



Diagnóstico y tratamiento

Tratamiento de la malaria en adultos en países no endémicos



Treatment of malaria in adults in non-endemic countries

Ángel Domínguez-Castellano

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de noviembre de 2013

Aceptado el 8 de enero de 2014

On-line el 3 de marzo de 2014

Introducción

El paludismo (del latín *palus*, «pantano») o malaria es una infección producida por parásitos del género *Plasmodium*. La enfermedad puede ser causada por una o por varias de las diferentes especies de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi*. Cada año se diagnostican 396 millones de casos de paludismo. La mayor carga de morbilidad se registra en África, al sur del Sahara. Entre 700.000 y 2,7 millones de personas mueren al año por causa de la malaria, de los cuales más del 75% son niños^{1–5}.

Los objetivos del tratamiento de la malaria son: la curación clínica del paciente, la prevención de las recrudescencias y de las complicaciones mediante la administración de medicamentos antimaláricos eficaces y seguros, así como el control de la transmisión de la enfermedad mediante la curación radical de la infección malárica, evitando así la infección de otros vectores anofelinos^{4,6}.

Resistencia a los fármacos antimaláricos

Debe distinguirse entre fallo terapéutico (persistencia de la parasitemia o del cuadro clínico) y resistencia. Mientras la resistencia puede ser causa de fracaso terapéutico, no todos los fallos terapéuticos son debidos a resistencia al medicamento.

El fracaso terapéutico puede deberse a otras causas: posología incorrecta, falta de adherencia a la dosis y/o duración del tratamiento, interacciones medicamentosas, pobre absorción o un mal diagnóstico de la enfermedad. Probablemente algunos de estos factores contribuyen también, en algún grado, al desarrollo de la resistencia antimalárica mediante el incremento de la exposición del parásito a dosis subóptimas del medicamento^{7,8}.

P. falciparum permanece sensible a cloroquina prácticamente solo en Centroamérica, al norte del canal de Panamá, Haití y República Dominicana. En el resto del mundo ha desarrollado resistencia a casi todos los antimaláricos en uso, con excepción de los derivados de las artemisininas, salvo escasísimas excepciones. La resistencia a las artemisininas ha surgido recientemente en Camboya occidental y la frontera de Tailandia-Myanmar (Birmania)^{9–12}.

Tu Youyou, investigadora china, puso en marcha en 1967 el llamado Proyecto 523, una iniciativa clandestina militar para resolver el problema de la resistencia. Muy pronto se orientó hacia la artemisinina, también conocida como *qinghaosu*, que ha formado parte del arsenal terapéutico de los herboristas chinos durante más de 1.000 años. Esta investigación culminó con éxito y logró el desarrollo industrial de las artemisininas, un grupo de compuestos que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda, actualmente, como fármacos de primera línea en la malaria por *P. falciparum*.

La OMS señala que la resistencia a los antimaláricos se puede prevenir, o enlentecer su diseminación, mediante la combinación de antimaláricos con diferentes mecanismos de acción. Ello asegura altas tasas de curación terapéutica, a través del uso de las dosis correctas y la adherencia a los esquemas recomendados.

El tratamiento combinado se basa, por tanto, en el uso simultáneo de 2 o más esquizotónicas sanguíneas con mecanismos independientes de acción y objetivos bioquímicos diferentes en el parásito. Las artemisininas no deben administrarse por ello en monoterapia, sino combinadas, por lo que se habla de pautas *artemisinin-based combination therapy* (ACT, «tratamiento de combinación con artemisininas»). La artemisinina y sus derivados (artemeter, artesunato, artemotil y dihidroartemisinina) producen una limpieza rápida de la parasitemia. Reducen la carga parasitaria a una velocidad de 10.000 parásitos por cada ciclo asexual, superior a cualquier otro antimalárico, que solo la reduce de 100 a 1.000 parásitos por ciclo^{1,13}.

En la malaria por *P. vivax*, la resistencia a cloroquina está confinada a Indonesia, Papúa Nueva Guinea y otras partes de

Correo electrónico: adomin60@gmail.com

Tabla 1
Tratamiento de primera línea de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*

Pautas	Dosificación
Artemeter + lumefantrina 20/120 (Riamet [®] , Coartem [®])	4 comprimidos al inicio, a las 8, 24, 36, 48 y 60 h tras el diagnóstico
Artesunato + amodiaquina (Arsuamoon [®])	4 mg/kg de artesunato y 10 mg/kg de amodiaquina, una vez al día, durante 3 días
Artesunato + mefloquina	4 mg/kg de artesunato y 25 mg base/kg de mefloquina durante 3 días
Artesunato + sulfadoxina-pirimetamina	4 mg/kg de artesunato una vez al día durante 3 días y una sola administración de sulfadoxina-pirimetamina el día 1
Dihidroartemisinina + piperquina 40/320 (Eurartesim [®])	Única combinación ACT comercializada en España. La dosificación es la siguiente: si el paciente pesa entre 36-75 kg: 3 comprimidos al día en una sola toma, a la misma hora cada día y separados 2-3 h de las comidas, durante 3 días; si > 75 kg: 4 comprimidos

ACT: artemisinin-based combination therapy («tratamiento de combinación con artemisininas»).

Oceanía, y ya hay algunos informes de pérdida de susceptibilidad en la región amazónica. También es unánimemente sensible a primaquina, salvo en áreas del Sudeste Asiático, Pacífico, Somalia y Guatemala^{14,15}.

P. ovale, *P. knowlesi* y *P. malariae* permanecen sensibles a cloroquina en todo el mundo.

Tratamiento de la malaria no complicada producida por *Plasmodium falciparum*

Antes de iniciar el tratamiento, se debe establecer si estamos frente a un paciente con una malaria no complicada, una malaria con posibilidades de complicarse, es decir, en presencia de signos de alarma, o una malaria grave o complicada.

Otros datos a recoger serán: información sobre profilaxis previa, edad, situación inmunitaria o embarazo, para valoración de contraindicaciones o dosificación, y tolerancia del paciente al tratamiento por vía oral.

La malaria no complicada se caracteriza por carecer de signos de gravedad, tener parasitemia inferior al 2%, no tener evidencia (clínica o analítica) de disfunción de órgano y mantener la capacidad para la ingesta oral.

Esta no es una clasificación inamovible, sino que se trata de un proceso continuo, con posibilidad de evolución hacia la enfermedad complicada, de forma que ciertos pacientes, como los niños, los inmunodeprimidos, las embarazadas y/o los viajeros no inmunes pueden deteriorarse rápidamente. Los riesgos de infratratarse la malaria grave superan los riesgos de sobretreatarse la malaria no complicada.

Los regímenes ACT o la asociación atovacuona-proguanil son preferibles a los basados en quinina, dadas su mejor tolerancia y mayor rapidez de acción^{1,6}.

Las asociaciones ACT más recomendadas, y con más evidencia científica por sus buenos resultados en la respuesta terapéutica, son: artemeter más lumefantrina, artesunato más amodiaquina, artesunato más mefloquina, artesunato más sulfadoxina-pirimetamina, y dihidroartemisinina más piperquina (DHA + PPQ).

Estos medicamentos pueden ser difíciles de encontrar en el mercado debido a que solo una asociación está registrada en la Agencia Europea del Medicamento: DHA + PPQ. Es recomendable, por ello, que todos los hospitales que atiendan a pacientes maláricos dispongan de dichos fármacos en su arsenal terapéutico¹⁶⁻²⁹.

Según la guía más actualizada de la OMS, DHA + PPQ es una pauta de primera elección para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en todo el mundo, en adultos con una recomendación fuerte y una evidencia de calidad alta¹. Diversos estudios han demostrado con esta combinación altas tasas de curación, por encima del 95%, y una importante reducción de las tasas de reinfección en comparación con los principales tratamientos antimaláricos, ofreciendo una protección mejor y más duradera frente a nuevas infecciones^{6,24,27}.

Es, actualmente, la única combinación ACT comercializada en España; el resto debe solicitarse a través de «medicación extranjera».

Los derivados de la artemisinina son seguros y bien tolerados, y los únicos efectos adversos serios reportados son la reacción de hipersensibilidad tipo 1 y la prolongación del intervalo QTc¹³.

En la **tabla 1** pueden observarse las pautas de tratamiento de primera línea de la malaria no complicada por *P. falciparum*.

Contraindicaciones de la asociación dihidroartemisinina + piperquina²⁷

No debe utilizarse esta asociación en caso de embarazo, hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, malaria grave, antecedentes familiares o personales de prolongación congénita del intervalo QTc, arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante, así como cualquier dolencia cardíaca predisponente para presentar arritmias o toma de medicamentos que prolonguen el intervalo QTc.

Tratamiento de segunda línea de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*

De acuerdo con la OMS, la quinina o la asociación atovacuona-proguanil pueden ser usadas como segunda línea terapéutica en pacientes en los que fracasen, o tengan contraindicaciones o hipersensibilidad a algunos de los fármacos de primera línea^{1,28,29}. Pero hay que recordar que se han comunicado resistencias a la quinina en Tailandia, Vietnam, Camboya, Myanmar, Camerún y partes de la Amazonia.

Se entiende por fracaso de la primera línea si este se produce dentro de los primeros 14 días del inicio del tratamiento. Un fallo terapéutico posterior puede ser tratado nuevamente con una combinación ACT.

En el esquema de tratamiento de segunda línea de la malaria no complicada por *P. falciparum*^{6,30} se utilizan las siguientes pautas:

Atovacuona-proguanil (Malarone[®] 250/100 mg): 4 comprimidos al día, en una sola toma, 3 días; o sulfato de quinina a dosis de 10 mg sal/kg/8 h oral (máximo 600 mg/8 h), en general, 2 comprimidos de 300 mg/8 h durante 7 días (pueden fabricarse con fórmula magistral), asociada a doxiciclina 100 mg/12 h, 7 días, o clindamicina 10 mg/kg (máximo 900 mg/8 h) durante 7 días (de elección en mujeres embarazadas o niños menores de 8 años). Los inmigrantes procedentes de áreas endémicas con semiinmunidad adquirida pueden tratarse con pautas de solo 3 días.

Tratamiento de la malaria no complicada producida por *Plasmodium vivax*

El objetivo del tratamiento de la malaria por *P. vivax* es eliminar los parásitos en sangre y, además, las formas hipnozoíticas que permanecen en el hígado para, de esta forma, evitar las recaídas. Esto es conocido como «cura radical». El tratamiento, además de incluir un esquizonticida sanguíneo (cloroquina), debe añadir un esquizonticida tisular, la primaquina, que tiene el papel de eliminar los hipnozoitos.

La dosis total de primaquina es de 3,5 mg/kg. Lo ideal es que la dosis sea siempre calculada en relación con el peso, administrando como dosis máxima 15 mg/día.

Basándose en el concepto de que la dosis total de primaquina es lo más importante para combatir a los hipnozoítos, algunos programas de malaria han modificado el esquema, administrando la misma dosis total (3,5 mg/kg), pero en solo 7 días, a una dosis diaria de 0,5 mg/kg. Pero esta alternativa solo se recomienda con vigilancia adecuada de las reacciones adversas, un seguimiento médico correcto y si se ha descartado completamente el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)^{1,4}.

La primaquina es un oxidante y causa diversos grados de hemólisis en personas con deficiencia de la enzima G6PD. El medicamento se elimina rápidamente, de forma que la hemólisis es autolimitada.

En deficiencias de leve a moderadas de G6PD se prefiere la administración de primaquina semanal y no diaria: dosis de 0,75 mg/kg peso una vez a la semana durante 8 semanas. En la deficiencia grave de G6PD, la primaquina está contraindicada y no debería ser usada³¹⁻³⁶.

La cloroquina está contraindicada en retinopatías, trastornos hematológicos y miastenia gravis, y hay que usarla con precaución en insuficiencia renal y/o hepática leve a moderada o epilepsia.

Las pautas de tratamiento de primera línea de la malaria no complicada por *P. vivax* pueden observarse en la [tabla 2](#).

Una pauta de segunda línea de la malaria no complicada por *P. vivax*, a usar en caso de fracaso con cloroquina y/o primaquina, contraindicaciones o resistencia, podría ser:

DHA + PPQ 40/320: 3 comprimidos al día durante 3 días y, a continuación, 15 mg al día de primaquina durante 14 o 28 días (en casos procedentes de Guatemala, Sudeste Asiático, Pacífico o Somalia).

Para el tratamiento de la malaria por *P. malariae* o *P. knowlesi* no se requiere administrar primaquina, sino solo cloroquina^{37,38}.

Tratamiento de la malaria no complicada en el embarazo

Las mujeres embarazadas con malaria son un grupo de alto riesgo y deben ser objeto de atención médica y seguimiento durante todo el embarazo³⁹. Se asocia con bajo peso al nacer y mayor riesgo de malaria complicada. La anemia es frecuente y potencialmente peligrosa.

Hay información insuficiente sobre la seguridad de la mayoría de los antimaláricos. La organogénesis ocurre especialmente en el primer trimestre y es, por lo tanto, el período de mayor preocupación por su potencial teratogénesis. En el caso de la lactancia, todos los antimaláricos son seguros, a excepción de primaquina y las tetraciclinas.

Los antimaláricos considerados seguros en el primer trimestre de embarazo son: quinina, cloroquina, proguanil, clindamicina, pirimetamina y sulfadoxina-pirimetamina. De estos, la quinina es el más efectivo para la malaria por *P. falciparum* y puede ser usado en todos los trimestres, incluyendo el primero⁴⁰⁻⁴³. En la [tabla 3](#) pueden observarse las pautas recomendadas para la malaria por *P. falciparum* en el embarazo.

En el caso de la malaria por *P. vivax* o *P. ovale*, puede usarse cloroquina, pero la primaquina es un medicamento claramente contraindicado en el embarazo. Por tanto, una vez finalizado el tratamiento de 3 días, se continúa con cloroquina profiláctica (2 comprimidos semanales) hasta después del parto.

Tratamiento de la malaria grave o complicada por *Plasmodium falciparum*

El paludismo grave es responsable de más de un millón de muertes anuales. La presencia de uno o más de los hallazgos clínicos o de laboratorio descritos en la [tabla 4](#), sin otra causa obvia que los justifique, clasifica el caso como malaria grave o complicada^{1,44}.

El principal objetivo del tratamiento de la malaria complicada es prevenir la muerte. Los objetivos secundarios son la prevención

Tabla 2
Tratamiento de primera línea de la malaria no complicada por *Plasmodium vivax*

Fármaco	Dosificación	Comentarios
Cloroquina bifosfato (Resochin [®])	Cloroquina: dosis total 25 mg cloroquina base/kg repartidas en 3 días, administrando 10 mg/kg como dosis inicial. Posología en un adulto de 60 kg: 4 comp. a las 0 h (inicio); 2 comp. a las 8 h; 2 comp. a las 24 h, y 2 comp. a las 48 h	Son tabletas de 250 mg, que contienen 150 mg de cloroquina base
Primaquina	0,25 mg/kg; en general, 2 tabletas de 7,5 mg (15 mg) durante 14 días. Doble dosis en casos procedentes de Oceanía o Sudeste Asiático: 0,50 mg/kg/día, 14 días	Se administra cuando finaliza la pauta de cloroquina Debe administrarse con comidas Debe descartarse déficit de G6PD Hay que solicitarla como medicación extranjera No usar en menores de 2 años, embarazadas ni mujeres lactantes

comp.: comprimido; G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Tabla 3
Tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada en embarazadas

Pautas	Dosificación	Comentarios
<i>Primer trimestre</i> Sulfato de quinina + clindamicina por vía oral durante una semana	Sulfato de quinina: 10 mg sal/kg/8 h (máximo 600 mg/8 h: 2 comprimidos de 300 mg cada 8 h) Clindamicina: 10 mg/kg (máximo 900 mg/8 h)	Pueden fabricarse cápsulas de sulfato de quinina con fórmula magistral
<i>Segundo-tercer trimestres</i> Una combinación ACT por vía oral	Artemeter + lumefantrina, o artesunato + clindamicina	La asociación dihidroartemisinina + piperquina está contraindicada
O sulfato de quinina + clindamicina	Una semana por vía oral	Dosificación igual que en el primer trimestre

ACT: artemisinin-based combination therapy («tratamiento de combinación con artemisininas»).

Tabla 4
Criterios diagnósticos de malaria grave

Alteración del nivel de conciencia, incluido el coma
Convulsiones: > de 2 episodios en 24 h
Respiración profunda, taquipnea (acidosis respiratoria, uso de musculatura accesoria, aleteo nasal)
Acidosis metabólica (bicarbonato en plasma < 15 mmol/l)
Aumento de los niveles de lactato (> 5 mmol/l)
Hipotensión o shock (PAS < 80 mmHg en adultos o < 50 mmHg en niños)
Edema pulmonar o distrés respiratorio del adulto
Fracaso renal (creatinina sérica > 265 µmol/l)
Hemoglobinuria
Ictericia
Coagulación intravascular diseminada
Anemia normocítica grave (Hb < 5 g/dl y Hto < 15% en niños, y Hb < 7 g/dl y Hto < 20% en adultos)
Hipoglucemia (glucemia < 40 mg/dl)
Hiperparasitemia (> 2% en áreas no endémicas o > 5% en zonas de alta transmisión)

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; PAS: presión arterial sistólica.
Fuente: World Health Organization, 2012¹.

de secuelas y recrudescencias, y la interrupción de la transmisión. La mortalidad de la malaria complicada no tratada es cercana al 100%. Con el tratamiento correcto, la mortalidad cae, en general, al 15-20%.

Hay alteraciones asociadas a bajas tasas de mortalidad, como la anemia grave, y otras con mortalidad muy alta, como la acidosis metabólica o la malaria cerebral. Las muertes por malaria complicada ocurren, generalmente, dentro de las primeras horas de ingreso en el hospital, de forma que es esencial que las concentraciones terapéuticas de los antimaláricos se obtengan tan pronto como sea posible. La malaria complicada es un suceso que debe ser tratado siempre en una Unidad de Cuidados Intensivos⁴⁵⁻⁵⁰.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con vómitos incoercibles o que no toleren la vía oral precisan de la administración del tratamiento antimalárico por vía parenteral, aunque no cumplan otros criterios de gravedad. Una alternativa es el artesunato rectal, que generalmente se usa más en Pediatría.

La malaria grave es una urgencia médica. Si no puede obtenerse un diagnóstico parasitológico en menos de 2 h y existe sospecha clínica de malaria complicada, debe instaurarse tratamiento empírico inmediatamente.

Un reciente metaanálisis de la *Cochrane Library*, que incluía 8 estudios, con 1.664 adultos y 5.765 niños, demostraba que el tratamiento con artesunato redujo considerablemente el riesgo de muerte, en comparación con la quinina, tanto en adultos (riesgo relativo [RR] 0,61, con un intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0,50-0,75) como en niños (RR 0,76, IC 95% 0,65-0,90)⁵¹.

Actualmente, la OMS recomienda que el artesunato intravenoso (iv) debería ser usado antes que la quinina para el tratamiento del paludismo grave por *P. falciparum*, con una recomendación fuerte y una evidencia de calidad alta¹. Por esta razón, todos los hospitales que atiendan a pacientes con malaria deberían disponer de al menos una dosis completa de tratamiento, por si se presenta algún caso de malaria complicada⁵²⁻⁵⁶.

La pauta de elección actual de la malaria complicada por *P. falciparum* se muestra en la **tabla 5**^{1,6,53}. El tratamiento parenteral debe administrarse al menos durante 24 h (independientemente de la capacidad del paciente de tolerar antes la medicación oral) y, a partir de entonces, el tratamiento se finaliza dando una pauta completa ACT.

Los fármacos no indicados y que, en ocasiones, se han usado en la malaria grave son: heparina, prostaciclina, desferroxamina, pentoxifilina, ácido acetil salicílico, anticuerpos antifactor de necrosis tumoral, adrenalina y tratamiento preventivo anticonvulsionante. No se deben utilizar glucocorticoides porque aumentan el riesgo de hemorragia digestiva y el de convulsiones, y prolongan la salida del estado de coma en la malaria cerebral. Los antibióticos sí están indicados en caso de coexistencia de bacteriemias.

La transfusión de concentrado de hematíes está indicada con concentraciones de hemoglobina < 7 g/dl (o hematocrito < 15%).

La exanguinotransfusión cada vez se utiliza menos, sobre todo con los nuevos tratamientos (artesunato), que aclaran rápidamente la parasitemia. Esta técnica pretende realizar un recambio de hematíes infectados y, consecuentemente, de la carga parasitaria. Esto es, reemplazar los hematíes rígidos parasitados por células deformables que no obstruyan la microcirculación. Está indicada en caso de parasitemias > 10%. Sin embargo, no hay estudios comparativos ni consenso sobre su indicación, beneficios o complicaciones⁵⁷.

Tratamiento alternativo de la malaria grave por *Plasmodium falciparum*

Cuando no se dispone de artesunato, o este está contraindicado, la primera opción sigue siendo la quinina más clindamicina o doxiciclina (**tabla 5**)^{1,6}.

La primera dosis (dosis de carga) es la más importante en el tratamiento de la malaria complicada. Aunque la quinina puede causar hipotensión si se administra rápidamente y la sobredosis puede asociarse a ceguera y sordera, estos efectos adversos son raros. Los peligros del tratamiento insuficiente (muerte por malaria) exceden los riesgos del tratamiento excesivo con las dosis iniciales. La dosis de carga, sin embargo, se puede omitir si el

Tabla 5
Tratamiento de la malaria grave por *Plasmodium falciparum*

Pautas	Dosificación	Comentarios
<i>De elección:</i> artesunato iv	2,4 mg/kg a las 0, 12 y 24 h, seguido de una dosis diaria, si es necesario, hasta que sea posible pasar a vía oral. A partir del segundo día y/o cuando sea posible la vía oral, se completa el tratamiento con una combinación ACT: por ejemplo, una pauta de 3 días de (DHA + PPQ)	El tratamiento de la malaria grave debe realizarse en una UCI El artesunato no tiene dosis máxima y debe ajustarse siempre al peso, incluso en obesos Las ampollas son de 60 mg
<i>Alternativa:</i> dihidrocloruro de quinina + doxiciclina o clindamicina iv	Dihidrocloruro de quinina: dosis de carga de 20 mg/kg iv diluido en SG5% y administrada en 4 h (máximo 1.200 mg), seguido de 10 mg/kg/8 h (máximo 600 mg/8 h) administrada lentamente en 4 h, junto a doxiciclina 100 mg/12 h iv o clindamicina 10 mg/kg iv (máximo 900 mg)/8 h, 7 días	Pasar a vía oral en cuanto sea posible Durante la infusión hay que monitorizar el ECG y controlar la presión arterial y la glucemia cada 2-4 h Clindamicina es de elección en mujeres embarazadas o niños < 8 años Si no se dispone de quinina, puede emplearse gluconato de quinidina

ACT: artemisinin-based combination therapy («tratamiento de combinación con artemisininas»); DHA + PPQ: dihidroartemisinina + piperquina; ECG: electrocardiograma; iv: por vía intravenosa; SG5%: suero glucosado al 5%; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

paciente ha recibido una dosis adecuada de quinina (> 40 mg sal/kg) o mefloquina en los últimos 2 días. Si se requiere dosis de mantenimiento después de 48 h de iniciado el tratamiento, la dosis puede reducirse a 7 mg/kg con el fin de evitar el riesgo de acumulación.

Efectos adversos de la medicación utilizada en el tratamiento de la malaria grave

El artesunato suele ser bien tolerado, seguro y no requiere ningún tipo de monitorización, salvo el control del electrocardiograma, pues puede alargar el espacio QT, como todas las artemisininas. También se han descrito cuadros de hemólisis, incluso varios días después de la administración. La reducción de la dosis acumulada de artesunato iv, por el pase precoz a la vía oral, puede ayudar a reducir el riesgo de hemólisis después del tratamiento⁵⁸.

En la mayoría de las personas, los efectos adversos de la quinina son leves. El más conocido es el cinchonismo (tinitus, pérdida de audición y visión, cefalea, náuseas y disfonía), que no es indicación para suprimir el tratamiento, salvo que los síntomas sean graves. Los efectos adversos más importantes son la hiperinsulinemia y la hipoglucemia, particularmente importante en mujeres embarazadas. El 50% de las embarazadas en el segundo y tercer trimestre tratadas con quinina desarrollan hipoglucemia^{1,4,6}.

La quinina causa también una prolongación del intervalo QT en un 10% de los casos, por lo cual no se debe combinar con otros medicamentos que tengan el mismo efecto. La sobredosis de quinina es potencialmente mortal por su efecto cardiotoxico.

Tratamiento de la malaria complicada en el embarazo

Las mujeres embarazadas, particularmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo, son más susceptibles a desarrollar malaria complicada que otros adultos. Existen más probabilidades de sufrir malaria cerebral y están particularmente expuestas a desarrollar hipoglucemia y edema pulmonar. La mortalidad por malaria durante el embarazo es de 2-10 veces mayor que en las no embarazadas. Las parasitemias pueden ser hasta 10 veces más altas, o pueden ser negativas en sangre periférica, ya que hay atrapamiento de parásitos en la placenta. La malaria predispone a padecer preeclampsia y eclampsia, trabajo prematuro de parto, e incluso muerte fetal. La malaria complicada también se puede presentar inmediatamente después del parto, y las infecciones bacterianas posparto son una complicación común en estas situaciones. La anemia, el aumento en el volumen sanguíneo y la resistencia periférica, que sigue a la separación placentaria, pueden precipitar un edema agudo de pulmón⁴⁴.

La hipoglucemia es frecuente y a menudo recurrente si la paciente está recibiendo quinina, por lo cual el artesunato es preferible sobre la quinina durante el segundo y tercer trimestre. En el primer trimestre el riesgo de hipoglucemia asociado a la quinina es menor; por lo tanto, puede usarse tanto la quinina como el artesunato, aunque este último no ha demostrado su total seguridad en este período¹.

El esquema de tratamiento de la malaria complicada en embarazadas sería el siguiente: durante el primer trimestre podemos usar quinina + clindamicina iv, o artesunato iv como segunda opción. Durante el segundo y tercer trimestre es preferible el uso de artesunato.

Los antimaláricos deben ser usados a las dosis completas indicadas, según el peso, y se deben intentar pasar a vía oral en cuanto sea posible, y dar una pauta completa de sulfato de quinina más clindamicina oral durante 7 días, o una combinación ACT como artemeter más lumefantrina^{40,59}, si hay hipoglucemia, durante el segundo o tercer trimestre.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
- Murray CJ, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, et al. Global malaria mortality between 1980 and 2010: A systematic analysis. *Lancet*. 2012;379:413-31.
- Chau TT, Mai NT, Phu NH, Luxemburger C, Chuong LV, Loc PP, et al. Malaria in injection drug abusers in Vietnam. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1317-22.
- Padilla JC, Montoya R. Guía de atención clínica de malaria. *Infection*. 2011; 15:302-23.
- Taylor SM, Molyneux ME, Simel DL, Meshnick SR, Juliano JJ. Does this patient have malaria? *JAMA*. 2010;304:2048-56.
- Asklung HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J*. 2012;11:328.
- Kamal-Yanni MM, Potet J, Saunders PM. Scaling-up malaria treatment: A review of the performance of different providers. *Malar J*. 2012;11:248-55.
- Kisia J, Nelima F, Otieno DO, Kiilu K, Emmanuel W, Sohani S, et al. Factors associated with utilization of community health workers in improving access to malaria treatment among children in Kenya. *Malar J*. 2012;11:414-24.
- Talisuna AO, Karema C, Ogutu B, Juma E, Logedi J, Nyandigisi A, et al. Mitigating the threat of artemisinin resistance in Africa: Improvement of drug-resistance surveillance and response systems. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:888-96.
- Amaratunga C, Sreng S, Suon S, Phelps ES, Stepniewska K, Lim P, et al. Artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Pursat province, western Cambodia: A parasite clearance rate study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:851-8.
- Fairhurst RM, Nayyar GM, Breman JG, Hallett R, Vennerstrom JL, Duong S, et al. Artemisinin-resistant malaria: Research challenges, opportunities, and public health implications. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87:231-41.
- Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: A longitudinal study. *Lancet*. 2012;379:1960-6.
- Sagara I, Fofana B, Gaudart J, Sidibe B, Togo A, Toure S, et al. Repeated artemisinin-based combination therapies in a malaria hyperendemic area of Mali: Efficacy, safety, and public health impact. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87: 50-6.
- Douglas NM, Nosten F, Ashley EA, Phaiphun L, van Vugt M, Singhasivanon P, et al. *Plasmodium vivax* recurrence following falciparum and mixed species malaria: Risk factors and effect of antimalarial kinetics. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:612-20.
- Baird KJ, Maguire JD, Price RN. Diagnosis and treatment of *Plasmodium vivax* malaria. *Adv Parasitol*. 2012;80:203-70.
- Gargano N, Cenci F, Bassat Q. Antimalarial efficacy of piperazine-based anti-malarial combination therapies: Facts and uncertainties. *Trop Med Int Health*. 2011;16:1466-73.
- Yeung S, van Damme W, Socheat D, White NJ, Mills A. Access to artemisinin combination therapy for malaria in remote areas of Cambodia. *Malar J*. 2008;7:96-110.
- Eibach D, Ceron N, Krishnalall K, Carter K, Bonnot G, Bienvenu AL, et al. Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine for *Plasmodium vivax* infections in a prospective study in Guyana. *Malar J*. 2012;11:347.
- Sutanto I, Suprianto S, Widiaty A, Rukmiyati, Ruckert P, von Bethmann A, et al. Good efficacy of artemether-lumefantrine for uncomplicated falciparum malaria in eastern Sumba, East Nusatenggara, Indonesia. *Acta Med Indones*. 2012;44:187-92.
- Anthony MP, Burrows JN, Duparc S, Moehrle JJ, Wells TN. The global pipeline of new medicines for the control and elimination of malaria. *Malar J*. 2012;11:316.
- Schrader FC, Barho M, Steiner I, Ortmann R, Schlitzer M. The antimalarial pipeline. An update. *Int J Med Microbiol*. 2012;302:165-71.
- Gargano N, Ubben D, Tommasini S, Bacchieri A, Corsi M, Bhattacharyya PC, et al. Therapeutic efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperazine versus artesunate-mefloquine in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in India. *Malar J*. 2012;11:233.
- Tschan S, Kremsner PG, Mordmüller B. Emerging drugs for malaria. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012;17:319-33.
- Thanh NX, Trung TN, Phong NC, Quang HH, Dai B, Shanks GD, et al. The efficacy and tolerability of artemisinin-piperazine (Artequick®) versus artesunate-amodiaquine (Coarsucam™) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in south-central Vietnam. *Malar J*. 2012;11:217.
- Bouchaud O, Mühlberger N, Parola P, Calleri G, Matteelli A, Peyrier-Hoffmann G, et al. Therapy of uncomplicated falciparum malaria in Europe: MALTER - A prospective observational multicentre study. *Malar J*. 2012;11:212.
- Whegang Youdom S, Samson A, Basco LK, Thalabard JC. Multiple treatment comparisons in a series of anti-malarial trials with an ordinal primary outcome and repeated treatment evaluations. *Malar J*. 2012;11:147.
- Keating GM. Dihydroartemisinin/piperazine: A review of its use in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Drugs*. 2012;72:937-61.
- Anvikar AR, Sharma B, Shahi BH, Tyagi PK, Bose TK, Sharma SK, et al. Artesunate-amodiaquine fixed dose combination for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in India. *Malar J*. 2012;11:97.

29. Saunders D, Khemawoot P, Vanachayangkul P, Siripokasupkul R, Bethell D, Tyner S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral artesunate monotherapy in patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in western Cambodia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:5484–93.
30. Obonyo CO, Juma EA. Clindamycin plus quinine for treating uncomplicated falciparum malaria: A systematic review and meta-analysis. *Malar J*. 2012;11:2.
31. Howes RE, Battle KE, Satyagraha AW, Baird JK, Hay SI. G6PD deficiency: Global distribution, genetic variants and primaquine therapy. *Adv Parasitol*. 2013; 81:133–201.
32. Eziefula AC, Gosling R, Hwang J, Hsiang MS, Bousema T, von Seidlein L, et al.; Primaquine in Africa Discussion Group. Rationale for short course primaquine in Africa to interrupt malaria transmission. *Malar J*. 2012;11:360.
33. John GK, Douglas NM, von Seidlein L, Nosten F, Baird JK, White NJ, et al. Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: A critical review of the literature. *Malar J*. 2012;11:280.
34. Van Malderen C, van Geertruyden JP, Machevo S, González R, Bassat Q, Talisuna A, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, chlorproguanil-dapsone with artesunate and post-treatment haemolysis in African children treated for uncomplicated malaria. *Malar J*. 2012;11:139.
35. Fernando D, Rodrigo C, Rajapakse S. Primaquine in vivax malaria: An update and review on management issues. *Malar J*. 2011;10:351.
36. Bassat Q. The use of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1325.
37. Cox-Singh J. Zoonotic malaria: *Plasmodium knowlesi*, an emerging pathogen. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:530–6.
38. Singh B, Daneshvar C. *Plasmodium knowlesi* malaria in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2010;65:224–30.
39. McGready R, Lee S, Wiladphaingern J, Ashley E, Rijken M, Boel M, et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: A population-based study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:388–96.
40. Mutabingwa TK, Adam I. Use of artemether-lumefantrine to treat malaria during pregnancy: What do we know and need to know? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:125–35.
41. Desai M, Dellicour S. Effects of malaria and its treatment in early pregnancy. *Lancet*. 2012;12:359–60.
42. Ouédraogo S, Bodeau-Livinec F, Briand V, Huynh BT, Koura GK, Accrombessi MM, et al. Malaria and gravidity interact to modify maternal haemoglobin concentrations during pregnancy. *Malar J*. 2012;11:348.
43. Manyando C, Kayentao K, D'Alessandro U, Okafor HU, Juma E, Hamed K. A systematic review of the safety and efficacy of artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria during pregnancy. *Malar J*. 2012;11:141.
44. World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Management of severe malaria: A practical handbook. Third edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
45. Shikani HJ, Freeman BD, Lisanti MP, Weiss LM, Tanowitz HB, Desruisseaux MS. Cerebral malaria: We have come a long way. *Am J Pathol*. 2012;181:1484–92.
46. Gay F, Zougbedé S, N'dilimabaka N, Rebollo A, Mazier D, Moreno A. Cerebral malaria: What is known and what is on research. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168:239–56.
47. Santos LC, Abreu CF, Xerinda SM, Tavares M, Lucas R, Sarmento AC. Severe imported malaria in an intensive care unit: A review of 59 cases. *Malar J*. 2012;11:96.
48. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bédos JP, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: Report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167: 684–9.
49. Bruneel F, Gachot B, Timsit JF, Wolff M, Bédos JP, Régnier B, et al. Shock complicating severe falciparum malaria in European adults. *Intensive Care Med*. 1997;23:698–701.
50. Chaudhari H, Mehta JB, Chaudhari K, Farrow J. Treatment of cerebral malaria and acute respiratory distress syndrome (ARDS) with parenteral artesunate. *Tenn Med*. 2013;106:41–3.
51. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005967.
52. International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: Meta-analysis. *Lancet*. 2004;363:9–17.
53. Miller RS, Li Q, Cantilena LR, Leary KJ, Saviolakis GA, Melendez V, et al. Pharmacokinetic profiles of artesunate following multiple intravenous doses of 2, 4, and 8 mg/kg in healthy volunteers: Phase 1b study. *Malar J*. 2012; 11:255.
54. Cramer JP, López-Vélez R, Burchard GD, Grobusch MP, de Vries PJ. Treatment of imported severe malaria with artesunate instead of quinine—More evidence needed? *Malar J*. 2011;10:256.
55. Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, Gjørup I, Richter J, Hugo-Persson M, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:771–7.
56. Tran TH, Nguyen TT, Nguyen HP, Boni MF, Ngo VT, Nguyen TN, et al. In vivo susceptibility of *Plasmodium falciparum* to artesunate in Binh Phuoc Province, Vietnam. *Malar J*. 2012;11:355.
57. Kreeftmeijer-Vegter AR, Melo MM, de Vries PJ, Koelewijn R, van Hellemond JJ, van Genderen PJ. Manual blood exchange transfusion does not significantly contribute to parasite clearance in artesunate-treated individuals with imported severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J*. 2013;12:115–24.
58. Rolling T, Schmiedel S, Wichmann D, Wittkopf D, Burchard GD, Cramer JP. Post-treatment haemolysis in severe imported malaria after intravenous artesunate: Case report of three patients with hyperparasitaemia. *Malar J*. 2012;11:169.
59. Bouchaud O, Mühlberger N, Parola P, Calleri G, Matteelli A, Peyrel-Hoffmann G, et al. Therapy of uncomplicated falciparum malaria in Europe. A prospective observational multicentre study. *Malar J*. 2012;11:212.