

GUIA CLINICA DE MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE Y NO GRAVE EN PEDIATRÍA



INDICE

Participantes

Objetivos de la guía clínica

Malaria no grave

- Introducción
- Características clínicas y analíticas
- Métodos diagnósticos
- Tratamiento y plan asistencial

Malaria grave

- Introducción
- Características clínicas y analíticas
- Métodos diagnósticos
- Tratamiento y plan asistencial

ANEXO CON FARMACOS

Evaluación del seguimiento del protocolo

Revisión del protocolo

Bibliografía

PARTICIPANTES

GRUPO DE TRABAJO

Gonzalez -Tomé, MI (1)

Anna Canet (1)

Manolo Lizasoain(2)

Milagros Marín(3)

Ana Perez de Ayala(4)

Alba Palacios(5)

Autores:

SERVICIOS / UNIDADES PARTICIPANTES

- Unidad de Enfermedades Infecciosas.(1)
- Servicio de Medicina Interna.(2)
- Servicio de Urgencias Pediatría(3)
- Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica.(4)
- Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos (5)

OBJETIVOS

- Unificación y adecuación a las recomendaciones nacionales del Grupo de Tropicales Pediátrico de la SEIP (Sociedad Española de Infecciosas e Pediatría), considerando también las recomendaciones de adultos recogidas por el Grupo de Trabajo de Malaria de la SEMTSI (Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional) en el manejo del paludismo en el Hospital Materno Infantil 12 de Octubre.
- Unificación con el manejo de esta patología en adultos, teniendo en cuenta las peculiaridades del niño.

INTRODUCCION

La malaria es una enfermedad producida por el parásito *Plasmodium*, que se transmite al hombre a través de la picadura de los mosquitos de la familia *Anopheles*, con un periodo de incubación de 12-14 días tras la picadura (hasta 28 días en el caso de *P.malariae*). La enfermedad se debe al efecto directo de la parasitación de los eritrocitos, cuya invasión supone una modificación de la membrana eritrocitaria. Esto determina una pérdida de su capacidad de deformación, tendencia a la citoadherencia y, finalmente, destrucción eritrocitaria.

Existen cinco especies que causan enfermedad en el hombre: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* (*P. ovale wallikeri* y *P. ovale curtisi*) y *P. knowlesi*. *P.falciparum* y *P.knowlesi* producen los cuadros más graves. *P.ovale* y *P.vivax* se acantonan en los hepatocitos en forma de hipozoitos y pueden ocasionar recidivas meses después de la primera infección.

La malaria es endémica en más de cien países (ver tabla por países del CDC http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html o CDC malaria map application <http://cdc-malaria.ncsa.uiuc.edu/>). Los casos de malaria importada en España pueden afectar a tres grupos de pacientes:

- Viajeros a zonas endémicas que no han tenido ningún contacto previo con malaria (no inmunes) y han tomado o no profilaxis antimalárica.
- Inmigrantes procedentes de áreas endémicas. Estos pacientes se caracterizan por presentar un estado de inmunidad parcial tras infecciones previas repetidas ("semi-inmunidad"). Esta inmunidad no esteriliza la parasitemia pero previene el desarrollo de enfermedad sintomática y grave a pesar de la presencia de parásitos en sangre. Es de corta duración y se pierde sin una exposición persistente a la infección, entre 1-2 años tras abandonar el área endémica.
- Inmigrantes que tras un periodo de tiempo en Europa regresan a sus países para visitar a sus familiares y amigos –VFR (*visiting friends and relatives*) –, ya que habitualmente no toman profilaxis y han perdido el estado de semi-inmunidad.

La mortalidad asociada a malaria importada en viajeros en España se sitúa alrededor del 2-3%.

CONSIDERACIONES GENERALES NIÑO:

EN TODO PACIENTE PROCEDENTE DE ZONA ENDEMICA CON FIEBRE DEBE SOSPECHARSE MALARIA HASTA QUE SE DEMUESTRE LO CONTRARIO

Se trata de una URGENCIA MÉDICA. Los pacientes con sospecha de paludismo deben ser evaluados y, si se confirma, tratados inmediatamente.

Es importante recordar que los síntomas son muchas veces inespecíficos (tos, síntomas digestivos, cefalea, astenia...), siendo la fiebre el síntoma cardinal, aunque a veces, el paciente cuando es valorado está afebril (sobre todo en semi-inmunes)

ETIOPATOGENIA:

La malaria se produce tras la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* que transmite un protozoo llamado *Plasmodium*.

El periodo de incubación mínimo es 6-7 días. Es más probable el paludismo por *P.falciparum* en los 3 primeros meses tras el regreso de un área endémica, si bien la profilaxis puede alargar este periodo hasta >6 meses. En el caso de *P.vivax* y *P. ovale* este periodo puede ser >6 meses y puede llegar a ser de años.

Es esencial recoger en la historia clínica la HISTORIA DE VIAJES: País y área del país al que ha viajado, incluyendo paradas intermedias, y fecha del regreso.

Preguntar qué pauta de profilaxis antipalúdica ha hecho, y evaluar el grado de cumplimiento (ninguna pauta previene al 100% la enfermedad). Ante la sospecha de malaria se debe suspender inmediatamente la quimioprofilaxis para evitar la interferencia con la detección del parásito.

Considerar otras infecciones relacionadas con el viaje: fiebre tifoidea, hepatitis, dengue, VIH, meningitis/encefalitis,etc...

Un grupo de riesgo son los niños nacidos de padres inmigrantes en España, que viajan a ver a sus familiares a su país y que por tanto no son inmunes pero la percepción de riesgo de los padres es menor. Estos pacientes son denominados en la literatura como VRF (visiting relative's friends)

CLÍNICA:

La gravedad dependerá de la inmunidad que se posea y la especie, así como del tiempo de evolución.

Los recién nacidos en zonas endémicas suelen tener anticuerpos maternos y a partir de los 5 años se adquiere cierta inmunidad, por lo que el máximo riesgo de malaria grave se sitúa entre los 6 meses y los 5 años.

La fiebre es el SINTOMA CARDINAL (96-98% casos), si bien en un 1/3 casos es

inexistente en el momento de la consulta.

Todo cuadro gripal o febril a la vuelta de una zona endémica (hasta los tres meses del regreso) es un paludismo hasta que no se demuestre lo contrario.

Síntomas por orden de frecuencia:

- Fiebre 96-98%
- Escalofríos 76-81 %
- Cefalea 67-73%
- Sudoración 60-67%
- Mialgias 32-39%
- Náuseas 24-30%
- Diarrea 14-18%
- Tos 10-16%

Cronología:

1º) Cefalea, malestar, mialgias. Fiebre.

2º) Dolor abdominal, síntomas respiratorios

3º) Fiebre paroxística periódica cada 48h o cada 72h (*P.malariae*)

(Los viajeros evolucionan de forma más rápida).

Exploración:

- Esplenomegalia 23-29%
- Hepatomegalia, 12-17%
- Palidez mucosas 10-16%
- Ictericia 6-9%

Datos analíticos:

- Trombopenia (<150.000) 58-63%
- Hiperbilirrubinemia 39-46%
- Anemia 27-32%
- Hipertransaminasemia 27-33%
- Leucopenia 24-29%
- LDH y PCR elevadas

Datos analíticos típicos:

- Anemia hemolítica
- Leucopenia
- Trombopenia
- Hipocolesteronemia
- Hipertransaminasemia
- Hipoglucemia

DIAGNÓSTICO

PEDIR SISTEMÁTICAMENTE EN SOSPECHA DE MALARIA

Hemocultivo
Hemograma
Bioquímica con glucosa, perfil hepático, renal y PCR
Sistemático de orina
Gasometría con láctico

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE URGENCIA

Al margen de las anteriores pruebas se solicitará a Microbiología gota gruesa/extensión y test rápido. Llamar al busca, disponible hasta las 22h; posteriormente a esta hora puede solicitarse extensión en sangre periférica al Hematólogo de guardia, aunque en este caso la sensibilidad de la prueba es menor que la de la gota gruesa y además dependerá mucho de la experiencia del observador. En caso de alta sospecha y no disponibilidad de estas pruebas valorar iniciar tratamiento en la guardia y realizar la prueba a primera hora de la mañana.

1. Frotis de sangre periférica con tinción Giemsa:

- **Gota gruesa:** Detecta hasta 5-20 parásitos/ μ l-0.0001%. Es útil como diagnóstico etiológico (no de especie) y seguimiento de la respuesta terapéutica (tabla 2).

Ante una malaria grave con una gota gruesa positiva, debe tratarse la enfermedad como si el causante fuera *P. falciparum*.

- **Extensión fina:** (% de hematíes parasitados). Determina la especie. La sensibilidad de esta prueba es 30 veces menor.

2. Técnicas inmunocromatográficas⁴ (ICT). Son test rápidos que detectan antígenos del parásito en sangre, con moderada sensibilidad y alta especificidad (>90%) para *P. falciparum* y *P. vivax* cuando la parasitemia es alta pero pueden dar falso negativo si esta es mínima.

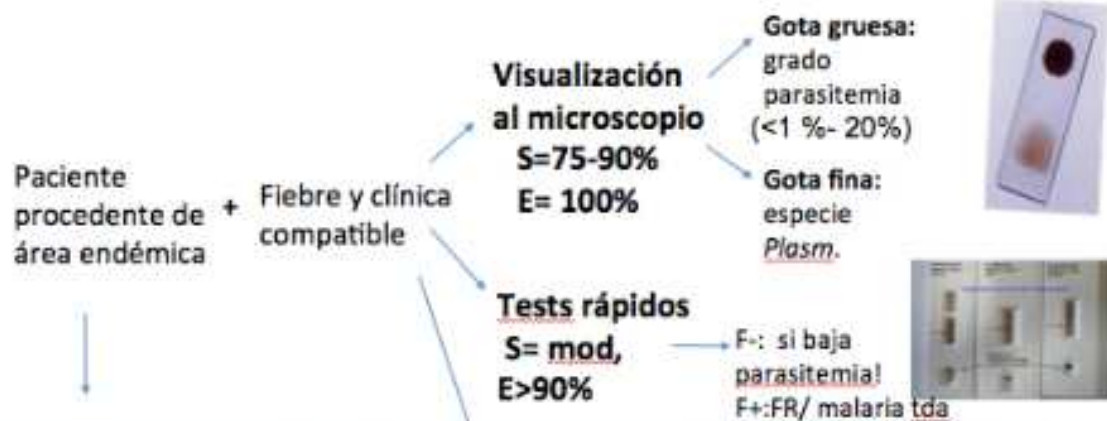
3. PCR

Disponible bajo petición verbal con la responsable de la Sección de Parasitología.

Si la gota y/o la extensión es positiva se debe ingresar al paciente al menos las primeras 24 horas (hasta comprobar estabilidad clínica y tolerancia oral mantenida) en casos de no gravedad. Incluso los pacientes semiinmunes pueden deteriorarse rápidamente y requerir ingreso en UCI. Comprobar tolerancia oral y potenciar adherencia.

En consulta o ya en planta, se solicitará estudio de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en todo paciente a su ingreso por si precisara en un futuro tratamiento con primaquina y sobre todo si se confirma que la parasitación es por *P. vivax* o *P. ovale*.

Diagnóstico de laboratorio



Si no es posible realizar diagnóstico parasitológico, especialmente en grupos de riesgo:

- < 5 años
- Embarazadas
- No expuestos previamente (viajeros)
- VIH



VALORAR TRATAMIENTO

A.- TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO GRAVE (Pauta en Urgencias)

No se debe utilizar el fármaco administrado en profilaxis
No se puede esperar, dar el que se encuentre disponible en farmacia
En caso de no tolerancia oral, valorar tratamiento IV

Puede considerarse el uso de **Malarone** (disponible en Farmacia en nuestro hospital y en la farmacia extrahospitalaria con receta) o **Eurartesmin** (actualmente disponible en el hospital, también disponible en farmacia extrahospitalaria con receta)

PRIMERA ELECCIÓN

Atovacuona-Proguanil (Malarone)

Comprimido pediátrico con 62.5 mg de atovacuona y 25 mg de proguanil.

Comprimido adulto con 250 mg atovacuona y 100 mg de proguanil

No administrar en menores de 5 años

En dosis única y diaria durante tres días consecutivos

Administrar conjuntamente con comida grasa

No tratar con malarone si se ha utilizado como profilaxis

Si vomita en la primera hora volver a repetir. No usar con metoclopramida, tetraciclinas o rifampicina.

No usar si diarrea importante, malaria grave o I. Renal severa.

5-8 kg: 2 comprimidos pediátricos/día

9-11 kg: 3 comprimidos pediátricos/día

11-20 kg: 1 comprimido adultos/día

21-30 kg: 2 comprimidos adultos/día

31-40 kg: 3 comprimidos adultos/día

>40 kg: 4 comprimidos adultos/día

Eurartesmin

Indicación: P.falciparum no complicado

No administrar en niños menores de 6 meses ni con peso inferior a 5 kg (no hay estudios al respecto)

Tomar con agua y sin comida (no comer hasta 3 horas después de la administración)

Se puede machacar el comprimido (320 mg dihidroartemisina/40 mg piperaquina)

La piperaquina inhibe el citocromo CYP 3A4, por que puede tener interacciones con otros fármacos.

Realizar ECG al inicio y al terminar el tratamiento pues puede prolongar el QT, sobre todo si vómitos o las alteraciones electrolíticas.

Si el niño vomita antes de 30 min: volver a dar dosis entera. De 30-60': dar media dosis.

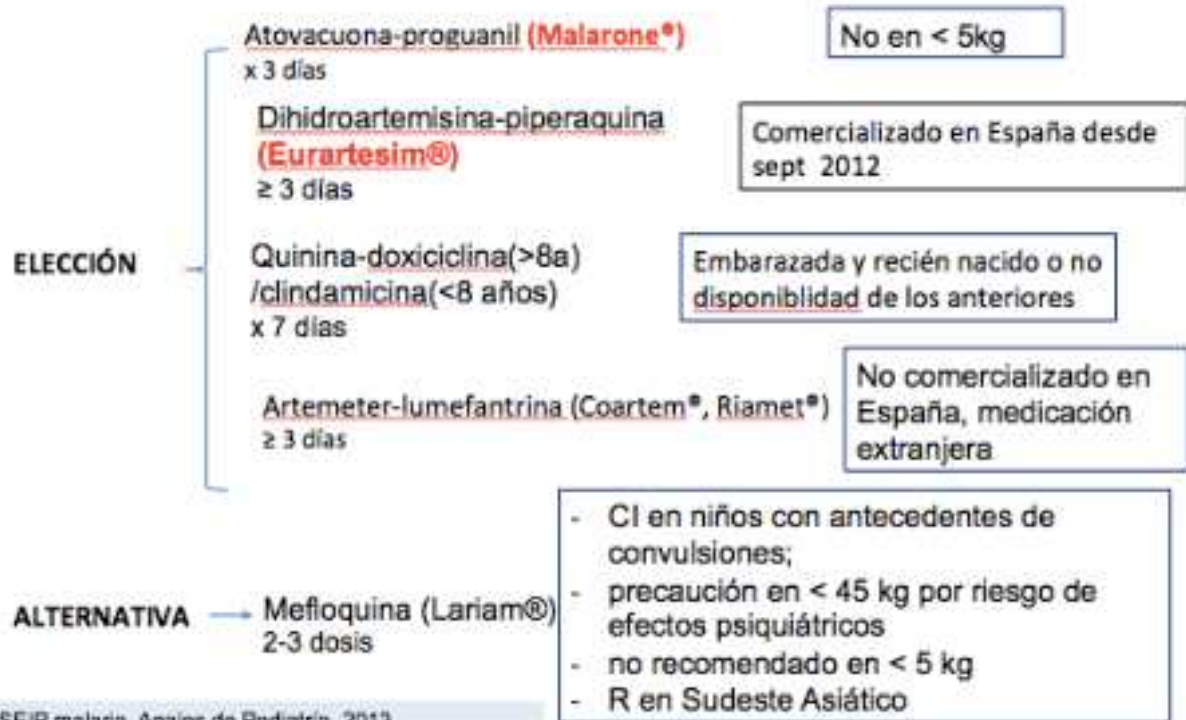
Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg)		Concentración del comprimido y número de comprimidos por dosis
	PQP	DHA	
5 a <7	80	10	½ comprimido de 160 mg/20 mg
7 a <13	160	20	1 comprimido de 160 mg/20 mg
13 a <24	320	40	1 comprimido de 320 mg/40 mg
24 a <36	640	80	2 comprimidos de 320 mg/40 mg
36 a <75	960	120	3 comprimidos de 320 mg/40 mg
75 a 100	1280	160	4 comprimidos de 320 mg/40 mg
>100	No hay datos en los que basarse para hacer una recomendación posológica en pacientes que pesen >100 kg.		

En caso de pacientes tratados en África con una pauta de artemisina, si es un fármaco comprado allí, en ocasiones están adulterados, por lo que podrían utilizarse como tratamiento con monitorización estrecha por si fracaso terapéutico. No así en pacientes procedentes del sureste asiático, donde se han descrito resistencias a las artemisininas.

SEGUNDA ELECCIÓN

Quinina oral combinada con otro antimalárico o con doxiciclina (>8años) o clindamicina (<8 años oral).

Tratamiento Malaria no complicada



MALARIA GRAVE (Pauta en UCI)

INTRODUCCION

La malaria grave se debe especialmente a *P.falciparum*, aunque se están viendo en algunos casos de *P. vivax* (anteriormente estaba considerado benigno en comparación con *P.falciparum*, pero se han descrito casos de anemia severa, síndrome de distrés respiratorio agudo y aumento de la mortalidad). También puede deberse a *P. knowlesi*, si bien este es excepcional en nuestro medio.

Criterios de ingreso en UCI

- **Para valorar el ingreso de un paciente en la UCI debe tenerse presente :**
 - 1.- Si cumple algún criterio de malaria grave o tiene parasitación elevada*
 - 2.- Que no tenga tolerancia oral y precise tratamiento con quinina IV(en estos casos el paciente ha de ingresar en UCI para monitorización (no es imprescindible el ingreso en UCI para la administración de artesunato I.V salvo que el paciente presente criterios de gravedad).

Criterios de malaria grave y parasitación*

- Disminución de la conciencia y/o coma
- Convulsiones de repetición: > 2 episodios al día
- Distress respiratorio
- Edema pulmonar
- Hemorragias espontáneas
- Hiperparasitemia: >2.5% en no inmunes y >10% en semiinmunes
- Anemia severa: Hb <5gr/dl, Hto < 15%
- Hipoglucemia: < 40mg/dl
- Acidosis metabólica: pH < 7,35, bicarbonato < 15mEq/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

Con respecto a la parasitación, consideraremos malaria grave cuando la parasitemia sea mayor o igual al 2.5% en no inmunes y el 10% en semiinmunes. Debe tenerse presente que la parasitación puede oscilar en diferentes determinaciones.

PAUTAS DE TRATAMIENTO DE MALARIA GRAVE

- A la hora de elegir el tratamiento antimalárico siempre se debe tratar como si fuera un *P. falciparum* resistente a cloroquina^(6,8).
- En caso de malaria grave el tratamiento siempre debe ser parenteral

- Siempre debe iniciarse en una unidad de cuidados intensivos y lo más precoz posible.
- Es fundamental iniciar monitorización cardiaca con control del ECG sobre todo si se inicia tratamiento con quinina, cloroquina y mefloquina.

Situación actual del tema :

- Actualmente tras el estudio AQUAMAT la OMS indica que en caso de malaria grave el tratamiento con artesunato I.V es más eficaz que con quinina IV en el tratamiento de malaria grave, consiguiendo una reducción superior en la mortalidad infantil, motivo por el cual se recomienda como primera opción terapéutica en caso de malaria grave en todo el mundo¹⁰ si bien, la pauta clásica con quinina+clindamicina sigue siendo eficaz y podría utilizarse sobre todo en caso de no disponer de artesunato I.V.
- Dado que se tiene menos experiencia con los efectos adversos del artesunato se debe ser cuidadoso. En el estudio AQUAMAT se describe como bien tolerada pero ya hay casos de anemia hemolítica diferida (ver sección de monitorización del tratamiento).
- Nunca debe administrarse el artesunato solo, ya que cada vez se describen más resistencias sobre todo en el sudeste asiático, si bien, se acaban de describir casos importados en Angola.

PAUTAS DE TRATAMIENTO

Primera elección:

Artesunato I.V (Artesunat®):

Considerado en España medicación extranjera, el fármaco disponible actualmente es Artesun® 60 mg. Cada caja contiene un vial de 60 mg de artesunato y un vial de 1ml de reconstituyente (bicarbonato sódico al 5%), que se debe añadir al vial de artesunato y agitar suavemente durante 2-3 minutos hasta que se disuelva completamente. Posteriormente se añadirán 5ml de suero salino al 0.9%. La solución resultante tiene una concentración de 10mg/ml de artesunato. Se debe extraer la cantidad necesaria de la solución con una jeringa e inyectar iv a un ritmo de 3-4ml/min.

La dosis inicial es de 2,4mg/kg iv seguido de las mismas dosis a las 12 y 24 horas, y posteriormente cada 24 horas si es necesario hasta que el paciente mejore y se pueda iniciar el tratamiento oral.

Siempre debe dejarse al menos 24h I.V

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Tras el inicio del tratamiento antipalúdico, se aconseja control de parasitemia cada 24h hasta su negativización.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea leve. Estos síntomas también pueden ser producidos por la propia malaria, lo que dificulta su evaluación.

También se han descrito casos de elevación de las transaminasas, disminución de los reticulocitos y de los neutrófilos y recientemente casos de anemia hemolítica tardía (entre 8-32 días después de la administración de artesunato iv, una vez desaparecida la parasitemia). Por este motivo se recomienda el seguimiento de este efecto adverso mediante analíticas a los 10-14 días y a las 4 semanas.

Convendría valorar la función renal ya que han aparecido casos de alteración de los valores renales, con recuperación espontánea en la primera semana.

En definitiva, aunque presenta un buen perfil de seguridad se necesitan más estudios que evalúen la aparición de efectos adversos raros en su uso a gran escala.

PASO A VÍA ORAL

Cuando el paciente ya no tenga datos de gravedad, presente buena tolerancia oral, se haya disminuido la parasitación (<1%) y haya recibido **tratamiento I.V al menos 24h**, puede pasarse a vía oral y debería darse una pauta completa de otro fármaco antipalúdico, como artemisininas orales (Eurartesmin), atovacuona/proguanil (Malarone), etc.

Segunda elección:

Gluconato de Quinina + clindamicina o doxiciclina (dependiendo de la edad)

- Si se ha recibido tratamiento previo con quinina no se debe administrar dosis de carga.
- En caso de trastornos del ritmo cardíaco, la administración de quinina se debe realizar muy lentamente y es imprescindible la monitorización cardiaca siempre. En estos casos sería ideal usar artesunato I.V salvo que no está disponible y usar la quinina de segunda elección.

- **Gluconato de quinina (Quinimax®):** (gluconato de quinina: cada vial contiene 250 mg de alcaloides base): dosis inicial de carga 15 mg alcaloides base/kg iv (4 viales) diluidos en 500 cc de suero glucosado al 5% o al 10% a pasar en 4h y, posteriormente, dosis de mantenimiento de 8 mg alcaloides base/Kg/8h (2 viales/8h) diluidos en 500 cc de suero glucosado al 5% o al 10%, infundiendo cada dosis en 4h (**ES LA FORMULACIÓN DISPONIBLE EN NUESTRO HOSPITAL**).

Asociar a quinina, tratamiento parenteral con **doxiciclina** (en niño menor de 45 kgs: 2 mg/kg IV cada 12 horas y en niño mayor de 45 kg: 100 mg IV cada 12 horas) o **clindamicina**: 30-40 mg/kg/día cada 8h IV)

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Debe monitorizarse estrechamente al paciente para vigilar hipoglucemia y signos de cardiotoxicidad. Al tercer día pueden aparecer mareos, temblores y alteraciones en la audición (cinchonismo).

PASO A VÍA ORAL

Cuando la parasitación es inferior al 1% y el paciente puede tomar medicación oral, se podría completar el tratamiento hasta 7 días con quinina oral y clindamicina o doxiciclina oral a las dosis descritas en el apartado anterior, si bien dado que se tolera mal y suelen aparecer efectos adversos se prefiere dar otro ciclo completo de otros antimaláricos como Malarone, artemisininas orales (Eurartesim)

No se administrará la dosis de carga de quinina si en las 12 horas previas el paciente ha recibido quinina, quinidina o mefloquina.

Tratamiento Malaria grave/complicada

Primeras 24 h y hasta que pueda tolerar VO

ELECCIÓN
Artesunato 2.4 mg/kg i.v. o i.m.
0, 12, 24 h y luego /24h.

ALTERNATIVAS:
- Quinina sal 20 mg/kg y luego 10 mg/kg/8h o sulfato 10 mg/kg cada 8h



A partir de ≥24 h, si tolera VO

Dihidroartemisina + piperaquina

o **Atovacuona –Proguanil**

o Quinina + clindamicina/doxiciclina

Completar un ciclo entero de tto. (según pauta)

COMPLICACIONES GRAVES

Todo paciente grave debe recibir antibióticos ya que puede coexistir bacteriemia por Gram negativos o ser indistinguible. Asociar cefotaxima en espera del hemocultivo.

1. Malaria cerebral: Afecta predominantemente a niños mayores de 6 – 8 meses, con una mortalidad de 25-30% incluso con tratamiento. Se trata de una encefalopatía simétrica y difusa con base multifactorial y en la que juega un papel importante el secuestro de hematíes (parasitados y no parasitados) en la microcirculación cerebral. Suele presentarse como:

- Alteración del nivel de conciencia no atribuible a otras causas (descartada la hipoglucemia).
- Coma que se prolonga más de 6 horas tras una convulsión generalizada.
- Más de 2 convulsiones en un periodo menor a 24 horas.
- Somnolencia, test de Glasgow oscilante y deterioro mental progresivo

La punción lumbar es útil para el diagnóstico diferencial con otras patologías como meningoencefalitis y meningitis bacterianas. El análisis de líquido ceforraquídeo (LCR) es inespecífico con hiperproteínorraquia (superior a 100mg/dl) y pleocitosis con predominio linfocitario. No se aísla plasmodium.

2. Alteraciones hematológicas:

2.1. Anemia: anemia normocítica normocrómica (puede llegar a provocar una anemia muy grave con un hematocrito inferior a 15% y hemoglobina inferior a 5 gr/dl). Secundario a la hemólisis intravascular encontraremos disminución de la haptoglobina con aumento de la bilirrubina total a expensas de su forma indirecta.

2.2. Trombopenia (Puede producir una trombocitopenia que alcance plaquetas $<50.000 \text{ c/mm}^3$): Asociada a la enfermedad, se debe a mecanismos microangiopáticos y secuestro esplénico. Es raro que induzca coagulopatía o precise transfusión de plaquetas por la buena respuesta tras el inicio de tratamiento antimalárico.

3. Coagulación intravascular diseminada: Buscar signos de sangrado en piel/mucosas y tracto gastrointestinal o signos de isquemia/gangrena periférica.

4. Acidosis láctica: El aumento de consumo de glucosa en caso de malaria severa produce glicólisis anaerobia con liberación de ácido láctico y acidosis láctica. Se acompaña de: pH sérico menor 7.25, bicarbonato inferior a 15 mmol/l y ácido láctico mayor a 6 mmol/l.

5. Hipoglucemia: (Severa si glucemia menor a 40 mgr/dl). Se relaciona con el aumento del consumo de glucosa por el parásito así como con la alteración hepática. Todo paciente afecto de malaria grave requiere monitorización de la glucosa pudiendo prevenir la hipoglucemia si se eleva el aporte parenteral.

El tratamiento con quinina intravenoso favorece la hipoglucemia.

Tanto la acidosis láctica como la hipoglucemia son marcadores de mal pronóstico, asociados con mortalidad.

6. Edema pulmonar no cardiogénico (SDRA): Es una de las complicaciones más graves del paludismo y suele asociarse a fallo renal, malaria cerebral y parasitemia alta. Poco frecuente en niños.

7. Insuficiencia renal: Poco frecuente en niños, se debe a una necrosis tubular aguda que se asocia al bajo flujo renal por hipotensión. Las alteraciones analíticas más frecuentes son:

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

8. Fiebre intermitente biliar hemoglobinúrica ("black water fever"): Hemólisis intravascular masiva con fiebre elevada, escalofríos, vómitos, cefalea, ictericia, coluria, lumbalgia y hemoglobinuria con descenso rápido del hematocrito. El pronóstico depende del mantenimiento de la diuresis y del grado de anemia secundaria. Poco frecuente en niños.

9. Shock: Clínica similar al shock séptico con hipotensión y oligoanuria. Su etiología puede ser multifactorial, y acompañarse de sepsis por sobreinfección. Se debe tratar empíricamente con antibióticos.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA MALARIA ^(6,8):

1. Tratamiento hematológico:

1.1: Transfusión sanguínea: No existe consenso. Se aconseja si la Hb es inferior a 7 mg/dl. Valorar la repercusión de la anemia a nivel respiratorio y hemodinámico, teniendo en cuenta que la anemia crónica puede ser muy bien tolerada y que puede recuperarse tras la quimioterapia antimalárica.

1.2: Transfusión de plaquetas: Se debe transfundir según criterios habituales, teniendo en cuenta que la trombopenia se recupera tras 24-48h de inicio de tratamiento.

1.3: Exanguinotransfusión (ET): Es controvertida y no existe consenso en la bibliografía internacional aunque dependerá del estado clínico del paciente. La OMS aconseja realizar ET en caso de parasitemias elevadas y persistentes (superiores a 20%) en un paciente sintomático o asintomático, en el que se ha iniciado en las 24h previas quimioterapia antipalúdica correcta sin objetivar mejoría. Se aconseja monitorizar la parasitemia cada 6h.

2: Tratamiento de malaria cerebral

2.1: Tratamiento anticomitial: Fenobarbital (10-20 mgr/kg dosis inicial, máx: 40 mgr/kg/iv) o ácido valproico (20mg/kg en dosis inicial). No útil como profilaxis.

2.2: Tratamiento de hipertensión intracraneal: Se aconseja monitorización de la presión intracraneal si el paciente presenta signos de ésta, así como las medidas habituales anti-edema, como el uso de manitol. No se recomiendan corticoides.

ESCALA DE BLANTYRE

Nota: Escala de evaluación de coma recomendada por la OMS para evaluación niños con sospecha de malaria cerebral

Score de 0-5. Resulta de sumar los 3 grupos (motor, verbal y movimientos oculares)
Mínimo 0: más afectación y Máximo 5: no afectación (<5 también supone afectación)

Movimiento ocular

- 1 – Mira o sigue
- 0 – No mira ni sigue

Mejor respuesta motora

- 2 – Localiza el estímulo doloroso
- 1 – Flexiona extremidad frente a estímulo doloroso
- 0 – Sin respuesta o respuesta inapropiada

Mejor respuesta verbal

- 2 – Grita o llora apropiadamente frente al dolor, o si es verbalmente, habla.
- 1 – Gime o arito anormal con el dolor

Tabla 3: Fármacos antipalúdicos: dosis, pauta y presentación

<p>Atovaquone-proguanil (Malarone®, Malarone pediátrico®)</p>	<p>- <5 Kg: NO - 5-8 kg: 2 comp pediátricos/día - 9-10Kg:3 comp pediátricos/día - 11-20Kg:1 comp adulto/día - 21-30Kg:2 comp de adulto/día - 31-40 Kg: 3 comp adulto/día. - >40 Kg: 4 comp. adulto/día. Duración: 3días</p>	<p>4 comprimidos/día, juntos en una toma.</p>	<p>Comp pediátrico: 62.5 mg atovaquone 25 mg de proguanil</p> <p>Comp adulto: 250mg atovaquone y 100mg proguanil</p> <p>Mejor tomar con alimento</p>	<p>ILE (indicación legalmente establecida)</p> <p>En farmacia intra y extrahospitalria</p>
<p>Clindamicina (Dalacin®, EFG)</p>	<p>30mg/kg/día en 3 dosis, 7 días.</p>	<p>VO 1.8 g/día IV 3 g/día</p>	<p>Cápsulas 150mg y 300mg</p>	
<p>Cloroquina (Resochin®)</p>	<p>10mg base/kg seguido de 5mg base/kg a las 6, 24 y 48 horas. Dosis total: 25mg base/kg.</p>	<p>600mg base por toma. Dosis máxima total: 1500mg de base</p>	<p>Comprimidos de: 150mg (base) 250mg(sal)</p>	<p>ILE</p>
<p>Doxiciclina (Proderma®, EFG)</p>	<p>2-4mg/kg cada 12 horas, 7 días</p>	<p>200mg/día</p>	<p>Cápsulas de 100mg</p>	<p>ILE</p>
<p>Gluconato de quinina (Quinimax®)</p>	<p>15 mg/kg iv en 500 cc glucosado al 5% o 10% en 4h. Mantenimien o 8 mg/Kg/8h</p>	<p>600mg/8horas, 1800mg/día</p>	<p>Ampolla 250mg/ 2ml</p>	<p>Medicamento extranjero</p>

	en 500 cc de glucosado al 5% o 10%, en 4h cada dosis			
Sulfato de quinina (Quinine sulphate®)	10mg/kg cada 8h, 7 días (si procede del Sudeste asiático) ó 3 días (si África o Sudamérica).	600mg/8 h.	Comprimidos 300mg	Medicamento extranjero
Artesunato	2.4 mg/kg IV a las 0, 12 y 24 horas. Desde entonces una vez al día hasta tolerancia oral		I.V	Medicamento extranjero (disponible pequeño stock en farmacia)

	Dosis Pediátrica	Dosis máxima	Presentación	Accesibilidad
Artemeter – lumefantrina (Coartem®) (Riamet®)	6 dosis durante 3 días repartidas: 0, 8, 24,36, 48 y 60 horas, según peso: - 5 -14 kg: 1 comp -15-24Kg: 2 comp -25-34Kg: 3 comp - > 35Kg: 4 comp	- 4 comp/dosis. (24 comprimidos el tratamiento completo)	Comprimidos con 20mg artemeter y 120mg lumefantrina.	Medicamento extranjero

▣ **ARTEMETER-LUMEFANTRINA**

Medicación extranjera no disponible de entrada. Tratamiento de primera línea en malaria no complicada según las últimas actualizaciones, debido a su efectividad frente a todas las especies de Plasmodium y su buena tolerancia. A tener en cuenta especialmente si se ha realizado profilaxis con atovacuona-proguanil, invalidando a esta última como tratamiento.

EURARTESIM

Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg)		Concentración del comprimido y número de comprimidos por dosis
	PQP	DHA	
5 a <7	80	10	½ comprimido de 160 mg/20 mg
7 a <13	160	20	1 comprimido de 160 mg/20 mg
13 a <24	320	40	1 comprimido de 320 mg/40 mg
24 a <36	640	80	2 comprimidos de 320 mg/40 mg
36 a <75	960	120	3 comprimidos de 320 mg/40 mg
75 a 100	1280	160	4 comprimidos de 320 mg/40 mg
>100	No hay datos en los que basarse para hacer una recomendación posológica en pacientes que pesen >100 kg.		

2º PARTE TRATAMIENTO: CURA RADICAL

Primaquina (Primaquina®)	- 0.3mg/kg/día - 0,6mg/kg/día si procede de sudeste asiático, una vez al día, 14 días.	30 mg base/día durante 14 días(con peso de adulto) Si existe déficit de 6GPDH se puede usar dosis de 45mg/semana, 8 semanas con peso de adultos	Comprimidos 7.5mg	Medicamento extranjero
------------------------------------	--	---	-------------------	------------------------

SEGUIMIENTO EN CONSULTA INFECCIOSAS PEDIÁTRICAS

El seguimiento tras el inicio del tratamiento varía en función de que se trate de una malaria grave o no:

Malaria sin signos de gravedad: se realizará un seguimiento clínico para detectar los posibles signos que sugieran evolución hacia una malaria complicada.

- Al 7º día tras el inicio del tratamiento se realizará una gota gruesa (GG), para confirmar la negativización (desaparición de las formas asexuadas), ya que si es positiva en este momento se considera que la malaria es resistente al tratamiento. La presencia de gametocitos en la GG no indica mala respuesta microbiológica, ya que éstos pueden persistir hasta un mes después del tratamiento
- A los 28 días se debe realizar una nueva GG de control para descartar recrudescencia, aunque la GG del 7º día fuera negativa.

Malaria grave: se debe realizar GG a las 12, 24 y 48 horas hasta su negativización.

En casos de malaria grave se han descrito aumentos paradójicos de la parasitemia en las primeras 12-24 horas tras el tratamiento, pero la elevación más allá de las 36-48 horas indica fracaso terapéutico. Al 7º día tras el inicio del tratamiento se realizará otra GG. Si la parasitemia no disminuye en al menos un 25% de la inicial a las 48 horas o si no se ha conseguido una eliminación total de las formas asexuadas al 7º día se considera fracaso terapéutico y se debe cambiar el tratamiento.

Igualmente habrá que hacer una GG de control a los 28 días para descartar recrudescencia.

En caso de empleo de **artesanato iv** para el tratamiento se debe monitorizar el hemograma hasta 4 semanas tras la finalización del tratamiento, para descartar hemólisis. Después se deberá citar al paciente en las consultas externas UEI-MI a los 7, 14 y 28 días postratamiento para confirmar que no exista una recurrencia.

Actitud en caso de respuesta inadecuada al tratamiento

- Si la respuesta al tratamiento no ha sido adecuada (persistencia de parásitos en GG en las fechas indicadas en anterior apartado) y el paciente no cumple criterios de malaria grave, se debe realizar un ciclo completo con un fármaco con distinto mecanismo de acción o iniciar tratamiento de malaria grave.
- Hay que asegurarse de un correcto cumplimiento de la medicación, ausencia de interacciones medicamentosas que disminuyan la eficacia de los fármacos y descartar otros diagnósticos.

EVALUACION DEL SEGUIMIENTO DEL PROTOCOLO

De forma anual se revisarán todas las historias de los casos diagnosticados de paludismo en Pediatría. Se considerará aceptable el seguimiento del protocolo en un 80% de los mismos, y de un 95% en el caso de malaria grave.

Se analizarán los siguientes ítems:

- Solicitud de pruebas complementarias incluyendo gota gruesa y frotis sanguíneo e ICT en las primeras 3 horas en caso de malaria grave.
- Correcto diagnóstico a nivel de especie.
- Aportación del nivel de parasitemia en las primeras 24 horas, o hasta el primer día laborable en caso de fines de semana y festivos.
- Correcta categorización como malaria grave o complicada vs no complicada.
- Tratamiento acorde al protocolo según los distintos escenarios.
- Adecuación de ingreso hospitalario o derivación a consultas externas para su atención en 24 horas o primer día laborable.
- Seguimiento microbiológico apropiado.

EVALUACION DEL PROTOCOLO

Se revisara bianualmente con las unidades implicadas

BIBLIOGRAFIA

Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Pérez-Arellano JL, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.12.014>.

CDC. Guidelines about Malaria. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). 2009. Disponible en <http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf>

WHO. Guidelines for the treatment of malaria, second edition 2010 en http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf

Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, *et al.* Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376:1647-57.

M. García López Hortelano^a V. Fumadó Pérez^b, M.I. González Tomé^c, Grupo de Trabajo de Enfermedades Tropicales de la Sociedad de Infectología Pediátrica (SEIP) [◇]Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la malaria[◇]
Update in the diagnosis and treatment of malaria *An Pediatr.*2013;78:124.e1-8 - Vol. 78
Núm.2 DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.06.007