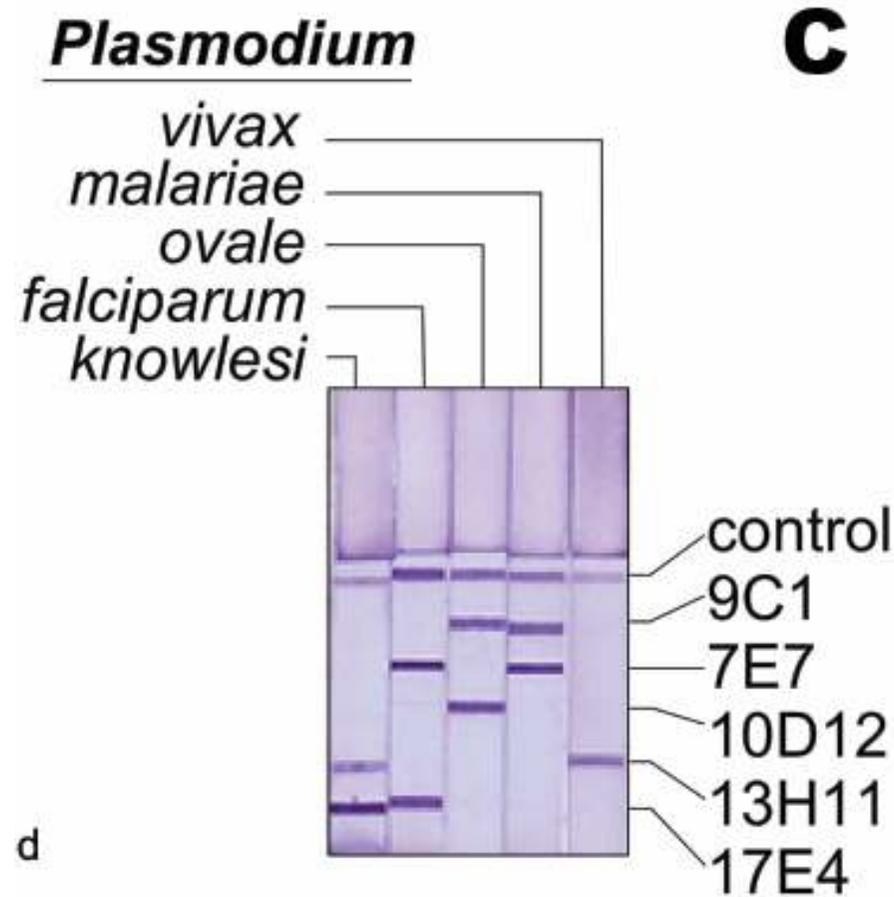
Factores de riesgo de la infección

- En los estudios realizados con técnicas moleculares de PCR anidada se ha comprobado que *P knowlesi* infecta a personas que trabajan cerca de la jungla o se adentran en ella.
- FACTORES DE CAMBIO Y EMERGENCIA:
 - creciente deforestación de Borneo
 - aumento de las poblaciones de macacos y la población humana
 - cambios en la densidad y hábitos de los mosquitos

Diagnóstico

- Diagnóstico rápido por las posibles complicaciones.
- Anticuerpos monoclonales anti-LDH parasitaria de *P knowlesi* en un test rápido → servirá para conocer mejor los aspectos clínicos y la distribución geográfica de esta infección.

Anticuerpos monoclonales anti-LDH específica



Más información

- ***Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life-threatening** *Clin Infect Dis.* 2008 January 15; 46(2): 165–171.
doi:10.1086/524888.
- ***Plasmodium knowlesi*: The Fifth Human Malaria Parasite** *CID* 2008:46. N. J. White
- **Use of Malaria Rapid Diagnostic Test to Identify *Plasmodium knowlesi* Infection.** *EID* Vol. 14, No. 11, November 2008

Chagas disease and the US blood supply

Caryn Bern^a, Susan P. Montgomery^a, Louis Katz^b, Sally Caglioti^c and Susan L. Stramer^d

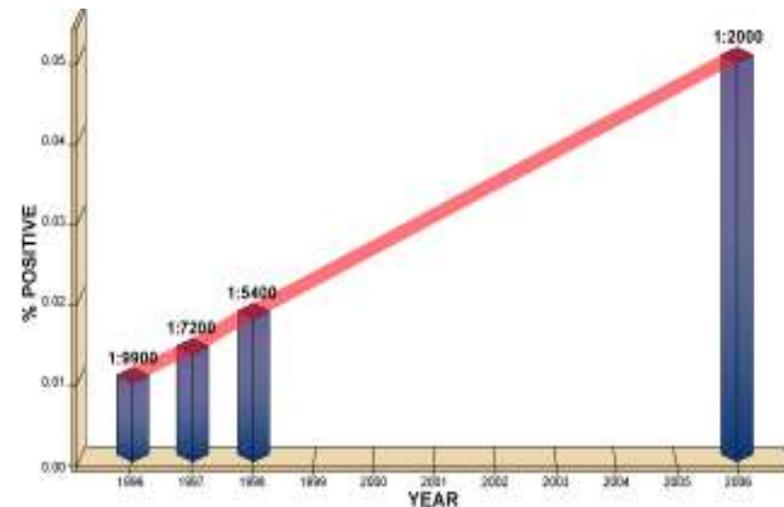
^aDivision of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, ^bMedical Affairs, Mississippi Valley Regional Blood Center, Davenport, Iowa, ^cBlood Systems Laboratories, Tempe, Arizona and ^dAmerican Red Cross Scientific Support Office, Gaithersburg, Maryland, USA

Correspondence to Caryn Bern, MD, MPH, Division of Parasitic Diseases, MS F-22, Centers for Disease Control and Prevention, 4770 Buford Highway NE, Atlanta, GA 30341, USA
Tel: +1 770 488 7654; fax: +1 770 488 7761;
e-mail: CBern@cdc.gov

Current Opinion in Infectious Diseases 2008,
21:476–482

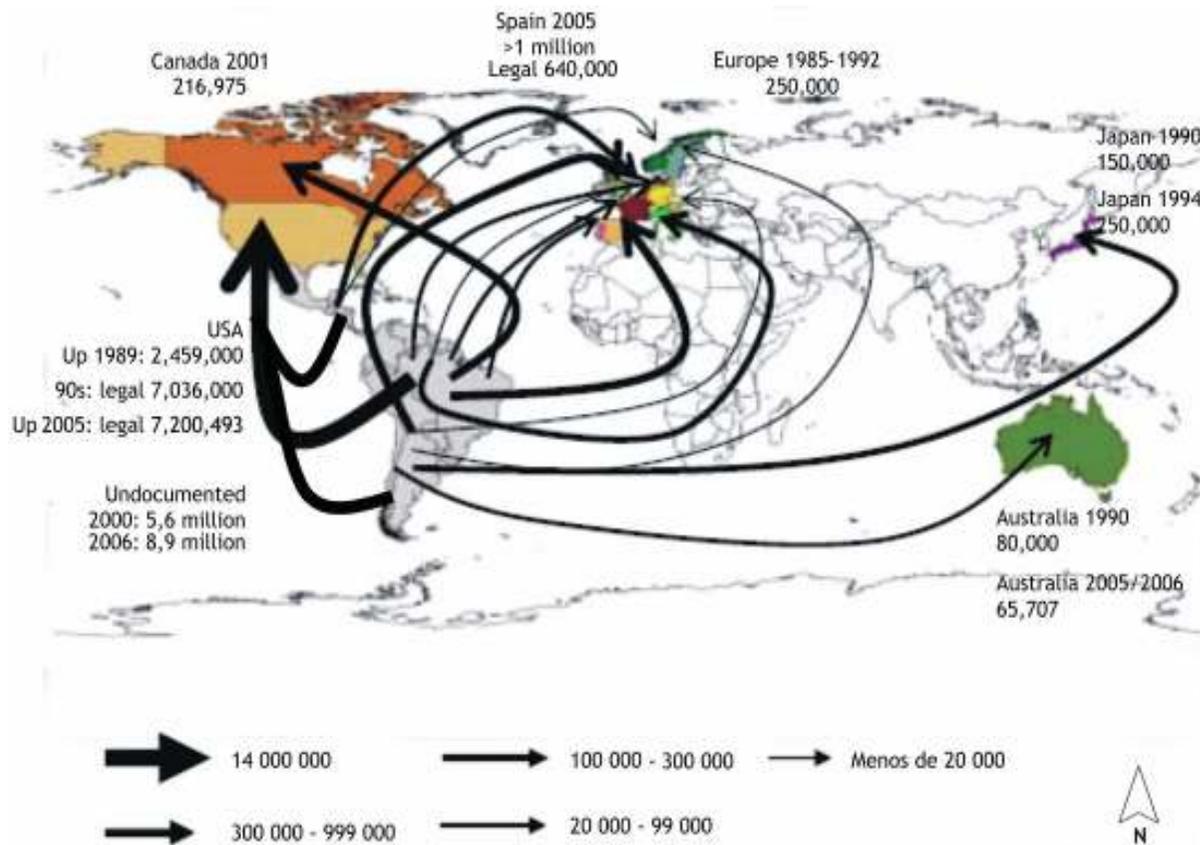
Chagas importado en EE UU

- > 12 m de inmigrantes latinoamericanos (8 de Méjico)
 - 80-100.000 personas infectadas
 - 7 casos por transfusión y 5 por transplante de órganos
 - Estudio de la Cruz Roja (2006)
 - 148.969 donantes (California y Arizona)
 - 32 POS → 1/4655
- MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report; 2007; 56*
- 29 enero 2007 Red Cross y Blood Systems Inc. → cribado universal con ORTHO® *T.cruzi* ELISA



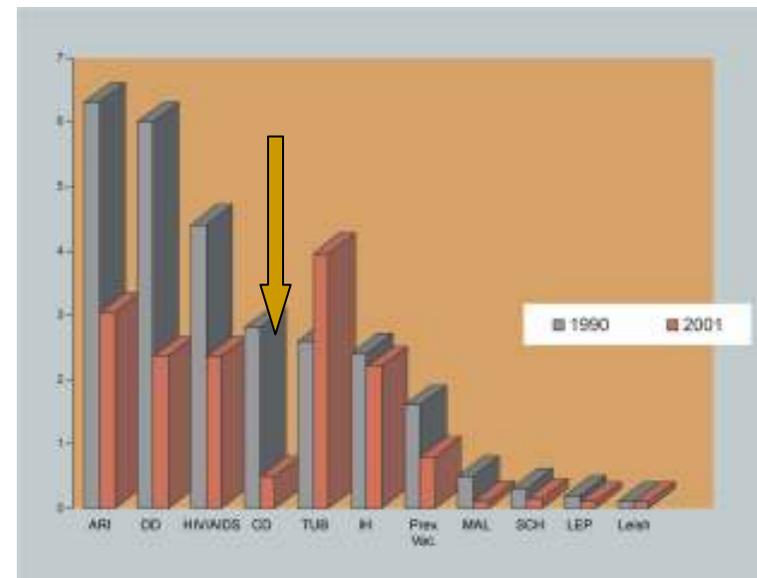
Donantes con antecedentes de exposición en el sur de EE UU. *Stramer. 2006 Annual Meeting of the AABB*

Emigración latinoamericana



Chagas en Latinoamérica

- 8-14 millones de infectados
- 10-30 % con síntomas (variaciones geográficas)
- 20-30.000 † cardiopatía al año
- Transmisión vectorial interrumpida en Uruguay (1997), Chile (1999) y Brasil (2005)
- Programas de control en marcha en Argentina/Paraguay/Bolivia
- Cribado donantes → ~100 %



Carga de las enfermedades transmisibles en América (DALYs, 1990 vs. 2001)

Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 102(Suppl. I): 75-85, 2007

Enfermedad de Chagas

- 1991 → Se inician programas de erradicación en los países del Cono Sur
- 1998 → En la 51ª Asamblea de la OMS se plantea la eliminación
- 2007 → Formación de la “Global Network for Chagas Disease Elimination”



Transmisión



Casos en España

- En España, desde el año 2005 se realiza de forma obligatoria un cribado serológico selectivo en los bancos de sangre (donantes con factores de riesgo procedentes de países endémicos)
- A finales de 2008 se habían descrito:
 - 9 infecciones congénitas
 - 4 infecciones postransfusionales por donantes procedentes de Bolivia y Brasil.

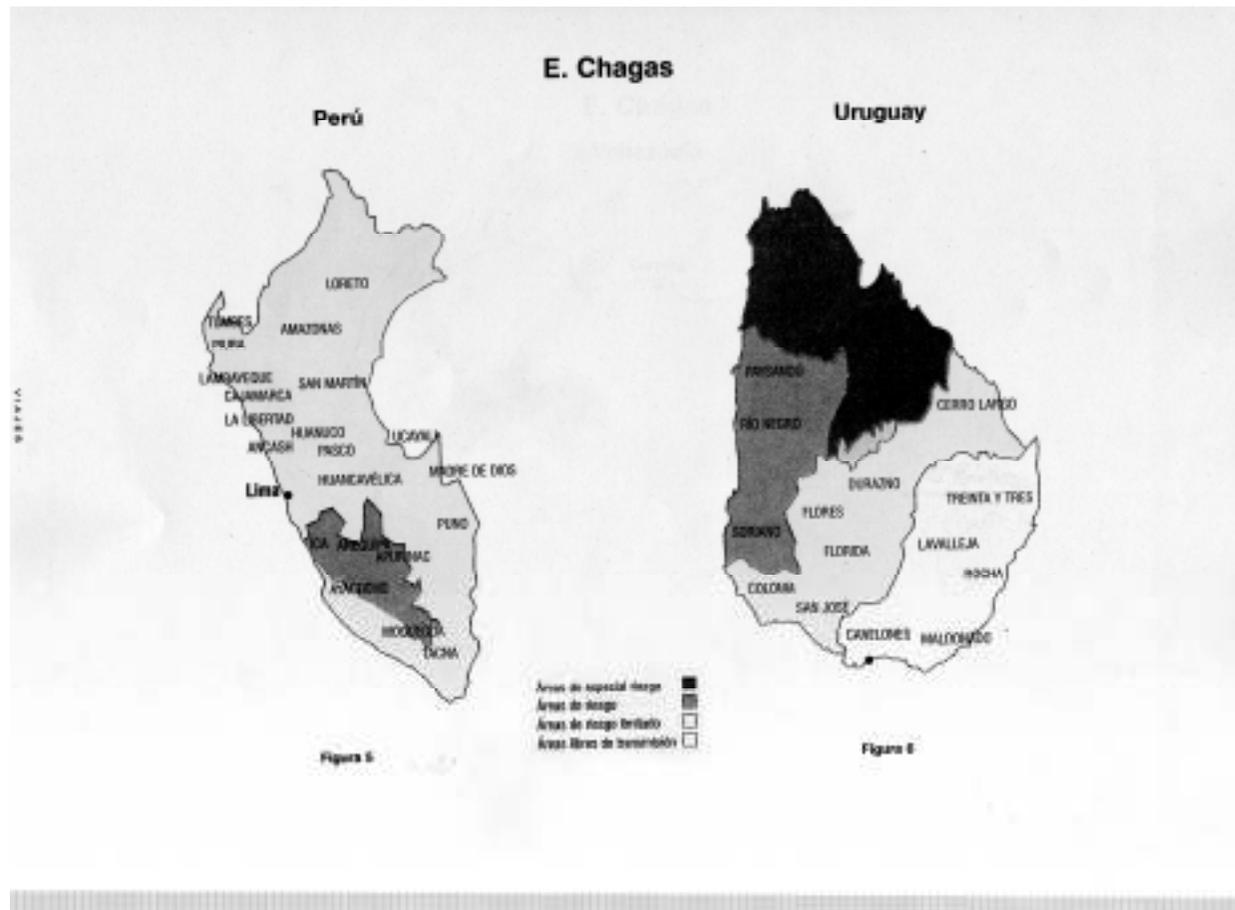
Cribado en bancos de sangre en España

■ CRIBADO SELECTIVO:

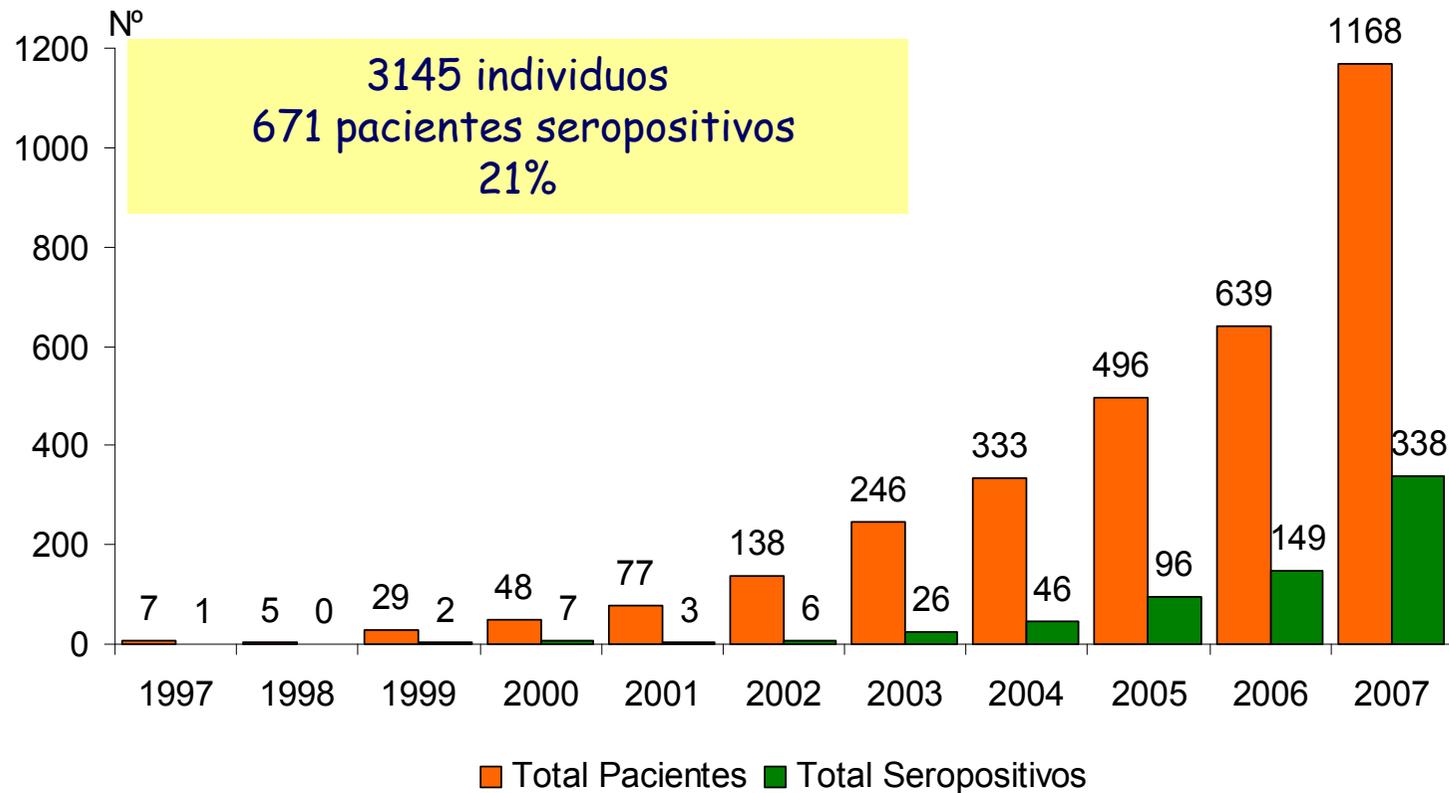
- ❑ Inmigrantes procedentes de áreas endémicas “que vivan en casa de madera, adobe, suelo de tierra....”
- ❑ Hijos de madres con riesgo de ser portadoras asintomáticas
- ❑ Personas transfundidas en los países de riesgo



Mapas de endemividad regional



Pacientes seropositivos



*Datos sin publicar (en preparación). Maria Flores,
ISCIH*

Prevalencia en España y Latinoamérica

- Las prevalencias en donantes de riesgo (latinoamericanos procedentes de zonas endémicas) en España
 - De 0,13 % en un banco de sangre de Asturias a 1,23 % en la Cruz Roja de Madrid (2002 y 2008).
- En Bolivia, se han descrito prevalencias en donantes de hasta el 18 %

Prevalencia en donantes del Cono Sur

Bolivia	8,26 %
Argentina	4,47 %
Paraguay	4,46 %
Chile	0,97 %
Brasil	0,62 %
Uruguay	0,47 %

Gascón J. Med Clin. 2005; 125 (6):230-5. Datos de XIII Reunión Chagas, S. Chile, 2003

Novedades en Microbiología 2009

La experiencia en EE UU: estudio preliminar

- *American Red Cross y Blood Systems Laboratories* (75-90% de transfusiones) comenzaron en enero de 2007 **cribado universal** de la enfermedad de Chagas.
- *American Red Cross* evaluó en 148.969 muestras la sensibilidad y especificidad de un test (ORTHO T. cruzi ELISA Test System)

Estudio preliminar

- Los resultados se confirmaban con un segundo test de referencia de radioinmunoensayo (RIPA)

- Test ORTHO *T. cruzi*:
 - ❑ Especificidad 99,99 %
 - ❑ Sensibilidad: 100%

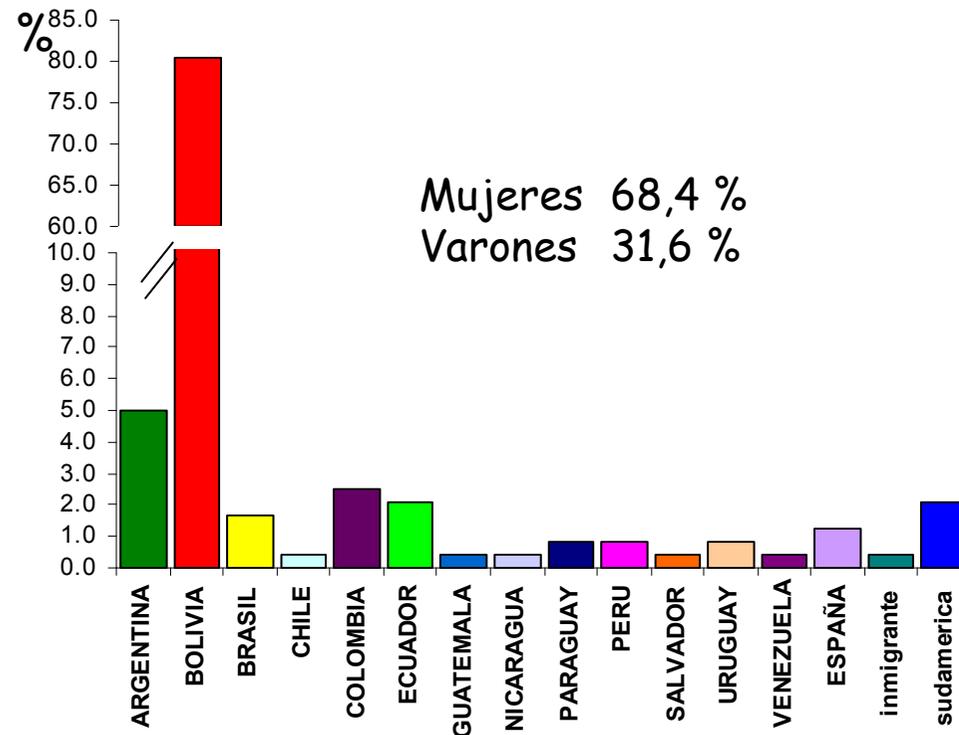
EE UU: cribado universal

- Posteriormente, de enero de 2007 a junio de 2008, se aplicó el cribado a 14 millones de donaciones en todo el territorio de EE UU.
- Seroprevalencia 1: 27500 (0,0036 %) (1:3800 en Florida [0,012 %] o 1:8300 en California [0,026]).

Casos en EE UU vs España

- > 500 donaciones infectadas (en EE UU se han detectado también 500 infecciones, con una población 6 veces mayor).
- Origen de los infectados en EE UU:
 - Méjico (28%)
 - EE UU (casos autóctonos) (26%)
 - El Salvador (16 %)
 - Bolivia (11%),

Origen de los pacientes infectados



Datos sin publicar, 2008, Maria Flores, ISCIII

Cribado: disponemos de pruebas eficaces

- VPP del ELISA en el cribado es excelente en comparación con test del VIH
- **Riesgo de transmisión** de la infección por unidad de sangre transfundida es muy inferior en *T cruzi* (< 10 %) en comparación con el VIH (> 95%)
- Transmisibilidad en Chagas
 - Nivel de parasitemia en el donante (bajo o inexistente durante décadas)
 - Componente transfundido (plaquetas)
 - Cepa del parásito.

Riesgo de transmisión potencial

Table 2 Comparison of blood donation screening for *Trypanosoma cruzi* and HIV^a

	<i>T. cruzi</i> (%)	HIV (%)
Prevalence of repeatedly reactive screening ELISA	0.013	0.050
Prevalence of confirmed infection	0.0036	0.0030
Positive predictive value of screening ELISA ^b	28	5
Percentage PCR positive among confirmed infected donations	13	93
Transmission potential per unit transfused ^c	≤10	>95

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay. ^aBased on unpublished data from the American Red Cross from approximately 6.5 million annual donations from 1999 to 2007 for HIV antibody and RNA, and from January 29, 2007 to June 18, 2008 for *T. cruzi* antibody. ^bPercentage confirmed of specimens reactive on the screening assay. ^cPercentage of recipients expected to be become infected after transfusion of one infected unit. For *T. cruzi*, transmission potential appears to be higher for platelets than for other components.

Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States

A Systematic Review

Caryn Bern, MD, MPH

Susan P. Montgomery, DVM, MPH

Barbara L. Herwaldt, MD, MPH

Anis Rassi Jr, MD, PhD

Jose Antonio Marin-Neto, MD, PhD

Roberto O. Dantas, MD

James H. Maguire, MD, MPH

Harry Acquatella, MD

Carlos Morillo, MD

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH

Robert H. Gilman, MD, DTM&H

Pedro A. Reyes, MD

Roberto Salvatella, MD

Anne C. Moore, MD, PhD

Conclusions Chagas disease presents an increasing challenge for clinicians in the United States. Despite gaps in the evidence base, current knowledge is sufficient to make practical recommendations to guide appropriate evaluation, management, and etiologic treatment of Chagas disease.

JAMA. 2007;298(18):2171-2181

www.jama.com



CME available online at
www.jama.com

Revisión del problema

- Falta de guías o protocolos de actuación claros en el enfermedad indeterminada
- Un grupo expertos de los CDC ha revisado en este artículo los aspectos clínicos, pronósticos y terapéuticos de esta enfermedad
- Evidencia científica acumulada sobre este tema entre 1966 y 2007

Aspecto clave

- Tratamiento de la enfermedad en la fase asintomática → falta de ensayos comparativos bien diseñados.
- Elevada toxicidad del benznidazol y nifurtimox → cuidadosa evaluación riesgo/beneficio
- El tratamiento antiparasitario se indicaba antes solo en:
 - fase aguda de la enfermedad
 - enfermedad congénita
 - < 18 años
 - reactivaciones en inmunodeprimidos

Estudio de referencia

- 2006, *Viotti* y cols.
 - Estudio abierto, no aleatorizado y no controlado con placebo en 208 pacientes de Argentina
 - Clara reducción de la mortalidad y la progresión de la afectación cardíaca en pacientes con Chagas indeterminado tratados con benznidazol.
 - Actualmente numerosos expertos en Latinoamérica y España recomiendan ofrecer también el tratamiento a la mayoría los pacientes infectados asintomáticos menores de 50 años

Complicaciones cardíacas

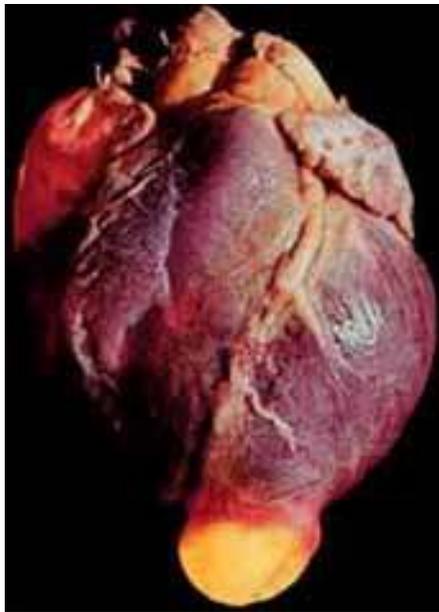
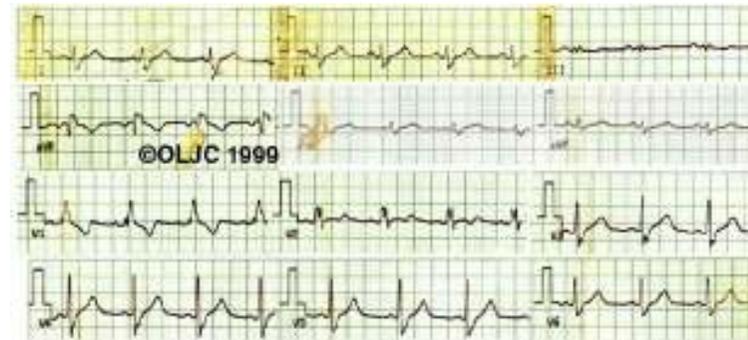
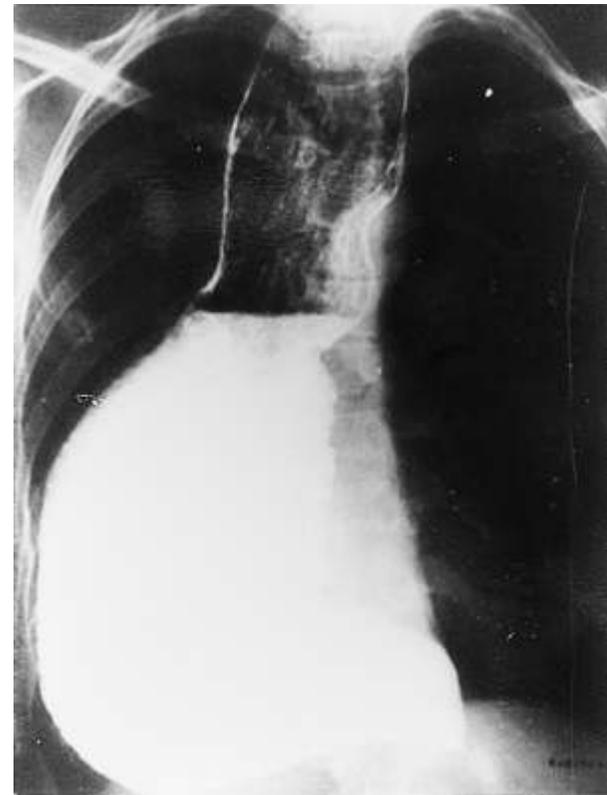


Imagen 8, se aprecia hipertrofia de ventrículo derecho y adelgazamiento de pared del ventrículo izquierdo, en un paciente con diagnóstico de cardiopatía aórtica.



Complicaciones digestivas



Recomendaciones terapéuticas

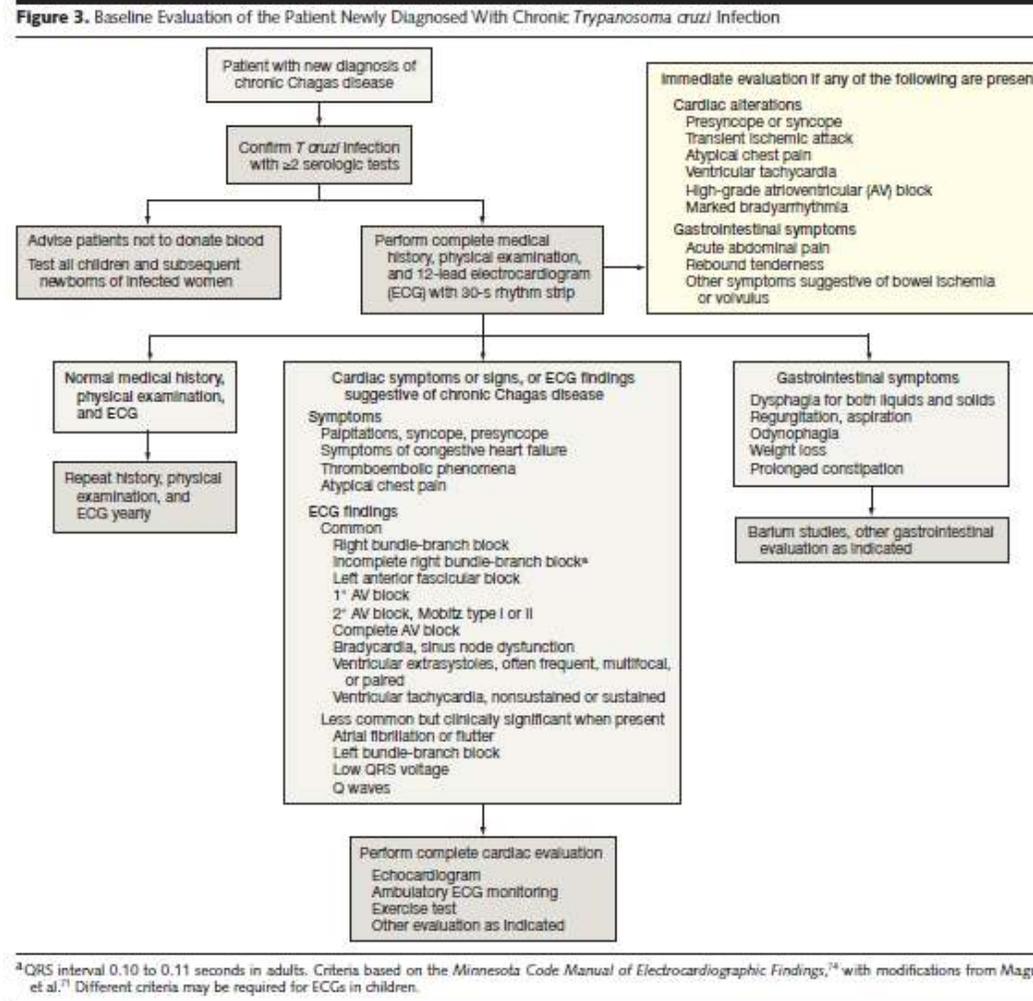
Table 2. Recommendations for Antitrypanosomal Drug Treatment According to Chagas Disease Phase and Form, Patient Age, and Clinical Status

Antitrypanosomal Drug Treatment by Chagas Disease Phase, Form, and Demographic Group	Strength of Recommendation and Quality of Supporting Evidence ^a
Should always be offered	
Acute <i>Trypanosoma cruzi</i> infection	All
Early congenital <i>T cruzi</i> infection	All
Children aged ≤12 y with chronic <i>T cruzi</i> infection	AI
Children aged 13-18 y with chronic <i>T cruzi</i> infection	AIII
Reactivated <i>T cruzi</i> infection in patient with HIV/AIDS or other immunosuppression	All
Should generally be offered	
Reproductive-age women	BIII
Adults aged 19-50 y with indeterminate form, or mild to moderate cardiomyopathy (Kuschnir grades 0, I, or II)	BII
Impending immunosuppression ^b	BII
Optional	
Adults aged >50 y without advanced cardiomyopathy (Kuschnir grades 0, I, or II)	CIII
Patients with Chagas gastrointestinal tract disease but without advanced cardiomyopathy ^c	CIII
Should generally not be offered	
Advanced chagasic cardiomyopathy with congestive heart failure (Kuschnir grade III)	DIII
Megaesophagus with significant impairment of swallowing	DIII
Should never be offered	
During pregnancy	EIII
Severe renal or hepatic insufficiency	EIII

Estudio BENEFIT

- Estudio realizado por investigadores de Canadá y Brasil con > 600 pacientes (BENEFIT <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00123916>) para ver si el tratamiento durante 60 días con benznidazol **previene la progresión de la enfermedad cardíaca.**
- Finaliza en el 2010

Evaluación basal del paciente con E. de Chagas



Recomendaciones a los pacientes infectados

- Confirmar la infección con 2 pruebas serológicas diferentes
- No donar sangre
- Mujeres: Tests a hijos, nietos y familiares expuestos en zonas endémicas.
- Exploración clínica normal + asintomático + ECG normal → repetir control clínico y electrocardiográfico anualmente

Chagas e inmunosupresión

- Receptores de órganos sólidos y trasplantes de médula ósea
 - nódulos subcutáneos
 - paniculitis y miocarditis

- SIDA
 - afectación del SNC con LOE (diferenciar de la toxoplasmosis)

Diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento

- Infección aguda/congénita/reactivaciones en los pacientes inmunodeprimidos.
 - Visualización del parásito en preparaciones frescas de sangre anticoagulada o del *buffy-coat* (capa leucocitaria) de sangre centrifugada.
 - Respuesta al tratamiento
 - Visualización microscópica
 - PCR (cultivo del parásito en sangre o xenodiagnóstico en laboratorios especializados) son útiles

Evaluación de la respuesta al tratamiento de la enfermedad crónica

- Parasitemia baja o intermitente, solo la **seroconversión negativa** indica una curación, aunque esta puede tardar años en ocurrir
- PCR menos sensibilidad, actualmente en evaluación, pronto quedará mejor definida su utilidad en la fase crónica de la enfermedad.

Más información

- Gascón y cols. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. *Med Clin*. 2005; 125 (6): 230-5
- Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. Gabriel A Schmunis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 102(Suppl. I): 75-85, 2007