

Paludismo en la infancia. Prevención eficaz y tratamiento adecuado



I. Gil Hernández¹, C. Orden Rueda², M. Bustillo Alonso³, J. P. García Iñiguez¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital de Alcañiz. Teruel. España.

³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

RESUMEN

La malaria (o paludismo) es una enfermedad infecciosa producida por parásitos del género *Plasmodium spp.* Es la enfermedad parasitaria más importante en el ser humano, endémica en multitud de países. En los últimos años estamos asistiendo a un aumento de la inmigración, de niños viajeros y de adopción internacional, lo cual ha favorecido un resurgimiento de los casos de malaria en nuestro medio. Dado que la mortalidad y las complicaciones no son infrecuentes, resulta imprescindible un diagnóstico precoz, un tratamiento adecuado y una prevención eficaz, conociendo los fármacos y medios disponibles a nuestro alcance.

SITUACIÓN ACTUAL

El paludismo es la enfermedad parasitaria más importante de los seres humanos, es endémica en más de 100 países en América Central y del Sur, Caribe, África, Asia (India, Sudeste asiático y Oriente Medio) y Pacífico Sur (Figura 1). En nuestro país se erradicó el paludismo en 1964 y actualmente todos los casos de malaria que se declaran son importados, de estos, el 15-20% son pacientes pediátricos.

Según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 106 países y alrededor de 3300 millones de personas están expuestos actualmente a esta infección, registrándose en los últimos años cerca de 130 millones de casos al año. Los

habitantes de los países más pobres son los más vulnerables a la enfermedad, cerca del 90% casos son registrados en África subsahariana y mayoritariamente en niños menores de 5 años. La mortalidad asociada a malaria importada en nuestro medio es del 2-3% y sabemos que supone la cuarta causa de mortalidad infantil a nivel mundial.

ETIOPATOGENIA

La enfermedad la produce un protozoo intracelular del género *Plasmodium* transmitido por la picadura del mosquito *Anopheles* hembra. Las especies de *Plasmodium* que producen la enfermedad en el hombre son: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* (Tabla 1).

El ciclo vital del *Plasmodium spp.* incluye una fase asexual en el interior del humano (con múltiples estadios), y otra sexual en el mosquito.

Aunque *P. vivax* se asocia ocasionalmente con graves complicaciones, *P. falciparum* es el principal protagonista de los casos de malaria complicada. En los últimos años, *P. knowlesi* ha emergido como una potencial causa de malaria complicada, aunque el número global anual de casos secundarios de esta zoonosis se mantiene muy limitado.

P. vivax y *P. ovale* tienen la capacidad de desarrollar recidivas semanas o meses después del episodio inicial, a partir de formas del parásito que permanecen quiescentes como hipnozoítos en el hígado. *P. falciparum* nunca recidiva.

Cómo citar este artículo: Gil Hernández I, Orden Rueda C, Bustillo Alonso M. Paludismo en la infancia. Prevención eficaz y tratamiento adecuado. Form Act Pediatr Aten Prim. 2019;12(1):17-22.

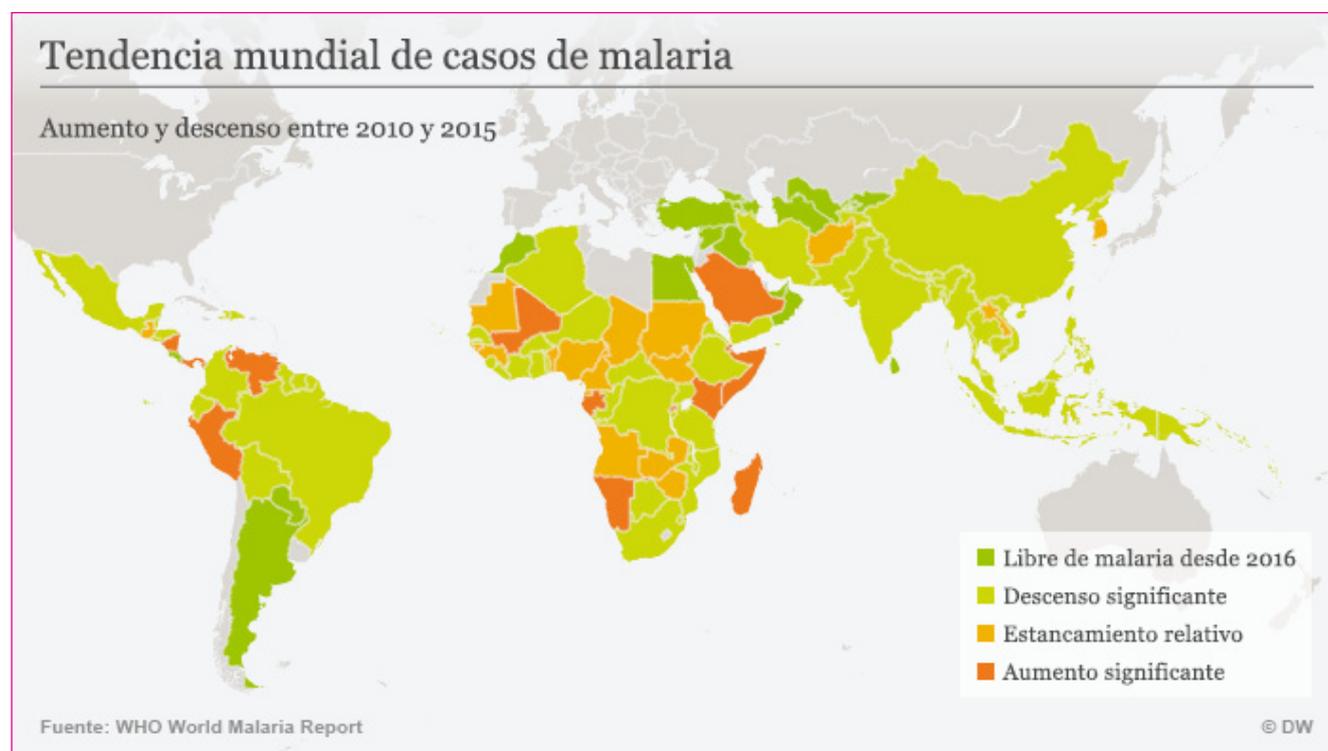


Figura 1. Países con riesgo de transmisión de malaria según la OMS.

Con la excepción de la malaria congénita, adquirida por transmisión vertical, la enfermedad no se contagia entre humanos sin la mediación del mosquito vector, aunque pueden darse casos de transmisión por vía hematogena (mediante transfusiones o trasplantes de órganos de donantes infectados).

QUIMIOPROFILAXIS

Hay que tener en cuenta que siempre que el viaje se realiza a un país tropical, se debe acudir a un centro de Pediatría Tropical o vacunación internacional.

Es importante recordar que la OMS desaconseja viajar a los niños menores de 1 año y especialmente a los menores de 6 meses.

La prevención del paludismo se basa en:

- Conocer el riesgo real del viaje (país y zona específica).
- Uso de medidas barrera para evitar las picaduras (mosquiteras, repelentes e insecticidas).
- Quimioprofilaxis: elección adecuada del fármaco y duración de la pauta.

Ninguna pauta garantiza un 100% de protección. El fracaso no tiene por qué significar que hay resistencia al fármaco. Dependerá de la zona visitada y de la resistencia del *Plasmodium* en esa zona:

Áreas con *P. falciparum* sensible a cloroquina

América Central y la mayoría de los países del Oriente Medio.

Fosfato de cloroquina (Resochin®):

- Comprimidos de 250 mg de sal (155 mg de base/250 mg de sal).
- 5 mg base/kg (8,3 mg de sal/kg) en dosis única semanal, empezando 1-2 semanas antes del viaje, continuando durante este y tras el regreso 4 semanas más.
- Dosis máxima: 300 mg de base.

Áreas con *P. falciparum* resistente a cloroquina

Atovacuona/proguanil (Malarone Pediátrico®):

- Comprimido 62,5 mg atavacuona/25 mg proguanil.
- En dosis única diaria, mejor con alimento.
- Dosis según peso (en mayores de 5 kg de peso):
 - De 5-8 kg: 1/2 de comprimido pediátrico.
 - De 8-10 kg: 3/4 de comprimido pediátrico.
 - De 11-20 kg: 1 comprimido pediátrico.
 - De 21-30 kg: 2 comprimidos pediátricos.
 - De 31-40 kg: 3 comprimidos pediátricos.
 - ≥ 40 kg: 1 comprimido de adulto (comprimido adulto con 250 mg de atovacuona/100 mg de proguanil) o 4 comprimidos pediátricos.
- Empezando 1 día antes del viaje, durante todo el viaje y una semana después.

Tabla 1. Resumen de las características de las distintas especies.

<i>P. falciparum</i>	Mayor morbilidad y tasa de complicaciones Ejemplo: malaria cerebral
<i>P. vivax</i> y <i>ovale</i>	Fiebre más leve e hiperesplenismo Recaídas hasta 3-5 años más tarde (hipnozoitos)
<i>P. malariae</i>	Parasitemia asintomática crónica Síndrome nefrótico
<i>P. knowlesi</i>	Similar a <i>P. falciparum</i> Insuficiencia hepatorenal grave

- Máximo: 28 días de tratamiento (en la ficha técnica del producto en España se especifica un máximo de 28 días de prescripción y se especifica que no puede utilizarse en menores de 11 kg de peso; los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la OMS si consideran su uso en niños entre 5 y 11 kg).

Mefloquina (Lariam®):

- Tabletas de 250 mg de mefloquina base en Europa.
- Dosis (solo en niños >5 kg): 5 mg/kg/dosis (dosis máxima 250 mg) una vez a la semana, empezando 1-2 semanas antes del viaje, continuando durante el viaje y 4 semanas más al regreso.

Doxiciclina (Proderma®):

- Solo en niños mayores de 8 años.
- Cápsulas de 50, 100 y 200 mg.
- Dosis: 1,5 mg/kg/día (dosis máxima 100 mg/día) en dosis única diaria comenzando 1-2 días antes del viaje, durante este y 4 semanas más al regreso.

¿CUÁNDO TRATAR?

En general, no se iniciará el tratamiento hasta que el diagnóstico esté confirmado, pero debe iniciarse en casos de sospecha de malaria con criterios de gravedad. La malaria debe sospecharse siempre ante un niño que presenta un cuadro febril sin foco o alteración de la consciencia (encefalopatía aguda) una semana o más después de haber estado en una zona de transmisión malárica.

Es lícito iniciar el tratamiento específico aun en ausencia de confirmación parasitológica inicial (gota gruesa o prueba de diagnóstico rápido negativas) si existen criterios de gravedad o alta sospecha diagnóstica.

¿CÓMO TRATAR?

Para iniciar el tratamiento más adecuado hay que tener en cuenta la especie y la zona de procedencia a la hora de valorar la posible resistencia a los fármacos antipalúdicos. Para ello se pueden consultar los siguientes enlaces:

- www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html
- wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/

Plasmodium falciparum o especie no identificada

De primera elección puede usarse cualquiera de los siguientes fármacos (Tabla 2). El más empleado como primera opción suele ser artemeter-lumefantrina.

- **Artemeter-lumefantrina (Riamet®):** 1 comprimido, 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina. Administrar 6 dosis vía oral durante 3 días, a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas del comienzo del tratamiento.
- **Dihidroartemisina-piperaquina (Eurartesim®):** 1 comprimido, 40 mg de dihidroartemisina y 320 mg de piperaquina. El tratamiento consiste en una dosis al día durante 3 días, vía oral.

Tabla 2. Tratamiento de *P. falciparum* o especie no identificada.

Artemeter-lumefantrina	
<5 kg-14 kg	1 comprimido/dosis
15 kg-24 kg	2 comprimidos/dosis
25 kg-34 kg	3 comprimidos/dosis
35 kg-adultos	4 comprimidos/dosis
Dihidroartemisina-piperaquina	
5 kg-7 kg	1/2 comprimido
8 kg-11 kg	3/4 comprimidos
11 kg-17 kg	1 comprimido
17 kg-24 kg	1 y 1/2 comprimido
25 kg-35 kg	2 comprimidos
36 kg-59 kg	3 comprimidos
60 kg-80 kg	4 comprimidos
> 80 kg	5 comprimidos
Atovacuna-proguanil	
<5 kg	No está indicado
5-8 kg	2 comprimidos pediátricos al día
9-11 kg	3 comprimidos pediátricos al día
11-20 kg	1 comprimido de adulto al día
21-30 kg	2 comprimidos de adulto al día
31-40 kg	3 comprimidos de adulto al día
>40 kg	4 comprimidos de adulto al día

- **Artesunato más amiodaquina (Artesun-plus®):** 1 comprimido, 25 mg de artesunato y 67,5 mg de amiodaquina. Dosis terapéutica: 4 mg/kg/día de artesunato (rango terapéutico: 2-10 mg/kg/día) y 10 mg/kg/día de amiodaquina (rango terapéutico: 7,5-15 mg/kg/día). El tratamiento se realiza durante 3 días.
- **Atovacuona-proguanil (Malarone®):** comprimido pediátrico con 62,5 mg de atovacuona y 25 mg de proguanil. Comprimido adulto con 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil. Útil en viajeros que regresan con malaria sin complicaciones a países donde la enfermedad no es endémica (por ejemplo, España). Dosis oral, única y diaria durante 3 días consecutivos. Se debe evitar en lo posible si se ha utilizado Malarone® como profilaxis.

P. malariae o P. knowlesi

Cloroquina (Resochin®): comprimidos de 250 mg (155 mg de base/250 mg de sal). Dosis de 25 mg/kg dividido en el transcurso de 3 días (10 mg/kg/dosis en la primera dosis, 5 mg/kg/dosis a las 6, 24 y 48 horas de haber comenzado el tratamiento).

P. vivax y P. ovale

Cualquier región salvo zonas de *P. vivax* resistentes (Indonesia, Perú, Papua nueva Guinea, Oceanía).

Cloroquina (Resochin®): comprimidos de 250 mg (155 mg de base/250 mg de sal). Dosis de 25 mg/kg dividida en el transcurso de 3 días (10 mg/kg/dosis en la primera dosis y 5 mg/kg/dosis a las 6, 24 y 48 horas de haber comenzado el tratamiento).

Añadir **primaquina (Primaquina®)** al finalizar el tratamiento con cloroquina para erradicar hipnozoítos quiescentes presentes en hígado y evitar recaídas. Comprimidos: 7,5 mg (7,5 mg de base) y de 15 mg (15 mg de base). Dosis: 0,25 mg/kg en dosis única diaria durante 14 días o 0,5 mg/kg/día durante 14 días si procede del Sudeste Asiático. Descartar déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa por el riesgo de producir una crisis hemolítica. Si el déficit es total, no administrar. Si el déficit es parcial, administrar a razón de 0,75 mg/kg una vez a la semana durante 8 semanas. También debe evitarse en menores de 6 meses y malaria de transmisión vertical.

P. vivax de áreas resistentes a cloroquina

Papúa Nueva Guinea, Perú, Oceanía e Indonesia.

El tratamiento de elección es **artemeter-lumefantrina** (tal como se ha explicado previamente).

Hay que añadir **primaquina (Primaquina®)**, al finalizar el tratamiento con artemeter-lumefantrina.

Infecciones mixtas

La infección por varios parásitos tiene menos riesgo de producir complicaciones graves que la malaria por *P. falciparum* aislado.

En estos casos, el tratamiento debe realizarse cubriendo *P. falciparum* y si existe infección por *P. vivax* y *P. ovale* debe continuarse tratamiento con primaquina.

Si hay sospecha de malaria grave

Traslado a una unidad de cuidados intensivos pediátricos y tratamiento precoz (*P. falciparum*, *P. vivax*).

Artesunato (Artesun®). Administración intravenosa o intramuscular:

- <20 kg: 3 mg/kg/dosis a las 0,12 y 24 horas.
- >20 kg: 2,4 mg/kg/dosis a las 0,12 y 24 horas.

Posteriormente, si tolera la vía oral, administrar artemeter-lumefantrina durante 3 días (según pauta de tratamiento). Si no hay tolerancia oral, continuar con artesunato intravenoso o intramuscular en dosis de 2,4 mg/kg/día cada 24 h durante 5 días.

Glucanato de quinina (Quinimax®): ampolla de 2 ml (240 mg de base):

- 20 mg/kg mediante administración intravenosa, seguida de 10 mg/kg cada 8 horas. La velocidad de goteo no debe exceder 5 mg sal/kg/hora (precisa control de glucemia horario por riesgo de hipoglucemia).
- Mínimo 24 horas por vía parenteral antes de pasar a vía oral, momento en el cual se añadirá una terapia de primera línea de *P. falciparum* (artemeter-lumefantrina 3 días, tal como se ha explicado previamente).

Si se trata de paludismo por *P. vivax*, añadir tras finalizar el tratamiento primaquina.

Hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios de los fármacos para mantener adecuado control y vigilancia a lo largo del tratamiento (Tabla 3).

POSOLOGÍA ESPECIAL DE LOS FÁRMACOS

Artemeter-lumefantrina (Riamet®): comprimidos de 20 mg de artemeter 120 mg de lumefantrina 120 mg. Los comprimidos pueden pulverizarse. Administrar con alimentos o leche (los ricos en grasa aumentan su biodisponibilidad). Si se producen vómitos a la hora siguiente de la administración, repetir la dosis. Comercializado como **Coartem** en otros países.

Dihidroartemisina-piperquina (Eurartesim®): comprimidos de 20/120 mg. Se puede dividir en dos mitades iguales, disolver en agua y pulverizar, administrando la solución de manera

Tabla 3. Efectos secundarios más frecuentes de fármacos antipalúdicos.

Atovacuona-proguanil	Gastrointestinales, cefalea, insomnio, <i>rash</i> Contraindicado en insuficiencia renal
Quinina	Cinchonismo (a partir del tercer día de tratamiento): mareos, tinnitus y alteración en la audición Uso parenteral: hipoglucemia y toxicidad cardiaca
Clindamicina	Gastrointestinales (diarrea por toxina de <i>C. difficile</i>) <i>Rash</i> , urticaria
Doxiciclina	Cefalea, visión borrosa, náuseas, vómitos, <i>rash</i> Contraindicado en niños <8 años
Artemeter-lumefantrina	Bradycardia, náuseas, vómitos, artralgias, cefalea
Dihidroartemisinina-piperacuina	Tos, pirexia, cefalea, prolongación de QTc Hemólisis a las 3 semanas de comenzar el tratamiento (debe realizarse analítica de control)
Artesunato-amiodaquina	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, vértigo
Artesunato	Palpitaciones, vómitos, dolor abdominal, tos, cefalea

inmediata. Se debe administrar en ayunas y no comer en las 3 horas siguientes. Repetir la dosis si hay vómitos en los primeros 30 minutos. Si los vómitos se producen en la primera hora repetir la mitad de la dosis.

Artesunato-amiodaquina (ARTESUN-plus®): en dosis de 25/67,5 mg. Se pueden pulverizar y disolver en agua antes de su administración. No administrar con comida rica en grasas.

Atovacuona-proguanil (Malarone®): adulto 250/100; pediátrico 62,5/25): una dosis al día, durante 3 días. No usar si se ha utilizado como profilaxis.

Artesunato (Artesunate®): vial de 60 mg. Reconstituir el vial que contiene la medicación con el disolvente acompañante (1 ml de bicarbonato, Na al 5%). Posteriormente, añadir al vial que contiene la medicación los 5 ml de NaCl al 0,9% del segundo vial acompañante o bien 5 ml de solución glucosado al 5%. Concentración final (10 mg/ml). La dilución es estable durante 1 hora. Administrar en *bolus*.

SEGUIMIENTO

- Analítica general (hemograma y bioquímica) cada 24-48 horas inicialmente y después individualizar.
- Parasitemia: debe individualizarse. En casos de malaria no complicada, se realizará control a las 24 horas del inicio del tratamiento, posteriormente a los 3, 7 y 14 días tras finalizar el tratamiento. En casos de malaria complicada se realizará tantas veces como se crea necesario, siendo adecuado a las 6-12 horas si el paciente no mejora y posteriormente cada 24 horas hasta que la parasitemia sea <1% y al finalizar el tratamiento.
- Fondo de ojo: en el caso de malaria cerebral si hay alteración inicial.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- Es importante sospechar un cuadro de malaria ante un niño que presenta un cuadro febril o alteración de la consciencia (encefalopatía aguda) una semana o más después de haber estado en una zona de transmisión malárica.
- En general se esperará la confirmación diagnóstica para iniciar el tratamiento, excepto en los casos en los que existan criterios de gravedad.
- Si se trata de paludismo por *P. vivax*, añadir primaquina tras finalizar el tratamiento.
- Se debe evitar el tratamiento con atovacuona-proguanil (Malarone®) si se ha utilizado previamente como profilaxis.
- Ninguna pauta de profilaxis garantiza el 100% de protección.
- Es importante conocer la zona de procedencia y la especie de *Plasmodium* antes de iniciar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Guidelines for the treatment of malaria. 3.ª edición. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 01/03/2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf
- Malaria and travelers for u.s. residents. En: Centers for Disease Control and Prevention [en línea] [consultado el 01/03/2019]. Disponible en: www.cdc.gov/malaria/travelers/
- Malaria en Pediatría. Protocolo diagnóstico-terapéutico. En: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría del Hospital Vall d'Hebron [en línea] [consultado el 01/03/2019]. Disponible en: www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Malaria%2C%20diagnostico%20y%20tratamiento.%202017.pdf
- Malaria information and prophylaxis, by country. En: Centers for Disease Control and Prevention [en línea] [consultado el 01/03/2019]. Disponible en: www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html
- Twomey PS, Smith BL, McDermott C, Novitt-Moreno A, McCarthy W, Kachur SP, et al. Intravenous artesunate for the treatment of severe and complicated malaria in the united states: clinical use under an investigational new drug protocol. *Ann Intern Med.* 2015;163:498-506.