

# Malaria en niños: una breve actualización

## Malaria in children: a brief update

**Autor:**

**Dr. Álvaro Bustos González <sup>1</sup>**

**Dra. Nany Katrini Castilla Herrera <sup>2</sup>**

### Resumen

Se revisa el estado actual del conocimiento en aspectos fundamentales de la malaria en niños: sus generalidades, su evolución epidemiológica, sus factores de virulencia y la fisiopatología del paludismo complicado, las nuevas drogas antimaláricas y los recientes avances en el desarrollo de vacunas.

**Palabras clave:** Malaria, epidemiología, fisiopatología, tratamiento, vacunas.

### Abstract

The current state of knowledge in fundamental aspects of malaria in children is reviewed: its generalities, its epidemiological evolution, its virulence factors and the pathophysiology of complicated malaria, the new antimalarial drugs and the recent advances in the development of vaccines.

**Keywords:** Malaria, epidemiology, pathophysiology, treatment, vaccines.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Introducción

La malaria es la enfermedad parasitaria tisular más importante en el mundo, y la que más muertes provoca. En términos de infecciones, solo es superada por la tuberculosis (TBC). En 2017 se registraron 220 millones de casos, 90% de los cuales ocurrieron en África, con una incidencia de 75% en menores de cinco años. Existen más de 100 especies de Plasmodium que infectan mamíferos, aves y reptiles, y aun cuando en los humanos predominan *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malarie* y *P. ovale*, a partir de 1965 se identificó el *P. knowlesi*, que infecta también a simios y que no venía siendo diagnosticado.

A pesar de todo, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las tasas globales de incidencia y mortalidad por paludismo descendieron 17% y 60% respectivamente, entre los años 2000 y 2015, debido a mejores controles y a los nuevos medicamentos derivados de la artemisinina <sup>1</sup>. Existen problemas derivados del ciclo hepático de *P. vivax* y *P. ovale*, ya que algunos de estos parásitos detienen su desarrollo en el hígado en forma de hipnozoítos, un estadio que permanece latente y que puede activarse por mecanismos aún no bien definidos, desencadenando recaídas. En relación con la transmisibilidad, los plasmodium pueden adquirirse a través de transfusiones, ya que los parásitos son capaces de sobrevivir hasta por dos semanas en la sangre refrigerada <sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Pediatra Infectólogo, Decano FCS, Universidad del Sinú -EBZ, Montería, Colombia. Correo electrónico: abustos53@hotmail.com

<sup>2</sup> Residente III de Pediatría, Universidad del Sinú -EBZ, Montería, Colombia.

## Fisiopatología

Las llamadas Knobs proteins, promontorios que aparecen en la superficie del eritrocito infectado (EI), juegan un papel determinante en la fisiopatología de la malaria complicada como factores de virulencia, puesto que favorecen la adhesión (citoaderencia) del glóbulo rojo parasitado a los glóbulos rojos sanos, formando rosetas, y a células endoteliales de los capilares facilitando su secuestro y la formación de trombos que alteran el flujo sanguíneo, causando severas disfunciones metabólicas. Este, finalmente, es un mecanismo de supervivencia del parásito promovido por la proteína PfEMP, presente en la superficie del EI, en el que intervienen el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleukina 1 (IL-1) y las moléculas de adhesión intercelular ICAM<sup>1</sup>.

En síntesis, el paludismo grave se presenta como consecuencia de la inducción de citoquinas a través de toxinas liberadas por el parásito, por incremento de la expresión de los receptores endoteliales y por obstrucción del flujo sanguíneo, lo que lleva al daño funcional del órgano afectado: cerebro, pulmones o riñón<sup>3,4,5</sup>.

## Malaria congénita

*P. falciparum*, por su afección por los eritrocitos placentarios, y *P. vivax*, son las especies más frecuentemente halladas en el paludismo congénito. La transmisión vertical en ausencia de inmunidad materna oscila entre 7% y 10%; con inmunidad materna va de 0.1% a 1.5%. Esta infección es más común en primigestantes y durante el segundo trimestre del embarazo, y se asocia a abortos, anemia materna grave, RCIU, prematuridad y a una mayor mortalidad materno-fetal. La malaria congénita debe sospecharse a partir de las 14 horas de vida en presencia de fiebre, irritabilidad, inapetencia, anemia hemolítica, ictericia, visceromegalias, distress respiratorio y trombocitopenia, y debe contemplarse su diagnóstico en la primera semana de vida en zonas endémicas y en los primeros dos meses en zonas no endémicas. Para el tratamiento se dispone, como primera elección, de quinina y clindamicina si se diagnostica *p. falciparum*; los derivados de artemisinina son una opción alterna en las infecciones congénitas. En caso de que se identifique *P. vivax*, se administrará cloroquina<sup>6</sup>.

## Profilaxis

Siempre será útil el uso de mosquiteros, repelentes e insecticidas para la prevención de la malaria. La quimioprofilaxis, sin embargo, dependerá de la presencia o no de plasmodium resistentes a Cloroquina: si existe dicha

resistencia, y en Colombia ella está descrita desde 1963 en el Magdalena Medio y luego en el resto del país, se puede utilizar doxiciclina, primaquina, atovacuona-proguanil y mefloquina. En áreas sin resistencia, se indica cloroquina.

## Tratamiento

De las drogas antimaláricas, unas actúan a nivel hepático (primaquina, doxiciclina, pirimetamina y proguanilo), y otras tienen acción sobre el eritrocito infectado (quinina, cloroquina, pirimetamina-sulfadoxina y mefloquina). Los derivados de artemisinina (artesunato, artemeter y dihidroartemisinina), eliminan más rápidamente las formas parasitarias en la sangre.

Para el tratamiento de la infección no complicada por *P. falciparum*, la primera opción es artemeter-lumefantrina en seis dosis durante tres días. Como alternativa, se utilizan quinina, clindamicina o doxiciclina, durante siete días. En los casos complicados, la primera elección es artesunato: 3 mg x kg x dosis IV a las 0, 12 y 24 horas en < 20 kg; en > 20 kg: 2.4 mg x kg a las 0, 12 y 24 horas, seguido en ambos casos por una dosis VO cada 24 horas, hasta completar siete días, acompañado por clindamicina: 20 a 30 mg x kg x día en tres dosis, por los mismos siete días. Como alternativa en los casos complicados, se indica quinina IV a 20 mg x kg inicial en bolo, diluida en 300 cc de DAD, para pasar en un lapso de cuatro horas, y luego continuar con 30 mg x kg x día dividido en tres dosis, clindamicina o doxiciclina. El esquema de quinina y clindamicina está indicado en embarazadas durante el primer trimestre, y en lactantes < 6 meses.

El tratamiento del *P. vivax* no complicado se hace con cloroquina: 10 mg x kg VO inicialmente, y 7.5 mg x kg a las 24 y 48 horas. En mayores de dos años se adiciona primaquina: 0.3 a 0.5 mg x kg x día, por 14 días. Los casos complicados, en los que se han descrito hemorragia cerebral multifocal e infartos cerebrales, síndrome de insuficiencia respiratoria, anemia severa e insuficiencia renal, se manejan con artesunato y clindamicina, como en las infecciones graves por *P. falciparum*. Para las formas mixtas no complicadas de la malaria y para las recaídas o recrudescencias de la infección por *P. vivax*, debe usarse artemeter-lumefantrina en seis dosis, y primaquina durante 14 días<sup>7,8</sup>.

## Resistencia a antimaláricos

Después de una terapia exitosa, los parásitos de la malaria deben desaparecer completamente del torrente sanguíneo en un lapso de 28 a 42 días. Se habla de resistencia clínica como un concepto que involucra la persistencia de la fiebre o de los parásitos en sangre en cantidades significativas, y el hecho de que haya recaída o recrudescencia de la enfermedad.

En estos casos la OMS recomienda revisar la adherencia al tratamiento, la dosis, la calidad y la eficacia de los medicamentos, que en algunos países es deficiente. Hasta ahora se han detectado casos de resistencia a los derivados de artemisinina en el Delta del Mekong, Camboya, Vietnam, Myanmar y Laos. En esta resistencia al parecer intervienen factores genéticos y mutaciones de los parásitos. En razón de lo anterior, y de los riesgos que implica la progresión de la resistencia a medicamentos hasta ahora eficaces, la industria farmacéutica ha logrado avanzar en la búsqueda de compuestos capaces de inhibir el crecimiento de *P. falciparum*, llegando a conocerse más de 13.000, entre los que se cuentan endoperoxidasas, antibióticos y productos naturales<sup>9,10,11</sup>.

### Vacunas

En 2017 se realizó en Johns Hopkins University, en Baltimore, un simposio sobre avances en vacunas contra el paludismo, en el cual se divulgaron los trabajos con biológicos contra esporozoitos, que impedirían la infección, contra merozoitos, que limitarían la intensidad de la enfermedad, y contra gametocitos, para bloquear la fase de transmisión e interrumpir la diseminación.

En dicho simposio se anunciaron pruebas piloto con la vacuna recombinante RTS-s (Mosquirix), compuesta de una proteína de *P. falciparum* fusionada con el antígeno de superficie de la hepatitis B, sin capacidad infectante, que actúa en la fase pre-eritrocítica, y que ha dado resultados preliminares alentadores. También se expuso un método sofisticado de infección y tratamiento (ITM), por medio del cual se inoculan esporozoitos y cloroquina para estimular la respuesta inmune<sup>12,13,14</sup>.

### Referencias

- Informe mundial sobre el paludismo 2017. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estimado de la tasa de incidencia y mortalidad por paludismo.
- Rosaura Hernández-Rivas y cols. Paludismo. En *Parasitología Médica*, 4ª edición, McGraw Hill, 2014, capítulo 16, página 147.
- Clark IA, Schofield L. Pathogenesis of malaria. *Parasitol Today*, 2000;16:451-454.
- Craig A, Scherf A. Molecules of the surface of the *Plasmodium falciparum* infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol Biochem Parasitol*. 2001;115:129-43.
- Kyes S, Horrocks P, Newbold C. Antigenic variation at the infected red cell surface in malaria. *Annu Rev Microbiol*. 2001; 55:673-707.
- García Rodríguez L, Sanmartín Sánchez V. Malaria congénita. En *Infectología Pediátrica Avanzada*. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Editorial Médica Panamericana, 2014, pág. 252.
- World Health Organization. Management of severe malaria. A practical handbook, 3a ed. Geneva: WHO; 2012
- Dondorp AM, Fanello CL, Hendricksen IC et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomized trial. *Lancet* 2010; 376(9753): 1647-57.
- World Health Organization. Antimalarial drug efficacy and drug resistance. Aug 26, 2018.
- World Health Organization. Questions and answers about the resistance to artemisin. August 26, 2018
- Yeung S. Malaria-Update on antimalarial resistance and treatment approaches. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37 (4):367-369.
- World Health Organization. Questions and answers about the program to implement the vaccine against malaria. August 26, 2018.
- Coelho CH, Doritchamou JYA, Zaidi I, Duffy PE. Advances in malaria vaccine development: report from the 2017 malaria vaccine symposium. *Nature Partner Journals*. 2017 Nov 30;2:34. doi: 10.1038/s41541-017-0035-3. eCollection 2017.
- World Health Organization. World Malaria Report, 2017.