

Emmanuele Venanzi
Rogelio López-Vélez

Abordaje terapéutico actual de la malaria grave importada

Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

RESUMEN

La malaria grave es una emergencia diagnóstica y terapéutica con un gran impacto a nivel mundial por incidencia y mortalidad. La presentación clínica de la malaria grave puede ser muy polimorfa y progresar rápidamente. Por lo tanto resultan fundamentales un correcto diagnóstico y un tratamiento antiparasitario y de soporte pronto y adecuado. En este trabajo se intenta esquematizar el diagnóstico y tratamiento de la malaria grave en los pacientes adultos, pediátricos y en el embarazada.

Palabras clave: malaria grave, tratamiento, diagnosis.

Current management of imported severe malaria

ABSTRACT

Severe malaria is a diagnostic and therapeutic emergency with great impact worldwide for incidence and mortality. The clinical presentation of severe malaria can be very polymorphic and rapidly progressing. Therefore a correct diagnosis and an early and adequate antiparasitic and support therapy are essential. This paper attempts to outline the diagnosis frame and the treatment of severe malaria for adults, paediatric patients and for pregnant.

Key words: severe malaria, treatment, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La malaria es la enfermedad parasitaria con la mayor mortalidad en el mundo¹. El agente etiológico es una de las cinco especies patógenas para el ser humano del parásito del género *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*.

En España la gran mayoría de los casos de malaria se diagnostican en inmigrantes y en VFRs (inmigrantes viajeros) a la vuelta de una zona endémica y mayormente (80%) por *P. falciparum* (figura 1).

Es importante recordar que, debida a la extraordinaria capacidad de replicación de *Plasmodium* spp.² un cuadro de malaria no complicada puede progresar rápidamente a un cuadro de malaria grave, sobretodo en pacientes que nunca han adquirido inmunidad frente a esta enfermedad y cuando se trata de *P. falciparum*. En viajeros, el agente malárico causante de enfermedad grave es casi siempre *P. falciparum* y suele acontecer en los dos primeros meses tras el regreso. También se describen casos de malaria grave producidos por *P. vivax* y *P. knowlesi*.

El cuadro clínico de la malaria grave puede ser en los inicios muy similar al de otras enfermedades febriles graves³. Las consecuencias de un retraso diagnóstico pueden ser fatales, pero el sobrediagnóstico también lo es: en toda malaria grave, antes de iniciar el tratamiento, se ha de hacer un diagnóstico parasitológico.

Diagnóstico. La prueba de laboratorio de referencia es la detección de parásitos mediante frotis y gota gruesa en la sangre periférica del paciente. Esta técnica permite el diagnóstico de especie, cuantificar el grado de parasitemia y conocer el porcentaje de neutrófilos con pigmento malárico (indicador de mal pronóstico). Esta técnica debe hacerse por un experto, quien puede detectar parasitemias tan bajas como del 0,002% (100 parásitos/ μ L)

Los Test de Diagnóstico Rápido (TDR) detectan antígenos maláricos circulantes mediante inmunocromatografía, no re-

Correspondencia:
Rogelio López-Vélez
Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid
E-mail: rogelio.lopezvelez@salud.madrid.org

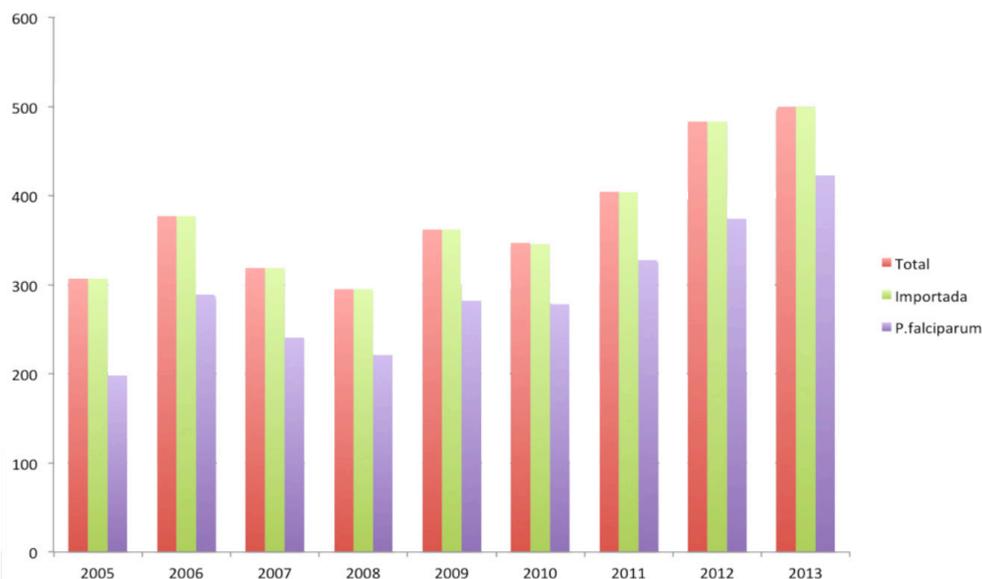


Figura 1 Casos total de malaria, malaria importada, malaria por *P. falciparum* en España 2005-2013

World Health Organization Regional Office for Europe: Centralized information system for infectious diseases (CISID). 2016. <http://data.euro.who.int/cisid> (Acceso el 9 de Febrero del 2016).

quieren experiencia ni microscopio pero no cuantifican la parasitemia. La mayoría de los nuevos TDR detectan parasitemias tan bajas como de ≥ 200 parásitos/ μL ($\geq 0,004\%$)⁴.

Cuadro clínico. La presentación de la malaria grave es muy polimorfa, difiere según áreas geográficas y es diferente en niños que en adultos. Cualquier paciente con malaria que sea incapaz de tomar medicación oral por si solo o que muestre disfunción de órganos vitales o que tenga una elevada parasitemia está en riesgo elevado de muerte. El riesgo exacto dependerá de la especie de *Plasmodium*, de la intensidad de la disfunción orgánica, del número de órganos afectados, de la inmunidad previa a la malaria, de comorbilidades, de enfermedades concomitantes, de la edad (en viajeros la mortalidad se multiplica x 3-4 veces en >40 años), si embarazo, si esplenectomía o inmunodepresión, etc. Los criterios de mal pronóstico se muestran en la tabla 1.

TRATAMIENTO GENERAL DE LA MALARIA GRAVE

Un factor absolutamente determinante en la mortalidad es el retraso terapéutico, por lo que ante la sospecha de malaria grave se ha de proceder con la máxima urgencia (diagnóstica y terapéutica). En la urgencia, el médico no ha de preocuparse de definiciones ni clasificaciones, y ante un paciente grave con cualquier grado de parasitemia ha de suministrarle medidas de soporte y tratamiento antimalárico parenteral (artesunato iv): "ante la duda tratar siempre como malaria grave"⁵. Se deben tomar las medidas siguientes en todo paciente:

- Realizar una evaluación clínica rápida, prestando especial atención al estado general y al nivel de consciencia, tensión arterial, frecuencia y profundidad de la respiración y

palidez. Buscar rigidez de la nuca y exantemas para descartar diagnósticos alternativos.

- Ingresar al paciente donde pueda ser vigilado estrechamente. Si está indicado, se le ingresará en una unidad de cuidados intensivos.

- Efectuar una comprobación inicial rápida de la glucemia, controlarla frecuentemente y corregir una eventual hipoglucemia.

- Realizar una fundoscopia. La presencia de palidez retiniana, alteraciones vasculares o hemorragias ayuda a establecer el diagnóstico de malaria grave. El examen raramente revelará papiledema, que contraindica la punción lumbar.

- Tratar las convulsiones con una benzodiazepina (diazepam, midazolam o lorazepam intravenoso).

- Hay que prestar mucha atención al equilibrio hídrico del paciente con paludismo grave para evitar que la hidratación sea excesiva o insuficiente. Las necesidades individuales son muy variables, dependiendo de las pérdidas de líquidos.

- Los niños con paludismo grave incapaces de retener líquidos orales deben tratarse con dextrosa al 5% y mantenerse con solución salina isotónica (0,9%) (3 a 4 ml/kg/h), y los adultos con 1 a 2 ml/kg/h, hasta que puedan volver a tomar y retener líquidos orales. La administración rápida de líquidos en bolos está contraindicada. La deshidratación debe tratarse con cautela y lo ideal es basarse en la diuresis, con el objetivo de lograr una diuresis >1 ml/kg/h, a no ser que el paciente tenga insuficiencia renal anúrica o edema pulmonar, casos en los que la administración debe adaptarse a las necesidades del paciente y ser reevaluada frecuentemente.

- Buscar otras causas tratables de coma. La meningitis se descartará por punción lumbar, y si está contraindicada o no se puede llevar a cabo, el paciente debe recibir tratamiento antibiótico empírico.

- Buscar y tratar otras complicaciones infecciosas o infecciones asociadas.

- Registrar la diuresis y buscar la aparición de orina marrón u oscura (hemoglobinuria) u oliguria, que pueden indicar lesión renal aguda.

- Controlar periódicamente la temperatura (preferentemente rectal), la frecuencia y la profundidad de la respiración, el pulso, la tensión arterial y el nivel de consciencia. Estas observaciones permitirán identificar complicaciones como hipo-

Tabla 1		Criterios de mal pronóstico en la malaria
	Criterios	Definición
Clínicos	Alteración del nivel de conciencia	Glasgow <11 en adultos o Blantyre <3 en niños
	Postración	Extrema debilidad con imposibilidad de mantenerse sentado por sí sólo
	Múltiples convulsiones	>2 crisis comiciales en 24h.
	Shock	Presión arterial sistólica <80 mmHg a pesar de adecuada reposición de volumen (<50mmHg en niños)
	Insuficiencia respiratoria aguda	PaO ₂ <92 mmHg, SDRA o edema agudo de pulmón (signos clínicos y/o radiológicos).
	Sangrado espontáneo	Presencia de sangrado espontáneo sin otra causa atribuible.
Parasitológicos	Hiperparasitemia	<i>P. falciparum</i> si parasitemia >4% en población no inmune. Si >10% es un factor de riesgo independiente en cualquier paciente <i>P. vivax</i> : raramente superan el 2%. <i>P. knowlesi</i> : si parasitemia >2% (>100.000 parásitos µL) o del 0,5% (>20.000 parásitos µL) si hay ictericia concomitante
	Otros	Esquizontes de <i>P. falciparum</i> en sangre periférica >20% de trofozoitos maduros con pigmento malárico >5% PMN con pigmento malárico
Hematológicos	Anemia normocítica grave	Hb <7 g/dl ó Hto <20% en adultos (con parasitemia ≥2%) Hb <5 g/dl ó Hto <15% en niños <12 años (con parasitemia ≥2%)
	Alteración de la coagulación	TP >3 sec, TTP prolongado, Fb <200, plaquetas <20.000, disminuido nivel de ATIII
Bioquímicos	Ictericia	Bilirrubina total plasmática >3 mg/dl en presencia de parasitemia >2%
	Hipertransaminasemia	Transaminasas >10 veces los valores normales
	Hipoglucemia	Glucemia <40 mg/dl.
	Acidosis metabólica	Bicarbonato plasmático <15 mM o exceso de bases de -8 meq/l o niveles de lactato en sangre total o en plasma >5 mM
	Insuficiencia renal	Creatinina en plasma >3mg/dl (>265 mM) o urea >60 mg/dl

glucemia, acidosis metabólica (indicada por la presencia o la aparición de respiración profunda), edema pulmonar o shock. En los niños, un tiempo de relleno capilar > 2s, a menudo asociado a otros signos de deterioro de la perfusión, define un grupo de alto riesgo que debe ser vigilado estrechamente.

- Reducir la temperatura corporal elevada (> 39°C) administrando paracetamol como antipirético. El paciente puede sentirse mejor pasándole de vez en cuando una esponja mojada con agua templada y abanicándolo.

- Evitar los fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (aspirina, corticosteroides).

- Determinar periódicamente el hematocrito o la concentración de hemoglobina, la glucosa, la urea o la creatinina, los electrolitos y medición del pH arterial o gasometría sanguínea

- Comprobar la respuesta terapéutica, tanto clínica como parasitológica, mediante observación y extensiones de sangre periódicas a diario hasta la negativización.

TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

El manejo ideal del paciente con malaria grave es la en la UCI y consta de tratamiento antiparasitario y de soporte. El tratamiento con artesunato iv (tabla 2) es superior al de quinina iv. Artesunato iv ha mostrado superioridad con respecto a los otros antipalúdicos, siendo capaz de disminuir la mortalidad (reduce la mortalidad en los adultos en 1/3 en comparación con la quinina iv) y mostrando un buen perfil de seguridad. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea leve. También se han descrito casos de eleva-

Tabla 2		Tratamiento con artesunato iv
<p>-Preparación artesunato (Artesunate®) Viales de 60 mg/ml de ácido artesúnicico con ampollas de 0,6 ml de bicarbonato al 5% que al reconstituirse se forma el artesunato de sodio. La solución reconstituida se disuelve en 3-5 ml de suero glucosado al 5% y se administra inmediatamente en bolo iv.</p>		
<p>-La dosis total mínima de artesunato iv es 7,2 mg/kg (3 dosis de 2,4 mg/kg, a las 0, 12, 24h) y la dosis total máxima es 12 mg/kg (5 dosis de 2,4 mg/kg, a las 0, 12, 24, 48, 72 h)</p>		
<p>-Debido a un aumento del aclaramiento de los derivados de la artemisinina en niños pequeños, se recomienda aumentar la dosis de artesunato iv/im hasta 3 mg/kg si <25 kg o menos de 5 años de edad, con malaria grave especialmente si se acompaña de anemia severa</p>		
<p>-La dosis de artesunato no necesita ajustes en insuficiencia renal aguda ni en insuficiencia hepática</p>		
Día 1	Artesunato i.v. 2,4 mg/kg a las 0, 12 y 24 horas	
Día 2	Evaluar si pasar a tratamiento oral o seguir con artesunato i.v. 2,4 mg/kg/24h	
Día 3	Evaluar si pasar a tratamiento oral o seguir con artesunato i.v. 2,4 mg/kg/24h	
Día 4+5+6	Ciclo completo de tratamiento oral (independientemente de la dosis i.v. recibida)	

Tabla 3		Pautas de tratamiento oral de <i>P. falciparum</i>		
Artemeter/lumefantrina 120/20 mg (Riamet®) con alimentos, (medicamentos extranjeros)				
Años	Peso	Numero comprimidos por dosis		Dosis total
<3	5-14 kg	1 comprimido a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 horas		6 comprimidos
3-9	15-24 kg	2 comprimidos a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 horas		12 comprimidos
9-14	25-34 kg	3 comprimidos a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 horas		18 comprimidos
>14	>34 kg	4 comprimidos a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 horas		24 comprimidos
Dihidroartemisinina/piperaquina 320/40 mg (Eurartesim®) en ayunas (al menos 3 horas)				
Peso	Numero comprimidos por dosis		Dosis total	
<7 kg	¼ comprimido a las 0, 24, 48 horas		¾ comprimidos	
7-13 kg	½ comprimido a las 0, 24, 48 horas		1½ comprimidos	
13-24 kg	1 comprimido a las 0, 24, 48 horas		3 comprimidos	
24-36 kg	2 comprimidos a las 0, 24, 48 horas		6 comprimidos	
36-75 kg	3 comprimidos a las 0, 24, 48 horas		9 comprimidos	
75-100 kg	4 comprimidos a las 0, 24, 48 horas		12 comprimidos	
Atovaquona/proguanil 250/100 mg (Malarone®) con alimentos, presentación pediátrica de 62,5/25 mg				
Peso	Numero comprimidos por dosis		Dosis total	
5-8 kg	½ comprimido (o 2 comprimidos pediátricos) a las 0, 24, 48 horas		1½ comprimidos	
8-10 kg	¾ comprimido (o 3 comprimidos pediátricos) a las 0, 24, 48 horas		2 ¼ comprimidos	
11-20 kg	1 comprimido de 250/100 mg a las 0, 24, 48 horas		3 comprimidos	
21-30 kg	2 comprimidos de 250/100 mg a las 0, 24, 48 horas		6 comprimidos	
31-40 kg	3 comprimidos de 250/100 mg a las 0, 24, 48 horas		9 comprimidos	
Adultos >40 kg	4 comprimidos de 250/100 mg a las 0, 24, 48 horas		12 comprimidos	

Tabla 4 Tratamiento malaria no grave en embarazada

No grave	Línea	Fármaco y dosis	Comentarios
1 trimestre	1ª	Sulfato de quinina (comp. 300-325 mg) 2 comprimidos/8h + Clindamicina oral 450 mg/8 h x 7 d	Tomar con comida, un vaso grande de agua y sin tumbarse al menos en una hora
2, 3 trimestre	1ª	Artemeter-lumefantrina (Riamet®) 120/20 mg 4 comprimidos a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 h	Tomar con comida rica y grasa
	2ª	Sulfato de quinina (comp. 300-325 mg) 2 comprimidos/8 h + Clindamicina oral 450 mg/8 h x 7 d o Mefloquina en monoterapia 750 mg vo seguido a las 12h de 500 mg	

ción de las transaminasas, disminución de los reticulocitos y de los neutrófilos, y anemia hemolítica tardía por lo que se recomienda que todas las personas tratadas con este fármaco sean evaluadas clínica y analíticamente hasta 4-6 semanas después del final del tratamiento.

Artesunato iv se administrará preferiblemente durante un mínimo de 24 h, aunque el paciente pueda tolerar la medicación oral antes. A continuación se administrará una pauta completa del tratamiento combinado (dihidroartemisinina-piperaquina o artemeter-lumefantrina o atovaquona-proguanil) por vía oral (tabla 3)

La mayoría de las intervenciones que se han ensayado para disminuir la gravedad de la malaria cerebral no han mostrado beneficio, y algunas se han mostrado perjudiciales. Por tanto, el uso de desferroxamina, heparina, N-acetil-cisteína, o pentoxifilina no está indicado. Los corticoides están contraindicados, ya que incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal y crisis convulsivas. También está contraindicado el uso de manitol. Se deben usar benzodiazepinas iv o fenitoína en los pacientes con crisis convulsivas, siempre con adecuado control de la función respiratoria. No está demostrada su utilidad profiláctica. Se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro en aquellos casos de malaria con criterios de gravedad (síndrome de distrés respiratorio del adulto, shock, acidosis), o en aquellos casos en los que se sospeche sobreinfección bacteriana (leucocitosis o foco infeccioso identificable). Se deben realizar hemocultivos previos al inicio del tratamiento.

Malaria en la embarazada. La malaria durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de anemia materna grave, muerte materna, aborto, parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte perinatal. No existe suficiente información sobre la seguridad y la eficacia de muchos antipalúdicos en el embarazo, en especial en el primer trimestre. Los únicos fármacos considerados seguros en el primer trimestre son quinina, cloroquina, clindamicina y proguanil. Los fármacos derivados de la artemisinina son seguros y eficaces en el segundo y tercer trimestre de embarazo. El tratamiento de elección de la mala-

ria grave en el primer trimestre es la combinación de quinina iv más clindamicina iv. Sin embargo, hay suficiente experiencia e información como para administrar artesunato iv durante el primer trimestre. Durante el segundo y tercer trimestre el artesunato iv es la pauta de elección en la malaria grave.

Las sales de quinina se administran a dosis de 20 mg de sal/kg (dosis de carga) en el momento del ingreso, y después 10 mg/kg cada 8 h. Cada dosis se administrará en infusión iv durante 2 a 4 h, diluida en 10 ml/kg de líquido isotónico, a una velocidad que no supere los 5 mg de sal/kg/h. Si no se puede administrar en infusión iv, la quinina se puede administrar a la misma dosis en inyección im en la cara anterior del muslo. Cada dosis para inyección im se diluirá en solución salina normal a una concentración de 60 a 100 mg de sal/ml, y se inyectará en dos sitios distintos para evitar la inyección de un gran volumen en un solo sitio. La clindamicina se administra a dosis de iv de 450 mg/8 h (o 5 mg/Kg/12h). El tratamiento de la malaria no grave se resume en la tabla 4.

Malaria en niños. Debido a un aumento del aclaramiento de los derivados de la artemisinina en niños pequeños⁶, se recomienda aumentar la dosis de artesunato iv/im hasta 3 mg/kg si <25 kg/5 años con malaria grave.

La dosis de dihidroartemisinina-piperaquina en niños ha de subirse hasta 2,5/20 mg/Kg/d x 3 días.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition, 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
2. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Don-dorp AM. Malaria. Lancet. 2014 Feb 22;383(9918):723-35
3. WHO. Severe Malaria. Tropical Medicine and International Health 2014, 19 (Suppl. 1), 7-131. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who-severe-malaria-tmih-supplement-2014.pdf>
4. WHO. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 5 (2013). <http://www.who>

int/malaria/publications/atoz/9789241507554/en/

5. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez-Vélez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharter M, Schlagenhauf P. Management of imported malaria in Europe. *Malar J*. 2012 Sep 17;11:328
6. Twomey, P. S., Smith, B. L., McDermott, C., Novitt-Moreno, A., McCarthy, W., Kachur, S. P., & Arguin, P. M. (2015). Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe and Complicated Malaria in the United States: Clinical Use Under An Investigational New Drug Protocol. *Annals of Internal Medicine*, 1–12. <http://doi.org/10.7326/M15-0910>