



# Estado actual de la malaria (I): diagnóstico y tratamiento

## Puntos clave

Cada año ocurren cerca de 250 millones de episodios clínicos y aproximadamente un millón de muertes debidas a la malaria, de las cuales el 80% son niños menores de 5 años.

El uso de tests rápidos para el diagnóstico de la malaria ha sido una gran innovación en los últimos años para el diagnóstico de esta enfermedad, pues puede confirmarse el diagnóstico sin necesidad de un microscopio, ni de un técnico experto.

Gracias al uso de los tests rápidos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sustituido la recomendación de tratar la malaria clínica o episodio presuntivo, por la confirmación del episodio, antes de administrar el tratamiento.

La introducción de los derivados de la artemisina como primera línea de tratamiento ha ayudado enormemente al control de la enfermedad.

El uso de terapias combinadas como tratamiento de primera línea ha frenado los rebotes por resistencias.

En los episodios de malaria cerebral es imprescindible la realización del fondo de ojo, ya que las lesiones observadas son patognómicas de este tipo de episodios.

VICTORIA FUMADÓ<sup>a</sup> Y QUIQUE BASSAT<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Pediatría Tropical y Salud Internacional. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Centre de Investigació en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB). Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Universidad de Barcelona. Barcelona. España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España.  
vfumado@hsjdbcn.org; quique.bassat@cresib.cat



## Introducción

Los últimos años del siglo xx han sido testigos de un cambio de actitud profundo, con un resurgir de la investigación dedicada al control de la malaria, y un incremento lento pero progresivo de los fondos destinados a este control. La financiación disponible actualmente a nivel global ha alcanzado cotas inimaginables, y alcanzó en 2010 los 2.000 millones de dólares americanos, quintuplicando los valores disponibles en el año 2003<sup>1</sup>. Los métodos de control disponibles hoy en día son más eficaces y duraderos, y lo que es más importante, son cada día más utilizados por las poblaciones que más sufren esta enfermedad. Como consecuencia de esto, la incidencia de la malaria en el mundo ha empezado a disminuir<sup>2,3</sup>, y por primera vez en varias décadas las cifras de casos y muertes se está reduciendo, motivo suficiente para que la comunidad científica se replantee la ambiciosa posibilidad de erradicar la infección de forma global<sup>4-8</sup>. A pesar de este ambiente de optimismo moderado, las cifras que envuelven a esta enfermedad siguen siendo intolerables. Endémica en 108 países del mundo, donde vive cerca de la mitad de la población mundial, la malaria causa unos 250 millones de casos y hasta 863.000 muertes anuales<sup>9</sup>. De las 5 especies de plasmodio que afectan al ser humano, únicamente 2 (*Plasmodium vivax* y *P. falciparum*) son las responsables principales de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad, siendo esta última la causante de la práctica totalidad de los episodios mortales. *Plasmodium vivax*, tradicionalmente asociado a cuadros clínicos benignos, es ahora reconocido como un parásito con importantes repercusiones de salud pública global, que puede provocar episodios de intensidad que podrían llegar a poner en peligro la vida del paciente, aunque con una frecuencia muy inferior a lo que ocurre con *P. falciparum*<sup>10</sup>. El continente africano es territorio habitual de *P. falciparum*, con poca presencia de *P. vivax*; en el resto del mundo esta especie es mayoritaria, y puede ser responsable de hasta 80 millones de episodios anuales<sup>11-12</sup>.

## Etiología

La malaria o paludismo es una enfermedad infecciosa causada por parásitos del género *Plasmodium*, que se transmite mediante la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*. Se han descrito 5 especies de *Plasmodium* capaces de infectar a los humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*.

El ciclo de vida del parásito se divide en 2 fases, una que tiene lugar en el humano (y comprende la fase asexual) y otra que se desarrolla en el mosquito (e incluye la fase sexual).

## Transmisión

La transmisión de malaria difiere en intensidad y regularidad en función de factores locales meteorológicos que pueden condicionar la eficacia de reproducción de los mosquitos vectores, como son la temperatura, la humedad y la pluviosidad. Así pues, la ecología de esta infección parasitaria justificaría en parte su distribución geográfica actual, confinada en las franjas tropicales y subtropicales.

Sin embargo, aparte de las condiciones ambientales, existen otros elementos que contribuyen a explicar este patrón geográfico. Por un lado, la distribución de la enfermedad también coincide con aquellas regiones donde la situación socioeconómica y las infraestructuras sanitarias son más precarias, lo cual pone de manifiesto que hoy en día la malaria se encuentra estrechamente ligada a la pobreza, siendo a la vez causa y consecuencia de esta última. Por otro lado, existe un solapamiento considerable entre las zonas endémicas de malaria y los países con mayor prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta es una realidad preocupante si se tiene en cuenta que ambas infecciones pueden interactuar<sup>13</sup>: por una parte, existen evidencias que indican que la infección por VIH puede aumentar el riesgo, la gravedad y la mortalidad por malaria<sup>14</sup>, mientras que, por otra parte, se ha indicado que la infección por *P. falciparum* puede conllevar un incremento de las cargas virales de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>15</sup>.

## Inmunidad adquirida

Los individuos que residen en zonas endémicas desarrollan de forma natural respuestas inmunitarias específicas contra *P. falciparum*<sup>16</sup>. Se ha observado que esta inmunidad naturalmente adquirida confiere en primer lugar una protección frente a las formas más graves de la enfermedad y progresivamente deriva en una reducción en la frecuencia de episodios clínicos de malaria. Sin embargo, no se llega a alcanzar una inmunidad esterilizante, ya que individuos que han desarrollado esta inmunidad pueden seguir teniendo parásitos en sangre a pesar de no manifestar sintomatología clínica.

### Lectura rápida



Por primera vez en muchos años, y como consecuencia de un despliegue sin precedentes de las herramientas de control, la malaria está en retroceso. Los tests diagnósticos rápidos (RDT) están reemplazando de forma progresiva al diagnóstico presuntivo basado en la presencia de sintomatología clínica, y su implementación a gran escala ha permitido a la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendar la confirmación parasitológica previa a la administración de cualquier tratamiento antimalárico, una medida impensable hace apenas unos años.



## Lectura rápida



En el diagnóstico de los episodios de malaria cerebral en lugares con pocos recursos la realización del fondo de ojo ha demostrado ser de gran ayuda, por la descripción de lesiones retinianas patognomónicas.



## Manifestaciones clínicas

La infección por *P. falciparum* presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden ir desde la forma asintomática hasta cuadros clínicos graves.

### Infecciones asintomáticas

En zonas de gran transmisión es habitual encontrar individuos que presentan infección por *P. falciparum* pero que no manifiestan ningún signo de la enfermedad. Los portadores asintomáticos suelen ser adultos cuyo organismo es capaz de mantener las parasitemias en valores bajos, de manera que las infecciones pueden persistir crónicamente sin provocar ninguna sintomatología.

### Malaria no complicada

La manifestación habitual de la malaria no complicada se caracteriza por: escalofríos intensos, fiebre alta (hasta 41 °C), sudoración, cefaleas, mialgias, náuseas y, con menor frecuencia, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Esta sintomatología suele manifestarse de forma periódica, coincidiendo con la lisis de los eritrocitos infectados que tiene lugar al final de la fase sanguínea del ciclo, aproximadamente cada 48 h.

### Malaria grave o complicada

En zonas de baja transmisión la malaria grave puede manifestarse en todos los grupos de edad, mientras que en zonas de alta transmisión afecta principalmente a niños menores de 5 años y a mujeres embarazadas. Los episodios de malaria grave pediátrica se clasifican según 3 síndromes de gravedad bien definidos (aunque éstos no son totalmente excluyentes):

— Uno de ellos es la anemia grave, que se define como una concentración de hemoglobina (Hb)  $\leq$  5g/dl, o hematocrito  $\leq$  15%. La etiología de la anemia asociada a la malaria puede ser explicada por varios mecanismos: a) lisis de hematíes infectados y no infectados durante la fase sanguínea del ciclo parasitario; b) destrucción de eritrocitos parasitados en el bazo mediante fagocitosis, y c) inhibición de la eritropoyesis en la médula ósea.

— Otro de los síndromes es la dificultad respiratoria, definida como retracción torácica y/o respiración profunda anormal. Esta alteración normalmente se asocia a acidosis metabólica y a un incremento de las concentraciones de lactato.

— En tercer lugar se encuentra la malaria cerebral, que se manifiesta como convulsiones,

afectación variable neurológica y en general coma, con una mortalidad asociada de hasta un 20% de los casos.

La malaria en las mujeres embarazadas se manifiesta principalmente por problemas de anemia, aunque también son frecuentes las manifestaciones respiratorias o neurológicas. La infección placentaria condiciona asimismo problemas de retraso de crecimiento fetal, que se traducen en recién nacidos generalmente a término pero con bajo peso al nacer. En zonas endémicas, los adultos no suelen mostrar manifestaciones de gravedad, debido a la inmunidad natural adquirida frente a la enfermedad. En cambio, los adultos sin inmunidad adquirida previa se exponen a cuadros muy graves desde su inicio, y pueden presentar fallo multiorgánico y otras complicaciones como insuficiencia renal, edema pulmonar, manifestaciones hemorrágicas y problemas de coagulación o hepatosplenomegalia.

## Diagnóstico

La identificación de las formas asexuadas del parásito intraeritrocitarias mediante el uso de técnicas de microscopía óptica sigue siendo la técnica de referencia para el diagnóstico de la malaria. Esta técnica diagnóstica, vigente desde los tiempos de Laveran, el primer científico en identificar en 1880 parásitos en una lámina de un paciente con fiebres<sup>17</sup>, permite la identificación correcta de las diferentes especies de *Plasmodium* humanas, así como la cuantificación de la magnitud de la infección y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, presenta también algunos inconvenientes que dificultan su implementación de forma generalizada. La microscopía requiere electricidad y una metodología laboriosa, lo que la hace muy poco aplicable en zonas rurales. Por estos motivos, en las zonas donde la disponibilidad de la microscopía óptica está limitada, el diagnóstico de malaria se ha basado tradicionalmente en la presencia de fiebre, la principal manifestación clínica definitiva del paludismo. Existen modelos matemáticos capaces de calcular la probabilidad de que la fiebre sea secundaria a malaria, según la intensidad de transmisión en cada zona<sup>18</sup>. Este diagnóstico presuntivo, muy extendido en los países endémicos, compensa su baja especificidad con un altísimo valor predictivo positivo, debido a la gran prevalencia de casos de malaria, siendo una importante proporción de episodios febriles en zonas endémicas debidos a esta enfermedad<sup>19,20</sup>. En línea con esta observación, y en un contexto de

reducida disponibilidad tanto de clínicos adecuadamente formados como de métodos diagnósticos (no sólo para malaria sino también para cualquier otra enfermedad), la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso a finales de los años 1980 una serie de algoritmos clínicos diseñados para facilitar la identificación y manejo de las enfermedades pediátricas<sup>21,22</sup>. El Manejo Integrado de las Enfermedades de la Infancia supuso una revolución diagnóstica que ha salvado millones de vidas, debido a la elevada sensibilidad de los algoritmos. Como contrapartida, su relativa baja especificidad ha derivado en un abuso de los pocos fármacos disponibles en estas zonas, siendo tratados con antimaláricos y antibióticos muchos pacientes que realmente no los necesitan. Mientras que estos algoritmos han demostrado su eficacia a nivel ambulatorio, su uso en los hospitales para la correcta identificación de malaria grave ha sido menor debido a una menor aplicabilidad y a la mayor disponibilidad de mejores métodos diagnósticos. En el contexto de disminución generalizada de los casos de malaria en el mundo, las fiebres atribuibles a malaria también se han visto reducidas, con lo que el diagnóstico presuntivo es cada vez más inadecuado<sup>23</sup>.

Muchos de estos problemas relacionados con el diagnóstico de la malaria han sido superados con la aparición de los tests diagnósticos rápidos (RDT), que han irrumpido en las zonas endémicas provocando una verdadera revolución diagnóstica<sup>24</sup>. Estos tests, basados en técnicas inmunocromatográficas de detección de antígenos del parásito en sangre, son de utilización sencilla, tienen una alta sensibilidad y especificidad y no precisan de microscopio por lo que son ideales para la confirmación parasitológica<sup>25,26</sup>. Para el diagnóstico de *P. falciparum*, los antígenos detectados más comúnmente son enzimas o proteínas del parásito, como la proteína rica en histidina 2 (HRP2), la pan-lactato deshidrogenasa (pLDH) y la pan-aldolasa. Dado que la detección de antígenos parasitarios persiste durante algunos días, incluso después del tratamiento adecuado, estos tests tienen el inconveniente que no pueden ser usados para evaluar la respuesta al tratamiento. Aunque inicialmente estos tests sólo permitían el diagnóstico de infecciones por *P. falciparum*, en la actualidad existen RDT multiespecie, capaces de discriminar adecuadamente entre *P. falciparum* y *P. vivax*<sup>27</sup>. El número de RDT distribuidos en las zonas endémicas ha crecido de forma espectacular, pasando de ser anecdóticamente usados en el año 2005, a su empleo en el 22% de todos los casos de sospecha de malaria en el año 2008 en África<sup>28</sup>. Su coste, inicialmente un problema, se ha visto

reducido a precios asequibles, siendo ahora su uso coste-efectivo a la hora de decidir el tratamiento del paciente<sup>29</sup>. Debido a esta serie de ventajas, y en un contexto epidemiológico de reducción de los casos de malaria, la OMS recomienda desde el año 2009 la confirmación parasitológica (ya sea mediante RDT o microscopia) para todo paciente con sospecha clínica de malaria antes de iniciar el tratamiento<sup>28</sup>. El tratamiento empírico basado en el diagnóstico presuntivo debe ser evitado salvo donde no exista la posibilidad de confirmación parasitológica.

Un problema que todavía no ha sido bien resuelto respecto al diagnóstico de la malaria es la atribución de cualquier cuadro clínico a aquellos parásitos que puedan ser detectados en sangre. En las zonas endémicas, la exposición repetida a picaduras infectivas conduce al desarrollo de cierto grado de tolerancia inmune frente a la enfermedad. Estos individuos adquieren de manera progresiva una inmunidad parcial, pudiendo tolerar parasitemias en sangre sin desarrollar sintomatología alguna. En zonas donde la transmisión es alta, es muy frecuente encontrar una proporción elevada de la población con parasitemias positivas (por microscopia o RDT), sin que ello implique que estén enfermos. Por este mismo motivo, y sobre todo en presencia de sintomatología clínica, puede resultar difícil diferenciar los cuadros que han sido causados por la infección malárica de aquellos causados por otros microorganismos en presencia de parasitemias circunstanciales. En el diagnóstico de malaria grave, esto resulta un problema todavía más importante, puesto que a menudo la detección de parasitemias etiqueta el episodio como «malaria», descuidando el diagnóstico y tratamiento de otras posibles causas del cuadro que pueden poner en peligro la vida del paciente. Un estudio en Malawi demostró que hasta un tercio de los pacientes caracterizados como malaras cerebrales con confirmación parasitológica tenían causas alternativas de muerte en la autopsia<sup>30</sup>. La detección de una serie de alteraciones retinianas en los casos de malaria grave con alteraciones neurológicas es hasta ahora el único signo clínico que aumenta de forma significativa la capacidad de diagnóstico de los clínicos<sup>31,32</sup>. Estas alteraciones, fácilmente visualizables con un simple oftalmoscopio directo, aumentan la sensibilidad y especificidad del diagnóstico y permiten confirmar que el cuadro clínico es debido a la malaria. Por tanto, ante la sospecha de malaria cerebral se recomienda la realización de fondo de ojo. Sin embargo, la implementación de esta técnica en zonas endémicas no resultará fácil, puesto que la técnica requiere una formación específica y el examen no es sencillo de realizar. Algunos autores han ini-

## Lectura rápida



De forma similar, el acceso y uso de las terapias combinadas derivadas de las artemisininas (ACT), los fármacos actualmente recomendados para el tratamiento de la malaria no complicada, han mejorado de forma significativa, reemplazando a fármacos antimaláricos con eficacia en entredicho por la aparición de resistencias farmacológicas parasitarias.



## Lectura rápida



La aparición de resistencias a las ACT y su posterior diseminación significaría una catástrofe desde el punto de vista de la salud pública global, por lo que la comunidad científica tiene la obligación moral de monitorizar adecuadamente la sensibilidad de estos fármacos, estableciendo medidas de contención para evitar la potencial diseminación de parásitos resistentes.



ciado una búsqueda de biomarcadores plasmáticos que permitan resolver este problema, aunque su identificación para la práctica clínica aún no es una realidad (Díez-Padrisa, *Drug News & Perspectives*, en prensa). Por último, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>33</sup> han aumentado la sensibilidad del diagnóstico y la capacidad de diferenciación entre especies. Mediante su uso, es ahora posible detectar infecciones submicroscópicas y confirmar o excluir la presencia de una especie, algo difícil de realizar con la microscopia o los RDT. Cuadros clínicos de gravedad antiguamente relacionadas con *P. falciparum* han podido ser atribuidos a *P. vivax* mediante el uso de estas técnicas, aunque su uso se limita de momento a trabajos de investigación, y no a la práctica clínica diaria.

## Tratamiento

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal, por lo que el rápido tratamiento de cualquier caso sospechoso con un antimalárico eficaz es una urgencia clínica y una prioridad en cualquier estrategia de control. Por desgracia, el arsenal terapéutico disponible para tratar las infecciones maláricas es bastante limitado. El desinterés de la industria en producir nuevos fármacos queda demostrado por el hecho que entre 1975 y 1999, de los 1.393 nuevos fármacos registrados en el mundo, únicamente 4 eran antimaláricos<sup>34</sup>. Precisamente para apoyar el desarrollo de nuevos fármacos antimaláricos, en 1999 se estableció como partenariado público-privado la Medicines for Malaria Venture (MMV), una fundación sin ánimo de lucro cuya misión principal es reducir la carga de enfermedad causada por la malaria en los países endémicos a través del descubrimiento, desarrollo y facilitación de nuevos fármacos antimaláricos eficaces y asequibles<sup>35</sup>. Esto ocurre además en el contexto del abandono progresivo de la vieja guardia de fármacos antimaláricos, como la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina, entre otros, que han perdido su eficacia frente a *P. falciparum* debido a la aparición prácticamente generalizada de resistencias por parte del parásito a los fármacos. Estas resistencias se han asociado al aumento de mortalidad por malaria ocurrido en las 2 últimas décadas del siglo pasado. Aunque la interrupción por períodos prolongados del uso de la cloroquina se ha visto relacionada con aumentos significativos de la sensibilidad parasitaria<sup>36</sup>, parece imposible que este fármaco vuelva a tener el protagonismo que antaño tuvo en el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*.

## Terapias combinadas

Al igual que en otras enfermedades infecciosas, donde la combinación farmacológica se ha utilizado como única vía de escape frente al desarrollo de resistencias farmacológicas, la comunidad científica propuso el uso de terapias combinadas como solución para el tratamiento de la malaria. Lo racional de esta propuesta era combinar un derivado de las artemisininas, fármacos con gran eficacia pero vida media muy corta, con otro fármaco de vida media más larga. La ACT protegería así a las artemisininas frente al desarrollo de resistencias<sup>37,38</sup>. En el año 2004, la OMS anunció que el tratamiento de elección de los casos de malaria no complicada por *P. falciparum* debía basarse en ACT. En la actualidad, los 45 países endémicos del continente africano ya tienen como primera línea de tratamiento ACT<sup>9</sup>. A pesar de estos cambios, se estima que el acceso a ACT en África sigue siendo muy bajo, y un estudio de la OMS en 13 países africanos confirmó que menos del 15% de los niños menores de 5 años con fiebre y sospecha de malaria los recibieron<sup>9</sup>. En sus nuevas recomendaciones para el tratamiento de la malaria (2010), la OMS amplía los ACT recomendados a los siguientes 5 productos: Artemether-lumefantrina (AL, Coartem), artesunato-amodiácina (AS-AQ, Coarsucam), artesunato-mefloquina (AS-MQ), artesunato-sulfadoxina-pirimetamina (AS-SP) y dihidroartemisinina-piperacina (DHA-PQP, Eurartesim o Artekin)<sup>28</sup>. Dados los buenos resultados obtenidos en estudios de fase III en África<sup>44</sup> y Asia<sup>39</sup> de este último producto, se estima que la formulación será probablemente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento a principios del 2011. Una sexta combinación, artesunato-pironaridina (Pyramax) todavía no ha sido recomendada formalmente por la OMS, aunque diversos ensayos clínicos han mostrado resultados prometedores<sup>40,41</sup>. El desarrollo de una séptima combinación (clorproguanil-dapsona-artesunato, Lapdap-Artesunato) ha sido suspendido con relación a los efectos secundarios hemolíticos observados en los ensayos clínicos que la evaluaban<sup>42</sup>. La elección de ACT en un país o región dependerá de los niveles de resistencias al fármaco acompañante de la combinación. Dado que las artemisininas son la última familia de fármacos que mantienen su eficacia incluso frente a parásitos multirresistentes, es prioritario evitar que aparezcan resistencias y que éstas se diseminen. Desgraciadamente, los primeros indicios de resistencia a estos fármacos ya se han documentado en la frontera entre Camboya y Tailandia, en el sudeste asiático. A pesar de

que en estos estudios los ACT mantuvieron su eficacia clínica, resolviendo la totalidad de episodios tratados, se observó un aumento en el tiempo necesario para eliminar los parásitos, que se cree que puede ser un primer indicio de que su actividad está disminuyendo<sup>43,44</sup>. En este sentido, la OMS lanzó en el 2006 un llamamiento para la prohibición de las monoterapias de artemisininas, ya que se cree que su uso indiscriminado en muchos países del sudeste asiático ha contribuido de forma significativa a la aparición de resistencias<sup>9,28</sup>. Los casos pediátricos de malaria importada por *P. falciparum* no complicada en nuestro país, actualmente se tratan con atovacuona + proguanil (Malarone<sup>®</sup>) o Co-artem (Riamet<sup>®</sup>), arteméter + lumefantrina, cuya dosis dependerá del peso del niño.

### Tratamiento de otras especies

Las recomendaciones para el tratamiento de *P. vivax* también han cambiado de forma paralela a la aparición y diseminación de resistencias a la cloroquina, el fármaco de elección para su tratamiento desde 1941. La documentación de resistencias a la cloroquina se ha cifrado entre un 10 y 20% de los casos en zonas muy específicas de Oceanía y del sudeste asiático, y se considera inferior al 5% en el resto del mundo. Algunos países (Islas Salomón, Vanuatu, Papúa Nueva Guinea, etc.) incluso han adoptado una primera línea unificada con ACT para el tratamiento de cualquier episodio de malaria, independientemente de la especie causante<sup>45</sup>. La OMS recomienda actualmente que las formas asexuadas de *P. vivax* sean tratadas con cloroquina en aquellas zonas donde la sensibilidad es alta, pero acepta también que se utilicen ACT (con la excepción de AS-SP por la poca eficacia de SP frente a esta especie), en áreas donde se haya documentado resistencia a la cloroquina<sup>28</sup>. En todo caso, tanto si se usa cloroquina como ACT, deberá siempre asociarse un fármaco con acción hipnozoítica para eliminar las formas durmientes y prevenir las recidivas, administrado de forma diaria durante 14 días. En la actualidad el único fármaco disponible con esta acción es la primaquina, que puede causar cuadros hemolíticos graves en pacientes con un déficit enzimático de G6PDH, por lo que antes de administrarlo se recomienda comprobar su posible déficit. La tafenoquina, con actividad similar a la primaquina pero con una acción mucho más rápida, permitiendo un tratamiento de 3 días, está siendo actualmente desarrollada, aunque su perfil de seguridad mantiene los mismos problemas que la primaquina<sup>46</sup>. Para el tratamiento de las otras especies, se considera que la clo-

roquina sigue siendo sensible, aunque debe recordarse que en las infecciones por *P. ovale* también es necesario un tratamiento radical de los hipnozoítos.

## Tratamiento de la malaria grave

El manejo farmacológico de la malaria grave se ha basado fundamentalmente en el uso de la quinina parenteral, complementada siempre por un segundo fármaco antimalárico, junto con las adecuadas medidas de soporte. En nuestro país, el sulfato de quinina debe administrarse junto a doxiciclina (en mayores de 8 años) o clindamicina. La primera dosis de quinina debe ser de 20 mg/kg (dosis de carga) disuelta en suero glucosado al 5%, a pasar en 4 h y seguir a 10 mg/kg/dosis, cada 8 h a perfundir en 4 h. No deben administrarse más de 1.800 mg al día, y siempre que sea posible deberá pasarse a vía oral el tratamiento, sin que sean necesarios los 7 días de tratamiento si se puede complementar con un segundo fármaco antimalárico por vía oral.

Ensayos clínicos realizados en adultos han demostrado que el uso de derivados de las artemisininas parenterales, y en particular el artesunato intravenoso, pueden mejorar la eficacia de la quinina, mejorar su perfil de seguridad y disminuir la mortalidad en hasta un 35%<sup>47</sup>. Sin embargo, en pacientes pediátricos todavía no se ha demostrado que los derivados de las artemisininas parenterales sean más eficaces que la quinina en el tratamiento de la malaria grave.

En algunos países endémicos, existen zonas donde no es posible el tratamiento parenteral, y donde los casos de malaria grave son referidos a hospitales, con un alto riesgo de muerte durante el traslado. La OMS recomienda en estos casos el tratamiento pretraslado con supositorios de artesunato, después que un ensayo clínico aleatorizado demostrase su eficacia<sup>48</sup>, debiéndose complementar el tratamiento a la llegada al hospital con una pauta completa antimalárica<sup>28</sup>.

## Tratamiento de las complicaciones de la malaria grave

### Tratamiento hematológico

No existe consenso entre los diferentes autores sobre los valores de hemoglobina (Hb) ni de hematocrito a partir de los cuales se aconseja realizar una transfusión sanguínea.

### Lectura rápida



Al mismo tiempo, es imperioso desarrollar nuevas alternativas farmacológicas y diseñar novedosas estrategias de utilización de los fármacos disponibles, tanto para el tratamiento como para la prevención.



## Bibliografía recomendada

Beare NA, Taylor TE, Harding SP, Lewallen S, Molyneux ME. Malarial retinopathy: a newly established diagnostic sign in severe malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:790-7.

*Este estudio prospectivo a gran escala, en autopsias de niños que mueren de malaria cerebral en Malawi, encontró por primera vez que la retinopatía por malaria era mejor que cualquier otra característica clínica o de laboratorio para diferenciar el coma debido a la malaria del coma por otra causa. La retinopatía por malaria se compone de un conjunto de alteraciones de la retina que son únicas en la malaria grave. Su presencia y gravedad están relacionadas con riesgo de muerte y la duración del coma en los supervivientes. Muy interesante.*

Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJM, Targett GAT. Malaria. *Lancet.* 2005;365:1487-98.

*Este artículo es una revisión excelente, para tener una perspectiva general sobre la malaria, desde su epidemiología hasta su clínica, prevención y tratamiento.*

La mayoría aconsejan este procedimiento si la Hb <5-7 mg/dl. Se recomienda valorar la repercusión respiratoria y hemodinámica de la anemia, teniendo en cuenta que la anemia crónica puede ser muy bien tolerada y que se puede recuperar tras el inicio de quimioterapia antimalárica. En países de baja renta (PBR) se recomienda restringir el uso de transfusiones de hemoderivados dada la alta prevalencia de enfermedades de transmisión parenteral (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de la hepatitis B [VHB] y virus de la hepatitis C [VHC]) y las dificultades para realizar un cribado adecuado de éstas.

La transfusión de plaquetas se realizará según criterios habituales, teniendo en cuenta que la plaquetopenia se recupera tras 24-48 h del inicio del tratamiento adecuado.

Sobre la exanguinotransfusión (ET) no existe consenso en la bibliografía, ni evidencia clínica, que indique su uso, que dependerá del estado clínico del paciente. La OMS se aconseja realización de ET en el caso de parasitemias elevadas y persistentes (> 20%) en un paciente sintomático, en el que se haya iniciado en las 24 h previas quimioterapia antimalárica correcta sin objetivar mejoría. La ET debe restringirse únicamente a hospitales en países desarrollados con unidades de cuidados intensivos, por el alto riesgo de complicaciones.

### Tratamiento de malaria cerebral

En cuanto al tratamiento de soporte de la malaria cerebral el tratamiento anticonvulsivo que se aconseja es el fenobarbital (10-20 mg/kg en dosis inicial máximo: 40 mg/kg intravenoso). Sin embargo, este fármaco no ha demostrado utilidad en profilaxis. Las benzodiacepinas pueden también emplearse en el manejo inicial de estos pacientes, pero debe monitorizarse el riesgo de depresión respiratoria.

Se aconseja también la monitorización de la presión intracraneal si el paciente presenta signos de hipertensión intracraneal, utilizando las medidas antiedema habituales: bolo de suero salino fisiológico, 10 ml/kg, y manitol 10-20%: 0,25-0,5 g/kg/dosis por vía intravenosa en 20 min. No se aconseja el uso de corticoides como medida antiedema.

## Conclusiones

Por primera vez en muchos años la malaria está en retroceso, como consecuencia de un despliegue sin precedentes de las herramientas de control. Los nuevos métodos diagnósticos y tratamientos disponibles han

contribuido a una mejor identificación de la carga de la enfermedad real y un rápido tratamiento de los casos. La comunidad científica no debe permitir que la resistencia a las artemisininas se extienda, ya que sin ellas, la erradicación de la malaria será una utopía. La investigación debe liderar el camino para identificar nuevos fármacos y nuevas estrategias para usarlos.

## Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Roll Back Malaria partnership. Progress and impact series. Malaria Funding & Resource Utilization: The First Decade of Roll Back Malaria; 2010.
2. Mmbando BP, Vestergaard LS, Kitua AY, Lemnge MM, Theander TG, Lusingu JP. A progressive declining in the burden of malaria in north-eastern Tanzania. *Malar J.* 2010;9:216.
3. Okiro EA, Hay SI, Gikandi PW, Sharif SK, Noor AM, Peshu N, et al. The decline in paediatric malaria admissions on the coast of Kenya. *Malar J.* 2007;6:151.
4. O'Meara WP, Mangeni JN, Steketee R, Greenwood B. Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:545-55.
5. Ceesay SJ, Casals-Pascual C, Erskine J, Anya SE, Duah NO, Fulford AJ, et al. Changes in malaria indices between 1999 and 2007 in The Gambia: a retrospective analysis. *Lancet.* 2008;372:1545-54.
6. Bill and Melinda Gates Foundation. Bill and Melinda Gates Call for New Global Commitment to Chart a Course for Malaria Eradication, October 17, 2007. Disponible en: <http://www.gatesfoundation.org/press-releases/Pages/course-for-malaria-eradication-071017-2.aspx>.
7. ●● Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SH, Alonso PL, Collins FH, et al. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *J Clin Invest.* 2008;118:1266-76.
8. Mills A, Lubell Y, Hanson K. Malaria eradication: the economic, financial and institutional challenge. *Malar J.* 2008;7 Suppl 1:S11.
9. ● World Health Organization. The World malaria Report. 2009. Disponible en: [http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2009/en/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/en/index.html).
10. Price RN, Douglas NM, Anstey NM. New developments in Plasmodium vivax malaria: severe disease and the rise of chloroquine resistance. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:430-5.
11. Rogerson SJ, Carter R. Severe vivax malaria: newly recognised or rediscovered. *PLoS Med.* 2008;17:e136.
12. Guerra CA, Snow RW, Hay SI. Mapping the global extent of malaria in 2005. *Trends Parasitol.* 2006;22:353-8.
13. Kublin JG, Steketee RW. HIV infection and malaria—understanding the interactions. *J Infect Dis.* 2006;193:1-3.
14. Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC. Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis.* 2006;193:872-8.
15. Whitworth JA, Hewitt KA. Effect of malaria on HIV-1 progression and transmission. *Lancet.* 2005;365:196-7.
16. Stevenson MM, Riley EM. Innate immunity to malaria. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:169-80.
17. Garrec MF. [Alphonse Laveran, a life dedicated to the discovery of malaria]. *Soins.* 2003;677:31.
18. Smith T, Schellenberg JA, Hayes R. Attributable fraction estimates and case definitions for malaria in endemic areas. *Stat Med.* 1994;13:2345-58.
19. Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B. Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Trop Med Int Health.* 2002;7:45-52.

20. Redd SC, Kazembe PN, Luby SP, Nwyanwu O, Hightower AW, Ziba C et al. Clinical algorithm for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Lancet*. 1996;347:223-7.
21. Gove S. Integrated management of childhood illness by outpatient health workers: technical basis and overview. The WHO Working Group on Guidelines for Integrated Management of the Sick Child. *Bull World Health Organ*. 1997;75 Suppl 1:7-24.
22. ●● World Health Organization. **Pocket book for hospital care of children: guidelines for the management of common illness with limited resources**. *Genéva: WHO; 2005*.
23. D'Acremont V, Lengeler C, Genton B. Reduction in the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia in Africa: a systematic review. *Malar J*. 2010;9:240.
24. Reyburn H, Mbakilwa H, Mwangi RL. Rapid diagnostic tests compared with malaria microscopy for guiding outpatient treatment of febrile illness in Tanzania: randomised trial. *BMJ*. 2007;334:403.
25. Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77 Suppl 6:119-27.
26. Lema OE, Carter JY, Nagelkerke N. Comparison of five methods of malaria detection in the outpatient setting. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:177-82.
27. Meena M, Joshi D, Joshi R, Sridhar S, Waghdhare S, Gangane N, et al. Accuracy of a multispecies rapid diagnostic test kit for detection of malarial parasite at the point of care in a low endemicity region. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:1237-44.
28. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd edition. 2010. Disponible en: <http://whqlibdo-who.int/publications/2010/9789241547925.pdf>.
29. Shillcutt S, Morel C, Goodman C. Cost-effectiveness of malaria diagnostic methods in sub-Saharan Africa in an era of combination therapy. *Bull World Health Organ*. 2008;86:101-10.
30. Taylor TE, Fu WJ, Carr RA. Differentiating the pathologies of cerebral malaria by postmortem parasite counts. *Nat Med*. 2004;10:143-5.
31. Beare NA, Southern C, Chalira C, Taylor TE, Molyneux ME, Harding SP. Prognostic significance and course of retinopathy in children with severe malaria. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1141-7.
32. ● Beare NA, Taylor TE, Harding SP, Lewallen S, Molyneux ME. **Malarial retinopathy: a newly established diagnostic sign in severe malaria**. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:790-7.
33. Hawkes M, Kain KC. Advances in malaria diagnosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5:485-95.
34. Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet*. 2002;22:2188-94.
35. Medicines for Malaria Venture (MMV). Mission and visión. Disponible en: <http://www.mmv.org/about-us>
36. Laufer MK, Thesing PC, Eddington ND, Massamba R, Dzinjalimala FK, Takalo SL, et al. Return of chloroquine antimalarial efficacy in Malawi. *N Engl J Med*. 2006;9(355):1959-66.
37. White NJ, Olliaro PL. Strategies for the prevention of anti-malarial drug resistance: rationale for combination chemotherapy for malaria. *Parasitol Today*. 1996;12:399-401.
38. Bassat Q, Mulenga M, Tinto H, Alonso PL. Dihydroartemisinin-piperazine and artemether-lumefantrine for treating uncomplicated malaria in African children: a randomised, non-inferiority trial. *PLoS ONE*. 2009;4:e7871.
39. Valecha N, Phyo AP, Mayxay M, Newton PN, Krudsood S, Keomany S, et al. An open-label, randomised study of dihydroartemisinin-piperazine versus artesunate-mefloquine for falciparum malaria in Asia. *PLoS ONE*. 2010;5:e11880.
40. Ramharter M, Kurth F, Schreier AC, Nemeth J, Glasenapp I, Bélar S, et al. Fixed-dose pyronaridine-artesunate combination for treatment of uncomplicated falciparum malaria in pediatric patients in Gabon. *J Infect Dis*. 2008;198:911-9.
41. Tshefu AK, Gaye O, Kayentao K, Thompson R, Bhatt KM, Sesay SS et al for The Pyronaridine-artesunate Study team. Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pyronaridine-artesunate compared with artemether-lumefantrine in children and adults with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2010;375:1457-67.
42. Premji Z, Umeh RE, Owusu-Agyei S, Esamai F, Ezedinachi EU, Oguiche S, et al. Chlorproguanil-dapsone-artesunate versus artemether-lumefantrine: a randomized, double-blind phase III trial in African children and adolescents with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *PLoS ONE*. 2009;4:e6682.
43. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med*. 2008;359:2619-20.
44. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*. 2009;361:455-67.
45. Douglas NM, Anstey NM, Angus BJ, Nosten F, Price RN. Artemisinin combination therapy for vivax malaria. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:405-16.
46. Crockett M, Kain KC. Tafenoquine: a promising new anti-malarial agent. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16:705-15.
47. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366:717-25.
48. Gomes MF, Faiz MA, Gyapong JO. Pre-referral rectal artesunate to prevent death and disability in severe malaria: a placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:557-66.

## Bibliografía recomendada

Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SH, Alonso PL, Collins FH, et al. **Malaria: progress, perils, and prospects for eradication**. *J Clin Invest*. 2008;118:1266-76.

*Magnífica revisión sobre los nuevos fármacos, vacunas e insecticidas utilizados en el control de la malaria. Introduce el concepto y los métodos de mejora de la vigilancia, y de las prioridades de investigación, en relación con la biología del parásito, la inmunidad humana y el comportamiento del vector.*

World Health Organization. **Pocket book for hospital care of children: guidelines for the management of common illness with limited resources**. *Genéva: WHO; 2005*.

*Excelente libro de bolsillo, imprescindible para cualquier pediatra que se desplace a trabajar a países de baja renta.*

World Health Organization. **The World malaria Report 2009**. Disponible en: [http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2009/en/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/en/index.html).

*Documento, publicado por la OMS anualmente. Es considerado la referencia para evaluar la carga de enfermedad a nivel global y nacional. El informe incluye análisis actualizados de las principales novedades relacionadas con la epidemiología de la enfermedad, y su control.*