

Tratamiento supresivo del paludismo en áreas endémicas

Malaria suppression treatment in endemic areas

Reinaldo Luis Menéndez Capote

Instituto Medicina Tropical "Pedro Kouri". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El paludismo es una enfermedad febril aguda, potencialmente mortal, causada por parásitos del género *Plasmodium* que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembras del género *Anopheles* infectados por especies de *Plasmodium*. A finales de 2016, estuvieron afectados 214 millones de personas en todo el mundo, la mayoría en África subsahariana. El diagnóstico y el tratamiento tempranos del paludismo atenúan la incidencia de la enfermedad, reducen sus efectos mortales y contribuyen a prevenir su transmisión. La mejor opción terapéutica disponible, especialmente para el paludismo por *P. falciparum*, es el tratamiento combinado con artemisina. Los autores se propusieron identificar los aspectos básicos para establecer el tratamiento supresivo del paludismo y así contribuir a disminuir la morbilidad y mortalidad. Para ello no solo se tuvo en cuenta la bibliografía consultada, sino la experiencia acumulada por el autor durante ocho años de trabajo en áreas endémicas y más de 30 años como profesor de las maestrías y los cursos de Infectología en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Se llega a la conclusión de que los esquizonticidas hemáticos constituyen la esencia de cualquier tipo de tratamiento antipalúdico, sobre todo los derivados de la artemisina utilizados en los esquemas terapéuticos combinados en los pacientes resistentes graves y no complicados.

Palabras claves: tratamiento supresivo; tratamiento radical; resistencia; tipos de tratamiento; esquemas terapéuticos combinados.

ABSTRACT

Malaria is a potentially fatal acute febrile disease caused by parasites of the genus *Plasmodium*, transmitted to humans by the bite of female mosquitoes of the genus *Anopheles* infected by *Plasmodium* species. At the close of 2016, two hundred fourteen million people were infected worldwide, most of them in Sub-Saharan Africa. Early diagnosis and treatment of malaria lessen the incidence of the disease, reduce its fatal effects and contribute to prevent its transmission. The best therapeutic option available, especially for *P. falciparum* malaria, is combined treatment with artemisin. The purpose of the study was to identify the basic aspects to consider in the suppression treatment of malaria, thus contributing to reduce its morbidity and mortality. Analysis was based not only on the bibliography consulted, but also on the experience accumulated by the author during his eight years of work in endemic areas and more than thirty years as a professor of master's degree programs and infectology courses at Pedro Kourí Tropical Medicine Institute. It is concluded that hematic schizonticides lie at the core of any antimalarial treatment, particularly those derived from artemisin used in combined therapy schemes for critically ill and uncomplicated resistant patients.

Key words: suppression treatment, radical treatment, resistance, treatment types, combined therapy schemes

INTRODUCCIÓN

El paludismo es una enfermedad febril aguda, potencialmente mortal, causada por parásitos que se transmiten al ser humano por la picadura de los mosquitos hembras del género *Anopheles* infectados por especies de *Plasmodium*.

Las especies de *Plasmodium* reconocidas como causantes del paludismo en los seres humanos son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, si bien dos de ellas —*Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*— son las más peligrosas. Sin embargo, en los últimos años en países de Asia han aumentado los reportes de casos de paludismo por *P. knowlesi*.¹⁻⁴

Entre 2000 y 2015, la incidencia de la enfermedad en el mundo ha disminuido en un 37 % y la tasa de mortalidad, en un 60 %. En el 2000 había 106 países y territorios con transmisión activa de la enfermedad; a finales del 2015, año en que estuvieron afectados 214 millones de personas en todo el mundo, solo 95 países y territorios experimentaron una transmisión continua de la enfermedad. El número de muertes por paludismo en el mundo disminuyó de un estimado de 839 000 en el 2000 (rango: 653 000-1,1 millones) a 438 000 en el 2015 (rango: 236 000-635 000) con una disminución del 48 %, mayormente niños menores de cinco años en África subsahariana, aunque también se vieron afectadas algunas regiones de Asia y Latinoamérica y, en menor medida, de Oriente Medio.⁴

El 80 % de los casos de paludismo y el 78 % de las muertes por esa causa en el mundo se registran en 15 países, la mayoría de ellos subsaharianos.

Se pueden producir epidemias de paludismo cuando el clima y otras condiciones favorecen súbitamente la transmisión, en primer lugar en las zonas donde la población tiene escasa o ninguna inmunidad o y las personas con escasa inmunidad se desplazan a zonas con transmisión intensa como ocurre con los refugiados o los trabajadores migrantes y los internacionalistas.²

El diagnóstico y el tratamiento tempranos del paludismo atenúan la incidencia de la enfermedad, reducen sus efectos mortales y contribuyen a prevenir su transmisión. La mejor opción terapéutica disponible, especialmente para el paludismo por *P. falciparum*, es el tratamiento combinado con derivados de la artemisina.²

El objetivo de este trabajo es identificar los aspectos básicos para establecer el tratamiento supresivo del paludismo y así contribuir a disminuir la morbilidad y la mortalidad.

MÉTODO

Para escribir este artículo no solo se tuvo en cuenta la bibliografía consultada, sino la experiencia del autor acumulada en diferentes ocasiones por más de ocho años trabajando en áreas endémicas y más de 30 años como profesor de las maestrías y los cursos de infectología en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

Tratamiento antipalúdico

Objetivos del tratamiento antipalúdico:⁵

1. La curación clínica del paciente, o sea, la eliminación de los síntomas y signos de la enfermedad, la prevención de las recrudescencias y de las complicaciones, mediante la administración oportuna de medicamentos antipalúdicos eficaces y seguros.
2. La curación radical de la infección palúdica, o sea la eliminación de todas las formas de *Plasmodium* en el organismo humano para evitar así las recaídas.
3. El control de la transmisión de la enfermedad mediante la eliminación de las formas sexuales de la infección palúdica para evitar así la infección de los vectores anofelinos.

Para ello es necesario tener en cuenta:

- I. La clasificación de los medicamentos antipalúdicos.
- II. La resistencia de los parásitos a los medicamentos.
- III. Los tipos de tratamientos existentes.
- IV. La evaluación clínica del paciente con paludismo. El criterio clínico y de laboratorio del paludismo no complicado, grave y complicado. Categorías de los pacientes.

I. ¿Cómo se clasifican los medicamentos antipalúdicos?

Pueden clasificarse de acuerdo con su composición química y con el lugar donde actúa durante el ciclo biológico del parásito, este último más adecuado para el propósito de esta revisión:

1. Esquizonticidas tisulares:

a) Esquizonticidas tisulares utilizados en la profilaxis causal: Actúan contra las formas hícticas primarias de plasmodios en el hígado. Evitan la maduración de los esquizontes hepáticos en el ciclo pre-eritrocítico. Ej: cloroguanida (proguanil), pirimetamina.

b) Esquizonticidas tisulares utilizados para evitar recaídas: Actúan en las formas hícticas latentes de *P. vivax* y *P. ovale* que persisten después de que las formas hícticas primarias pasaron a la circulación. Evitan el paludismo recidivante o recaídas, meses o años después de la infección inicial. Ej: primaquina, Bulaquine, Tafenoquine.

2. Gametocidas: Actúan contra los gametocitos y evitan la transmisión a los mosquitos. Ej.: primaquina (contra todas las especies de *Plasmodium*), cloroquina (disfotato de cloroquina), quinina (sulfato de quinina), mefloquina (clorhidrato de mefloquina): menor espectro, poca utilidad *contra P. falciparum*).

3. Esporonticida: Anulan la transmisión del paludismo al evitar o inhibir la formación de oocistos y esporozoitos palúdicos en el mosquito infectado durante la fase sexual. Profilaxis absoluta. Ej.: derivados de las sulfas, pirimetamina, cloroquina.

4. Esquizonticidas hemáticos: (Curación clínica y supresión) Actúan en las etapas eritrocíticas asexuadas de los parásitos para interrumpir la esquizogonia eritrocítica (son los utilizados normalmente).

Acción rápida

- Cloroquina, quinina y compuestos relacionados como quinidina y mefloquina (Lariam).
- Atovaquona (junto con proguanil a Malarone).
- Artemisina (*Ginghaosu*) y derivados.
- Halofantrina.

Acción lenta

- Antifolatos.
- Sulfonamidas y sulfonas (sulfadiazina, sulfadoxina).
- Pirimetamina, cloroguanida.
- Pirimetamina/sulfadoxina (Fansidar): fue útil hasta que apareció la resistencia.
- Otros antibióticos: tetraciclinas (doxiciclina), clindamicina, atovaquone, dabequin, pironaridina, fosmidomicin, piperaquina.

Consideraciones

Los esquizonticidas hemáticos erradican las formas asexuadas de los parásitos sensibles y las formas sexuadas de algunas especies (*P. vivax*, *P. oval* y *P. malariae*). La primaquina logra eliminar los gametos de todas las especies y también los hipnozoítos.

II. Resistencia de *P. falciparum* a los medicamentos

Resistencia a la cloroquina: América del Sur, América Central, canal de Panamá, Pacífico occidental, Asia oriental, India y África subsahariana.

Áreas donde persiste la sensibilidad de *P. falciparum* a la cloroquina: Norte y oeste del canal de Panamá, México, Haití, Santo Domingo, parte del Medio Oriente, norte de África, algunos países de Centroamérica y del este de Europa.

Resistencia al Fansidar: África subsahariana, central, austral, occidental, Sudamérica (Amazona), Oceanía y Bangladesh.

Resistencia a la mefloquina: África central y occidental, sudeste asiático y Sudamérica.

Resistencia a la halofantrina: Sudeste asiático.

Resistencia a la quinina: Sudeste asiático, ciertas zonas América del Sur.

Resistencia al proguanil: Tailandia y Nueva Guinea.

Áreas donde el *P. vivax* es resistente a la cloroquina: Oceanía y Sudamérica, Indonesia y Papua Guinea, Timor del Este, reportes de Perú y repúblicas de Corea.

Consideraciones

Existen numerosos países donde algunas cepas de *P. falciparum* son resistente a los principales esquizonticidas utilizados.

III. Tipos de tratamiento

1. Quimioprofilaxis y quimioprevención

La quimioprofilaxis debe comenzarse 1 semana antes del arribo al área endémica de paludismo y continuarse hasta 4 semanas después de salir del área de transmisión, aunque ningún régimen profiláctico contra el paludismo proporciona una protección completa.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) divide el mundo en tres zonas de riesgo según las especies de plasmodio presentes, la sensibilidad de *P. falciparum* frente a la cloroquina y la intensidad y la época de la transmisión.

Zona A: Sensible a la cloroquina. Riesgo en general bajo y estacional. Zonas urbanas y áreas turísticas sin riesgo. La transmisión tiene lugar en focos muy concretos de tipo rural. *P. falciparum* en la zona es sensible a la cloroquina.

Países: México, América Central al norte del canal de Panamá, Perú, República Dominicana y Haití, Bolivia, Egipto, países de Oriente Medio y del golfo Pérsico, isla Mauricio.

Profilaxis: Adultos: cloroquina 300 mg/semana. Niños: 5 mg/kg de peso sin superar los 300 mg.

Zona B: Resistente a la cloroquina, pero sensible a proguanil. El riesgo es elevado en la mayoría de las regiones, exceptuando algunas ciudades y zonas montañosas y rurales donde, en general, el riesgo es bajo. *Plasmodium falciparum* puede ser resistente a la cloroquina, pero esta atenúa la gravedad de las infecciones.

Países: India, Pakistán, Afganistán, Indonesia, Filipinas, parte de América

Profilaxis: cloroquina más proguanilo.

Zona C: Resistente a la cloroquina y a sulfadoxina y pirimetamina. Riesgo alto en África, bajo en Asia y América salvo en la cuenca del Amazonas. En las zonas de Asia, América y Oceanía el riesgo es menor. *P. falciparum* es a menudo resistente a la cloroquina. La resistencia a la sulfadoxina/pirimetamina también se da con relativa frecuencia en esta zona y mucho más a menudo en Asia.

Países: América Central al sur del canal de Panamá, América del Sur en el Orinoco y Amazonas (Brasil, Venezuela, Colombia). Toda el África subsahariana salvo la República Sudafricana, la península de Indochina (Camboya, Tailandia, Vietnam), Papua-Nueva Guinea.

Profilaxis: mefloquina: Adultos: 250 mg/semana. Niños: de más de 15 kg. de peso - 5 mg/kg, de 15-20 kg de peso. - 1/4 tableta; de 21-30 kg de peso- 1/2 tab; de 31-45 kg de peso - 3/4 tableta, más de 45 kg de peso - 1 tableta.

Doxiciclina: Adultos: 100 mg/día. Niños: 2mg/kg de peso al día sin exceder 100 mg.

La quimioprevención es un tratamiento supresivo con esquizonticidas hemáticos en grupos de riesgo y en épocas de mayor transmisión.⁶

- Quimioprevención estacional (SMC): amodiaquina (3 tab) + sulfadoxina/pirimetamina (1 tab) tres días y una vez al mes durante tres meses (niños en edades entre 3 y 59 meses).

- Tratamiento preventivo intermitente:

- Mujeres embarazadas en áreas de alta transmisión: sulfadoxina - pirimetamina en cada visita prenatal después del primer trimestre.
- Niños en áreas de transmisión de paludismo de moderada a alta y baja resistencia: sulfadoxina - pirimetamina según los esquemas de vacunación.

2. Tratamiento radical quimioproláctico: Se administra cuando una persona va de un área endémica a un área no endémica. Son personas que clínicamente no están enfermas o que la gota gruesa es negativa en el momento de la llegada al lugar. El tratamiento debe hacerse en este caso con una combinación de esquizonticida hemático y esquizonticida tisular, ambos en dosis estándar sin tener en cuenta el peso de la persona. Tener en cuenta la especie y la posibilidad de resistencia a los antipalúdicos.⁷

Se realiza:

- Esquizonticidas hemáticos:

- Áreas sensibles a la cloroquina (CQ): CQ 10 tabletas.
- Áreas resistentes a la CQ: Medicamentos con efectividad (Ej.: mefloquina 3 tabletas DU).
- Gametocida o hipnozoitocidas: primaquina 1 tabletas x 14 días.

3. Tratamiento radical curativo: Se realiza cuando la persona va de un área endémica a un área no endémica. Son personas que clínicamente están enfermas o la gota gruesa es positiva en el momento de la llegada al lugar. El tratamiento debe hacerse en estos casos con una combinación de esquizonticida hemático y tisular en las dosis que correspondan según el peso actual de la persona en cuestión en dependencia de si en la zona de procedencia de la persona hay resistencia a los antipalúdicos habituales o no y de la especie diagnosticada. Su objetivo es eliminar todos los parásitos hepáticos y eritrocíticos del enfermo.⁷

Se realiza:

- Esquizonticidas hemáticos:

- Áreas sensibles a la CQ: CQ dosis recomendada.
- Áreas resistentes a la CQ: Combinaciones.

- Gametocida o hipnozoitocidas: Primaquina 0,3 mg/kg de peso al día x 14 días o 3-3,5 mg/kg. Total: repartido en 14 días.

4. Tratamiento supresivo. Se utiliza para curar la infección, suprimir los síntomas y prevenir la aparición y difusión de la resistencia. Para ello se utilizan los esquizonticidas hemáticos. A este capítulo dedicaremos más tiempo por ser el objetivo de este trabajo.

Consideraciones

El tratamiento supresivo logra erradicar las formas asexuadas, suprimir los síntomas y curar a los enfermos.

IV. Evaluación clínica del paciente con paludismo. Criterio clínico y de laboratorio de paludismo no complicado, grave y complicado. Clasificación de los pacientes

El paludismo por *P. falciparum* puede ser muy peligroso y mortal si no se diagnostica y trata a tiempo y adecuadamente. Esta afirmación se refiere sobre todo a las personas no inmunes que pueden tener una evolución impredecible; incluso cuando no se muestran signos de gravedad al inicio del cuadro, su estado se puede deteriorar de manera drástica después de su hospitalización y de la administración de un tratamiento aparentemente adecuado.^{5,8-12}

También se recomienda la hospitalización de los viajeros que retornan de países donde el paludismo es endémico y en los que no es posible determinar con certeza el estado inmunitario.

Los pacientes con paludismo por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae* no suelen necesitar hospitalización, aunque esta medida es conveniente en los casos con manifestaciones clínicas graves.

Una cuidadosa evaluación clínica del paciente es el primer aspecto esencial para garantizar el adecuado tratamiento del paludismo y la de los pacientes que potencialmente pueden evolucionar hacia ese cuadro. Se trata de identificar oportunamente los enfermos que pueden complicarse y diferenciar entre tres tipos de pacientes según la presencia de alteraciones relacionadas con el paludismo grave.⁸⁻¹²

Paludismo no complicado

Los pacientes con signos y síntomas de enfermedad general, fiebre, escalofrío, sudoración, cefalea, mialgias, artralgias, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarreas y anorexia, entre otros, pueden ser tratados con medicación oral siempre y cuando el paciente sea capaz de retener el fármaco; puede ser apropiada la observación directa del tratamiento en algunos casos.

- A. Paludismo por *P. vivax*, *P. malariae*, *P. oval* o *P. falciparum* sensible a la CQ.
- B. Paludismo por *P. falciparum* resistente.

Paludismo complicado o grave

Paludismo con hallazgos clínicos o de laboratorio que indican compromiso grave de uno o varios órganos o sistemas.

La OMS ha establecido una serie de criterios clínicos y analíticos para el paludismo grave por *P. falciparum*, que debe ser tratado como un cuadro de urgencia en la unidad de cuidados intensivos.⁸⁻¹²

Características clínicas:

- Alteración de la conciencia o coma irresoluble.
- Convulsiones múltiples, más de dos episodios en 24 horas.
- Hiperpirexia con temperatura superior a 39,5 °C.
- Postración, debilidad generalizada de forma que el paciente es incapaz de caminar o de sentarse sin ayuda.
- Incapacidad de alimentarse.
- Respiración profunda, dificultad respiratoria (respiración acidótica).
- Colapso circulatorio o shock, presión sistólica < 70 mmHg en adultos y < 50 mmHg en niños.
- Edema pulmonar (radiológico).
- Sangrado anormal espontáneo o coagulación intravascular diseminada (CID).
- Ictericia clínica (BT) bilirrubina total: ≥ 1 mg/dL con evidencia de otro compromiso de órgano vital.

Hallazgos de laboratorio:

- Hemoglobinuria.
- Anemia grave (Hb < 5 g/dL).
- Hipoglicemia (glucosa en sangre < 40 mg/dL).
- Acidosis metabólica (bicarbonato plasmático < 15 mmol/L, pH < 7,25).
- Daño renal (creatinina sérica > 3,0 mg/dL, diuresis < 400 mL/24 h).
- Hiperlactatemia (lactato > 5 mmol/L).
- Hiperparasitemia (> 2 %/100,000 μ L) (signo de peligro la presencia $\geq 50,000$ formas asexuales/mL).

Paludismo con signos de peligro

Signos clínicos o hallazgos parasitológicos que indican riesgo de una complicación

Todo paciente con paludismo que presente signos de peligro debe ser objeto de valoración médica para aclarar el significado de los hallazgos y decidir si se inicia el tratamiento antipalúdico en forma ambulatoria u hospitalaria. Las gestantes pueden presentar además de estos, otros signos de peligro que la ponen en riesgo a ella y al producto de la gestación^{1,13} (Tabla 1).

Consideraciones

Para definir la conducta terapéutica, es necesario realizar la clasificación clínica de los pacientes teniendo en cuenta las complicaciones, signos de peligros, parasitemia, especie, concentración y posible resistencia de las cepas.

Tabla 1. Signos de peligro

Tipo de alteración	Signos clínicos	Debe descartarse en el paciente
Signos neurológicos	Debilidad extrema. Alteraciones de la consciencia y psicosis.	Acidosis metabólica, deshidratación grave.
Signos pulmonares	Signos de dificultad respiratoria. Frecuencia respiratoria elevada para la edad.	Lesión pulmonar aguda, SDRA, edema pulmonar, acidosis, anemia grave, infección pulmonar.
Variaciones de la temperatura corporal	Hiperpirexia. Hipotermia.	Hiperparasitemia. Infección generalizada, falla circulatoria.
Trastornos gastrointestinales	Vómitos o diarreas a repetición.	Deshidratación grave, acidosis.
Deshidratación grave	Signos de deshidratación grave. Llenado capilar lento.	Acidosis, hipotensión grave, trastornos neurológicos, daño renal.
Signos en la piel y las mucosas	Sangrado espontáneo. Palidez intensa.	Disfunción hepática. Trombocitopenia, anemia.
Signos hepáticos y renales	Orina oscura. Hematuria.	Hemólisis masiva, anemia grave, daño renal.
	Ictericia.	Disfunción hepática, hemólisis masiva, riesgo de daño renal y compromiso neurológico.
Signos parasitológicos	Hiperparasitemia: $\geq 50,000$ formas asexuales de <i>Plasmodium falciparum</i> Esquizontemia.	Anemia grave y otras complicaciones.
Signos en las gestantes	Sangrado vaginal.	Desprendimiento placentario.
	Dolor abdominal o pélvico.	Sufrimiento fetal.
	El feto no se mueve.	Puede causar hemorragia cerebral, aborto, desprendimiento de placenta, muerte materna y fetal.
	Signos de toxemia o preclampsia.	Puede causar bajo peso al nacer, muerte neonatal.
	Signos de parto prematuro.	

Fuente: OPS/ OMS¹.**Esquemas terapéuticos**^{9,14-16}

a) Casos con paludismo no complicado: *P. vivax*, *P. oval*, *P. malariae* y *P. falciparum* sensible a la cloroquina

Medicamento de elección: **Cloroquina**

- Vía oral:

- **Adultos:** 25 mg/kg de peso corporal. Dosis total 10 mg/kg de peso corporal al inicio y después 5 mg/kg de peso corporal a las 6, 24 y 48 horas.
- **Niños:** Igual esquema. La dosis inicial no debe de pasar de 600 mg.

- Vía parenteral:

- **Subcutánea o intramuscular:** 200 mg o 300 mg cada 6 u 8 horas o 3,5 mg/kg de peso corporal cada 6 horas hasta alcanzar una dosis total de 25 mg/kg de peso corporal.
- **Infusión intravenosa:** Dosis inicial de 10 mg/kg de peso corporal a administrar en 6 horas y, a continuación, 15 mg/kg de peso corporal por 24 horas. También pueden administrarse 5 mg/kg de peso corporal durante 6 horas lo que se repite hasta completar cinco dosis (Dosis total: 25 mg/kg de peso corporal). Otra alternativa es suministrar 0,8 mg/kg de peso corporal/hora en infusión continua hasta alcanzar la dosis total.

b) Casos con paludismo no complicado: *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

En estos casos siempre es necesario utilizar una combinación de antipalúdicos esquizonticidas. En 2001 la OMS definió las características de una combinación de la siguiente forma:

- Uso de dos o más esquizonticidas.
- Modos de acción diferentes e independientes.
- Medicamentos de acción y eliminación rápidas.
- Al menos un componente gametocida.

La Asamblea Mundial de la Salud en 2007 recomendó el cumplimiento de esta política con la administración del tratamiento con las combinaciones a base de artemisina (TCA).

Ventajas del uso de las combinaciones a base de derivados de la Artemisina:

- Rápida y sustancial reducción de la parasitemia.
- Rápida resolución de los síntomas.
- Eficaz contra las cepas de *P. falciparum* resistente a otros antipalúdicos.
- Ausencia de resistencia demostrada.
- Pocas reacciones adversas.
- Reducción de la aparición de gametocitos.

Para el 2011, 79 países y territorios habían adoptado el TCA como tratamiento de elección contra el paludismo por *P. falciparum*, cifra que ya ha aumentado.

1. Tratamiento con combinaciones a base de artemisina (TCA).^{10,17,18} (Tabla 2).

Tabla 2. Artemisina y sus derivados (artesunato, artemether, artemotil, dihydro-artemisinin, ácido artelínico y arteminol)

Nombre	Dosis	
Artemether	<ul style="list-style-type: none"> • Por vía i.m.: 3,2 mg/kg de peso corporal de dosis inicial, a continuación 1,6 mg/kg de peso corporal durante 6 días o 160 mg/día en dos dosis y después 80 mg/día. • Supositorio: 40 mg/kg de peso corporal como dosis inicial, a continuación 20 mg/kg de peso corporal a las 24, 48, 72 horas. Continuar con un antipalúdico oral. 	
Arteether o artemotil	<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg/día por vía i.m. x 3 días. 	
Artesunato	<ul style="list-style-type: none"> • 2,4 mg/kg de peso corporal. Por vía endovenosa dosis inicial 0,12,24 horas seguido de 1,2 mg/kg diario por 6 días. <p>Cuando pueda deglutir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por vía oral: 200 mg de inicio y después 100 mg/día por 6 días o 4 mg/kg de peso corporal/día (200 mg) por 3 días. • Supositorio: 200 mg a las 0, 12, 24, 36, 48, 60 horas. 	
<p>Uso de la combinación: Un derivado de la artemisina junto a otro medicamento. Existen formas de presentación únicas (comerciales combinadas) †, pero pueden utilizarse también de forma individual.</p>		
Derivados de la Artemisina con:	Composición	Dosis
Lumefantrine	Coarten †: Artesunato 20 mg + Lumefantrine 120 mg)	4 comprimidos a 0 y 8 horas (2 veces al día) por 3 días
	(Artesunato 80 mg + Lumefantrine 480 mg) †	1 comprimido a 0 y 8 horas (2 veces al día) por 3 días
Amodiaquina igual dosis a la Cloroquina (3 días)	Arsucam †: Artesunato 50 mg + Amodiaquina 150 mg	4 comprimidos por 3 días
	Coarsucam : ASAQ†: Artesunato 100 mg + Amodiaquina 270	2 comprimidos por 3 días
Piperaquina	Duo-Cotecxin o Artekin †: Dihydroartemisinina 40 mg + Fos piperaquina 320 mg	3 comprimidos por 3 días
Mefloquina	Mefloquina: tableta de 250 mg	15 mg y 10 mg/kg el segundo y tercer día respectivamente
	Artequin † (600/750): 1 comprimido contiene Artesunato (AS) 200 mg y Mefloquina (MQ) 250 mg)	1 comprimido diario de cada uno durante 3 días
Fansidar†	Sulfadoxina 500 mg + Pirimetamina 25 mg.	Tres tabletas dosis única el primer día.
Halofantrina	Tableta de 500 mg	500 mg cada 6 hora hasta completar tres dosis
Doxiciclina	Tabletas de 100 mg	100 mg/día x 6 días
Cloroquina	Tabletas de 150 mg	Dosis habitual

2. Combinaciones a base de quinina.

Se utilizan actualmente en los esquemas de tratamiento en Cuba y continúan siendo eficaces, aunque no están exentas de algunas reacciones secundarias (Tabla 3).

Tabla 3. Combinaciones a base de quinina en dosis de 25 mg/kg de peso corporal/día sin exceder los 1 800 mg durante 5 días

Combinaciones con quinina*	Dosis	
	Adultos	Niños
Doxiciclina (QD)	100 mg cada 12 h/7 d	2 mg/kg/d
Tetraciclina (QT)	250 mg c/6 h x 7 días	6,25 mg/kg cada 6 h
Fansidar (QF)	Dosis recomendadas	
Tetraciclina + pirimetamina (QPT)	Dosis recomendadas 50 mg/d x 3 d	2 mg/kg/d x 3 d
IPK-1:quinina 244 mg+ tetraciclina 125 mg+ pirimetamina 6,25 mg	Formulación cubana no disponible: 2 tabletas cada 8 h x 3 d	No utilizada
Clindamicinan (QC)	900 mg c/8 h x 5 d	20-40 mg/Kg c/ 6 h x 7 días
Sulfadiazina + pirimetamina (QPS)	500 mg c/6 h x 5 d Dosis recomendadas	3 meses a 2 años - 125 mg c/12 h 3 a 12 años - 250 mg/12 h Mayores de 12 años - 0,5-1 g c/12h

* Dosis de 25 mg/kg de peso/día sin superar los 1 800 mg durante 5 días.
h: horas, d: días, kg: kilogramos de peso corporal.

3. Otras combinaciones utilizadas en los casos en que no se cuente con las combinaciones anteriores (Tabla 4).

Tabla 4. Otras combinaciones de medicamentos contra el paludismo

Amodiaquina	+	Fansidar
Dapsone		Proguanil (LAPDAP)
Cloroquina		Doxiciclina o Fansidar
Mefloquina		Doxiciclina o Fansidar
Atovaquone		Proguanil (MALARONE)

c) Casos con paludismo complicado o grave

Objetivos:

- Prevenir la muerte.
- Prevenir la recrudescencia y los efectos adversos secundarios.

- Prevenir el déficit neurológico como consecuencia del paludismo cerebral en los niños.
- Salvar la vida de la madre y su descendencia.

Existen diferentes opiniones en cuanto al uso de la quinina o de los derivados de artemisina. En sus indicaciones del 2010, la OMS ha expresado que debe preferirse el artesunato por vía endovenosa a la quinina para el tratamiento de los casos severos.

Está demostrado que el artesunato endovenoso o intramuscular reduce significativamente el riesgo de muerte y de hipoglicemia y no se necesita controlar la infusión o realizar el monitoreo cardiaco.¹

No hay que olvidar que, junto con el tratamiento específico, en ocasiones los pacientes necesitan ser tratados debido a otras complicaciones, por ejemplo, anemia, sangramientos, disfunción renal, hipoglicemias.⁵

Medicamento de elección:

- Artesunato: 2,4 mg/kg de peso corporal por vía endovenosa 0, 12, 24 h y después diariamente durante 7 días o por vía i.m.

Medicamentos alternativos:

- Quinina: 25 mg/kg/día por vía intravenosa sin superar los 1 800 mg cada 8 horas durante 7 días (dosis de carga: 10 mg/kg de peso corporal en 4 horas hasta 750 mg) diluido en 5 a 10 mL de dextrosa por kg de peso corporal por hora.

Pasar a vía oral tan pronto como sea posible.

- Artemeter: Niños: 3,2 mg/kg de peso corporal por vía intramuscular y después 1,6 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días. Adultos: 160 mg un día y 80 mg/día durante 6 días más.

Si no es posible completar el tratamiento pueden administrarse artesunato por vía rectal, o quinina, Artesunato y Artemeter por vía intramuscular.

En caso de compromiso hepático, insuficiencia renal o cardiaca, ajustar la dosis y completar con terapia combinada.

d) Paludismo no complicado, pero con signos de peligro

Conducta a seguir:

A -EN LOS LUGARES DONDE NO EXISTE ATENCIÓN MÉDICA INMEDIATA

1. Administrar la primera dosis por vía oral de acuerdo con el esquema de primera elección según la especie de *Plasmodium* que se diagnosticó.

2. Indicar supositorio de artesunato si el paciente presenta vómitos incoercibles.
3. Remitir para valoración por el médico especificando:
 - a) la especie de plasmodio y la parasitemia.
 - b) los signos de peligro clínicos o parasitológicos.
 - c) el tratamiento iniciado.
 - d) la lámina del diagnóstico inicial.
4. Continuar el tratamiento según los esquemas de paludismo no complicado en caso de no haber sido posible la referencia y la valoración y existe tolerancia a la administración por vía oral.
5. Continuar la dosis diaria de artesunato por vía rectal si persisten los signos de peligro, y si no hay tolerancia por la vía oral, conseguir una valoración por parte del personal de la atención médica.

B -EN LOS LUGARES DONDE EXISTE ATENCIÓN MÉDICA

1. Sin evidencia clínica o de laboratorio de daño de algún órgano o de complicaciones:
 - a) Tratamiento oral de primera elección y vigilancia del estado clínico y monitoreo diario de la parasitemia.
 - b) Estabilizar debidamente al paciente en el servicio de urgencias y si es necesario hospitalizarlo durante las primeras horas hasta su estabilización.
 - c) Se recomienda dejar hospitalizados a todos los pacientes con signos de peligro que no vivan cerca de un hospital o que tengan inconvenientes para el seguimiento médico.
2. Hallazgos de complicación:
 - a) El paciente deberá ser hospitalizado para recibir tratamiento antipalúdico por vía parenteral.

Administración de antipalúdicos en el embarazo

- Medicamentos utilizados en el embarazo:

Medicamento de elección: cloroquina, amodiaquina, Fansidar, proguanil, quinina, clindamicina

Medicamentos contraindicados: doxiciclina, Malarone, primaquina, mefloquina y artemisina (durante el primer trimestre).

Medicamentos con precauciones (estudios con animales): halofantrina.

- Utilización de acuerdo con el tiempo de gestación:

Primer trimestre: quinina.

Segundo trimestre: artemeter + lumefantrine o artesunato + amodiaquina o quinina.

Tercer trimestre: Igual que en el segundo.

Errores frecuentes en el diagnóstico

- No pensar en el diagnóstico.
- No investigar los antecedentes epidemiológicos.
- Subestimar la gravedad.
- No hacer frotis en un paciente no inmune.
- No identificar la especie *P. falciparum* en infecciones mixtas.
- Obviar la hipoglicemia.
- No diagnosticar otras infecciones.
- Diagnóstico errado.
- No reconocer los signos de dificultad respiratoria o de alarma.
- No efectuar el examen oftalmológico (hemorragias retinianas, papiledema).

Errores en el tratamiento

- Cuidados deficientes de enfermería.
- Demoras en el tratamiento o demora en solicitar asistencia médica o no cumplir las pautas de tiempo establecidas entre las dosis.
- Tratamiento inadecuado.
- Uso inadecuado de cloroquina en áreas de resistencia.
- Dosis calculada incorrectamente (calcular por kg de peso corporal).
- Dar tratamiento parcial a los pacientes semimunes o con diagnóstico incierto.
- Vía inadecuada de administrar el medicamento.
- Interrupción injustificada del tratamiento.
- No prevenir los efectos acumulativos.
- No pasar a la vía oral.
- Tratamiento prolongado.
- Tratamiento complementario ineficaz y peligroso.
- No reexaminar.
- Uso de anticoagulantes, esteroides y antiedematosos.
- Errores en la sustitución de líquidos y electrolitos.
- No tratar las complicaciones.
- No investigar los antecedentes de alguna quimioterapia reciente.
- Intubación endotraqueal innecesaria o demorada cuando está indicada.

CONCLUSIONES

Los esquizontocidas hemáticos constituyen la esencia de cualquier tipo de tratamiento antipalúdico. En los casos de paludismo por especies de *Plasmodium*

resistentes a los habituales esquizonticidas, es necesario utilizar combinaciones preferiblemente a base de artemisina. A los pacientes graves y tratados con monoterapia inicial (quinina o artemisina según las posibilidades o los programas) es necesario administrarles siempre una combinación de esquizonticidas hemáticos. Los viajeros que regresan de un país no endémico o lo visitan, pero provienen de otro endémico, necesitan reforzar el tratamiento radical quimioproláctico o curativo que incluya los esquizonticidas hemáticos recomendados más primaquina (para erradicar los gametocitos e hipnozoítos). En los últimos años se ha recomendado el uso de los derivados de artemisina en diferentes esquemas; sin embargo, la quinina, aunque no está exenta de mayores reacciones secundarias, sigue siendo efectiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS/OMS. Guía para la atención clínica integral del paciente con malaria. No. 256-237, Bogotá: Convenio de Cooperación Técnica con el Ministerio de la Protección Social; 2010.
2. Organización Mundial de la Salud. Paludismo. Ginebra: OMS; Nota descriptiva 11 Junio de 2018. [citado 14 Jul 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
3. Organización Mundial de la Salud. Paludismo. Ginebra: OMS; Temas de salud 2016. [citado 14 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/malaria/es/>
4. Organización Mundial de la Salud. Paludismo: información para viajeros. Ginebra: OMS; International Travel and Health 2017. [citado 14 Jun 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/ith/2017-ith-chapter7.pdf?ua=1>
5. OMS. Guidelines for the treatment of malaria, 2^{da} ed. Suiza: OMS; 2010. 207 p.
6. Likwela JL, D'Alessandro U, Lokwa BL, Meuris S, Dramaix MW. Sulfadoxine-pyrimethamine resistance and intermittent preventive treatment during pregnancy: a retrospective analysis of birth weight data in the Democratic Republic of Congo (DRC). Trop Med Int Health. 2012 Mar;17(3):322-9.
7. Ferrer MR, Muñoz LL, Tamayo JMA. Paludismo en niños. Multimed [Internet] 2010. [citado 19 May 2017];14(4):[aprox. 11 p.] Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2010/v14-4/10.html>
8. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento del paludismo. Ginebra: OMS; Actualización 26 Ene 2018. [citado 14 Jun 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/es/>
9. Muñoz J, Rojo G, Ramírez G, Salas J, Treviño B, Pérez 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 Clín. 2015;33(6):1-13.

10. Organización Mundial de la Salud. Epidemias de paludismo y emergencias. Ginebra: OMS; [actualizado 22 Ene 2018; citado 22 Jun 2018]. Disponible en: http://www.who.int/malaria/areas/epidemics_emergencias/es/
11. Stauffer W. Malaria. En Frank J. Domino ed. The 5 minute clinical consult standard 2011. [CD-ROM]. 19ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health; 2010.
12. Salvadó E, Pinazo MJ, Muñoz J, Alonso D, Naniche D, Mayor A, et al. Presentación clínica y complicaciones de malaria importada por *Plasmodium falciparum* en dos grupos de población: viajeros e inmigrantes. Enferm Infecc Microbiol Clín. 2008;26(5):282-4.
13. Tobón A. Signos de peligro en el paciente con malaria. A Biomédica. 2009;29:320-9.
14. Tshefu AK, Gaye O, Kayentao K, Thompson R, Bhatt KM, Sesay SS, et al. Pyronaridine-artesunate Study Team. Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pyronaridine-artesunate compared with artemether-lumefantrine in children and adults with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a randomized non-inferiority trial. Lancet. 2010;375(9724):1457-67.
15. Weiss WR, Oloo AJ, Johnson A, Koech D and Hoffman SL. Daily Primaquine Is Effective for Prophylaxis against *Falciparum* Malaria in Kenya: Comparison with Mefloquine, Doxycycline, and Chloroquine plus Proguanil. J Infect Dis. 1995;171(6):1569-75.
16. White NJ. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. Malar J. 2008;7(Supl 1):S1-8.
17. Majori G. Combined antimalarial therapy using artemisinin. Parasitologia. 2004 Jun;46(1-2):85-7.
18. Naing C, Mak JW, Aung K, Wong JY. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in endemic countries: meta-analysis of randomized controlled studies. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2013 Feb;107(2):65-73.

Recibido: 03 de julio de 2017.

Aprobado: 03 de septiembre de 2018.

Reinaldo Luis Menéndez Capote. Instituto Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba.

Correo electrónico: reinaldo@ipk.sld.cu