

## **Malaria. Actualización**

V. Fumadó Pérez.

Medicina Internacional. Servicio de Pediatría. Hospital de Sant Joan de Deu. Barcelona.

[vfumado@hsjdbcn.org](mailto:vfumado@hsjdbcn.org)

### **Introducción**

Enfermedad infecciosa producida por las formas asexuadas de un protozoo intracelular, el *Plasmodium*, existen cuatro especies que pueden infectar al humano, *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *ovale* y *malariae*. La transmisión se realiza a través de la picada de la hembra del mosquito Anopheles, previamente infectado.

La forma más grave y la más frecuente es la producida por el *Plasmodium falciparum*, puede producir malaria cerebral y otras complicaciones. Las otras especies producen formas más leves, pero en el caso de *P vivax u ovale*, presentan formas latentes, hipnozoitos que son responsables de recurrencias a largo plazo después de abandonar la zona endémica. En el caso del *P. malariae* pueden presentar episodios febriles muchos años más tarde y en los niños puede asociarse a un síndrome nefrótico como complicación.

Ante todo episodio febril en un niño que procede de una zona endémica debe realizarse una gota gruesa y una extensión fina para descartar la malaria.

Las personas que proceden de áreas hiperendémicas han desarrollado semi-inmunidad debido a la repetida exposición y pueden estar asintomáticas con parasitemia positiva aunque esto es más frecuente en adultos también lo podemos encontrar en niños con edad escolar, por lo que es importante en la primera exploración al llegar al país receptor realizar una gota gruesa de rutina a todos los niños que procedan de un área endémica.

### Malaria por *P. falciparum*

El patrón febril de los primeros días de infección es parecido a otras enfermedades bacterianas, virales o parasitarias, este dato no debe hacer confundir al pediatra, que debe descartar siempre la presencia de parásitos en sangre en niños con fiebre procedentes de un área endémica.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por el acceso febril, acompañado en ocasiones de cefalea, (tos, vómitos, dolor abdominal), esplenomegalia, anemia y trombocitopenia.

Las características clínicas de la malaria varían ampliamente y pueden simular otro tipo de enfermedades. En los lactantes y niños pequeños, los primeros síntomas de la malaria pueden ser variados y difíciles de reconocer. Puede limitarse a falta de apetito, inquietud, tos y / o diarrea, y pérdida de interés en los alrededores. La manifestación también varía según la especie del parásito presente, el estado de inmunidad del paciente, la intensidad de la infección y la presencia de otras enfermedades. Cabe señalar que la infección por malaria puede ser asintomática. Pero es fundamental sospechar una malaria en un niño que procede de un país endémico con fiebre alta, sea cual sea su edad y su sintomatología acompañante.

### **Fisiopatología de la Malaria grave:**

La gravedad del paludismo/ malaria depende de dos componentes:

#### Mecánico:

- Lisis masiva de eritrocitos responsable de la formación de microtrombos en la microcirculación sanguínea.
- Formación de "rosetas" de hematíes sanos alrededor del hematíe parasitado.
- Citoadherencia de formas maduras del protozoo (que reciben el nombre de "knobs") a nivel del endotelio microvascular que interfieren en la oxigenación celular, desencadenando el metabolismo anaerobio (glicolisis) y elevación del lactato. Este efecto es más importante a nivel del SNC pero también puede afectar a otros órganos vitales como corazón, riñón, o intestino y tejidos subcutáneos. (Dichas formas son responsables de la elevación de la parasitemia hasta 48h posteriores al inicio del tratamiento debido a que son desplazados desde la periferia hasta el torrente sanguíneo)

#### Inflamatorios:

- La lisis celular y los productos de degradación del parásito provocan liberación de citoquinas de elevada toxicidad ( TNF alfa)

### **Clínica:**

La malaria grave es principalmente una enfermedad de los niños desde los primeros meses de vida a la edad de 5 años, en las zonas endémicas. Pero, para todas las edades en los casos de malaria importada.

Las formas graves suelen deberse al *P. falciparum*

**Síntomas constitucionales:** Son los más frecuentes; Fiebre >38°C; escalofríos, cefalea, mialgias, pérdida de apetito, vómitos, convulsiones y tendencia a la somnolencia. A la exploración podemos encontrar palidez cutáneo-mucosa, hepatoesplenomegalia. Otros hallazgos no tan frecuentes son la ictericia y lesiones cutáneas vasculares. Aunque ya mencionamos anteriormente que podemos encontrar sintomatología ORL, respiratoria y digestiva.

**Malaria cerebral:** Se puede presentar en un 10% de los casos en las zonas endémicas y afecta predominantemente a niños mayores de 2 años. Tiene una mortalidad de 25-30% con tratamiento. Suele tratarse de una encefalopatía simétrica y difusa cuya base fisiopatología es multifactorial y en la que juega un papel muy importante el secuestro del *P. falciparum* y de hematíes (parasitados y no parasitados) a nivel de la microcirculación cerebral.

Suele presentarse en forma de:

- Alteración del nivel de conciencia no atribuible a otras causas (descartada la hipoglicemia).
- Coma que se prolonga >6h tras una convulsión generalizada.
- Más de 2 convulsiones en un periodo <24h.
- Somnolencia, glasgow oscilante y deterioro mental progresivo

Dado que predomina la afectación microvascular los hallazgos en el TAC son poco evidentes a excepción de edema cerebral o infartos de mayor magnitud en fases más avanzadas. Algunos autores recomiendan el estudio con TAC cerebral como estudio de base comparativo basal en el caso de aparición de secuelas.

La punción lumbar es útil para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías como meningoencefalitis y meningitis bacterianas.

El análisis de LCR no suele encontrar importantes hallazgos:

- Hiperproteínorraquia (>100mgr/dl)
- Glucosa >2/3 de la glucosa en s.p.
- Pleocitosis con predominio linfocitario.
- Niveles elevados de lactato.
- En el LCR no se encontrarán formas de plasmodium y por lo tanto no son útiles marcadores serológicos del LCR.

### **Alteraciones hematológicas:**

Anemia grave: La anemia es el hallazgo más frecuente en relación con la malaria y predomina en niños menores de 2 años. Su fisiopatología viene dada por la hemólisis intravascular aguda tras la liberación del plasmodium. Otros factores pueden intervenir como la anemia secundaria a trastorno crónico, la malnutrición y el hiperesplenismo. Se relaciona el grado de anemia con la gravedad de la enfermedad.

Suele corresponder a anemia normocítica normocrómica, Hto<15% y Hb<5 mgr/dl.

NOTA: Secundario a la hemólisis intravascular encontraremos disminución de la haptoglobina y aumento de la bilirrubina total a expensas de su forma indirecta.

Plaquetopenia: Suele asociarse a la enfermedad y se debe a mecanismos microangiopáticos y secuestro esplénico. Es raro que induzcan coagulopatía o requieran transfusión de plaquetas por la buena respuesta tras el inicio de tratamiento antimalárico. Nivel de plaquetas <50.000 c/mm<sup>3</sup>.

Coagulación intravascular diseminada: Secundaria a la reacción inflamatoria en cadena. Buscar signos de sangrado en piel/mucosas y tracto gastrointestinal.

Búsqueda de signos de isquemia/gangrena periférica así como de Púrpura Fulminans.

**Acidosis láctica:** El aumento de consumo de glucosa en la malaria severa produce glicólisis anaerobia con liberación de ácido láctico y acidosis láctica.

- pH sérico <7.25
- BC<5.15 mmol/l
- Acido láctico >6 mmol/l

**Hipoglucemia:** Suele ser <40 mgr/dl. Se relaciona con el aumento del gasto de glucosa por parte del parásito y del huésped así como con la alteración hepática. Todo paciente afecto de malaria requiere monitorización de la glucosa pudiendo prevenir su aparición aumentando los aportes parenterales. El tratamiento con quinina parenteral favorece la hipoglucemia.

**Edema pulmonar no cardiogénico o SDRA:** Es una de las complicaciones más graves del paludismo y que suele asociarse a fallo renal, malaria cerebral y parasitemias altas.

Es más frecuente en adultos. Puede asociarse a tratamiento agresivos con volumen.(Se asocia con hidratación excesiva) Según autores, 7 de cada 10 pacientes afectados de SDRA fallecen. El diagnóstico y tratamiento precoz reducen la morbimortalidad. NOTA: Tanto la acidosis láctica como la hipoglucemia son marcadores de mal pronóstico, asociados a mortalidad

**Insuficiencia renal:** Es poco frecuente en niños. Su patogenia se relaciona con la necrosis tubular aguda que se asocia al bajo flujo renal secundario a la hipotensión.

Las alteraciones analíticas más frecuentes son:

- Aumento de creatinina sérica.
- Hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia.
- Hemoglobinuria (coloración de la orina negra, marrón o roja).

**Sd "shock like":** Clínica similar al shock séptico con hipotensión, oligoanuria y disociación de la temperatura rectal-axilar.

**Fiebre intermitente biliar hemoglobinúrica ("black water fever"):** Hemólisis intravascular masiva que se acompaña de fiebre elevada, escalofríos, vómitos, cefalea, ictericia, coluria, lumbalgia y hemoglobinúria con descenso rápido del hematocrito. El pronóstico depende del mantenimiento de la diuresis y el grado de anemia secundaria.

**Esplenomegalia malárica hiperreactiva:** Reacción inmunológica anormal con aumento masivo del bazo. Los pacientes responden a la quimioprofilaxis continuada con antimaláricos. Encontraremos IgG e IgM sanguíneas positivas para *P. falciparum*

## Diagnóstico

El diagnóstico de la malaria se basa en la demostración de la forma asexual del parásito en el frotis de sangre periférica.

### **a) Frotis de sangre periférica con tinción Giemsa:**

a.1: **Gota gruesa:** Extensión de gota gruesa con el conteo de al menos 100-1.000 globulos rojos. Se expresa en % en función de los eritrocitos parasitados. Es útil como diagnóstico etiológico (pero no de especie) y seguimiento de la respuesta terapéutica.

Ante la sospecha de malaria grave y la presencia de gota gruesa positiva, debe tratarse la enfermedad como si el causante de esta fuera *P.falciparum* (pues es este el plasmodium con más capacidad para producir malaria grave y cerebral).

### Eritrocitos parasitados

Eritrocitos sanos

(n=100)

a.2: **Extensión fina:** Extensión de sangre bemolizada al realizar el frotis contra el porta, es por esto que el conteo debe realizarse en función de los leucocitos que se objetiven en la muestra, que debe ser de al menos 100 leucocitos. Forma característica de los trofozoitos suele ser de "media luna". Obtendremos el diagnóstico de la especie productora de la enfermedad. Se expresa en parásitos/microlitros.

Número de parásitos  
Leucocitos (n=100)

**2. Técnicas inmunocromatográficas (test Parasight, ICT, Optimal)** que detectan antígenos del parásito en sangre, con alta sensibilidad para el *P. falciparum* y *P. vivax*. Se pueden realizar en la urgencia. No detectan el grado de parasitación.

**3. PCR:** (detección genómica del parásito en sangre).

Técnica sofisticada que detecta parasitemias pequeñas que se escapan a la gota gruesa. Alta sensibilidad y especificidad. Solo en centros especializados. Útil en caso de parasitemias mixtas y por *P. ovale* y *P. malariae*.

**4. Serología:** detección de anticuerpos IgM ó IgG con poca utilidad en la malaria aguda ya que pueden permanecer elevados tras una crisis malárica durante meses o años. Actualmente se utiliza muy poco.

### **MANEJO TERAPEÚTICO**

El tratamiento farmacológico dependerá del tipo de plasmódium y de los criterios de gravedad de la infección.

*P. falciparum* resistente a Cloroquina:

1) Atovaquona + Proguanil : La dosis dependerá del peso del niño

Atovaquona-proguanil (Malarone®)

Dosis 15-25 mg/kg/día

Duración: 3 días consecutivos

Comprimido estándar (250/100mg)

o pediátrico (62.5 mg/25 mg)

Dosificación:

5-8 Kg: 2 comp pediátricos/día

9-10 Kg: 3 comp pediátricos/día

11-20 Kg: 1 comp estándar/día

21-30 Kg: 2 comp estándar/día

31-40 Kg: 3 comp estándar/día

> 40 Kg (adult): 4 comp estándar/día

Se aconseja administrar con alimentos siempre.

2) Co-artem (Riamet®): Arteméter + Lumefantrina

Comp 20 mg Arteméter/120 mg Lumefantrina

Dosificación: >35 Kg: 4 comp + 4 comp (8/24/36/48h)

25-35 Kg: 3 comp + 3 comp (8/24/36/48h)

15-24 Kg: 2 comp + 2 comp (8/24/36/48h)

5-14 Kg: 1 comp + 1 comp (8/24/36/48h)

Alternativas:

3a) - Sulfato de quinina (dosis de 10mg base/kg) durante 7 días

+

- Clindamicina dosis de 20-40/kg/día en 3 dosis, durante 5 o 7 días.

3b) Sulfato de quinina + Doxiciclina (dosis: 2 mg./Kg./día durante 7 días)  
en los niños mayores de 8 años.

4) Mefloquina (Lariam®) (dosis: 15-25 mg/kg repartido en 2 dosis) que no debe utilizarse en niños con antecedentes de convulsiones o epilepsia ni en menores de 3 - 6 meses, donde no existe experiencia previa

5) Sulfato de quinina durante tres días seguidos de Pirimitamina-sulfadoxina (Fansidar®) en dosis única (Sigue siendo una opción, más en desuso, pero útil en ocasiones en las que no se dispone de otras opciones terapéuticas)

La artemisina y derivados, no comercializada en España se puede conseguir, a través de medicamentos extranjeros.

Todos los niños con malaria deben ser ingresados en el hospital, ante la posibilidad de presentar complicaciones, o mala tolerancia oral.

### MALARIA CON CLÍNICA GRAVE: Criterios de gravedad

1 Parasitemia >2%. Correlación clínica de la malaria con el nivel de parasitemia.

Parasitemia	Parasitos/microlitro	Correlación clínica
0.0001-0.0004%	5-20 p/microlitro	Límite inferior de sensibilidad del método.
0.002%	100 p/microlitro	Sintomatología suele aparecer por encima de este nivel
0.2%	10.000 p/microlitro	Inicio sintomatología evidente
2%	100.000 p/microlitro	Parasitemia máxima en P.vivax y P.ovale (infectan sólo formas jóvenes de eritrocitos).
2-5%	100.000-250.000 p/microlitr	Malaria severa
10%	500.000 p/microlitro	Malaria muy severa. Valorar exanguinotransfusión. Mortalidad elevada.

Tabla-I: Correlación clínica del paludismo con el nivel de parasitemia.

### TABLA 1. Criterios de gravedad en malaria infantil

- Disminución de la conciencia y/o coma
- Convulsiones de repetición: > 2 episodios al día
- Distraes respiratorio
- Hemorragias espontáneas
- Hiperparasitemia: >5% en no inmunes y >20% en semiinmunes
- Anemia grave: Hb <5gr/dl, Hto < 15%
- Hipoglucemia: < 40mg/dl
- Acidosis: pH < 7,35, bicarbonato < 5mEq/L
- Fallo renal: Diuresis menor de 0,5 ml/kg/hora, Creatinina mayor de 1.5 g/dL
- Ictericia (indicador de fallo hepático): Bilirrubina sérica > 3 mg/dl
- Shock y fallo multiorgánico (hipotensión, hipoperfusión).
- Hemoglobinuria

**Tratamiento:**

**a) *P. falciparum* con clínica grave: SULFATO DE QUININA + CLINDAMICINA  
SULFATO DE QUININA + DOXICICLINA**

- Sulfato de quinina (7 días):  
\*Primera dosis de 20mgr/kg/dosis disuelto en suero glucosado al 5%, a pasar en 4h.  
\*Sigüientes: 10 mgr/kg/dosis, c/8h a pasar en 4h. Máx: 1'8gr/d.
- Clindamicina e.v: 40 mgr/kg/d/6h durante 5 días.
- Si >8 años: Doxiciclina e.v: 2-4 mgr/kg/d, c/24h (c/12h el primer día, max: 200 mgr).

- Alternativa si no se demuestra respuesta al tratamiento inicial:

\*ARTEMETER: 3.2 mgr/kg i.m seguido de 1.6 mgr/kg cada 12-24h.

NOTA: El tratamiento e.v debe continuarse hasta que la parasitemia sea inferior a 1% o el paciente tolere la vía oral, entonces completar tratamiento según punto b.

Debe suspenderse temporalmente la infusión de sulfato de quinina si la onda QRS se prolonga >50% respecto a la basal o el intervalo QT se prolonga >25% respecto el basal.

Tras el inicio del tratamiento antimalárico, se aconseja control de parasitemia cada 6-12h el primer día y posteriormente cada 24h.

**b) *P. falciparum* resistente a Cloroquina en fase de mantenimiento:**

- Si edad >8 años: SULFATO DE QUININA + DOXICICLINA durante 7 días.  
\* Sulfato de quinina oral: 10 mgr/kg/dosis cada 8h.  
\* Doxiciclina: 2-4 mgr/kg/d cada 24h(c/12h el primer día, max: 200 mgr)

- Si edad < 8 años: SULFATO DE QUININA (7d) + CLINDAMICINA (5d)  
\* Clindamicina: 25-30 mgr/kg/d cada 6h .

**c) *P. falciparum* sensible a Cloroquina:**

No utilizado como primera medida dada la alta resistencia del plasmodium a la cloroquina.

- Cloroquina oral 25 mgr/kg/total repartidos en:

\*Dosis inicial 10 mgr/kg

\*Seguido de tres dosis de 5 mgr/kg a las 6, 24 y 48h

## **TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA MALARIA:**

**a) Tratamiento hematológico:**

- Transfusión sanguínea: No existe consenso entre los diferentes autores sobre los valores de hemoglobina ni de hematocrito a partir del cual se aconseja transfundir. La mayoría aconsejan este procedimiento si Hb <5 mg/dl, pero en caso de malaria importadas con anemia aguda es aconsejable a partir de 7mg/dl. Es recomendable valorar la repercusión de la anemia a nivel respiratorio y hemodinámica, teniendo en cuenta que la anemia crónica puede ser muy bien tolerada y que puede recuperar tras el inicio de quimioterapia antimalárica.
- La bibliografía procedente de Países de Baja Renta (PBR) aconseja restringir uso de transfusiones de hemoderivados dada la alta prevalencia de enfermedades de transmisión parenteral(VIH, VHC).
- Transfusión de plaquetas: Se debe transfundir según criterios habituales, teniendo en cuenta que la plaquetopenia recupera tras 24-48h de inicio de tratamiento.
- Exanguinotransfusión: No existe consenso en la bibliografía internacional y no existe evidencia clínica de momento que indique su uso, que deberá depender del estado clínico del paciente. Por parte de la OMS se aconseja realización de ET en el caso de parasitemias elevadas y persistentes (>10%) en un paciente sintomático o asintomático, en el que se ha iniciado en las 24h previas quimioterapia antimalárica correcta sin objetivar mejoría. Monitorizar las parasitemias cada 6h

## b) Tratamiento de malaria cerebral

- Tratamiento anticonvulsivante: Fenobarbital (10-20 mgr/kg dosis inicial, máx: 40 mgr/kg/e.v). No útil como profilaxis. Es útil el uso de antiepilépticos de manejo habitual (valproato 20mg/kg en dosis inicial).

- Tratamiento hipertensión endocraneal: Se aconseja monitorización de la presión intracraneal si el paciente presenta signos de ésta, así como las medidas habituales anti edema.

\*Bolus de SSF: 10 ml/kg

\*Manitol 10%/20%: 0.25-0.5 gr/kg/dosis/e.v en 20 min.

- No se aconseja el uso de corticoides como medida anti edema.

- Tratamientos coadyuvantes:

\*Desferrioxamina: Quelante del hierro con propiedades antipalúdicas. No se evidencian beneficios con relación a la mortalidad ni en disminuir el riesgo de convulsiones.

\*Pentoxifylina: mejora el flujo circular capilar mejorando la flexibilidad de la pared del hematíe. También suprime la producción de TNF-alfa. Dosis: 0.83 mgr/kg/hora hasta dosis altas de 1.67 mgr/kg/hora.

\*Anticuerpos policlonales específicos contra el FNT-alfa: Inhibe la acción del TNF-alfa. Están en marcha estudios que confirmen su actividad.

## TRATAMIENTO de *P. vivax, ovale, malariae*

De elección utilizaremos:

CLOROQUINA oral, a dosis inicial de 10mg de cloroquina/base por Kg. de peso (no sobrepasar los 600mg) seguido de 5 mg por Kg. a las 6, 24 y 48 horas de la dosis inicial.

Se encuentra comercializado en España con el nombre de Resochin®.

Si recae o procede de sureste asiático o pacífico: primaquina 0.6mgr/kg/d durante 21 días. La cloroquina elimina el parásito circulante en sangre periférica, y por lo tanto los síntomas. Pero a diferencia del *P. falciparum* y *P. malariae* que solo tienen fase eritrocítica, el *P. vivax* y *ovale* pueden permanecer como hipnozoitos hepáticos y con el tiempo producir una nueva crisis malarica. Para evitarlo, debemos realizar tratamiento de las formas hepáticas con:

PRIMAQUINA oral, a dosis de 0,3 mg por Kg. de peso y día, en toma única, durante 14 días.

Es necesario previamente descartar un déficit de Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (frecuente en la raza negra/india) ya que al dar primaquina podríamos ocasionar una hemólisis aguda.

La primaquina no está comercializada en nuestro país, debe solicitarse a través de medicamentos extranjeros.

Nunca será necesario administrarla de urgencia.

## Bibliografía

1. U Kingdo Tratamiento de malaria severa en niños en BMJ 2008
2. F. Ruza , Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos, 2003, cap 89: 1754-58.
3. Summer AP, Stauffer WM, Fischer PR, Pediatric Malaria in the developing world. Semin Pediatr Infect Dis, 2005;16 (2): 105-15.
4. American Academy of Pediatrics, Red Book, 2007: 570-576.
5. CDC Guidelines for Treatment of Malaria in the United States ([www.cdc.gov/malaria](http://www.cdc.gov/malaria)).
6. Shanbag P, Juvekar M, More V, Vaidya M. Exchange transfusion in children with severe falciparum malaria and heavy parasitaemia. [Ann Trop Paediatr](#). 2006 Sep;26(3):199-204.
7. Doctor FN. Red blood cell exchange transfusion as an adjunct treatment for severe pediatric falciparum malaria, using automated or manual procedures. [Pediatrics](#). 2005 Oct;116(4): 592-5.