

## La malaria en el mundo. ¿Qué debe saber un pediatra? (II): diagnóstico, prevención y tratamiento

Q. Bassat Orellana, C. Guinovart Florensa, PL. Alonso Fernández  
Centre de Salut Internacional, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.  
Centro de Investigação em Saúde da Manhica (CISM), Manhica, Maputo, Mozambique.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8:139-155  
Quique Bassat Orellana, quique.bassat@manhica.net

### Resumen

*La malaria es una enfermedad que afecta a los países pobres tropicales y subtropicales pero que se observa, en su forma importada, con una frecuencia cada vez mayor en los hospitales españoles. La situación de la malaria en el mundo dista de estar controlada ya que cada año se producen entre 350 y 500 millones de casos y mueren más de un millón de niños por esta enfermedad, fundamentalmente en el África subsahariana. El adecuado conocimiento de la malaria requiere una aproximación a la enfermedad desde un punto de vista multidisciplinar, integrando conocimientos biológicos, clínicos, epidemiológicos y socioeconómicos. El pediatra español debe estar preparado para afrontar una enfermedad a la que no está habituado, y cuya potencial gravedad no permite retrasos en el diagnóstico. En este artículo se repasan ciertos conceptos básicos sobre la enfermedad, con el objetivo de dar una visión global que permita al pediatra, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, tener un correcto conocimiento sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la enfermedad.*

*El texto se ha articulado en dos partes. En la primera se han descrito los aspectos epidemiológicos, biológicos y clínicos; esta segunda parte se dedica a la descripción del diagnóstico, la prevención y el tratamiento.*

**Palabras clave:** *Malaria, Enfermedad importada, Clínica, Diagnóstico, Tratamiento, Prevención.*

### Abstract

*Malaria affects poor tropical and subtropical countries, but it is observed as an imported illness, with increasing frequency in Spanish hospitals. The situation of malaria in the world is far from being controlled, with 350 to 500 million clinical cases per year and more than one million child deaths, predominantly in Africa. The adequate understanding of malaria requires a multidisciplinary approach, integrating biological, clinical, epidemiological and socio-economic knowledge. The Spanish paediatrician must be prepared to deal with an unfa-*

*miliar disease, and whose potential severity allows no diagnostic delay. In this article we describe some basic concepts about the illness, with the objective of giving a global view which allows the paediatrician, whether at the hospital or primary health care level, to correctly understand the diagnosis, management and prevention of the illness. The text has been divided into two sections. In the first section, the epidemiological, biological and clinical aspects of malaria were exposed. This second section covers the diagnosis, prevention and treatment of malaria.*

**Key words:** Malaria, Imported disease, Clinical, Diagnosis, Management, Prevention.

## Introducción

En la primera parte de este artículo se han expuesto aspectos epidemiológicos, biológicos y las manifestaciones clínicas. Esta segunda parte se dedicará al diagnóstico, la prevención y el tratamiento.

## Diagnóstico

Ante un niño que presenta un cuadro febril sin foco o alteración de la conciencia una semana o más después de haber estado en una zona de transmisión malarica debe descartarse siempre la malaria. Como parte de una correcta anamnesis e historia clínica, debe preguntarse por la historia de viajes a zonas endémicas. Es necesario obtener un diagnóstico correcto y administrar un tratamiento efectivo precoz, siempre teniendo presente que la evolución de la malaria por *P. falciparum* puede ser muy rápida y es necesario actuar sin demora.

Ante cualquier sospecha de malaria, está justificado realizar los esfuerzos

diagnósticos necesarios para obtener una rápida confirmación.

El diagnóstico definitivo de la infección por malaria se basa en la detección de parásitos en sangre. El método diagnóstico de elección para la malaria sigue siendo la observación al microscopio de una gota gruesa y un frotis de la sangre del paciente (Figura 1). En la gota gruesa se realiza la detección de parásitos, mientras que la extensión, o gota fina, permite visualizar mejor la morfología e identificar la especie. La microscopía ofrece datos cualitativos (presencia o ausencia de parásitos, especie de parásito observada), y también cuantitativos, con una aproximación numérica al grado de parasitemia en sangre periférica, en forma de parásitos por  $\mu\text{L}$  o porcentaje de eritrocitos parasitados.

Los resultados de parasitemia en sangre periférica no necesariamente serán indicativos de la masa parasitaria total, al no observarse en sangre periférica las formas secuestradas, por lo que su interpretación debe ser siempre realizada de

Figura 1. Proceso diagnóstico de la malaria.



forma cauta y en el contexto del cuadro clínico.

La aparición de técnicas inmunocromatográficas de detección de antígenos del parásito en sangre, en forma de tiras reactivas, fáciles de practicar, de alta sensibilidad y especificidad, y que no precisan microscopio ha representado un gran avance en el campo del diagnóstico de la infección por malaria, ya que incluso en ausencia de un laboratorio permiten detectar la infección de manera rápida y segura. Estas tiras reactivas detectan antígenos de *P. falciparum*, y se negativizan a la semana de iniciarse el tratamiento adecuado, lo

que permite su aplicación en el terreno<sup>1</sup>. Ha sido desarrollado un método similar que permite el diagnóstico de *P. vivax*.

Hoy día existen otras técnicas diagnósticas más sofisticadas, como las serologías, o la detección genómica por PCR<sup>2</sup>, capaz de detectar parasitemias submicroscópicas, pero cuya aplicabilidad limitada y costes prohibitivos restringen su uso al campo de la investigación y a algunos hospitales occidentales que tratan casos de malaria importada.

Los individuos semi-inmunes de zonas endémicas, resistentes a la enfermedad grave pero no a la infección, presentan a menudo parasitemias sanguíneas sin clí-

nica asociada. A su vez, ante un cuadro clínico con parásitos en sangre confirmados por laboratorio puede ser difícil saber el papel de los parásitos en el desarrollo de la sintomatología clínica. Así, la presencia de parásitos en sangre es un signo de infección pero no necesariamente la causa de la enfermedad clínica. Por otro lado, en algunos casos de malaria clínica, *P. falciparum* puede estar ausente o indetectable en la circulación periférica debido a las particularidades de su ciclo vital.

En cualquier caso, debe quedar claro que cualquier parasitemia en cualquier paciente tiene que tratarse, independientemente del grado de inmunidad o clínica presentada.

### Malaria importada en pediatría

En las últimas décadas, el mundo ha sido testigo de un incremento progresivo de los viajes internacionales, tanto de inmigrantes que buscan escapar de la pobreza de sus países de origen como de turistas o trabajadores occidentales que se desplazan en sentido contrario. Nuestro país se ha convertido en un gran receptor de inmigrantes que provienen básicamente de Latinoamérica y de África. En los últimos años, además, se ha producido un viraje en el patrón inmigratorio, aumentando de forma im-

portante la proporción de mujeres y niños. El auge de las adopciones de niños provenientes de países en vías de desarrollo contribuye también al aumento de la población inmigrante en edad pediátrica.

Todos estos cambios conllevan un aumento del número de consultas en nuestro medio por enfermedades que hasta ahora se habían clasificado en el cajón de sastre de la medicina tropical, y para las cuales tanto el médico de familia como el pediatra deben estar preparados.

Aunque la gran mayoría de las malaras importadas en España son en adultos, el número de casos en niños es importante. En Madrid, durante 1998, el 15,7% de las malaras se declararon en niños menores de 11 años, la mayoría de ellos del colectivo inmigrante<sup>3</sup>.

La frecuencia de las diferentes especies de *Plasmodium sp.* dependerá de la procedencia del enfermo. En una pequeña serie catalana de casos de malaria pediátrica importada<sup>4</sup>, un 64% correspondía a infecciones por *P. falciparum*, la causa más frecuente también en España de malaria importada en adultos<sup>5</sup>.

La ausencia de inmunidad adquirida contra la malaria en los viajeros hace que cualquier infección se traduzca en una situación de alto riesgo para el paciente.

En los inmigrantes se postula que sin el efecto *booster* continuo, la posible memoria inmunológica desarrollada durante su vida en la zona endémica pueda desaparecer o atenuarse, por lo que todo inmigrante que haya pasado más de un año fuera de su país de origen y que vaya a viajar de vuelta, deberá recibir quimioprofilaxis.

El retraso en el diagnóstico es la principal causa de mortalidad en la malaria importada, siendo ésta todavía alta (3,8% en una serie americana<sup>6</sup>). Entre un 20 y un 50% de los niños con malaria importada no recibieron quimioprofilaxis<sup>3</sup>, por lo que es importante insistir en la importancia del correcto consejo al niño viajero. En este sentido, un grupo que merece especial atención es el del colectivo de hijos de inmigrantes nacidos en España. Con mucha frecuencia, éstos viajan al país de origen de sus padres sin tomar precaución alguna, exponiéndose de esta forma a un riesgo alto, puesto que no tienen inmunidad adquirida contra la malaria. Más adelante se habla específicamente sobre medidas de prevención y quimioprofilaxis.

### **Malaria y embarazo: consecuencias en el feto**

Las mujeres embarazadas, junto con los niños menores de 5 años, son los

grupos con mayor riesgo de enfermar y de sufrir complicaciones. La malaria en la mujer embarazada puede tener consecuencias graves sobre el feto: aumenta el riesgo de aborto, prematuridad, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal y fetal<sup>7</sup>. Además en la madre es causa frecuente de anemia grave y puede llegar a provocar la muerte.

Se cree que la disminución transitoria de la inmunidad que sufren las mujeres embarazadas<sup>8</sup> es la responsable de la elevada vulnerabilidad y consiguiente morbimortalidad que éstas sufren, comparadas con el resto de adultos. La placenta es uno de los órganos que más se afecta por la infección; en los espacios intervillosos suelen observarse depósitos de hemozoína entre masas de fibrina, así como múltiples parásitos.

Los efectos de la infección en la madre dependerán del grado de inmunidad previa adquirida, siendo el riesgo máximo en una mujer no inmune que se infecte al viajar a una zona endémica durante su embarazo. El riesgo de que la enfermedad se transmita de forma congénita al bebé es mayor en las madres no inmunes (7,4%) que en las semi-inmunes (0,3%)<sup>9</sup>, sin embargo la infección placentaria no implica necesariamente la transmisión de la enfermedad al feto.

El bajo peso al nacer asociado con la malaria materna puede ser debido a un retraso en el crecimiento intrauterino, a un parto prematuro o a ambos<sup>8</sup>. Deben diferenciarse estos hallazgos, consecuencia directa de la infección materna, de los que surgen cuando la infección es transmitida de forma directa al feto. La enfermedad congénita suele manifestarse cuando el bebé tiene varias semanas de vida (5,5 semanas de media en una serie de 44 pacientes)<sup>9</sup>, con fiebre, hepato-esplenomegalia y otros signos y síntomas inespecíficos como irritabilidad, rechazo del alimento, ictericia o anemia. La sintomatología de la enfermedad adquirida (y no transmitida de forma vertical por la madre) en el período neonatal puede ser idéntica, aunque la clínica en este caso no aparecerá nunca antes de la primera semana de vida a causa del período de incubación. En todo caso, el diagnóstico diferencial de la malaria que se diagnostique en el período neonatal, sea congénita o adquirida post-nacimiento, debe realizarse con otras infecciones bacterianas y las del grupo TORCH (toxoplasma, otros agentes, rubeola, citomegalovirus y herpes simple).

### Seguimiento clínico y tratamiento

A la hora de tratar un caso de paludismo deben tenerse claros varios conceptos

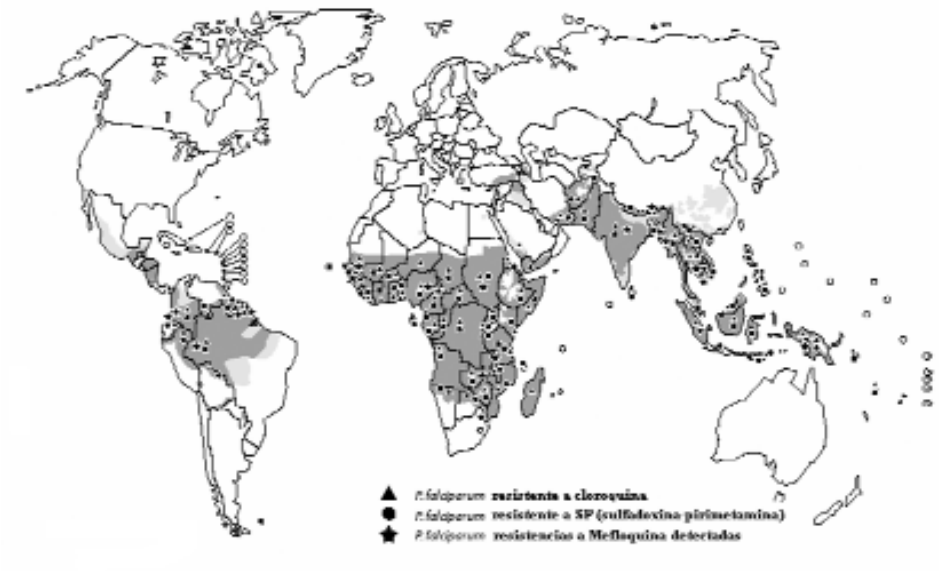
y valorar de forma sistemática ciertas variables (Tabla I). Es crucial identificar con ayuda del laboratorio la especie de plasmodio presente en sangre, y evaluar la concordancia con la distribución geográfica del parásito en el área donde se produjo la infección. El siguiente paso es evaluar su posible grado de resistencia a los fármacos antimaláricos y plantear un tratamiento adecuado. En general se considera que todas las cepas de *P. ovale* y *P. malariae* son sensibles a cloroquina. Se han descrito ya algunas zonas de resistencia de *P. vivax* a cloroquina, y en general se asume que, salvo en muy determinadas regiones del mundo, *P. falciparum* es resistente a cloroquina de forma generalizada. Los casos de *P. falciparum* provenientes de África suelen ser resistentes además a sulfadoxina-pirimetamina (SP), mientras que los provenientes del sudeste asiático lo son además a la mefloquina, siendo considerados multirresistentes (Figura 2).

Ante una sospecha clínica de malaria sin confirmación etiológica, el paciente deberá ser referido con urgencia a un medio hospitalario con medios diagnósticos, ya que todo caso de malaria por *P. falciparum* en nuestro entorno deberá ser ingresado por el alto riesgo de complicaciones que pueden derivarse de la infección.

Tabla I. Decálogo básico para el manejo de los casos de malaria importados en pediatría

1. Toda sospecha de malaria por *P. falciparum* en Atención Primaria debe ser derivada al hospital, y todo niño con sospecha o infección confirmada por este agente debe ser ingresado ante la posibilidad de presentar complicaciones.
2. Toda malaria debe ser confirmada por el laboratorio. Una gota gruesa negativa aislada no excluye el diagnóstico de malaria.
3. En caso de sospecha clínica fundada y a pesar de gota gruesa o extensión negativas, debería iniciarse el tratamiento.
4. Localizar geográficamente el lugar de infección. Orientar el tratamiento según los tipos de *Plasmodium* y las resistencias presentes en la zona de contagio.
5. En caso de paciente grave se asumirá siempre la presencia de *P. falciparum*.
6. En caso de intolerancia oral se iniciará el tratamiento intravenoso sin demora.
7. La evolución de la parasitemia es un elemento de ayuda al tratamiento, pero un descenso de la parasitemia no necesariamente implica una mejoría clínica.
8. El tratamiento de soporte es esencial en los casos de malaria grave.
9. Los tratamientos intravenosos, especialmente con quinina, deben hacerse siempre mediante infusiones lentas, nunca en forma de bolos.
10. En casos de malaria por *P. vivax* o *P. ovale* debe realizarse tratamiento radical con primaquina (excepto en casos de transmisión vertical).

Figura 2. Áreas de transmisión malárica y resistencias reportadas de *P. falciparum* a los principales fármacos antimaláricos. (Fuente: OMS 2004)



### Tratamiento con anti-maláricos

Las malarías "benignas" podrán ser tratadas de forma ambulatoria únicamente cuando se confirme su etiología. En los casos de *P. vivax* y *P. ovale* se realizará tratamiento con cloroquina (25 mg/kg dosis total, dividida en tres dosis únicas diarias: 10 mg/kg el 1<sup>er</sup> día, 10 mg/kg el 2.º día, y finalmente 5 mg/kg el 3<sup>er</sup> y último día) y se añadirá al tratamiento una dosis diaria de primaquina para eliminar los hipnozoitos (dosis pediátrica: 0,25 mg/kg/día, durante 14 días), previa exclusión de déficit de G6PD, ya que a dosis terapéuticas podría causar una grave hemólisis intravascular con metahe-moglobinemia. En los casos de paludismo inducido o congénito por estas especies, al no existir hipnozoitos intra-hepáticos no será necesario realizar una cura radical con primaquina. El tratamiento de los casos de *P. malariae* se hará igualmente con cloroquina, no siendo necesario añadir primaquina.

El tratamiento de una crisis por *P. falciparum* requerirá ingreso hospitalario para observación, y se realizará por vía oral o sistémica según la gravedad del cuadro. Si el paciente no tolera la vía oral, es imperativo iniciar el tratamiento por vía parenteral. Actualmente se tiende a tratar con una combinación de más de un fármaco para evitar el desarrollo de resis-

tencias. En nuestro país, el tratamiento de elección en niños con malaria grave incluye la combinación de quinina (20 mg/kg diluidos en 10 ml/kg de suero glucosado al 10% como dosis inicial de carga, seguidos por 10 mg/kg diluidos en 10 ml/kg de suero glucosado al 10%, cada 8-12 horas, 3-7 días) o quinidina (más fácil de encontrar en nuestro medio debido a su uso como antiarrítmico, a una dosis inicial de 10 mg/kg y posteriormente, en infusión continua, a dosis de 1,2 mg/kg/hora) con un segundo fármaco, que puede ser clindamicina (20 mg/kg/12h, 5 días), doxiciclina (2 mg/kg/12h durante 7 días, contraindicado en menores de 8 años) o SP (Fansidar®: sulfadoxina 25 mg/kg más pirimetamina 1,25 mg/kg, dosis única, vía oral, nunca en menores de dos meses de edad). Los fármacos administrados por vía endovenosa deben pasar en un mínimo de 3-4 horas, y nunca deben administrarse en forma de bolus. Debe pasarse a vía oral tan rápido como sea posible, manteniendo los mismos fármacos que se hayan usado por vía endovenosa hasta completar los días de tratamiento sugeridos. El tratamiento se interrumpirá cuando dos determinaciones de parásitos en sangre hayan sido negativas, y siempre y cuando se hayan administrado los dos antimaláricos.



Existen otros fármacos con buena acción antiparasitaria, como por ejemplo los derivados de las artemisininas, que se extraen de la planta china *qinghaosu*. Actualmente la OMS recomienda para el tratamiento de la malaria en zonas endémicas la utilización de combinaciones terapéuticas que incluyan derivados de las artemisininas. Diferentes estudios han demostrado una eficacia similar a la quinina<sup>10</sup> al tratar episodios de malaria grave, incluso en su formulación rectal<sup>11</sup>, lo que abre una vía de esperanza para el tratamiento de la enfermedad en zonas remotas donde no siempre es posible la administración parenteral. Sin embargo, y a pesar de su rápido modo de acción, no se han demostrado diferencias significativas en la reducción de la mortalidad. Existe gran expectación sobre la formulación endovenosa de estos fármacos, cuyas prometedoras cualidades están pendientes de ser confirmadas<sup>12</sup>.

### **Tratamiento de soporte de las complicaciones**

Los cuadros de malaria complicada necesitarán de un tratamiento de soporte intensivo, frecuentemente en unidades especializadas que dispongan de respiradores y capacidad de realizar diálisis. El tratamiento de soporte en estos casos puede llegar a ser tan importante

como el uso correcto de antimaláricos, y dependerá del tipo de complicación que se presente. Los casos de hipoglicemia confirmados deben corregirse de forma enérgica, con glucosa hipertónica (al 50%) endovenosa a una dosis de 0,5 g/kg administrada en forma de bolus y a través de una vía venosa central. Se mantiene posteriormente una glicemia basal adecuada mediante el uso de una infusión continua de un suero glucosado al 10%, ajustando los aportes de otros electrolitos según las necesidades.

Se postula que las alteraciones hemodinámicas y la acidosis metabólica que se observan en muchos casos de malaria grave son debidas a una situación de hipovolemia relativa<sup>13,14</sup>, por lo que el aporte moderado de volumen debería restaurar la perfusión periférica y disminuir la acidosis. La reposición de volumen en estos casos todavía es motivo de controversia, puesto que existe un riesgo teórico de agravar una potencial insuficiencia cardíaca subyacente, pero los últimos estudios realizados reflejan que esta medida es segura y efectiva<sup>14</sup>, y que los coloides como la albúmina serían incluso más efectivos que los cristaloides solos<sup>15</sup>. No existe consenso en el papel que el bicarbonato sódico debe tener en el tratamiento de los casos agudos de acidosis metabólica, por lo que su uso

debe restringirse a aquellos casos en los que la acidosis es profunda y refractaria a la reposición de volumen<sup>16</sup>. En los casos donde la acidosis coexiste con una anemia grave, la mejor manera de restaurar el volumen, corrigiendo de forma simultánea la anemia, es mediante una transfusión de sangre. En África, hasta un 60% de las muertes por malaria se producen antes de que la transfusión de sangre llegue a administrarse<sup>17</sup> por lo que el aporte inmediato de líquidos intravenosos como tratamiento inicial y en espera de la transfusión se convierte en prioritario<sup>18</sup>. En los casos en que la transfusión sea necesaria, deberá administrarse un volumen de 20 ml/kg de concentrado de hematíes o sangre total de forma rápida (en unas dos horas) y sin necesidad de administrar diuréticos de forma concomitante<sup>19</sup>.

Las convulsiones deben tratarse con fármacos anticonvulsivantes, como las benzodiacepinas o el fenobarbital, aunque el uso profiláctico de éstos de forma generalizada no se recomienda por su potencial efecto depresor del centro respiratorio<sup>16</sup>. Asimismo, los glucocorticoides, cuya acción antiinflamatoria y efectos beneficiosos sobre ciertos tipos de edema cerebral parecían prometedores en el tratamiento de la malaria grave, están actualmente contraindicados

al demostrarse que no disminuyen la mortalidad y conllevan un alto riesgo de efectos secundarios<sup>16</sup>.

En casos de parasitemias superiores a 10%, que se acompañen de un cuadro clínico grave, puede estar indicada la exanguinotransfusión.

### Control de la malaria en países endémicos

---

El tratamiento de los casos sospechosos o confirmados de malaria sigue siendo la piedra angular de las estrategias de control de la malaria. Sin embargo, es necesario aumentar el uso de medidas preventivas para conseguir un mayor impacto en el control de la enfermedad. Cabe diferenciar cuatro grandes estrategias en términos de prevención: 1) métodos de control de vectores; 2) métodos para disminuir el contacto hombre-vector; 3) fármacos para la prevención y tratamiento de los casos de malaria; y 4) vacunas.

### Control de vectores

Se basa en el uso de insecticidas, larvicidas y la gestión medioambiental. Gracias a estos tres mecanismos, se han conseguido salvar millones de vidas en todo el mundo. El uso del DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) para disminuir los vectores adultos, la utilización de peces *Gambusia*

para consumir larvas de Anopheles y los trabajos de ingeniería civil para reducir los criaderos de mosquitos fueron claves en los esfuerzos y éxitos para eliminar la transmisión de malaria en gran parte de la Europa mediterránea hasta mediados del siglo XX. El rociamiento intradomiciliario con insecticidas de depósito (RIID) sigue siendo una técnica válida y ampliamente usada en América Latina y en Asia, aunque no en África. Por su compleja implementación, altos costes, riesgos medioambientales y capacidad de potenciar el desarrollo de resistencias por parte de los mosquitos, su uso se limita hoy en día a localizaciones y situaciones ecológicas muy específicas.

### **Métodos para disminuir el contacto hombre-vector**

Se basan en el uso de mosquiteras impregnadas de insecticida (MII) y en las medidas básicas de prevención de picaduras.

Ensayos clínicos aleatorizados han mostrado que el uso de mosquiteras impregnadas de insecticida reducen la mortalidad en los niños menores de cinco años alrededor de un 20% en África<sup>20</sup>, y que este efecto se mantiene con el tiempo y en áreas de muy alta transmisión. Esto contrasta con el fracaso masivo de las agencias internacionales,

los gobiernos y la comunidad de salud pública en la implementación de esta medida, dado que menos del 2% de los africanos duermen actualmente bajo una red impregnada<sup>21</sup>, cuyo precio (5 dólares) sigue siendo caro para la mayoría de familias africanas. Existen actualmente mosquiteras impregnadas con insecticidas de larga duración (piretroides) que pueden proteger hasta durante cuatro años, y cuya gran ventaja es que no requieren de reimpregnaciones anuales para mantener su eficacia.

Los repelentes anti-mosquito de aplicación cutánea y eficacia moderada tienen un uso limitado en poblaciones de zonas endémicas.

### **Fármacos para la prevención y tratamiento**

En poblaciones de zonas endémicas parece lógico pensar que el uso generalizado y mantenido de profilaxis entre los grupos de mayor riesgo podría tener repercusiones beneficiosas sobre la morbi-mortalidad. Sin embargo, esta eficaz herramienta para el control de la malaria<sup>22</sup> es de uso muy limitado como tratamiento de por vida de los habitantes de áreas maláricas del África subsahariana por varias razones: la falta de fármacos adecuados, la evidencia de que la administración continuada de un anti-malárico

eficaz impide el desarrollo de la inmunidad contra la malaria en niños, el coste, la falta de sistemas adecuados para mantener la administración de la profilaxis durante muchos años a gran porcentaje de la comunidad y el riesgo percibido de que se promueve el desarrollo de resistencia farmacológica.

Nuevas y creativas estrategias, como el uso del tratamiento preventivo intermitente en menores de un año (IPTi, *Intermittent preventive treatment in infants*), han permitido superar alguna de estas limitaciones. El IPTi consiste en la administración de tres dosis de un anti-malárico de vida media larga (como por ejemplo SP) durante el primer año de vida aprovechando las visitas que el lactante realiza al centro de salud para recibir las vacunas del Programa Ampliado de Inmunización (PAI), que es universal. Esta estrategia ha demostrado una eficacia del 59% a la hora de disminuir el riesgo de malaria clínica y del 50% el de anemia en niños menores de un año en ensayos clínicos realizados en Tanzania<sup>23</sup>. Actualmente se está probando en lugares con distintas características epidemiológicas para evaluar si es eficaz por igual en todas partes. El tratamiento preventivo intermitente también ha mostrado resultados esperanzadores cuando se administra a mu-

jerer embarazadas a través de las visitas prenatales (IPTp)<sup>24</sup> para disminuir los efectos de la malaria en la mujer y el feto.

## Vacunas

Una vacuna eficaz y segura contra la malaria para niños de zonas endémicas sería una herramienta de gran potencial para contribuir al control de la malaria en el mundo. Quizás es en este campo específico donde la investigación científica en malaria está produciendo los mayores avances. El problema de su financiación ha quedado parcialmente cubierto con la entrada en escena de entidades filantrópicas como la Fundación Bill y Melinda Gates, que han inyectado grandes dosis de dinero y reactivado el entusiasmo e interés por la investigación en malaria, fundamentalmente a través del establecimiento de exitosas colaboraciones entre el sector público y el privado.

El desarrollo de una vacuna anti-malárica es un enorme reto científico, debido a la enorme complejidad del parásito y su ciclo vital. Existen diferentes tipos de vacunas candidatas de malaria, dependiendo de la fase del ciclo vital contra la que estén dirigidas y la población que se quiera proteger.

El desarrollo de una vacuna anti-malárica es largo y costoso. Múltiples vacunas

candidatas se hallan en diferentes estadios de desarrollo pre-clínico y clínico, la más avanzada de todas ellas es la RTSS/AS02A, desarrollada y financiada conjuntamente por GlaxoSmithKline y la *Malaria Vaccine Initiative* (MVI). En un ensayo clínico realizado en más de dos mil niños de entre 1 y 4 años en Mozambique, esta vacuna candidata ha demostrado ser segura, inmunogénica y eficaz, reduciendo los casos de malaria clínica por *P. falciparum* en un 30% y los casos de malaria grave en un 58%<sup>25</sup>. Los esperanzadores resultados obtenidos en este ensayo confirman que el desarrollo de una vacuna eficaz para niños de zonas endémicas es posible y está cada día más cerca. Los próximos años serán cruciales para la obtención de una de las vacunas más esperadas.

### **Prevención de la malaria en el niño viajero**

Se recomienda el uso de mosquiteras impregnadas de insecticida en niños viajeros a zonas endémicas así como el uso de repelentes cutáneos. Se debe recordar que los que contienen DEET (*diethyl etoluamida*) a una concentración del 40%, recomendados para adultos, no pueden utilizarse en niños por su potencial toxicidad; existen formulaciones pediátricas.

Hoy día se puede viajar de manera segura a zonas de alta endemicidad malárica gracias a la quimioprofilaxis antipalúdica. Se recomienda que todas las personas, y en especial los niños, que viajen a zonas endémicas de malaria realicen quimioprofilaxis. Ésta deberá hacerse con el fármaco o combinación de fármacos más adecuado para la zona que se vaya a visitar y que mejor se adapte a la idiosincrasia del viajero. El fármaco se deberá iniciar unos días antes del viaje, con el objetivo de alcanzar buenos niveles en sangre al llegar al lugar de destino, y se prolongará en general hasta cuatro semanas después del regreso, para cubrir el período de incubación de una posible picadura infectiva recibida en los últimos días del viaje. El consejo al niño viajero deberá incluir recomendaciones específicas sobre qué fármaco tomar según el peso del niño y las potenciales contraindicaciones. La Tabla II muestra las características principales de los fármacos utilizados para quimioprofilaxis malárica en pediatría. Las recomendaciones son dadas en función de la clasificación de la OMS, que divide las zonas endémicas por letras, siendo los parásitos de la zona A sensibles a cloroquina, los de la zona B resistentes a cloroquina, y los de la zona C además a mefloquina.

Tabla II. Quimioprofilaxis de malaria en pediatría							
Zona	Fármaco	Duración de la profilaxis	Tiempo máximo	Dosis pediátrica	Presentación (comp)	Contraindicación	Efectos secundarios
A	Cloroquina (Resochin®)	1 semana antes, durante y 4 semanas después	5 años	5 mg/kg, 1 vez a la semana	150 mg		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinales</li> <li>- Mareos</li> <li>- Prurito</li> </ul>
B	Proguanil (Paludrine®)	1 día antes, durante y 4 semanas después	No determinado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor de 1 año: 1/4 comp/sem</li> <li>- De 1 a 4 años: 1/2 comp/sem</li> <li>- Más de 5 años: 1 comp/sem</li> </ul>	100 mg		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinales</li> <li>- Aftas bucales</li> </ul>
BC	Cloroquina + Proguanil (Savarine®)	1 día antes, durante y 4 semanas después	3 años	1 comp/día	<ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg Cloroquina y 200 mg Proguanil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menores de 15 años</li> <li>- Menos de 50 kg de peso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinales</li> <li>- Mareos</li> <li>- Prurito</li> <li>- Aftas bucales</li> </ul>
C	Mefloquina (Lariam®)	2-3 semanas antes, durante y 4 semanas después	1 año	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor de 1 año: 1/8 comp/sem</li> <li>- De 1 a 4 años: 1/4 comp/sem</li> <li>- Más de 5 años: 1/2 comp/sem</li> </ul>	250 mg	Menos de 5 kg de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vómitos</li> <li>- Cefaleas</li> <li>- Insomnio, pesadillas</li> <li>- Ansiedad</li> <li>- Mareos</li> </ul>
C	Atovaquona + Proguanil (Malarone®)	1 día antes, durante y 1 semana después	3 semanas	1 comprimido pediátrico/día	<ul style="list-style-type: none"> <li>62,5 mg Atovaquona y 25 mg Proguanil (comp. pediátrico)</li> </ul>	Menos de 11 kg de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinales</li> <li>- Cefaleas</li> <li>- Aftas bucales</li> </ul>
C	Doxiciclina	1-2 días antes, durante y 4 semanas después	4 meses	1,5 mg/kg/día	100 mg	Menores de 8 años de edad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fototoxicidad</li> </ul>

## Condiciones que dificultan el control de la enfermedad en el mundo y perspectivas futuras

Los casos de malaria importada representan una insignificante fracción de los 350 a 500 millones de episodios clínicos de paludismo anuales. Los principales problemas en el control de la malaria actualmente son: 1) la creciente resistencia por parte de los parásitos a los fármacos usados habitualmente; 2) la falta de alternativas terapéuticas eficaces y baratas en el horizonte; 3) las enormes dificultades para hacer llegar a quienes más los necesitan los fármacos para tratar episodios; y 4) las dificultades económicas, sociales y políticas para implementar a gran escala estrategias preventivas (mosquiteras impregnadas con insecticidas, etc.).

A pesar de la aparición de nuevas terapias eficaces como los derivados de la artemisinina, el uso de fármacos con altas resistencias como la cloroquina sigue siendo generalizado en los países más pobres, debido al alto coste de los primeros. Los gobiernos de los países en vías de desarrollo presupuestan una media de unos 20 dólares per cápita y año (6 dólares en el África subsahariana) para la totalidad de la atención sanitaria y los programas de salud de sus ciudadanos, por lo que parece lógico que el prohibitivo precio de

los nuevos antimaláricos contribuya a que los gobiernos de los países más necesitados se resistan a cambiar sus políticas nacionales de tratamiento antimalárico, a pesar de las fuertes críticas lanzadas por la comunidad científica internacional. La cloroquina (menos de 0,11 céntimos de dólar por tratamiento) o el SP (0,14 céntimos de dólar por tratamiento) cuestan una séptima parte del coste de las alternativas farmacológicas más nuevas, y un 1-2% del coste de los fármacos que se suelen usar en el mundo desarrollado<sup>26</sup>. Una posible manera creativa de resolver el problema sería el establecimiento de precios diferentes para el mismo producto según la zona del mundo para la que estuviese destinado.

La investigación en enfermedades que afectan únicamente a países pobres no es rentable para la industria farmacéutica, que no invierte en ella. Prueba de ello es que sólo 16 de los 1.393 nuevos fármacos patentados en el mundo entre 1975 y 1999 eran medicamentos para el tratamiento de enfermedades tropicales<sup>27</sup>, y sólo 4 de ellos para malaria. Existe un desequilibrio importantísimo entre los problemas de salud predominantes en el mundo y el dinero y esfuerzo destinados a la investigación en éstos. Es la llamada "brecha 10/90", que explica que únicamente un 10% del dinero invertido en in-

investigación biomédica a nivel mundial se destina a los problemas sanitarios del 90% de la población mundial<sup>28</sup>. Los países de renta alta deben asumir responsabilidades y reorientar sus estrategias de investigación de manera que aporten soluciones globales para problemas que actualmente también son globales. Asimismo, es imprescindible que los científicos de los países que más sufren los estragos de la malaria, notablemente los africanos, asuman también su responsabilidad, se

involucren de forma activa y sean capaces de liderar desde sus propios países la investigación en esta enfermedad<sup>29</sup>. Estas responsabilidades deben extenderse por último a los encargados de llevar a cabo la aplicación de las estrategias que se hayan demostrado efectivas, allí donde más necesarias sean. Sólo así, los que realmente sufren las enfermedades de los pobres, siendo la malaria el paradigma de éstas, podrán beneficiarse en el futuro de algún cambio.

---

## Bibliografía

1. Lema OE, Carter JY, Nagelkerke N, et al. Comparison of five methods of malaria detection in the outpatient setting. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60:177-182.

2. Rubio JM, Benito A, Berzosa PJ, et al. Usefulness of seminested multiplex PCR in surveillance of imported malaria in Spain. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3260-3264.

3. López-Vélez R, Huerga H. Malaria importada en niños. *An Esp Pediatr.* 2000;52:303-304.

4. Fumado V, Pou J, Jiménez R. Malaria importada en la infancia (1993-1998). *An Esp Pediatr.* 2000;52:305-308.

5. Cervera Miguel JI, Navarro Ibáñez V, Calabuig Muñoz E, Pemán García J. Malaria. Análisis de 31 casos (1993-2002)]. *Rev Clin Esp.* 2004; 204:317-319.

6. Greenberg AE, Lobel HO. Mortality from *Plasmodium falciparum* malaria in travelers from

the United States, 1959 to 1987. *Ann Intern Med.* 1990;113:326-327.

7. Van Geertruyden JP, Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U. The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71 (Suppl 2):S35-40.

8. Menéndez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitology Today.* 1995;11:178-183.

9. Hulbert TV. Congenital malaria in the United States: report of a case and review. *Clin Infect Dis.* 1992;14:922-926.

10. Van Hensbroek MB, Onyiorah E, Jaffar S, et al. A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Engl J Med.* 1996;335: 69-75.

11. Barnes KI, Mwenechanya J, Tembo M, et al. Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomized study. *Lancet.* 2004;363:1598-1605.



12. Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F, et al. Malaria: current status of control, diagnosis, treatment, and a proposed agenda for research and development. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:564-573.
13. Maitland K, Levin M, English M, et al. Severe *P. falciparum* malaria in Kenyan children: evidence for hypovolaemia. *Q J Med.* 2003;96:427-434.
14. Maitland K, Pamba A, Newton CR, Levin M. Response to volume resuscitation in children with severe malaria. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:426-431.
15. Maitland K, Pamba A, English M, et al. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis.* 2005;40:538-545.
16. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94 (Suppl 1):S1-90.
17. Bojang KA, Van Hensbroek MB, Palmer A, Banya WA, Jaffar S, Greenwood BM. Predictors of mortality in Gambian children with severe malaria anaemia. *Ann Trop Paediatr.* 1997;17:355-359.
18. Maitland K, Pamba A, English M, et al. Pre-transfusion management of children with severe malarial anaemia: a randomised controlled trial of intravascular volume expansion. *Br J Haematol.* 2005;128:393-400.
19. English M, Waruiru C, Marsh K. Transfusion for respiratory distress in life-threatening childhood malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55:525-530.
20. Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD000363.
21. WHO. The Africa malaria report. Geneva: World Health Organization; 2003.
22. Menéndez C, Kahigwa E, Hirt R, et al. Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. *Lancet.* 1997;350:844-850.
23. Schellenberg D, Menéndez C, Kahigwa E, et al. Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1471-1477.
24. Shulman CE, Dorman EK, Cutts F, et al. Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 1999;353:632-636.
25. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, et al. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1411-1420.
26. Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med.* 2005;352:1565-1577.
27. 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; 359:2188-2194.
28. Birn AE. Gates's grandest challenge: transcending technology as public health ideology. *The Lancet.* 2005. (Published on line march, 11, 2005.). Disponible en <http://image.thelancet.com/extras/o4art6429web.pdf>.
29. Ntoumi F, Djimde AA, Mbacham W, Egwang T. The importance and future of malaria research in Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71 (Suppl 2):IV.