

La malaria en el mundo. ¿Qué debe saber un pediatra? (I): perspectiva histórica, etiología, epidemiología, patogenia y manifestaciones clínicas

Q. Bassat Orellana^{ab}, C. Guinovart Florensa^{ab}, PL. Alonso Fernández^{ab}

^aCentre de Salut Internacional, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^bCentro de Investigação em Saúde da Manhica (CISM), Manhica, Maputo, Mozambique

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7:641-657

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 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 esta primera parte se exponen los aspectos epidemiológicos, biológicos y clínicos, y la segunda se dedica a la exposición del diagnóstico, la prevención y el tratamiento.

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

Abstract:

Malaria affects poor tropical and subtropical countries, but it can be seen, 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 children deaths, predominantly in Africa. The adequate understanding of malaria requires a multidisciplinary approach, integrating biological, clinical, epidemiological and socioeconomic knowledge. The Spanish paediatrician must be prepared to deal with an unfamiliar disease 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 may allow 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 this first section, the epidemiological, biological and clinical aspects are exposed. The second section covers the diagnosis, prevention and treatment of malaria.

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

Introducción

La malaria sigue siendo, a principios del siglo XXI, uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Cerca de la mitad de la población mundial, es decir, más de tres mil millones de personas, viven en zonas de transmisión malárica y están, por tanto, en riesgo de contraer la enfermedad¹. La malaria es la enfermedad parasitaria más importante del mundo y está causada por el parásito *Plasmodium* y transmitida por el mosquito *Anopheles*. Cada año se producen entre 350 y 500 millones de episodios clínicos de malaria, y se cree que entre 700.000 y 2,7 millones de personas², fundamentalmente niños, mueren a consecuencia de la infección³. Así, en el mundo, un niño muere cada 40 segundos de malaria⁴, y muchos otros quedan a diario gravemente discapacitados por la misma. Globalmente se calcula que la malaria es responsable de hasta un 9% de todas las muertes pediátricas⁵, y de al menos un 20% de las muertes en niños

menores de cinco años en el África subsahariana⁶.

La malaria es esencialmente una enfermedad de los países pobres, pero además empobrece a los países donde es prevalente. El impacto socioeconómico de la enfermedad sobre la población es enorme, disminuyendo el crecimiento económico allí donde es endémica, y se ha calculado que el producto interior bruto *per cápita* (ajustado por diferencias en el poder adquisitivo) de los países endémicos es en promedio una quinta parte del de los países no endémicos⁷. A su vez, la pobreza facilita la transmisión de la enfermedad y sobre todo dificulta su control, creando un círculo vicioso pobreza-enfermedad del que resulta difícil salir.

La malaria se observa con cada vez mayor frecuencia en los centros sanitarios españoles, debido tanto a la inmigración como a los niños viajeros. Los pediatras deben tener los conocimientos para poder diagnosticar y manejar los posibles casos de malaria.

Perspectiva histórica

La historia de esta enfermedad se remonta a la prehistoria de la humanidad, originándose probablemente en África para expandirse posteriormente por las regiones más cálidas del planeta. Los primeros tratamientos efectivos se realizaron en el siglo XVII, a base del extracto de la corteza del árbol peruano de la *cinchona*, de donde, dos siglos más tarde (1820), se aislaría la quinina, el ingrediente activo. El nombre de la enfermedad proviene del italiano *mal aria* (o aire malo), ya que en el siglo XVII, se creía que la enfermedad era causada por las emanaciones fétidas provenientes del río Tíber de Roma. La enfermedad también es conocida por el nombre francés de paludismo, que proviene de la raíz latina *palus* que significa pantanoso. Fue únicamente a finales del siglo XIX, cuando empezó a descifrarse la etiología de la enfermedad. El francés Laveran describió en 1880 las formas parasitarias sanguíneas observables en una extensión de sangre de un paciente con malaria, y poco después, y de forma casi simultánea, el italiano Grassi y el británico Manson describían con detalle el ciclo vital del parásito, en el humano y en el mosquito, resolviendo así el enigma del mecanismo de transmisión de la enfermedad.

La distribución geográfica de la malaria cubría amplias zonas del mundo hasta los años 50-60, incluyendo, además de las zonas tropicales y subtropicales donde sigue siendo endémica, el sur de Europa, el sur de Estados Unidos, Oriente medio, el norte de África, el norte de Australia y zonas del este asiático, áreas donde la malaria fue eliminada. El control de la malaria en estas zonas fue posible gracias a la gestión medioambiental, al uso de insecticidas potentes y de bajo coste como el DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) y al desarrollo de fármacos antimaláricos durante el siglo XX.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se propuso como objetivo la erradicación de la malaria, poniendo en marcha la llamada "campaña para la erradicación global de la malaria" en los años 50 y 60. Sin embargo, la aparición de resistencias a los insecticidas por parte de los mosquitos y a los fármacos antimaláricos (en especial a la cloroquina) llevó a la OMS a abandonar su campaña de erradicación y a replantearse sus objetivos, centrándolos en la disminución de la morbi-mortalidad en las zonas que seguían siendo endémicas⁸. La nueva estrategia se basó predominantemente en el tratamiento, más que en la prevención⁹. Con el siglo XXI ha llegado el desciframiento del genoma del *Plasmodium fal-*

*ciparum*¹⁰, al mismo tiempo que el del vector *Anopheles gambiae*¹¹ (2002), y junto con la publicación del genoma humano se han empezado a cerrar los tres vértices del triángulo de la malaria. Se espera que los actuales avances en genómica, proteómica y las nuevas tecnologías aplicadas a la investigación en el campo de la biología molecular permitan en los próximos años encontrar nuevas herramientas de control para contribuir a resolver un problema milenario.

Etiología

La malaria es la enfermedad parasitaria por excelencia y resulta de la infección por el parásito *Plasmodium* en un huésped vulnerable. En la transmisión de la enfermedad participan el mosquito vector, el parásito y el ser humano.

Vector anophelino

El vector responsable de la transmisión del parásito es un mosquito del género *Anopheles*. Existen más de 400 especies, aunque únicamente 27 son consideradas transmisoras. La reproducción sexual del parásito se realiza en el interior del mosquito y no se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas inferiores a 16 °C, o superiores a 35, por lo que la distribución geográfica de los vectores, y por lo tanto de la malaria,

viene en parte explicada por las características climáticas de cada zona. Asimismo, la altitud era tradicionalmente un factor protector ya que no se solían encontrar mosquitos por encima de 2.000 metros, pero el cambio climático que está sufriendo el planeta ha contribuido a la aparición de la infección en zonas de mayor altura.

El parásito

Existen más de 100 especies de plasmodios, la gran mayoría patógenos en el reino animal, pero sólo 4 afectan al hombre: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. falciparum*. Los tres primeros producen cuadros clínicos relativamente benignos, mientras que *Plasmodium falciparum* es responsable de la gran mayoría de la morbilidad y de la práctica totalidad de muertes. A diferencia de los otros tres, *P. falciparum* es capaz de invadir hematíes de cualquier edad, lo que le confiere una mayor virulencia y explica la mayor facilidad para multiplicarse rápidamente y alcanzar parasitemias mayores. Asimismo, *P. falciparum* es el único de los cuatro parásitos humanos capaz de invadir de forma múltiple una misma célula sanguínea. La Tabla I resume las características de las infecciones por diferentes plasmodios, que vienen dadas por las particularidades de sus ciclos vitales.

Tabla I. Características diferenciales de las 4 especies de plasmodio humanas (modificado de Taylor et al⁶)

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Periodo de incubación habitual, en días (rango)	12 (9-14)	13 (12-17)	17 (16-18)	28 (18-40)
Duración de la enfermedad sin tratamiento (años)	Con frecuencia mortal si no se trata	1,5-4	1,5-4	3-50
Parasitemia media (parásitos por microL)	20.000	10.000	9.000	6.000
Predilección por hematíes	Invaden cualquier tipo de hematíes	Inmaduros	Inmaduros	Maduros o viejos
Gravedad del primer ataque	Grave en no inmunes	Leve a grave	Leve	Leve
Periodicidad de los accesos febriles (horas)	Errática	48	48	72
Sensibilidad a cloroquina	Resistencias generalizadas	Pequeños focos aislados de resistencias	Sensible	Sensible
Malaria cerebral	Frecuente	Nunca	Nunca	Nunca
Anemia	Grave y potencialmente mortal	Moderada en infecciones crónicas	Leve	Leve

El humano

Cuando un mosquito pica a un individuo y le infecta con un parásito, la gravedad y curso de la infección dependerá de múltiples factores: el grado de inmunidad del individuo frente a la malaria, su edad, estado de salud y características genéticas, la especie y cepa del parásito y el tratamiento antimalárico recibido.

Así, el grado de inmunidad del individuo frente a la malaria será determinante en la gravedad de la posible enfermedad subsiguiente. Ante una exposición

continuada al parásito durante años los individuos adquieren una inmunidad natural parcial. No tendrá las mismas consecuencias una infección en una persona que nunca haya estado expuesta a la malaria, y que por tanto no haya podido desarrollar ningún tipo de inmunidad frente a la enfermedad (por ejemplo, un viajero), que una infección en una persona que haya vivido siempre en una zona endémica.

Asimismo, ciertos factores genéticos pueden tener un efecto protector contra

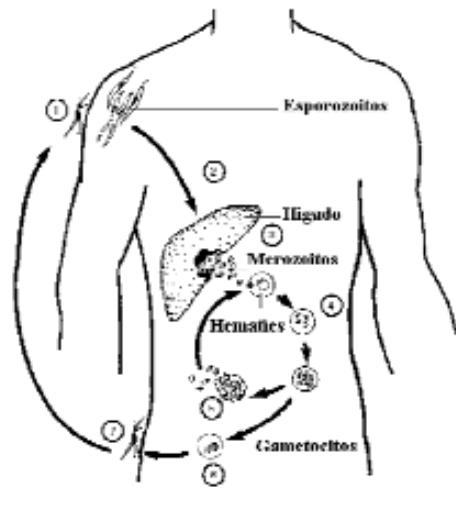
la enfermedad, y se ha postulado que la presencia de éstos sea un mecanismo evolutivo que se ha desarrollado en detrimento del parásito y a favor de la supervivencia del humano¹². Por ejemplo, el rasgo drepanocítico (HbAS), con una prevalencia en ciertos países africanos mayor al 25%, protege de la infección grave, aunque la frecuencia de infecciones en estos individuos no es inferior a la de la población normal. De una forma similar, la ausencia de los antígenos o marcadores de membrana eritrocitarios *Duffy A* y *B* en la población de raza negra, principalmente en África del oeste, confiere una protección contra la infección por el *Plasmodium vivax*, ya que éste precisa de estos marcadores para penetrar en el eritrocito. Entre otras variaciones genéticas, algunos antígenos HLA se han relacionado también con cierto grado de protección frente a la enfermedad grave¹³.

Ciclo biológico de los plasmodios en humanos

En la figura 1 está representado el ciclo vital del *Plasmodium falciparum*. En el hombre, la infección se produce cuando un mosquito (vector) infectado por las formas sexuadas del parásito pica a un huésped inoculándole las formas infectantes conocidas como esporozoitos. És-

tas circulan brevemente por el torrente sanguíneo hasta invadir los hepatocitos. Después de unos días de replicación intrahepática, el llamado esquizonte hepático libera hasta 40.000 merozoitos al torrente sanguíneo, para empezar el ciclo eritrocitario asexual. En el caso de *P. falciparum* todos los esquizontes hepáticos se rompen de forma sincrónica, en cambio esto no ocurre en el caso de las especies capaces de producir recidivas (*P. vivax* y *P. ovale*), que pueden desarrollar esquizontes normales pero también mantener algunas formas "hibernantes", los llamados hipnozoitos. Estos hipnozoitos permanecen durmientes en los

Figura 1. Ciclo vital de *P. falciparum*.



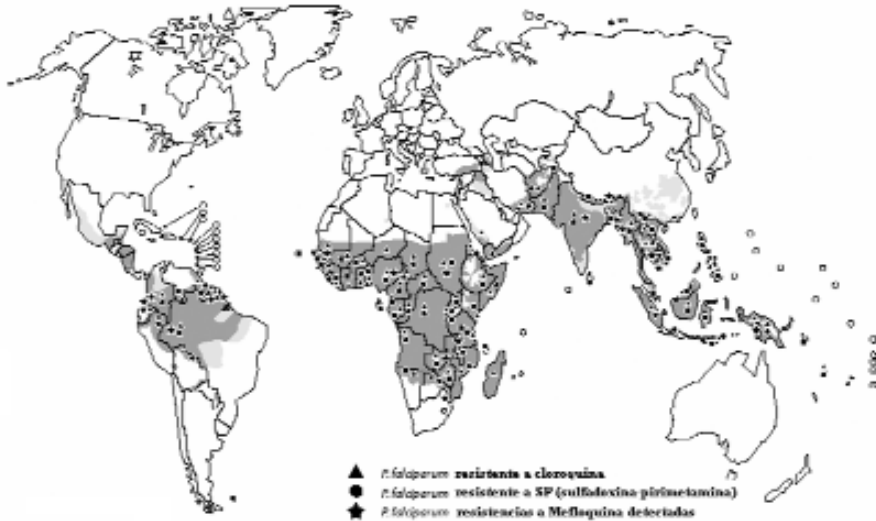
hepatocitos hasta que, semanas o meses más tarde, reactivan su ciclo de esquizogonia intrahepática, restableciendo su capacidad infectiva y produciendo de nuevo merozoitos listos para ser liberados. Cada merozoito liberado al torrente sanguíneo penetra en un hematíe, siendo los parásitos organismos intracelulares obligados, para reproducirse en su interior y formar el llamado esquizonte eritrocitario. De forma periódica, es decir en ciclos de 48 horas para los *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale* y de 72 horas para el *P. malariae*, los esquizontes eritrocitarios liberan, rompiendo el hematíe que los contiene, los nuevos merozoitos encargados de perpetuar el ciclo asexual sanguíneo. De forma paralela, algunos de estos merozoitos se diferencian en gametocitos que deberán ser absorbidos de la sangre del humano por la picadura de otro mosquito para poder seguir su ciclo de reproducción sexuada en el interior del tubo digestivo del mosquito. Allí se producirán una nueva cantidad de esporozoitos que de nuevo estarán capacitados para infectar a otro humano.

Distribución geográfica

La transmisión del paludismo ocurre actualmente en más de cien países, repartidos por África, Asia, América Latina y algunas islas del Caribe y del Pacífico. La

Figura 2 muestra la distribución geográfica y las resistencias de *P. falciparum* a los principales fármacos. En África se producen anualmente más de 100 millones de casos, la gran mayoría (más del 90%) por *P. falciparum*, siendo *P. ovale* el segundo más frecuente y *P. malariae* el tercero. *P. vivax* es excepcional en África, pero personas que no sean de raza negra pueden adquirir la infección en pequeños focos de transmisión temporal, fundamentalmente en la costa este del continente. En las infecciones adquiridas en Sudamérica, existe un ligero predominio de *P. vivax*, aunque *P. falciparum* está aumentando de forma importante en los últimos años, principalmente en Brasil y dispersándose hacia los países colindantes. En América central prevalece de forma muy clara *P. vivax*, pero se está presenciando también un auge de los casos de *P. falciparum*. En Asia, *P. vivax* también sigue siendo ligeramente predominante, con mucha presencia en el subcontinente indio, y sólo con una ligera ventaja frente a *P. falciparum* en el sudeste asiático, donde esta última especie ha crecido de forma muy importante asociando además un alto grado de poliquimioresistencias en el llamado "triángulo del opio", entre las fronteras de Myanmar, Camboya y Tailandia. La enfermedad está también presente en las islas del Pacífico, donde do-

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



mina *P. falciparum*, seguido de *P. vivax* y *P. ovale*, y se suele considerar que la isla de Vanuatu es el último lugar donde hay transmisión hacia el este.

A la hora de valorar cualquier caso de malaria será fundamental establecer de qué zona del mundo proviene el parásito, puesto que esto dará una idea de la especie a la que nos enfrentamos, de su virulencia, y de su posible respuesta al tratamiento. No debe olvidarse tampoco que las infecciones mixtas son frecuentes⁸, incluyendo a menudo a *P. falciparum*, cuyo tratamiento debe ser siempre prioritario.

Inmunidad y malaria. Endemicidad y repercusiones de ésta en la epidemiología de la enfermedad

Los individuos que residen de forma permanente en zonas de endemicidad malárica desarrollan de manera progresiva una inmunidad parcial (*semi-inmunidad*) contra la malaria, que consiste en una protección inicial contra las formas más graves de la enfermedad¹⁴ (formas graves y muerte) y posteriormente una menor incidencia de casos clínicos (*inmunidad anti-enfermedad*) con una eventual supresión de la parasitemia (parasitemia a niveles bajos o incluso in-

detectables –inmunidad *anti-parásito*–). Esta Inmunidad Natural Adquirida (INA) requiere un efecto recuerdo (*booster*) continuado y nunca confiere una inmunidad esterilizante, ya que los individuos pueden seguir infectándose a pesar de no desarrollar enfermedad clínica. Así, un recién nacido que nazca en un área con alta transmisión malárica, sufrirá crisis palúdicas en los primeros años de su vida, para posteriormente, y de forma progresiva, desarrollar una inmunidad frente a las formas graves de la enfermedad, que le protegerá durante su segunda infancia, adolescencia y vida adulta de enfermar y morir, aunque no de ser infectado.

La velocidad de adquisición de esta INA depende de la edad y de la intensidad de la transmisión malárica. Así, en zonas de alta endemividad, donde la tasa de inoculación entomológica (TIE, expresada en picaduras infectivas por persona y año) es muy alta y hay transmisión durante todo el año, la INA se desarrolla más rápidamente y la morbilidad grave y la mortalidad por malaria se concentran en niños menores de cinco años y en mujeres embarazadas, siendo en general las parasitemias subclínicas en adultos. En cambio, en zonas de menor endemividad, la INA se desarrolla más lentamente y los niños ma-

yores de 5 años siguen teniendo episodios clínicos de malaria.

Del mismo modo, los individuos que, por no residir en zonas donde existe transmisión, nunca se han visto expuestos a picaduras infectivas, carecen de capacidad adquirida para responder al parásito, y son por tanto vulnerables a la infección y al progreso hacia la enfermedad grave y la muerte. Así, en zonas de malaria *inestable* o *epidémica*, en que la transmisión es muy variable según los años y dura poco tiempo, la INA tarda más en desarrollarse o puede incluso no hacerlo, y todas las parasitemias suelen asociarse a manifestaciones clínicas. En esta situación, la morbilidad y la mortalidad afectan a todos los grupos de edad y pueden desencadenarse epidemias con una alta mortalidad.

Los mecanismos relacionados con el desarrollo de la INA son complejos y todavía relativamente desconocidos¹⁵. A pesar de los grandes progresos realizados en los últimos años en el campo de la inmunología de la malaria, no se ha conseguido elucidar cómo se desarrolla la inmunidad frente a la enfermedad y por qué motivos no todos los infectados enferman por igual. Para clarificar este proceso, en vistas a, por ejemplo, diseñar vacunas efectivas que protejan de la

enfermedad, es imprescindible entender primero las bases de la INA.

Conocer la historia de exposición a la malaria de un paciente y las características de endemicidad de la zona donde se ha infectado permitirá definir más apropiadamente la situación a la que se enfrenta.

Patogenia

Actualmente se cree que la patogenia de la malaria, y en particular de la malaria grave causada por *P. falciparum*, es un proceso multifactorial, complejo y que involucra simultáneamente a múltiples sistemas, tejidos y órganos en el huésped infectado. Es importante aclarar que no existe una correlación clara entre los síndromes clínicos y los procesos patogénicos, como se creía anteriormente¹⁶, ya que distintos mecanismos pueden contribuir a causar manifestaciones clínicas idénticas. Diferentes procesos básicos interactúan de forma conjunta a la hora de causar enfermedad grave: (1) La expansión rápida de la masa eritrocitaria infectada; (2) la invasión y posterior destrucción de eritrocitos infectados y de eritrocitos no infectados; (3) la obstrucción a nivel de la microvasculatura; y (4) procesos inmunológicos mediados por citocinas inflamatorias que actúan de forma combina-

da produciendo una disminución de la perfusión tisular¹⁷.

Clínica

De las cuatro especies de plasmodio que afectan al hombre, *P. falciparum* es el principal responsable de la morbilidad grave y el único causante de muertes. Los otros tres tipos de Plasmodio causan una enfermedad cuyas manifestaciones clínicas son relativamente inespecíficas, semejantes y poco graves. El período de incubación de la enfermedad varía entre 8 y 30 días, siendo en general más corto para *P. falciparum* y más largo para *P. malariae*. Períodos más largos de un mes se han visto para ciertas cepas de *P. vivax*, aunque son excepcionales.

Para cualquier especie de plasmodio, el cuadro clínico está dominado por la crisis febril, o acceso palúdico, de aparición abrupta y que consiste en un cuadro inespecífico de malestar general inicial que se acompaña de una sensación intensa de frío, de menos de una hora de duración, junto con escalofríos. Poco después empieza el período caliente o febril, con un aumento rápido de la temperatura que puede pasar de los 40 °C. Este período puede durar hasta 6 horas, y se continúa con la aparición de un estado de somnolencia, sudoración profusa y abatimiento. El paroxismo, cuyo ini-

cio suele ser durante el día, coincide con la ruptura de esquizontes sanguíneos y suele tener una duración de entre 9 y 10 horas, encontrándose el paciente relativamente bien entre crisis. Históricamente se describieron los tipos de malaria según la periodicidad de sus accesos, ya que correspondían a la duración de los ciclos intraeritrocitarios del parásito. Así, las fiebres tercianas correspondían a los ciclos de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum* que se repetían cada 48 horas (cada tercer día) y las cuartanas al de *P. malariae* que ocurría cada 72 horas. Hoy en día se da menos importancia al curso de la fiebre, con frecuencia diaria y bastante errática en las infecciones por *P. falciparum*, y por fuerza modificada por el uso regular de antitérmicos (Tabla I).

Se pueden diferenciar dos grandes tipos de malaria clínica: la malaria no complicada y la complicada o grave.

Malaria no complicada

La gran mayoría de los casos de malaria por *P. falciparum*, y la casi totalidad de los casos por las otras tres especies son malarías *no complicadas*, que se manifiestan por los paroxismos maláricos y se acompañan de sintomatología inespecífica.

Además de la fiebre, predomina el mal estado general, con mareos, cefalea,

mialgias y dolor articular generalizado, con frecuencia descrito como "dolor corporal total". En pediatría predominan además los síntomas gastrointestinales y respiratorios, en general leves. Suele haber esplenomegalia, y no es infrecuente observar la aparición concomitante de alguna vesícula de *Herpes simplex*, aunque no suele ir acompañado de aparición de otras manifestaciones cutáneas. El hemograma suele mostrar un descenso leve de las tres líneas celulares, que no se suele acompañar de aumento compensatorio de reticulocitos hasta que los parásitos desaparecen del torrente sanguíneo. En algunos casos existe hiponatremia, y en otros puede detectarse un aumento de los enzimas hepáticos, en cuyo caso se debe hacer diagnóstico diferencial con los cuadros de hepatitis víricas.

Tanto *P. vivax* como *P. ovale* se asocian con recidivas clínicas causadas por los hipnozoitos intrahepáticos. Estas recidivas son frecuentes en los primeros seis meses a no ser que el paciente sea tratado específicamente con fármacos que erradiquen los hipnozoitos. La duración media de una infección por *P. vivax* u *ovale* no tratada suele ser de 3-5 años, siendo las recuperaciones espontáneas frecuentes.

Los cuadros causados por *P. malariae* pueden ser inicialmente indistinguibles

de los causados por otras especies, pero suelen comportarse de forma menos agresiva y sobre todo más crónica. Se han documentado reactivaciones hasta 50 años después de la infección original, con frecuencia asociadas a períodos de estrés en el huésped.

Malaria complicada

Aunque *P. vivax* se ha asociado ocasionalmente en adultos con graves complicaciones respiratorias (síndrome del distrés respiratorio del adulto), y con roturas esplénicas que pueden llevar al fallecimiento del paciente, *P. falciparum* es el principal protagonista de los casos de malaria complicada, y salvo referencia expresa, nos referiremos exclusivamente a sus consecuencias en las siguientes líneas.

No existe suficiente bibliografía que documente cómo se comportan los casos importados de malaria grave en pediatría, por lo que vale la pena conocer las características de la enfermedad en las zonas endémicas para poder extrapolar su manejo a nuestro medio.

En los niños residentes en zonas endémicas, sólo un 1-2% de todas las infecciones con repercusión clínica progresiva o debuta como enfermedad grave, con alto riesgo de muerte¹³. Esta proporción es mucho mayor, sin embar-

go, en niños que adquieren la enfermedad en ausencia de cierta inmunidad frente al parásito, como en los casos pediátricos de malaria importada.

En general, cuanto mayores sean las parasitemias periféricas, mayor probabilidad de aparecer cualquiera de las complicaciones, ya sea de forma aislada o asociada. Las complicaciones de la enfermedad en la infancia pueden desarrollarse con tanta rapidez que la muerte sobrevenga pocas horas después del inicio de los síntomas. De hecho, en África, hasta un 84% de las muertes ocurren en las primeras 24 horas de admisión hospitalaria¹⁸.

La malaria pediátrica complicada difiere en muchos sentidos de la de los adultos. El fallo multiorgánico, frecuente complicación de los casos graves en adultos, es excepcional en pediatría, donde se describen tres grandes síndromes clínicos maláricos: (1) malaria cerebral; (2) malaria con anemia grave; y (3) malaria con dificultad respiratoria grave^{18,19}. Estos síndromes no son exclusivos y pueden solaparse, apareciendo desde el inicio o progresando desde una malaria no complicada. Cabe destacar además que la hipoglucemia, de etiología multifactorial, es una complicación muy frecuente y peligrosa en estos pacientes, que debe ser corregida de ma-

nera enérgica, y que su presencia o recurrencia es indicadora de mal pronóstico y de riesgo de muerte^{20,21}.

Malaria cerebral

Existen múltiples definiciones de lo que se conoce como malaria cerebral. En general, hasta ahora se ha considerado que un niño tenía malaria cerebral cuando, en presencia de parasitemia asexual de cualquier densidad, estaba inconsciente (definido como incapacidad para localizar un estímulo doloroso en niños mayores de 9 meses, o ausencia de respuesta frente a estímulo doloroso en niños menores de esta edad) y

su estado no podía atribuirse a ninguna otra causa obvia de enfermedad (meningitis, hipoglucemia o estado post-crítico).

A efectos prácticos, en las zonas de alta endemicidad se utiliza una escala simplificada de gradación del coma, mostrada en la Tabla II, llamada escala de coma de Blantyre (BCS)²¹, en la que toda puntuación inferior o igual a 2 (sobre un total posible de 5) en presencia de parásitos en sangre, es considerada malaria cerebral. En el momento actual se cree que cualquiera de estas definiciones, fundamentalmente clínicas, pueden resultar inadecuadas o insuficientes porque estu-

Tabla II. Escala del coma de Blantyre

Variable	Puntuación
Mejor respuesta motora	
Localiza estímulos dolorosos	2
Retira la extremidad frente a estímulos dolorosos	1
Respuesta no específica o ausente	0
Respuesta verbal	
Llanto o respuesta verbal apropiada	2
Quejido o llanto inapropiado	1
Ausencia de respuesta	0
Movimientos de los ojos	
Dirigidos (por ejemplo, sigue la cara de la madre)	1
No dirigidos	0
La puntuación total varía de 0 a 5 puntos.	
2 o menos indica estado de coma sin respuesta a estímulos equivalente a malaria cerebral.	

dios de seguimiento clínico-patológicos han demostrado que muchas de las muertes que se creía eran debidas a malaria cerebral, en pacientes que cumplían estas definiciones clínicas, correspondían en realidad a otras patologías²². Por este motivo, la retinopatía por *P. falciparum* (hemorragias retinianas, blanqueamiento macular, anormalidades de los vasos retinianos y papiledema²³), que tiene un excelente valor diagnóstico y pronóstico y un alto valor predictivo positivo y negativo en la malaria cerebral, puede servir para mejorar enormemente la precisión diagnóstica si se añaden los resultados del examen fundoscópico a la definición clínica actual.

Las manifestaciones neurológicas de la malaria cerebral son amplias, abarcando desde una afectación cortical difusa hasta anormalidades específicas del tronco del encéfalo. Los pacientes pueden presentar o desarrollar a lo largo de la enfermedad anormalidades del tono, opistótonos, rigidez de descerebración o decorticación, patrones respiratorios anormales²⁴ (apneas, Cheyne-Stokes, Kussmaul), ausencia de reflejos corneales, o anormalidades de pares craneales. La alteración de la conciencia puede ser transitoria o de larga duración, pero en general los pacientes con buena evolución recuperan su estado normal en las

primeras 48 horas. Las convulsiones son muy frecuentes, y en general inician el cuadro de malaria cerebral, observándose o siendo referidas en un 60-80% de los niños africanos con esta patología. Las convulsiones refractarias al tratamiento, prolongadas, o las que se inician una vez empezado el tratamiento antimalárico conllevan un peor pronóstico y un mayor riesgo de secuelas neurológicas y de muerte²¹.

La punción lumbar, indispensable para excluir los casos de meningitis que pueden ser clínicamente difíciles de distinguir, muestra un líquido acelular, estéril y con aumento de las proteínas y de la presión de salida.

Se estima que la tasa de mortalidad de la malaria cerebral está entre un 15 y un 30%^{18,21}, presentando secuelas neurológicas de gravedad variable en el momento del alta, entre un 9 y un 12% de los pacientes, la mitad de los cuales se recuperan de forma íntegra en los siguientes dos meses²⁵.

Malaria con anemia grave

Con mucha frecuencia, la infección por *P. falciparum* asocia cierto grado de anemia, de etiología multifactorial, y que se caracteriza por ser arregenerativa mientras el parásito no se erradique totalmente de la sangre.

En zonas de alta endemicidad la anemia se define como grave cuando la concentración de hemoglobina es inferior o igual a 5 g/dL, o el hematocrito es $\leq 15\%$. Los hallazgos clínicos asociados consisten en palidez importante, dificultad respiratoria y una circulación hiperdinámica. Esta sintomatología está causada por la combinación de una situación de compromiso cardíaco y una oxigenación inadecuada, pero la relativa contribución de cada uno de ellos sigue siendo motivo de controversia²⁶.

La transfusión de sangre, con todos los riesgos que conlleva en medios donde los recursos son pobres²⁷, sigue siendo la piedra angular del tratamiento de los casos de anemia grave. En los casos en que la anemia se asocia a acidosis metabólica, las transfusiones pueden administrarse de forma rápida, puesto que se cree que la mayoría de estos niños se encuentran en una situación de hipovolemia²⁸. La mortalidad de los niños con anemia grave por malaria oscila entre un 5%¹⁸ y un 15%¹⁹, siendo más alta cuando se asocia a alguno de los otros síndromes.

Malaria con dificultad respiratoria grave (síndrome hiperpneico malárico)

Muchos de los pacientes con malaria complicada presentan una dificultad

respiratoria importante, que se caracteriza por la presencia de una respiración profunda o acidótica, tiraje, aleteo nasal y polipnea. Con frecuencia, estos pacientes presentan unas saturaciones de oxihemoglobina correctas junto a una radiografía de tórax normal, por lo que se postula que la dificultad respiratoria, a menudo muy marcada, no es debida a patología propiamente pulmonar sino que es el reflejo de una situación de acidosis metabólica sistémica^{26,29}. Se han establecido buenas correlaciones entre la presencia clínica de respiración profunda (acidótica, o de Kussmaul) y niveles plasmáticos altos de lactato³⁰ o bajos de bicarbonato¹⁹, hallazgos que apoyan esta hipótesis. El papel de la acidosis metabólica en la patofisiología de la malaria grave ya ha sido ampliamente descrito^{16,17,19}, no sólo como condicionante de clínica respiratoria aguda sino también como entidad común a los otros dos grandes síndromes clínicos. De hecho, la presencia de acidosis metabólica en pacientes con malaria cerebral o anemia grave es el mejor factor pronóstico independiente de un desenlace negativo^{20,29}. La tasa de mortalidad en los pacientes afectados de este síndrome varía entre un 14% y un 25%¹⁹ en las zonas endémicas, pero el uso de forma precoz de un soporte

ventilatorio adecuado y mantenido contribuiría de forma decisiva a disminuir la mortalidad por esta complicación en nuestro medio.

En la segunda parte de este artículo se expondrán los aspectos diagnósticos, la prevención y tratamiento de la enfermedad.

Bibliografía

1. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(6):327-336.

2. Breman JG. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;64(Suppl 1-2):1-11.

3. WHO. World malaria report. Geneva: World Health Organization, 2005.

4. Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature*. 2002;415(6872):680-685.

5. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*. 2003;361(9376):2226-2234.

6. WHO. The Africa malaria report. Geneva: World Health Organization; 2003.

7. Gallup JL, Sachs JD. The economic burden of malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;64(Suppl 1-1):85-96.

8. Taylor TE, Strickland GT. Malaria. In: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Strickland GT Hunter GW, Magill AJ. 8th edition. Baltimore: W.B. Saunders Company; 2000:614-643.

9. Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1565-1577.

10. Gardner MJ, Hall N, Fung E, et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmo-*

dium falciparum. *Nature*. 2002;419(6906):498-511.

11. Holt RA, Subramanian GM, Halpern A, et al. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*. 2002;298(5591):129-149.

12. White NJ. Malaria. In: Manson's Tropical Diseases. 21st edition. G. Cook & A. Zumla. London: Saunders; 2003:1205-1295.

13. Greenwood B, Marsh K, Snow R. Why do some African children develop severe malaria? *Parasitol Today*. 1991;7(10):277-281.

14. Gupta S, Snow RW, Donnelly CA, Marsh K, Newbold C. Immunity to non-cerebral severe malaria is acquired after one or two infections. *Nat Med*. 1999;5(3):340-343.

15. Malaguarnera L, Musumeci S. The immune response to *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(8):472-478.

16. Maitland K, Marsh K. Pathophysiology of severe malaria in children. *Acta Trop*. 2004;90(2):131-140.

17. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature*. 2002;415(6872):673-679.

18. Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med*. 1995;332(21):1399-1404.

19. Newton CR, Taylor TE, Whitten RO. Pathophysiology of fatal *falciparum* malaria in African children. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58(5):673-683.

20. Krishna S, Waller DW, Kuile F, et al. Lactic acidosis and hypoglycaemia in children with severe malaria: pathophysiological and prognostic significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88(1):67-73.
21. Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A. Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med.* 1989;71(265):441-459.
22. Taylor TE, Fu WJ, Carr RA, et al. Differentiating the pathologies of cerebral malaria by postmortem parasite counts. *Nat Med.* 2004; 10(2):143-145.
23. Lewallen S, Harding SP, Ajewole J, et al. A review of the spectrum of clinical ocular fundus findings in *P. falciparum* malaria in African children with a proposed classification and grading system. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999; 93(6):619-622.
24. Crawley J, English M, Waruiru C, Mwangi I, Marsh K. Abnormal respiratory patterns in childhood cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92(3):305-308.
25. Brewster DR, Kwiatkowski D, White NJ. Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet.* 1990;336(8722):1039-1043.
26. English M, Waruiru C, Amukoye E, et al. Deep breathing in children with severe malaria: indicator of metabolic acidosis and poor outcome. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(5):521-524.
27. Moore A, Herrera G, Nyamongo J, et al. Estimated risk of HIV transmission by blood transfusion in Kenya. *Lancet.* 2001;358(9282): 657-660.
28. English M, Waruiru C, Marsh K. Transfusion for respiratory distress in life-threatening childhood malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(5): 525-530.
29. Taylor TE, Borgstein A, Molyneux ME. Acid-base status in paediatric *Plasmodium falciparum* malaria. *Q J Med.* 1993;86(2):99-109.
30. Waller D, Krishna S, Crawley J, et al. Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3): 577-587.

