



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

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)[☆]



Jose Muñoz^{a,*}, Gerardo Rojo-Marcos^b, Germán Ramírez-Olivencia^c, Joaquín Salas-Coronas^d, Begoña Treviño^e, José Luis Perez Arellano^f, Diego Torrús^g, Maria Jose Muñoz Vilches^d, Jose Manuel Ramos^h, Iñaki Alegríaⁱ, Rogelio López-Vélez^j, Edelweiss Aldasoro^a, Jose Antonio Perez-Molina^j, Jose Miguel Rubio^k y Quique Bassat^a

^a Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona, CRESIB, Hospital Clínic-Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Unidad de Medicina Tropical, Hospital Carlos III, Madrid, España

^d Unidad de Medicina Tropical, Hospital de Poniente, Almería, España

^e Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Drassanes, Barcelona, España

^f Sección de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^g Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^h Servicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

ⁱ Servicio de Pediatría, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España

^j Unidad de Medicina Tropical, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^k Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de agosto de 2013

Aceptado el 25 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Malaria importada

Viajeros

VFR (visiting friends and relatives)

R E S U M E N

La malaria es una de las enfermedades tropicales importadas que con más frecuencia se diagnostican en nuestro país. La mortalidad en viajeros que adquieren la enfermedad oscila alrededor del 2-3%, siendo el principal factor asociado al mal pronóstico el retraso diagnóstico y del inicio del tratamiento antiparasitario. Los casos de malaria importada suelen presentarse con fiebre, cefalea y artromialgias, aunque pueden aparecer otros síntomas. El diagnóstico se debe realizar de forma urgente, a través de gota gruesa o pruebas de diagnóstico rápido, y extensión sanguínea. El tratamiento debe ser instaurado lo antes posible. En los casos de malaria grave, el uso de artemisininas intravenosas ha demostrado ser superior al uso de quinina intravenosa. En este documento se detallan las recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) para el diagnóstico y tratamiento de la malaria importada.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and treatment of imported malaria in Spain: Recommendations from the Malaria Working Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI)

A B S T R A C T

Malaria is a common parasitic disease diagnosed in the returned traveler. Mortality in travelers with imported malaria is around 2-3%, and one of the main factors associated with poor prognosis is the delay in the diagnosis and treatment. Imported malaria cases usually present with fever, headache and myalgia, but other symptoms may appear. The diagnosis should be performed as soon as possible, using

Keywords:

Imported malaria

Travelers

VFR (visiting friends and relatives)

[☆] En representación del Grupo de Trabajo de Malaria Importada de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI): Edelweiss Aldasoro, Iñaki Alegría, Pilar Aparicio, Quique Bassat, Cristina Carranza, Marta Cereceda, Magda García, Francisco Gimenez, Michele Hernandez, Rogelio Lopez-Velez, María Mallart, Maria Jose Muñoz Vilchez, Jose Muñoz, Israel Molina, Jose Luis Perez Arellano, Jose Antonio Perez Molina, Germán Ramírez-Olivencia, Jose Manuel Ramos Rincon, Gerardo Rojo, Jose Miguel Rubio, Joaquín Salas-Coronas, Diego Torrús Tendero, Begoña Treviño y Pepe Vazquez.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.munoz@cresib.cat (J. Muñoz).

thick smear or rapid diagnostic tests, and a blood smear. Treatment should be initiated urgently. In cases of severe malaria, the use of intravenous artemisinins has proved to be superior to intravenous quinine. This document reviews the recommendations of the expert group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI) for the diagnosis and treatment of imported malaria in Spain.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Nota al lector

Estas recomendaciones son fruto del trabajo realizado por un grupo de especialistas de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) entre junio de 2012 y junio de 2013. El objetivo de este grupo ha sido analizar la evidencia que existe en torno al diagnóstico y tratamiento de la malaria importada, y establecer recomendaciones prácticas para los profesionales sanitarios que trabajan en España. En los casos en los que no existe evidencia suficiente, se han establecido recomendaciones en base al consenso entre los expertos del grupo de trabajo.

Aspectos clínico-epidemiológicos de la malaria importada

La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria producida por la infección por varias especies del género *Plasmodium*. En humanos, las 6 especies que causan enfermedad son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* (*P. ovale wallikeri* y *P. ovale curtisi*), *P. malariae* y *P. knowlesi*, aunque otras infecciones son posibles.

La mortalidad asociada a malaria importada en viajeros en nuestro país se sitúa alrededor del 2-3%, siendo menor en el caso de pacientes semi-inmunes¹⁻³. Se estima que menos del 30% de los viajeros a zonas palúdicas realizan quimioprofilaxis adecuada. Específicamente, en el grupo de VFR (*visiting friends and relatives*), el empleo de quimioprofilaxis es prácticamente anecdótico. En general, y también en nuestro país, la principal especie causante de malaria importada es *P. falciparum*^{4,5}.

Los síntomas y signos de la malaria importada no son específicos. Los más frecuentemente detectados son fiebre, cefalea y artromialgias. Un tanto por ciento variable de pacientes, y especialmente en personas semi-inmunes, no presentan fiebre en el momento del estudio, por lo que su ausencia no descarta malaria^{3,6}. El uso generalizado de antipiréticos generalmente impide observar los patrones cíclicos antiguamente descritos de periodicidad febril (fiebres «tercianas» y «cuartanas»). Finalmente, la presencia de diarrea, dolor abdominal, vómitos o tos puede actuar como factor de confusión en el diagnóstico^{1,3,7}.

En la exploración física el dato más frecuente es la esplenomegalia, que aparece entre el 16 y el 33% de los pacientes^{1,7}. En el hemograma, la trombocitopenia es la alteración más habitual (80-85%), siendo la anemia y la leucopenia menos frecuentes (30 y 22%, respectivamente). En el estudio bioquímico sanguíneo las magnitudes que se alteran con mayor frecuencia son la actividad LDH y la concentración de bilirrubina sérica^{1,7}.

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal, y cualquier paciente puede presentar signos y síntomas de gravedad en un momento determinado. Los criterios que definen a la malaria grave según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se describen en la tabla 1^{8,9}.

En las series de malaria importada revisadas^{1-3,5,6,10-25}, entre el 3,6 y el 23% de los casos cumplen criterios de gravedad, siendo la frecuencia media en torno al 10%. La mayor parte de los casos de malaria grave están producidos por *P. falciparum*, y en mucha menor frecuencia por *P. vivax* y *P. knowlesi*. La frecuencia y el valor pronóstico de los diferentes criterios de la OMS son diferentes en adultos y niños⁹. En la tabla 2 se indica la frecuencia relativa de signos y síntomas en adultos basada en la serie más amplia de casos

de malaria grave importada²⁶. Como puede observarse, las convulsiones, el sangrado espontáneo, la hemoglobinuria, la anemia y la hipoglucemia son criterios de gravedad poco frecuentes en los casos de malaria importada. Existen escalas validadas que permiten un estadificación de la gravedad del paciente con malaria: OMS score, SAPS-II (*simplified acute physiology score*), MPS (*malaria prediction score*) y MSA (*malaria score for adults*)²⁷, siendo las 2 primeras las más sensibles para predecir la mortalidad.

Además de las formas graves descritas previamente, un paciente con malaria puede tener una evolución fatal por razones diferentes a la propia infección, lo que se ha denominado malaria complicada. En estos casos, las medidas destinadas al control de la parasitemia y sus efectos nocivos no son suficientes para la curación. Las 2 causas más frecuentes de malaria complicada son la coinfección bacteriana y, en menor medida, la rotura de bazo. La presencia concomitante de leucocitosis (> 15.000/μl), poco frecuente en los casos de malaria, puede alertar de la presencia de complicaciones²⁸.

La presencia de una prueba de biología molecular positiva en un paciente con microscopía negativa se define como malaria submicroscópica. Esta entidad es casi exclusiva de pacientes inmigrantes considerados semi-inmunes, y aunque suele cursar de forma asintomática, se ha asociado a anemia y bajo peso al nacer en varios estudios en embarazadas en países endémicos²⁹⁻³¹, aunque estos resultados son objeto de controversia^{32,33}. Puede estar además asociada a astenia, fiebre o dolor musculoesquelético. En más del 10% de los casos puede aparecer leucopenia, linfopenia o trombocitopenia.

Recomendaciones para el diagnóstico

El diagnóstico de la malaria importada es siempre urgente. Las pruebas de diagnóstico de malaria se han de solicitar a cualquier paciente con fiebre procedente de un área endémica^{4,34,35}. La sangre debe extraerse en cuanto se sospeche malaria, haya o no fiebre en ese momento. Puede ser necesario extraer hasta 3 muestras para descartar la infección, sobre todo en pacientes que han recibido fármacos antipalúdicos como profilaxis o tratamiento. Es altamente recomendable disponer del resultado de forma urgente (menos de 3 h tras la extracción). El retraso en el diagnóstico no debe demorar el inicio de tratamiento antimalárico empírico si la probabilidad de malaria es alta y el paciente está grave^{4,36,37}.

La gota gruesa seguida de la extensión sanguínea sigue siendo el «patrón áureo» para el diagnóstico de la malaria importada. Si no se dispone de la posibilidad de realizar una gota gruesa, se puede utilizar un test de diagnóstico rápido (TDR) como prueba inicial de cribado. No se recomienda sustituir la microscopía por el TDR, ya que este presenta un elevado número de falsos negativos en casos de malaria no-falciparum³⁸. Se informará como mínimo si el paciente tiene o no malaria, y en caso afirmativo si es o no por *P. falciparum*. Cuando esté disponible el resultado de la microscopía, se añadirá al informe la identificación de especie y el grado de parasitemia expresada como porcentaje de hematíes.

En ausencia de confirmación parasitológica a pesar de una alta sospecha diagnóstica, debe solicitarse la opinión de un especialista en enfermedades tropicales o en enfermedades infecciosas⁴.

Tabla 1
Criterios de gravedad de la malaria importada

Tipo	Criterios	Definición
Clínicos	Alteración del nivel de conciencia	Cualquier alteración del nivel de conciencia no explicable por otras causas (hipoglucemia, infección concomitante)
	Postración	Debilidad generalizada que le impide andar o sentarse sin ayuda
	Múltiples convulsiones	> 2 crisis comiciales en 24 h
	Insuficiencia respiratoria aguda	PaO ₂ < 60 mmHg (FiO ₂ 21%), habitualmente causada por edema agudo de pulmón o síndrome de distrés respiratorio del adulto
	Shock	Presión arterial sistólica < 70 mmHg a pesar de adecuada reposición de volumen (< 50 mmHg en niños)
Analíticos y radiológicos	Ictericia asociada a lesión de otro órgano diana	Ictericia clínica o valores de bilirrubina > 2,5 mg/dl
	Sangrado espontáneo	Presencia de sangrado espontáneo sin otra causa atribuible
	Hipoglucemia	< 2,2 mmol/l o 40 mg/dl
	Acidosis metabólica	pH < 7,35 o bicarbonato < 15 mmol/l
	Anemia normocítica grave	Hb < 5 g/dl, Hto < 15%
	Hemoglobinuria	Presencia de hemoglobina en orina
	Hiperlactacidemia	> 5 mmol/l o > 45 mg/dl
	Insuficiencia renal aguda	Creatinina sérica > 3 mg/dl o > 265 μmol/l
	Edema agudo de pulmón o síndrome de distrés respiratorio agudo (radiológico)	Infiltrados alveolares bilaterales en radiografía de tórax
	Parasitológicos	Hiperparasitemia

Modificada de WHO⁹⁶.

^a Una cifra de parasitemia de más del 2,5% en pacientes no inmunes es un factor pronóstico para el desarrollo de malaria grave. En pacientes semi-inmunes las elevadas parasitemias se toleran mejor. Una cifra > 20% es un factor de riesgo en cualquier paciente.

Diagnóstico microscópico

Gota gruesa

Actualmente se considera el «patrón áureo» para el diagnóstico de la malaria. El examen microscópico de la gota gruesa, que requiere microscopistas expertos y un estricto control de calidad, permite detectar densidades de hasta 5-20 parásitos/μl (0,0001%), evaluar el estadio de los parásitos circulantes (trofozoítos, esquizontes, gametocitos) y la respuesta al tratamiento³⁷. La identificación de la especie infectante es difícil en la gota gruesa, por lo que se debe realizar la extensión sanguínea³⁹⁻⁴². El diagnóstico de malaria no debe ser excluido solamente con el resultado negativo del examen de un único frotis de sangre periférica³⁹⁻⁴².

Frotis/Extensión fina

Esta técnica es 30 veces menos sensible que la gota gruesa y no debe emplearse de forma aislada en el diagnóstico de la malaria^{37,39-42}. Por el contrario, es más específica que la gota gruesa, ya que permite identificar con más facilidad la especie infectante y las parasitaciones mixtas.

Se recomienda cuantificar la parasitemia (habitualmente expresada como número de parásitos por microlitro de sangre o como porcentaje de hematíes parasitados), ya que es un factor pronóstico importante. En las primeras 24 h tras el inicio del tratamiento

puede haber un incremento en la densidad parasitaria antes de que la parasitemia comience a disminuir⁴³.

La parasitemia tiene valor pronóstico y es una variable importante, junto con los datos clínicos y de laboratorio, para adoptar decisiones terapéuticas (como la vía de administración y el fármaco más adecuado) y si el tratamiento será ambulatorio u hospitalario (fig. 1). Sin embargo, es importante recordar que una cifra de parasitemia baja no es sinónimo de bajo potencial de gravedad, ya que el fenómeno de citoadherencia y de secuestro periférico puede disminuir la cantidad de parásito circulante en casos graves. El estudio de la parasitemia tras recibir el tratamiento permite monitorizar la respuesta al tratamiento y la aparición de resistencias³⁹⁻⁴³.

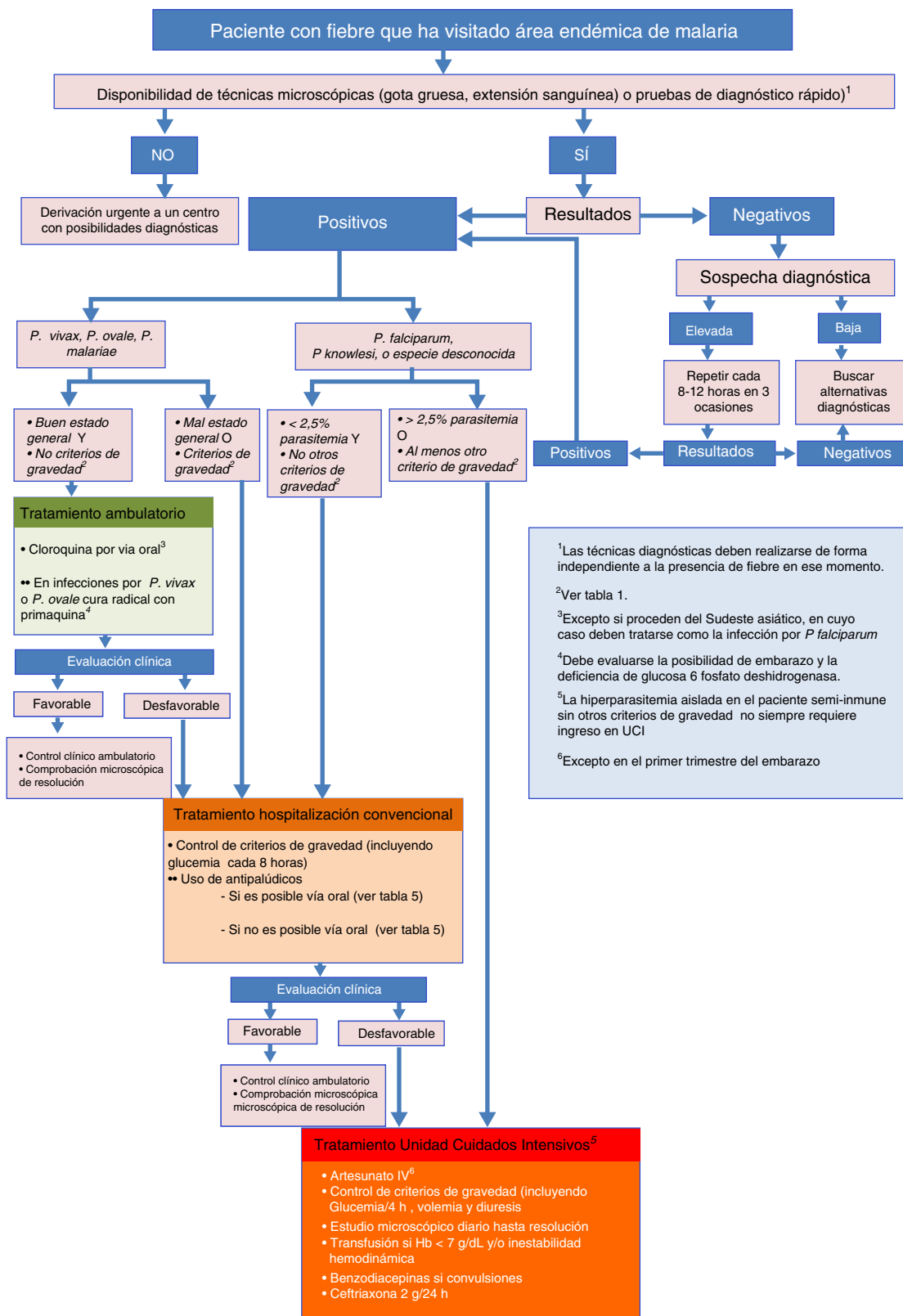
Test de diagnóstico rápido

Los tests de diagnóstico rápido (TDR) se basan en la detección rápida de antígenos parasitarios especie-específicos o comunes a todas las especies de plasmodium (HPR-2 [proteína-2 rica en histidina], aldolasa del *Plasmodium* o pLDH [LDH del parásito]) en sangre mediante técnicas inmunocromatográficas. Estas técnicas son de utilización sencilla, tienen una alta sensibilidad y especificidad, y no requieren de experiencia previa para interpretar sus resultados, cuya obtención es muy rápida⁴². No son útiles para evaluar

Tabla 2
Frecuencia y valor pronóstico de los criterios de la OMS de malaria grave

Tipo	Criterios	Frecuencia en supervivientes (%)	Frecuencia en no supervivientes (%)	Valor pronóstico (p < 0,05)	
Clínicos	Postración	–	–	–	
	Disminución conciencia	21,5	69,1	Sí	
	Convulsiones	6,2	11,9	No	
	Distrés respiratorio	20,1	69,1	Sí	
	Shock	19,3	61,9	Sí	
	Ictericia	49,7	71,4	Sí	
	Sangrado espontáneo	2,0	7,1	No	
	Hemoglobinuria	5,6	4,8	No	
	Laboratorio	Hipoglucemia	1,4	19,1	Sí
		Acidemia o acidosis	12,0	64,3	Sí
Hiperlactacidemia		10,3	61,9	Sí	
Insuficiencia renal		31,0	61,9	Sí	
Anemia grave		2,8	9,5	No	
Parasitológicos	Hiperparasitemia	62,3	81,8	Sí	

De Bruneel et al.²⁶.



¹Las técnicas diagnósticas deben realizarse de forma independiente a la presencia de fiebre en ese momento.

²Ver tabla 1.

³Excepto si proceden del Sudeste asiático, en cuyo caso deben tratarse como la infección por *P. falciparum*

⁴Debe evaluarse la posibilidad de embarazo y la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

⁵La hiperparasitemia aislada en el paciente semi-inmune sin otros criterios de gravedad no siempre requiere ingreso en UCI

⁶Excepto en el primer trimestre del embarazo

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España.

la respuesta al tratamiento ya que pueden permanecer positivos durante varios días, ni permiten tampoco una cuantificación del grado de parasitemia. Los tests de última generación permiten la diferenciación de especie, discriminando adecuadamente entre una infección por *P. falciparum* o *P. vivax*, pero no de las otras

especies. Su rendimiento disminuye en presencia de bajas parasitemias (más frecuente en malarías no-falciparum). Se han descrito también falsos negativos en los TDR en pacientes con malaria falciparum con alta parasitemia, probablemente debido a un fenómeno de «prozona»⁴⁴.

Debido a su rápida respuesta, los TDR pueden usarse como cribado inicial en casos de sospecha de malaria si no se dispone de gota gruesa. También en aquellos lugares donde el diagnóstico por microscopia no sea posible, o como método complementario a la microscopia. Sin embargo, su uso no debe sustituir la microscopia. En algunos países se recomienda a ciertos tipos de viajeros que lleven consigo TDR para autodiagnóstico, pero su uso para este fin aún no ha sido debidamente validado.

Pruebas de biología molecular

Diferentes trabajos han mostrado que la sensibilidad de las técnicas diagnósticas moleculares basadas en la PCR, en torno a 0,01 parásitos/ μ l de sangre, es mayor que los métodos convencionales basados en microscopia (5-20 parásitos/ μ l) o los métodos basados en detección de antígeno (100 parásitos/ μ l)^{45,46}. Por otro lado, la especificidad también mejora, permitiendo una mejor caracterización de especie y la detección de infecciones mixtas en mayor proporción que otros métodos^{45,46}.

La PCR (multiplex o en tiempo real) es útil como prueba confirmatoria de especie, en el caso de parasitemias mixtas, parasitemias submicroscópicas, o en el caso de sospecha de infección por *P. knowlesi*.

Sin embargo, estas técnicas conllevan un tiempo de respuesta largo (entre 6 y 24 h), su coste es elevado y quedan normalmente restringidas a laboratorios centrales o de referencia.

Técnicas serológicas

Las técnicas serológicas para detección de anticuerpos antipalúdicos de inmunofluorescencia indirecta y ELISA no tienen utilidad en el diagnóstico del caso agudo de malaria. El interés en la práctica clínica se limita a la evaluación retrospectiva cuando se desea confirmar el diagnóstico previo en pacientes no inmunes que sufrieron un proceso febril durante un viaje, aunque su baja sensibilidad no permite certificar la ausencia de malaria previa en los casos negativos. También se utilizan como criterio diagnóstico para la esplenomegalia malarica hiperreactiva.

Recomendaciones para el inicio de tratamiento intravenoso y criterios de ingreso

El algoritmo representado en la figura 1 muestra las diferentes situaciones en las que el clínico se enfrenta a un caso de sospecha de malaria importada, y las recomendaciones para cada caso.

Indicaciones para el inicio del tratamiento

En general se recomienda tratar en los siguientes casos:

- Todo paciente sintomático con una prueba diagnóstica positiva.
- Pacientes asintomáticos con gota gruesa o PCR positivas para malaria.
- Paciente sintomático con alta sospecha diagnóstica de malaria grave y dificultades o retrasos para acceder a las pruebas diagnósticas. En estos casos, y debido a la alta morbimortalidad asociada, el tratamiento antipalúdico debe instaurarse de forma urgente sin esperar a la confirmación parasitológica.

Criterios para el inicio de tratamiento intravenoso

Los casos de malaria grave deben tratarse de forma urgente. Es responsabilidad del personal sanitario que atiende al paciente que el tratamiento farmacológico sea instaurado con la mayor rapidez posible. Si no se dispone de tratamiento intravenoso (i.v.) ante un caso de malaria grave se recomienda iniciar tratamiento oral para

cubrir *P. falciparum* y proceder al traslado urgente a una unidad especializada.

Los criterios recomendados para el inicio del tratamiento i.v. son⁴⁷:

- Presencia de al menos uno de los criterios de gravedad, incluyendo una cifra de parasitemia mayor del 2,5% (tabla 1).
- Intolerancia oral.

Criterios de ingreso

Como norma general, todos los pacientes diagnosticados de malaria deben ser ingresados en un centro hospitalario. Únicamente en centros especializados, dotados de personal con experiencia y fácil acceso a exploraciones diagnósticas y revisiones, sería posible el tratamiento de determinados pacientes en régimen ambulatorio.

Los pacientes con malaria producida por *P. falciparum* deben ser ingresados en base a la posibilidad de rápido empeoramiento clínico o una evaluación inicial que pudiera ser engañosa^{48,49}. Este hecho es especialmente importante en pacientes no inmunes, donde la malaria puede evolucionar rápidamente, incluso cuando se ha realizado el diagnóstico y se ha instaurado un tratamiento correcto⁴⁹.

Los pacientes con malaria por *P. knowlesi* deben ser ingresados para tratamiento hospitalario debido al riesgo de desarrollar malaria grave⁵⁰.

Los pacientes con malaria por *P. vivax* pueden ser manejados de forma ambulatoria, teniendo en cuenta que, aunque de forma infrecuente, pueden ocasionar cuadros de gravedad que comprometan la vida del paciente^{51,52}, relacionándose con SDRA, fallo renal, trombocitopenia, CID o malaria cerebral.

Las complicaciones de la malaria por *P. ovale* y *P. malariae* son extremadamente infrecuentes, por lo que los pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria si su estado general lo permite y no presenta factores de riesgo como inmunodepresión, esplenectomía o enfermedades crónicas, principalmente cardiovasculares. Sin embargo, los pacientes con diagnóstico de *P. malariae* provenientes de áreas donde *P. knowlesi* sea endémico, deberán ser manejados con prudencia debido a su difícil diferenciación microscópica y a la alta incidencia de complicaciones secundaria a *P. knowlesi*.

Tratamiento de la malaria no grave en adultos

Tratamiento de Plasmodium falciparum sin criterios de gravedad

El tratamiento de la malaria no grave por *P. falciparum* debe incluir fármacos combinados. Son preferibles las pautas más cortas y las combinaciones con dosis fijas porque aseguran una mayor adherencia y reducen la aparición de resistencias⁴.

El tratamiento puede administrarse por vía oral si no presenta vómitos. Si vomita la medicación repetidamente, debe tratarse con medicación parenteral, aunque no existan otros signos de gravedad (fig. 1).

Los fármacos antipalúdicos disponibles en España se describen en la tabla 3, indicando las diferentes presentaciones de los principios activos en el mercado español a fecha del 1 de julio del 2013, así como su disponibilidad.

Los fármacos de elección para el tratamiento de *P. falciparum* tienen eficacia similar y superior al 95%. Se ha de tener en cuenta que las combinaciones con artemisininas han mostrado una mayor rapidez en el aclaramiento de la parasitemia. Los autores de estas guías recomiendan como tratamiento de primera elección en el momento actual el uso de dihidroartemisinina-piperaquina o atovaquona-proguanil, en base a su eficacia y a la disponibilidad en el mercado

Tabla 3
Fármacos antipalúdicos disponibles en España a fecha 1 de julio de 2013

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Disponibilidad en España
Cloroquina	Dolquine® Resochin®	<ul style="list-style-type: none"> • Comp. 200 mg de hidroxiclороquina sulfato (155 mg cloroquina base) • Comp. 250 mg de difosfato de cloroquina (155 mg cloroquina base) 	Incluidos en SNS
Quinina	Sulfato de quinina (fórmula magistral) Quinina sulfato tablets® 300 mg Quinimax® Fansidar®	<ul style="list-style-type: none"> • Caps. sulfato de quinina 300–325 mg (fórmula magistral) • Comp. sulfato de quinina 300 mg • Amp. gluconato de quinina solución inyectable 250 mg (i.v. o i.m.) 	Incluidos en SNS (salvo fórmula magistral, el resto disponible como medicación extranjera)
Sulfadoxina-pirimetamina Mefloquina	Lariam®	<ul style="list-style-type: none"> • Comp. 500 mg de sulfadoxina + 25 mg de pirimetamina • Ampollas 500 mg de sulfadoxina + 25 mg de pirimetamina (i.m.) • Comp. 250 mg de mefloquina clorhidrato 	Incluido en SNS. Disponible como medicación extranjera Incluido en SNS. Disponible como medicación extranjera
Artemeter + lumefantrina Artesunato	Riamet® Artesun 60 mg®	<ul style="list-style-type: none"> • Comp. 20 mg de artemeter + 120 mg de lumefantrina • Amp. 60 mg de artesunato (vía i.m. o i.v.) 	Incluido en SNS. Disponible como medicación extranjera Incluido en SNS. Disponible como medicación extranjera
Piperaquina + dihidroartemisina Artesunato + amodiaquina Primaquina	Eurartesim® Artesun-Plus® Primaquine phosphate®	<ul style="list-style-type: none"> • Comp. 40 mg piperaquina + 320 mg dihidroartemisina • Comp. 25 mg de artesunato + 67,5 mg de amodiaquina • Comp. con 7,5 mg (difosfato de primaquina) 	Incluido en SNS. Disponible como medicación extranjera Incluido en SNS. Disponible como medicación extranjera Incluido en SNS
Atovacuona	Malarone®	<ul style="list-style-type: none"> • Comp. 250 mg de atovacuona + 100 mg de proguanil (adultos) • Comp. 62,5 mg de atovacuona + 25 mg de proguanil (pediátrico) 	Incluido en SNS. Disponibles Paludrine® y Savarine® como medicación extranjera
Proguanil	Paludrine® Malarone® (combinación con atovacuona) Savarine® (combinación con cloroquina)	<ul style="list-style-type: none"> • Comp. 100 mg como proguanil hidrocloretrato • Comp. 250 mg de atovacuona + 100 mg de proguanil (adultos) • Comp. 62,5 mg de atovacuona + 25 mg de proguanil (pediátrico) • Comp. 200 mg de proguanil + 100 mg de cloroquina 	Incluidos en SNS. Disponibles Paludrine® y Savarine® como medicación extranjera
Tetraciclinas Doxiciclina	Varias marcas comerciales	<ul style="list-style-type: none"> • Comp. de 250 mg (tetraciclina clorhidrato) • Cápsulas, grageas y comprimidos de 100 mg • Capsulas de 50 mg • Amp. 100 mg (i.v.) • Susp. oral 10 mg/ml 	Incluido en SNS Incluido en SNS
Clindamicina	Varias marcas comerciales	<ul style="list-style-type: none"> • Cápsulas com 150 y 300 mg • Amp. 300 y 600 mg (i.v.) 	Incluido en SNS

español (tabla 5). Las combinaciones de artesunato-lumefantrina son también eficaces pero no están comercializadas en España, aunque pueden obtenerse a través de la solicitud de medicación extranjera.

Si el paciente ha tomado profilaxis antipalúdica se debe iniciar un tratamiento completo con un antimalárico diferente. Si existen vómitos se recomienda el uso de antieméticos. El uso de quinina oral para el tratamiento de la malaria sin criterios de gravedad ha quedado relegado a última opción, dado que el perfil de seguridad de las otras combinaciones es más adecuado^{4,53,54}.

Tratamiento farmacológico de *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* sin criterios de gravedad

El tratamiento de primera elección es la cloroquina, excepto en los casos de *P. vivax* que provienen del sureste asiático⁴⁷. Es frecuente que la cloroquina produzca prurito, especialmente en individuos de raza negra, lo que no representa un episodio de hipersensibilidad. Si es necesario puede pautarse un antihistamínico. Si existe cualquier duda sobre la sensibilidad a la cloroquina por el origen geográfico o por la identificación de especie, o presentan alguno de los criterios de gravedad de la tabla 1, debe tratarse con cualquiera de los fármacos disponibles para *P. falciparum*.

Cura radical de *Plasmodium vivax* y *P. ovale*

En las infecciones importadas por *P. vivax* o *P. ovale* siempre hay que realizar un ciclo de tratamiento con primaquina para eliminar los hipnozoítos (formas quiescentes) y evitar recidivas de la infección^{55,56}. Actualmente no existe otro fármaco alternativo disponible. Antes de iniciar el tratamiento siempre hay que determinar los niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) en

hematíes (diferentes valores según la técnica utilizada) para evitar hemólisis que pueden ser graves. Si los niveles son normales (actividad > 60%) se puede iniciar el tratamiento con primaquina a las dosis habituales. Si existe una deficiencia parcial (10–60%), se recomienda una dosis semanal de 45 mg (6 comprimidos de Primaquine®) durante 8 semanas. Si la deficiencia es grave (< 10%), el uso de primaquina está contraindicado y se deben tratar las recidivas posteriores con cualquiera de los fármacos indicados sin descartar el utilizado inicialmente. La primaquina también está contraindicada en el embarazo y no recomendada en menores de 4 años. Se recomienda iniciar el tratamiento con primaquina tan pronto se reciban los resultados de la G6PDH, durante el tratamiento de la fase aguda o inmediatamente después. Las infecciones por *P. vivax* o *P. ovale* adquiridas por transfusión sanguínea o trasplante, y las infecciones congénitas, no precisan primaquina porque no existen hipnozoítos.

Infecciones mixtas

Las infecciones mixtas que incluyen *P. falciparum* deben recibir tratamiento activo contra esta especie. Si se identifican varios *Plasmodium*, todos sensibles a cloroquina, es razonable usar únicamente este fármaco. Si la infección mixta incluye *P. vivax* o *P. ovale*, siempre hay que añadir primaquina, salvo contraindicaciones.

Tratamiento de soporte

Los vómitos son frecuentes en los pacientes con malaria. No hay estudios de eficacia ni comparaciones entre diferentes compuestos antieméticos. El tratamiento simultáneo de atovacuona con metoclopramida se ha asociado con descensos importantes en las concentraciones plasmáticas de atovacuona. En el resto no

Tabla 4
Resumen de la actitud terapéutica ante la malaria con criterios de gravedad

Tratamiento farmacológico inmediato	Ver tabla 5
Control de temperatura, tensión y volemia	Especial cuidado con el aporte de líquidos, ya que los pacientes son susceptibles de edema pulmonar por sobrecarga. Se puede introducir catéter para medir la presión venosa central, aunque la fiabilidad no es del 100% para la detección de la sobrecarga hídrica
Control de hipoglucemia	Causa frecuente de complicaciones, en ocasiones simulando malaria cerebral. Monitorización estricta. Embarazadas especialmente sensibles
Transfusión sanguínea	En general, indicada si Hb < 70 g/l o inestabilidad hemodinámica
Anticonvulsivantes	Benzodiazepinas o fenitoína para el control de las convulsiones secundarias
Antibióticos de amplio espectro	Administrar en caso de malaria grave (excluyendo hiperparasitemia) o ante la sospecha de infección bacteriana concomitante
Eritrocitoaféresis o recambio de hematíes	Controvertida. No se ha podido demostrar su utilidad, especialmente cuando se inicia tratamiento i.v. con artemisininas

hay evidencia de que sea perjudicial el uso de metoclopramina (Primperan®) o domperidona (Motilium®). Conviene insistir que si vomita la medicación repetidamente, aunque no existan otros signos de gravedad, debe tratarse con medicación i.v.

No se recomiendan restricciones en la dieta si no existen otras enfermedades asociadas. Hay que asegurar una buena tolerancia oral y mantener una adecuada hidratación con líquidos abundantes y frecuentes por vía oral. Si precisa hidratación i.v. conviene hacerlo con precaución (ver malaria grave) y pasar a la vía oral en cuanto sea posible. Puede ser necesario administrar suplementos de glucosa (sobre todo con quinina) o iones.

Tratamiento de la malaria grave en adultos

La malaria importada grave se define como aquel episodio que presente alguno de los criterios de gravedad que figuran en la [tabla 1](#). En la [tabla 4](#) se resumen las principales acciones a tomar para un correcto tratamiento de la malaria importada con criterios de gravedad. Todo paciente con malaria grave debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos, excepto casos particulares, como algunos pacientes (en especial aquellos semi-inmunes) cuyo único criterio de gravedad es una parasitemia levemente por encima de la cifra del 2,5%.

La malaria grave suele ser producida por *P. falciparum*²⁶, y en menor frecuencia por otras especies.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la malaria con signos de gravedad debe ser instaurado con la mayor rapidez posible, ya que condicionará el pronóstico del paciente⁵⁷.

La correcta elección del tratamiento farmacológico en los casos de malaria grave es de vital importancia. Durante décadas el tratamiento de elección en los casos de malaria grave ha sido la asociación de quinina y doxiciclina o clindamicina (esta última en el caso de niños y mujeres embarazadas)⁴⁷. Sin embargo, ensayos clínicos recientes han demostrado que la administración de artemisininas i.v. en adultos y niños con malaria grave es superior a la quinina i.v. al reducir la mortalidad en niños y en adultos de áreas endémicas^{58–60}. Por tanto, es altamente recomendable que los hospitales que reciben casos de malaria tengan una reserva de artesunato i.v. disponible.

Artemisininas

Los derivados de la artemisinina se han convertido recientemente en la primera opción para el tratamiento de la malaria con criterios de gravedad⁶⁰. La inyección i.v. de artesunato es más simple que la de la quinina y consigue enseguida niveles elevados del principio activo que reducen rápidamente la parasitemia circulante⁶¹.

El artesunato i.v. es considerado en España medicación extranjera. En el momento de publicación de estas guías, el fármaco disponible es Artesun® 60 mg (Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.).

Cada caja contiene un vial de 60 mg de artesunato y un vial de 1 ml de reconstituyente (bicarbonato sódico al 5%). Se debe añadir el bicarbonato al vial de artesunato y agitar suavemente durante 2–3 min hasta que se disuelva completamente y la solución final sea un líquido claro. Posteriormente se añadirán 5 ml de suero salino al 0,9%. La solución resultante tiene una concentración de 10 mg/ml de artesunato. Se debe extraer la cantidad necesaria de la solución de artesunato del vial con una jeringa e inyectar por vía i.v. a un ritmo de 3–4 ml/min.

La dosis inicial es de 2,4 mg/kg i.v. seguido de las mismas dosis a las 12 h, a las 24 h y posteriormente cada 24 h si es necesario hasta que el paciente mejore y se pueda iniciar el tratamiento oral. Debe administrarse medicación i.v. por un mínimo de 24 h (3 dosis), aunque el paciente tolere medicación oral antes. Se debe completar siempre el tratamiento con una formulación oral de una de las combinaciones con artemisininas orales o de atovacuona/proguanil.

El artesunato i.v. ha mostrado un buen perfil de seguridad comparado con otros fármacos antipalúdicos^{62,63}. Sin embargo, se necesitan más estudios que evalúen la aparición de efectos adversos raros en su uso a gran escala. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea leve. Estos síntomas pueden ser también producidos por la malaria, lo que dificulta su evaluación. También se han descrito casos de elevación de las transaminasas, disminución de los reticulocitos y de los neutrófilos⁶³, y recientemente casos de anemia hemolítica asociados al uso de artesunato i.v., por lo que se recomienda que todas las personas tratadas con este fármaco sean evaluadas clínica y analíticamente hasta 4 semanas después del final del tratamiento^{4,64}.

Quinina

El uso de la quinina se ha visto reducido en los últimos años debido principalmente a la aparición de antipalúdicos con mejor perfil de seguridad y eficacia⁵³. La quinina i.v. asociada a doxiciclina o clindamicina está indicada en los casos de malaria grave en los que existe contraindicación para el uso de artesunato, como en el caso de la embarazada en el primer trimestre.

La quinina en España es considerada medicación extranjera. Aunque algunos centros la obtienen a través de formulación magistral de clorhidrato de quinina, es posible obtenerla a través de la importación de Quinimax®. Se administra en perfusión i.v. a dosis de 10 mg/kg en suero glucosado al 5 o 10% durante 4 h, seguida de 10 mg/kg cada 8 h (a pasar en 4 h), asociada a doxiciclina 100 mg/12 h en el paciente adulto (clindamicina en niños y embarazadas). La dosis inicial de quinina en los casos de malaria con criterios de gravedad debe ser de 20 mg/kg. Esta dosis de carga no debe ser administrada si el paciente ha recibido en las últimas 24 h fármacos de la misma familia (mefloquina, cloroquina...) u otra medicación con potencial cardiotoxico. No se recomienda el uso de

quinina en pacientes que hayan recibido previamente derivados de aminoquinoleínas.

La perfusión i.v. de quinina deberá monitorizarse en el caso que el paciente presente cardiopatía o un electrocardiograma basal con alteraciones.

La duración total del tratamiento con quinina y doxiciclina o clindamicina es de 7 días. Sin embargo, tan pronto como el paciente presente criterios de tratamiento oral, puede sustituirse la quinina i.v. por otro tratamiento oral eficaz de corta duración, como las combinaciones orales con artemisininas o la combinación atovacuona-proguanil (tabla 5).

La quinina presenta un bajo índice terapéutico y un número considerable de efectos adversos relacionados. El efecto adverso más característico del tratamiento con quinina es el cinchonismo, que consiste en la aparición de cefalea, acufenos, trastornos visuales e hipoacusia. La hipoacusia es normalmente un efecto dependiente de la dosis y reversible. Estos efectos suelen desaparecer al suspender el tratamiento con quinina^{53,65}.

La administración de quinina puede producir también hipoglucemia, especialmente en mujeres embarazadas, en las que tiene un difícil manejo. La hipotensión es otro efecto indeseable, especialmente si se produce una perfusión i.v. rápida^{53,65}.

Ocasionalmente aparece un síndrome denominado «fiebre de aguas negras» o *blackwater fever*, caracterizado por hemólisis intravascular, hemoglobinuria, ictericia, anemia y fiebre. Se asocia a la ingesta de antipalúdicos en pacientes con malaria, y aunque se ha descrito principalmente en relación con la quinina, puede aparecer con otros antipalúdicos⁶⁶.

Tratamiento de soporte

Se deben monitorizar los signos vitales, el nivel de conciencia y la diuresis. La glucosa se debe monitorizar cada 4 h en pacientes con malaria grave, en especial en aquellos con afectación neurológica y en las pacientes embarazadas⁶⁷.

Manejo de fluidos

El manejo de fluidos en los casos de malaria grave difiere del de una sepsis bacteriana grave. El paciente con malaria grave puede presentar con mayor facilidad edema pulmonar no cardiogénico tras la administración excesiva de fluidos, siendo este un error común en el manejo de los pacientes con malaria grave. Se desaconseja el uso de bolos rápidos de fluidos. Por otro lado, la deshidratación empeora la función renal y la acidosis^{67,68}. Puede ser útil para el manejo de fluidos la inserción de un catéter de presión venosa central (PVC) para el control de la presión de llenado cardíaco, siendo conscientes de las limitaciones de este método para la evaluación del volumen intravascular⁶⁹.

Criterios de transfusión sanguínea

No hay un criterio definido para la indicación de transfusión en los pacientes con malaria importada. Sin embargo, se aceptan como criterios estándar una concentración de hemoglobina inferior a 7 g/dl o la presencia de inestabilidad hemodinámica.

Tratamiento de la malaria cerebral

La definición de malaria cerebral está basada en la clínica, puede confirmarse mediante la visualización por oftalmoscopia de la retinopatía malárica⁷⁰ y es comúnmente aceptada como la presencia de coma en presencia de parasitemia por *P. falciparum*. Su tratamiento consiste en aplicar medidas de soporte. La mayoría de las intervenciones que se han ensayado para disminuir la gravedad de la malaria cerebral no han mostrado beneficio, y algunas se han mostrado perjudiciales. Por tanto, el uso de desferroxamina, heparina, N-acetil-cisteína, o pentoxifilina no está indicado⁶⁸. Los corticoides están contraindicados, ya que incrementan el riesgo de

sangrado gastrointestinal y crisis convulsivas⁶⁷. También está contraindicado el uso de manitol, ya que en un ensayo reciente en casos de adultos con malaria cerebral ha mostrado prolongar el estado de coma⁷¹.

Uso de anticonvulsivantes

Se deben usar benzodiacepinas i.v. o fenitoína en los pacientes con crisis convulsivas, siempre con adecuado control de la función respiratoria. No está demostrada su utilidad profiláctica.

Uso de antibióticos

Se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro en aquellos casos de malaria con criterios de gravedad (síndrome de distrés respiratorio del adulto, shock, acidosis), o en aquellos casos en los que se sospeche sobreinfección bacteriana (leucocitosis o foco infeccioso identificable). Se deben realizar hemocultivos previos al inicio del tratamiento.

Recambio de hematíes

El recambio automático de hematíes es una técnica que separa los hematíes del resto de componentes sanguíneos, sin afectar las plaquetas, los leucocitos o el plasma. Hasta la fecha existen pocos casos publicados, y aunque se ha descrito como una técnica bien tolerada y eficaz para disminuir la parasitemia, no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la malaria grave, especialmente tras la introducción de las artemisininas i.v. como fármaco de elección⁷²⁻⁷⁶.

La exanguinotransfusión, utilizada antiguamente en algunos casos de malaria grave, no está recomendada en la actualidad debido a los efectos adversos y a la falta de evidencia sobre su eficacia^{73,77}.

Malaria en situaciones especiales

Pacientes obesos

Las dosis recomendadas están establecidas para adultos de peso medio. En el caso de dihidroartemisinina-piperaquina se recomienda aumentar la dosis a 4 comprimidos al día entre 75 y 100 kg. No hay datos en más de 100 kg. No existen indicaciones claras de aumento de dosis en otras medicaciones.

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo mayor de infección por *P. falciparum* que los no diabéticos⁷⁸. Los pacientes diabéticos con malaria grave también parecen sufrir un aumento de la mortalidad. En estos pacientes la mayor frecuencia de hipoglucemia, cetoacidosis y ausencia de fiebre podrían justificar el retraso del diagnóstico y tratamiento de la malaria.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La inmunodepresión producida por el VIH incrementa la frecuencia y la gravedad de los episodios clínicos de malaria en zonas endémicas⁷⁹. En el caso de la malaria importada, esto ocurre en los pacientes infectados con VIH e inmunosupresión avanzada (CD4 < 350/μl)⁸⁰. También hay datos que apuntan a que la inmunodepresión asociada a la infección por el VIH puede reducir la eficacia del tratamiento antipalúdico. Los pacientes con linfocitos CD4 < 300/μl con malaria tienen riesgo incrementado de fallo terapéutico al tratamiento con sulfadoxina-pirimetamina y con artemeter-lumefantrina⁸¹. Muchos antirretrovirales presentan interacciones con los fármacos antipalúdicos, y por tanto deben ser revisados antes de su prescripción (<http://www.hiv-druginteractions.org>).

Tabla 5
Esquema de recomendaciones del tratamiento de la malaria importada en España

Malaria por <i>P. falciparum</i> sin criterios de gravedad			
Población	Línea	Fármaco y dosis	Comentarios
Adultos	Primera línea	Dihidroartemisina-piperaquina (Eurartesim® 40 mg/320 mg) < 75 kg, 3 comp./día × 3 días (total 9 comp.) 75-100 kg, 4 comp./día × 3 días (total 12 comp.) Atovacuona-proguanilo (Malarone® 250 mg/100 mg) 4 comp./día × 3 días (total 12 comp.) Artemether-lumefantrina (Riamet® o Coartem® 20 mg/120 mg) 4 comp. a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h (total 24 comp.)	Tomar en ayunas Tomar con comida rica en grasa Tomar con comida rica en grasa. Medicación extranjera
	Segunda línea	Sulfato de quinina (comp. 300-325 mg) 2 comp./8 h + doxiciclina 100 mg/12 h × 7 días (total 56 comp.)	Tomar con comida, un vaso grande de agua (200 ml) y sin tumbarse al menos en una hora
Embarazadas: primer trimestre	Primera línea	Sulfato de quinina (comp. 300-325 mg) 2 comp./8 h + clindamicina oral 450 mg/8 h durante 7 días	
Embarazadas: segundo y tercer trimestre	Primera línea	Artemeter-lumefantrina (Riamet® o Coartem® 20 mg/120 mg) 4 comp. a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h	Tomar con comida rica en grasa. Medicación extranjera
Embarazadas: todos los trimestres	Segunda línea	Sulfato de quinina (comp. 300-325 mg) 2 comp./8 h + clindamicina oral 450 mg/8 h durante 7 días o mefloquina en monoterapia 750 mg v.o. seguido a las 12 h de 500 mg	
Niños	Primera línea	Arteméter-lumefantrina 1 comp./dosis si < 3 años (5-14 kg); 2 comp./dosis (15-24 kg; 3-8 años); 3 comp./dosis (25-34 kg; 9-14 años); 4 comp./dosis (> 34 kg, igual que adultos). Son necesarias 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h Atovacuona-proguanilo 5-8 kg: 2 comp. pediátricos/día/3 días; 9-10 kg: 3 comp. pediátricos/día/3 días; 11-20 kg: 1 comp. Adulto (250 mg atovacuona y 100 mg proguanil)/día/3 días; 21-30 kg: 2 comp. adulto/día/3 días; 31-40 kg: 3 comp. adulto/día/3 días; >40 kg: 4 comp. adulto/día/3 días (igual que en adultos)	Co-formulado en comprimidos de 20 mg arteméter y 120 mg lumefantrina. Existe una formulación pediátrica soluble. Administrar preferiblemente con comida grasa. No recomendado en niños menores de 5 kg de peso Comp. pediátricos: 62,5 mg atovacuona; 25 mg proguanilo. No recomendado en niños menores de 5 kg de peso
	Segunda línea	Quinina 10 mg sal/kg/8 h + clindamicina 25-40 mg/kg/día en 3-4 dosis durante 7 días	Cápsulas de 300 mg de sal de quinina
Malaria por <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> o <i>P. malariae</i> o <i>P. knowlesi</i> sin criterios de gravedad			
Adultos	Primera línea	Cloroquina oral (Resochin® o Dolquine® 155 mg base) 4 comp. + 2 comp. a las 6, 24 y 48 h (4 + 2 + 2 = 10 comp.) Si <i>P. vivax</i> : añadir siempre primaquina (Primaquine® 7,5 mg base) 30 mg base = 4 comp./día × 2 sem Si <i>P. ovale</i> : añadir siempre primaquina (Primaquine® 7,5 mg base) 15 mg base = 2 comp./día × 2 sem	Tomar con comida <i>P. vivax</i> resistente a cloroquina: Indonesia, Papua Nueva Guinea y sudeste asiático. En estos casos se tratará como <i>P. falciparum</i> Menos frecuente en algunas zonas de Etiopía, Madagascar, Centroamérica y Sudamérica, donde es razonable usar cloroquina inicialmente. El resto se considera sensible a cloroquina
Embarazo: todos los trimestres	Primera línea	Cloroquina oral (Resochin® o Dolquine® 155 mg base) 4 comp. + 2 comp. a las 6, 24 y 48 h (4 + 2 + 2 = 10 comp.)	La primaquina está contraindicada en el embarazo por riesgo de anemia hemolítica en el feto. Para prevenir las recaídas se dará cloroquina oral 2 comp. (300 mg) a la semana hasta el parto
Embarazo: segundo y tercer trimestre	Segunda línea	Artemether-lumefantrina (Riamet® o Coartem® 20 mg/120 mg) 4 comp. a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h (total 24 comp.)	
Niños	Primera línea	25 mg/kg de cloroquina base repartida en 3 días (10 mg/kg primera dosis, seguida de 5 mg/kg a las 12, 24 y 48 h)	Comprimidos de 250 mg sal equivalen a 150 mg base. No existe formulación pediátrica específica
Malaria con criterios de gravedad			
Adultos	Primera línea	Artesunato i.v. 2,4 mg/kg iv, y repetir dosis a las 12 h, 24 h y cada 24 h si es necesario hasta que se pueda iniciar el tratamiento oral. Se debe administrar un mínimo de 24 h (3 dosis)	Siempre debe administrarse tratamiento secuencial tras la administración de artesunato i.v. (ver apartado de malaria sin criterios de gravedad). El uso de artesunato en monoterapia puede dar lugar a recidivas

Tabla 5 (Continuación).

Embarazadas: primer trimestre	Segunda línea	Quinina i.v. 20 mg/kg dosis inicial a pasar en suero glucosado en 4 h (dosis inicial de 10 mg/kg si contraindicación), seguido de 10 mg/kg en 4 h cada 8 h durante 7 días, o hasta inicio del tratamiento oral. Se debe asociar doxiciclina 100 mg/12 h	Tratamiento de elección si está disponible. Deberá complementarse siempre con un ciclo completo de otro antimalárico (ver tratamiento de malaria no grave)
	Primera línea	Quinina i.v. 20 mg/kg dosis inicial a pasar en suero glucosado en 4 h, seguido de 10 mg/kg en 4 h cada 8 h (máximo 1.800 mg/día) asociado a clindamicina i.v. 10 mg/kg/12 h durante 7 días	
Embarazadas: segundo y tercer trimestre	Primera línea	Artesunato i.v. 2,4 mg/kg iv × 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72 h, seguido de Artemeter/lumefrantina oral	
	Segunda línea	Quinina i.v. 20 mg/kg dosis inicial a pasar en suero glucosado en 4 h, seguido de 10 mg/kg en –4 h cada 8 h (máximo 1.800 mg/día) asociado a clindamicina i.v. 10 mg/kg/12 h durante 7 días	
Niños	Primera línea	Artesunato 2,4 mg/kg (i.v. o i.m.) a las 0, 12, 24 h, seguido de una dosis cada 24 h hasta que sea posible pasar a vía oral	
	Segunda línea	Quinina i.v. 10 mg sal/kg/8 h + clindamicina 25–40 mg/kg/día en 3–4 dosis durante 7 días	

Cuidado de la malaria en la embarazada

La embarazada presenta mayor riesgo de contraer malaria que la población adulta general, y puede ser más grave. Todas las especies pueden afectar a la salud de la mujer y del feto, pero la infección por *P. falciparum* está asociada con un aumento de la morbilidad materna, fetal y perinatal⁸².

La malaria durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de anemia materna grave, muerte materna, aborto, parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte perinatal. Por tanto, ante una embarazada con malaria es necesario instaurar sin demora un tratamiento eficaz^{83,84}.

El tratamiento de la malaria en la mujer embarazada se resume en la [tabla 5](#).

No existe suficiente información sobre la seguridad y la eficacia de muchos antipalúdicos en el embarazo, en especial durante el primer trimestre. Los únicos fármacos considerados seguros en el primer trimestre son la quinina, la cloroquina, la clindamicina y el proguanil.

Los fármacos derivados de la artemisinina son seguros y eficaces en el segundo y tercer trimestre de embarazo⁸⁵. El tratamiento de elección de la malaria no grave en el segundo y tercer trimestre es el tratamiento combinado con derivados de la artemisinina (ACT)⁸³. Estos presentan una eficacia similar a la quinina pero con un mejor perfil de tolerancia y seguridad. La combinación artemeter-lumefantrina es medicación extranjera, aunque se puede conseguir a través de la Agencia Española del Medicamento. No se aconseja en estos momentos la administración durante el embarazo de la combinación dihidroartemisinina-piperaquina ni de atovacuona-proguanil, por la falta de datos sobre su uso. El tratamiento de la malaria en el primer trimestre del embarazo se realizará con quinina más clindamicina durante 7 días.

En caso de infecciones por *P. vivax* o *P. ovale* durante el embarazo, no se puede administrar el tratamiento con primaquina. En estos casos las pacientes recibirán cloroquina semanal hasta el parto, y se diferirá el tratamiento hasta 3 meses después del alumbramiento.

El riesgo de hipoglucemia está aumentado durante el embarazo, y además puede ser desencadenado por el uso de quinina. La hipoglucemia en embarazadas puede ser grave e incluso letal. El edema pulmonar, la anemia grave o las infecciones bacterianas son más frecuentes y graves en la embarazada con malaria. La anemia grave se asocia con un aumento de la morbilidad materna y perinatal, así como riesgo de hemorragia posparto⁸⁶⁻⁹⁰.

Particularidades en pediatría

La malaria importada pediátrica es una enfermedad más frecuente de lo que habitualmente se considera. Algunas series indican que es la patología pediátrica importada más frecuente, afectando a más del 8% de los niños enfermos después de un viaje a áreas endémicas⁹¹. Por otro lado, los niños representan entre el 15–20% de todos los casos importados de malaria^{92,93}. Los VFR pediátricos, es decir, los hijos de familias inmigrantes procedentes de áreas endémicas de malaria y que viajan a sus países de origen a visitar a familiares, son considerados el grupo de riesgo más importante para padecer malaria al regreso de sus viajes.

La malaria congénita⁹⁴, definida como la infección transmitida de forma vertical de una madre embarazada infectada a su recién nacido (sin posibilidad de adquisición vía picadura del mosquito anophelino) es un problema anecdótico en nuestro entorno⁹⁵.

La presentación clínica de la malaria en el niño, y en particular de aquella con síntomas de gravedad, difiere en múltiples aspectos de la del adulto. Asimismo, los factores pronósticos asociados a una mala evolución son diferentes en niños y en adultos.

La [tabla 6](#) resume las principales diferencias clínicas entre adultos y niños, según las más recientes guías del manejo de la malaria publicadas por la OMS⁹⁶.

El pronóstico de los casos de malaria pediátrica importada es generalmente bueno si se diagnostica y trata a tiempo, aunque la poca familiaridad de pediatras y médicos en nuestro entorno con esta enfermedad, así como la poca experiencia en su diagnóstico parasitológico, dificultan su identificación y su tratamiento precoz.

Las consideraciones en el uso de fármacos para la malaria en pediatría se resumen en la [tabla 5](#).

Es importante destacar que las propias guías de tratamiento de la OMS⁶⁷ no incluyen ningún detalle para el manejo de la malaria importada en pediatría, por lo que las recomendaciones que presentamos se basan en la experiencia a la hora de tratar malaria pediátrica en zonas endémicas.

Las dosis recomendadas en pediatría deben calcularse siempre de forma muy precisa en relación al peso del paciente. Sin embargo, existen en la actualidad muy pocos antimaláricos específicamente formulados para su uso en niños. Muchos de los fármacos utilizados como primera línea para el tratamiento de la malaria en niños solo existen como comprimidos, siendo difícil su uso en niños que no pueden tragar adecuadamente, y siendo complicada también su fragmentación. Sin embargo, recientemente se han comercializado jarabes o formulaciones solubles que permiten una administración más sencilla y un cálculo de la dosis más fino para su

Tabla 6
Principales diferencias entre adultos y niños en la presentación clínica y la evolución de la malaria grave

Signo o síntoma	Adultos	Niños
Duración de la enfermedad	5-7 días	Más corta (1-2 días)
Distrés respiratorio ^a	Frecuente (como ARDS o EAP)	Frecuente (como respiración profunda acidótica)
Acidosis metabólica ^a	Frecuente	Frecuente
Edema agudo de pulmón ^a	Frecuente	Infrecuente
Convulsiones	Frecuentes (12%)	Muy frecuentes (30%)
Posturas de decorticación/descerebración ^a	Infrecuente	Frecuente
Posturación	Frecuente	Frecuente
Resolución del coma	2-4 días	Más rápida (1-2 días)
Secuelas neurológicas después de malaria cerebral	Infrecuente (1%)	Frecuente (5-30%)
Ictericia	Frecuente	Infrecuente
Hipoglucemia	Infrecuente	Frecuente
Insuficiencia renal aguda	Frecuente	Infrecuente
Presión de apertura LCR	Normal	Alta
Sangrados/problemas coagulación	Frecuentes (10%)	Infrecuente
Anemia grave	Infrecuente	Frecuente
Enfermedad bacteriana invasiva (co-infección) ^a	Infrecuente (< 5%)	Frecuente (10%)

ARDS: síndrome del distrés respiratorio del adulto; EAP: edema agudo de pulmón; LCR: líquido cefalorraquídeo.

^a Cuando presente, generalmente asociado a mal pronóstico.

Adaptado de WHO⁹⁶.

Tabla 7
Recomendaciones en el seguimiento postratamiento de la malaria importada

Malaria sin signos de gravedad	<p>El paciente habitualmente presenta una buena evolución clínica y analítica. En líneas generales se recomienda:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Seguimiento clínico en función de la evolución del paciente 2. Examen microscópico de control (gota gruesa) entre el 3.º y el 7.º día. Se recomienda tener al menos una gota gruesa negativa tras el tratamiento. Se considera una malaria resistente al tratamiento si existe persistencia de parásitos a partir del séptimo día tras el inicio del tratamiento 3. No existen recomendaciones sobre cuándo realizar otros controles analíticos. Dependerá de la evolución clínica y las alteraciones hematológicas y bioquímicas iniciales <p>La presencia de gametocitos en la gota gruesa no representa una mala respuesta microbiológica, ya que pueden persistir durante más de un mes después del tratamiento</p>
Malaria grave	<ol style="list-style-type: none"> 1. Seguimiento clínico y analítico diario en una unidad de vigilancia hasta que el paciente presente mejoría clínica, analítica y microbiológica evidente. Control estricto de la glucemia sanguínea 2. Microscopía (gota gruesa) diaria hasta que el paciente presente mejoría clínica, analítica y microbiológica evidente

administración a niños. Al igual que en los adultos, el artesunato parenteral debe ser la primera línea de elección en casos de malaria grave pediátrica, aunque su limitada disponibilidad en nuestro país implique que la quinina i.v. sea muchas veces una alternativa obligada aunque subóptima.

Algunos fármacos ampliamente usados en el tratamiento de la malaria en adultos, como por ejemplo las tetraciclinas, están contraindicados en niños menores de 8 años, debido a sus efectos secundarios en el cartílago de crecimiento y la dentición.

La primaquina, aunque ha demostrado ser segura en niños⁹⁷, sigue sin estar recomendada por la OMS en niños menores de 4 años de edad⁶⁷. Al igual que en el caso de los adultos, deberá confirmarse previamente que el paciente no es portador de una deficiencia grave de la G6PDH. Cuando no pueda utilizarse la primaquina, deberá explicarse adecuadamente a los familiares del niño que la enfermedad puede recidivar. Finalmente, en los casos de malaria congénita por *P. vivax* o *P. ovale*, al ser la transmisión por vía hematogena y por tanto no existir estadios hepáticos en el neonato, no será nunca necesario añadir tratamiento radical con primaquina.

Seguimiento clínico y consejos al alta

Se debe realizar un seguimiento clínico, microbiológico y analítico de todos los casos de malaria importada. Una malaria inicialmente no grave puede pasar a presentar criterios de gravedad, especialmente al comienzo del tratamiento y en las infecciones por *P. falciparum*. Algunas complicaciones en adultos, como el fallo renal o el distrés respiratorio, pueden acontecer varios días tras el inicio del tratamiento, incluso cuando la parasitemia ha disminuido de forma significativa o incluso ha desaparecido. Se debe

tener en cuenta que la microscopía es el único método microbiológico fiable para controlar la eficacia del tratamiento. La [tabla 7](#) resume el seguimiento recomendado para pacientes con malaria importada.

Si la respuesta clínica y/o microbiológica no es adecuada pero no cumple criterios de malaria grave, se recomienda valorar el cambio de tratamiento a otro con mecanismo de acción diferente y realizar un nuevo ciclo completo o comenzar un tratamiento de malaria grave. También hay que confirmar la correcta administración del tratamiento, interacciones con otros medicamentos o la posibilidad de un diagnóstico incorrecto. En el caso de fracaso terapéutico conviene enviar una muestra microbiológica a centros especializados para estudiar posibles resistencias a los fármacos empleados.

Si reaparece la clínica, especialmente en los primeros 3 meses, puede tratarse de una recrudescencia, una recidiva en caso de *P. vivax* y *P. ovale* o una infección de otra naturaleza.

En caso de que el paciente haya recibido artesunato i.v., se recomienda hacer un seguimiento de las cifras de hemoglobina hasta las 4 semanas del inicio de tratamiento.

Al alta y durante el seguimiento ambulatorio es conveniente insistir en los consejos al viajero para próximos viajes a zonas palúdicas: profilaxis de malaria, protección con repelentes y mosquiteras, actualización de vacunaciones o recomendaciones de alimentación.

Financiación

Este trabajo ha recibido financiación de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) para las reuniones del grupo de trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos agradecer a la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) su apoyo en la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Espinosa-Vega E, Martin-Sanchez AM, Elcuaz-Romano R, Hernandez-Febles M, Molina-Cabrillana J, Perez-Arellano JL. Malaria in paradise: Characterization of imported cases in Gran Canaria Island (1993-2006). *J Travel Med.* 2011;18:165–72.
- Salvado E, Pinazo MJ, Munoz J, Alonso D, Naniche D, Mayor A, et al. Clinical presentation and complications of *Plasmodium falciparum* malaria in two populations: Travelers and immigrants. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:282–4.
- Ramirez-Olivencia G, Herrero MD, Subirats M, de Juanes JR, Pena JM, Puente S. Imported malaria in adults. Clinical, epidemiological and analytical features. *Rev Clin Esp.* 2012;212:1–9.
- Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012;11:328.
- Millet JP, Garcia de Olalla P, Carrillo-Santistevan P, Gascon J, Trevino B, Munoz J, et al. Imported malaria in a cosmopolitan European city: A mirror image of the world epidemiological situation. *Malar J.* 2008;7:56.
- Cabezos J, Duran E, Trevino B, Bada JL. Malaria imported by immigrants in Catalonia. *Med Clin (Barc).* 1995;104:45–8.
- Taylor SM, Molyneux ME, Simel DL, Meshnick SR, Juliano JJ. Does this patient have malaria? *JAMA.* 2010;304:2048–56.
- Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: Prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 1998;27:142–9.
- WHO. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94 Suppl 1:S1–90.
- Dakic Z, Pelemis M, Djurkovic-Djakovic O, Lavadinovic L, Nikolic A, Stevanovic G, et al. Imported malaria in Belgrade, Serbia, between 2001 and 2009. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;123 Suppl 1:15–9.
- Unger HW, McCallum AD, Ukachukwu V, McGoldrick C, Perrow K, Latin G, et al. Imported malaria in Scotland – an overview of surveillance, reporting and trends. *Travel Med Infect Dis.* 2011;9:289–97.
- Antinori S, Cigardi B, Galimberti L, Orlando G, Schifanella L, Milazzo L, et al. Diagnosis and therapy for hospitalized imported malaria in adults in Italy. *J Travel Med.* 2011;18:379–85.
- Guedes S, Siikamaki H, Kantele A, Lyytikainen O. Imported malaria in Finland 1995 to 2008: An overview of surveillance, travel trends, and antimalarial drug sales. *J Travel Med.* 2010;17:400–4.
- Pillot Debelleix M, Receveur MC, Pistone T, Lesaine E, Faure I, Gabinski C, et al. One hundred and fifteen cases of imported falciparum malaria admitted at the Bordeaux teaching hospital Emergency Unit. *Med Mal Infect.* 2010;40:88–93.
- Mascarello M, Allegranzi B, Angheben A, Anselmi M, Concia E, Lagana S, et al. Imported malaria in adults and children: Epidemiological and clinical characteristics of 380 consecutive cases observed in Verona, Italy. *J Travel Med.* 2008;15:229–36.
- Spinazzola F, Nicastrì E, Vlassi C, Ghirga P, de Marco M, Pittalis S, et al. Imported malaria at Italy's National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani, 1984–2003. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:175–9.
- Ong GM, Smyth B. Imported malaria to Northern Ireland: Improving surveillance for better intervention. *Ulster Med J.* 2006;75:129–35.
- Parola P, Minodier P, Soula G, Jaffre Y, Badiaga S, Retornaz K, et al. Imported malaria at the Marseilles Hospital-Nord, France: A prospective study on 352 cases between 2001 and 2003. *Med Mal Infect.* 2005;35:482–8.
- Castro L, Cardoso AI, Queiros L, Gonçalves G. Reported cases of malaria in the north of Portugal (1993–2002). *Acta Med Port.* 2004;17:291–8.
- Lopez-Velez R, Viana A, Perez-Casas C, Martin-Aresti J, Turrientes MC, Garcia-Camacho A. Clinicopathological study of imported malaria in travelers and immigrants to Madrid. *J Travel Med.* 1999;6:81–6.
- Jensenius M, Ronning EJ, Blystad H, Bjorneklett A, Hellum KB, Bucher A, et al. Low frequency of complications in imported falciparum malaria: A review of 222 cases in south-eastern Norway. *Scand J Infect Dis.* 1999;31:73–8.
- Alfandari S, Santre C, Chidiac C, Senneville E, Leroy O, Beuscart C, et al. Imported malaria: Presentation and outcome of 111 cases. *Clin Microbiol Infect.* 1996;2:86–90.
- Calleri G, Macor A, Leo G, Caramello P. Imported malaria in Italy: Epidemiologic and clinical studies. *J Travel Med.* 1994;1:231–4.
- Jelinek T, Nothdurft HD, Loscher T. Malaria in nonimmune travelers: A synopsis of history, symptoms, and treatment in 160 patients. *J Travel Med.* 1994;1:199–202.
- Raglio A, Parea M, Lorenzi N, Avogadri M, Grigis A, Goglio A. Ten-year experience with imported malaria in Bergamo, Italy. *J Travel Med.* 1994;1:152–5.
- Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E, et al. Severe imported falciparum malaria: A cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One.* 2010;5:e13236.
- Santos LC, Abreu CF, Xerinda SM, Tavares M, Lucas R, Sarmiento AC. Severe imported malaria in an intensive care unit: A review of 59 cases. *Malar J.* 2012;11:96.
- Imbert P, Rapp C, Buffet PA. Pathological rupture of the spleen in malaria: Analysis of 55 cases (1958–2008). *Travel Med Infect Dis.* 2009;7:147–59.
- Mockenhaupt FP, Rong B, Till H, Eggelte TA, Beck S, Gyasi-Sarpong C, et al. Sub-microscopic *Plasmodium falciparum* infections in pregnancy in Ghana. *Trop Med Int Health.* 2000;5:167–73.
- Arango E, Maestre A, Carmona-Fonseca J. Effect of submicroscopic or polyclonal *Plasmodium falciparum* infection on mother and gestation product: Systematic review. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13:373–86.
- Adegnika AA, Verweij JJ, Agnandji ST, Chai SK, Breitling LP, Ramharther M, et al. Microscopic and sub-microscopic *Plasmodium falciparum* infection, but not inflammation caused by infection, is associated with low birth weight. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:798–803.
- Saute F, Menendez C, Mayor A, Aponte J, Gomez-Olive X, Dgedge M, et al. Malaria in pregnancy in rural Mozambique: The role of parity, submicroscopic and multiple *Plasmodium falciparum* infections. *Trop Med Int Health.* 2002;7:19–28.
- Walker-Abbey A, Djokam RR, Eno A, Leke RF, Titanji VP, Fogako J, et al. Malaria in pregnant Cameroonian women: The effect of age and gravidity on submicroscopic and mixed-species infections and multiple parasite genotypes. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:229–35.
- Spira AM. Assessment of travellers who return home ill. *Lancet.* 2003;361:1459–69.
- Aparicio PT, Torrus D, Treviño B, Zubero Z, Lopez-Velez R. Guías de aproximación al viajero con fiebre al regreso del trópico. Guías Clínicas SEIMC 2006 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: http://www.seimc.org/documentos/guias/2006/Guia1_2006.viajero.pdf
- D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pecoud A, Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: An aid to medical decision making in returning travelers with fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66:481–6.
- Cañavate C, Martínez Ruiz R, Martín-Rabadán P. El laboratorio de microbiología ante las enfermedades parasitarias importadas. Procedimientos en Microbiología Clínica SEIMC 2009 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>
- World Health Organization (WHO). Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 4 (2012).
- Bowers KM, Bell D, Chiodini PL, Barnwell J, Incardona S, Yen S, et al. Inter-rater reliability of malaria parasite counts and comparison of methods. *Malar J.* 2009;8:267.
- Petersen E, Marbiah NT, New L, Gottschau A. Comparison of two methods for enumerating malaria parasites in thick blood films. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55:485–9.
- Gilles WA. Diagnostic methods in malaria. En: Warrell DA, Gilles HM, editores. *Essential Malariology*. 4th ed. Oxford University Press; 2002.
- Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: Microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77 Suppl 1:19–27.
- Flegg JA, Guerin PJ, White NJ, Stepniowska K. Standardizing the measurement of parasite clearance in falciparum malaria: The parasite clearance estimator. *Malar J.* 2011;10:339.
- Gillet P, Mori M, van Esbroeck M, van den Ende J, Jacobs J. Assessment of the prozone effect in malaria rapid diagnostic tests. *Malar J.* 2009;8:271.
- Snounou G, Nested SB. PCR analysis of *Plasmodium* parasites. *Methods Mol Med.* 2002;72:189–203.
- Rubio JM, Post RJ, van Leeuwen WM, Henry MC, Lindergard G, Hommel M. Alternative polymerase chain reaction method to identify *Plasmodium* species in human blood samples: The semi-nested multiplex malaria PCR (SnM-PCR). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96 Suppl 1:S199–204.
- Laloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infect.* 2007;54:111–21.
- Evans MR, Day JH, Behrens RH. Prevention and treatment of malaria in UK travellers. *Hosp Med.* 2000;61:162–6.
- Moore DA, Jennings RM, Doherty TF, Lockwood DN, Chiodini PL, Wright SG, et al. Assessing the severity of malaria. *BMJ.* 2003;326:808–9.
- William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, et al. Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1248–55.
- Kochar DK, Das A, Kochar SK, Saxena V, Sirohi P, Garg S, et al. Severe *Plasmodium vivax* malaria: A report on serial cases from Bikaner in northwestern India. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80:194–8.
- Tanios MA, Kogelman L, McGovern B, Hassoun PM. Acute respiratory distress syndrome complicating *Plasmodium vivax* malaria. *Crit Care Med.* 2001;29:665–7.
- Achan J, Talisuna AO, Erhart A, Yeka A, Tibenderana JK, Baliraine FN, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: Role in the treatment of malaria. *Malar J.* 2011;10:144.
- Keating GM. Dihydroartemisinin/Piperaquine: A review of its use in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Drugs.* 2012;72:937–61.

55. Mueller I, Galinski MR, Baird JK, Carlton JM, Kochar DK, Alonso PL, et al. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:555–66.
56. Muñoz J, Velasco M, Alonso D, Valls ME, Corachan M, Gascon J. How much primaquine is needed to eradicate *Plasmodium vivax* hypnozoites? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:29–30.
57. Seringe E, Thellier M, Fontanet A, Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, et al. Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996–2003. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:807–13.
58. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: A randomised trial. *Lancet.* 2005;366:717–25.
59. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): An open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1647–57.
60. Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. CD005967.
61. Artemisinins in malaria treatment in the UK. *Drug Ther Bull.* 2010;48:129–32.
62. Zoller T, Jungmans 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.
63. Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol.* 2010;40:405–21.
64. Published Reports of Delayed Hemolytic Anemia after Treatment with Artesunate for Severe Malaria – Worldwide, 2010–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:5–8.
65. AlKadi HO. Antimalarial drug toxicity: A review. *Chemotherapy.* 2007;53:385–91.
66. Bodi JM, Nsibu CN, Longenge RL, Aloni MN, Akilimali PZ, Tshibassu PM, et al. Blackwater fever in Congolese children: A report of clinical, laboratory features and risk factors. *Malar J.* 2013;12:205.
67. WHO. Guidelines for the Treatment of Malaria. 2nd edition World Health Organization; 2010.
68. Krishna S. Adjunctive management of malaria. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:484–8.
69. Hanson J, Lam SW, Mohanty S, Alam S, Hasan MM, Lee SJ, et al. Central venous catheter use in severe malaria: Time to reconsider the World Health Organization guidelines? *Malar J.* 2011;10:342.
70. Beare NA, Glover SJ, Molyneux M. Malarial retinopathy in cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80:171.
71. Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R, Dutt AK, Pradhan S, Das B, et al. Brain swelling and mannitol therapy in adult cerebral malaria: A randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2011;53:349–55.
72. Auer-Hackenberg L, Staudinger T, Bojic A, Locker G, Leitner GC, Graninger W, et al. Automated red blood cell exchange as an adjunctive treatment for severe *Plasmodium falciparum* malaria at the Vienna General Hospital in Austria: A retrospective cohort study. *Malar J.* 2012;11:158.
73. Auer-Hackenberg L, Winkler S, Graninger W, Worel N, Ramharther M. Current evidence and future of automated erythrocyte exchange in the treatment of severe malaria. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124 Suppl 3:23–6.
74. Fernandez-Fuertes LF, Tapia-Martin M, Angel-Moreno A, Pisos-Alamo E, Losada-Castillo MC, Diaz-Cremades JM, et al. Automated erythrocytapheresis as treatment of severe malaria. Study of 6 patients. *Med Clin (Barc).* 2008;131:298–301.
75. Shelat SG, Lott JP, Braga MS. Considerations on the use of adjunct red blood cell exchange transfusion in the treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Transfusion.* 2010;50:875–80.
76. Tan KR, Wiegand RE, Arguin PM. Exchange transfusion for severe malaria: Evidence base and literature review. *Clin Infect Dis.* 2013;57:923–8.
77. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: A meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1192–8.
78. Danquah I, Bedu-Addo G, Mockenhaupt FP. Type 2 diabetes mellitus and increased risk for malaria infection. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1601–4.
79. Whitworth J, Morgan D, Quigley M, Smith A, Mayanja B, Eotu H, et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: A cohort study. *Lancet.* 2000;356:1051–6.
80. Ramirez-Olivencia G, Herrero MD, Subirats M, de Juanes JR, Pena JM, Puente S. Imported malaria and HIV infection in Madrid. *Clinical and epidemiological features.* *Rev Clin Esp.* 2012;212:10–7.
81. Mouala C, Guiguet M, Houze S, Damond F, Pialoux G, Viget N, et al. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts <350 cells/microl. *AIDS.* 2009;23:1997–2004.
82. Van Geertruyden JP, Thomas F, Erhart A, d'Alessandro U. The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71 2 Suppl:35–40.
83. Rijken MJ, McGready R, Boel ME, Poespoprodjo R, Singh N, Syafruddin D, et al. Malaria in pregnancy in the Asia-Pacific region. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:75–88.
84. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoia K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:93–104.
85. 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.
86. Dondorp AM, Day NP. The treatment of severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101:633–4.
87. Adam I, Ali DM, Elbashir MI. Manifestations of falciparum malaria in pregnant women of Eastern Sudan. *Saudi Med J.* 2004;25:1947–50.
88. Bodeau-Livinec F, Briand V, Berger J, Xiong X, Massougbdji A, Day KP, et al. Maternal anaemia in Benin: Prevalence, risk factors, and association with low birth weight. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85:414–20.
89. Brabin BJ, Ginny M, Sapau J, Galme K, Paino J. Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea. *Ann Trop Med Parasitol.* 1990;84:11–24.
90. Saissy JM, Rouvin B, Koulmann P. Severe malaria in intensive care units in 2003. *Med Trop (Mars).* 2003;63:258–66.
91. Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, Perret C, Castelli F, Barnett ED, et al. Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics.* 2010;125:e1072–80.
92. Stager K, Legros F, Krause G, Low N, Bradley D, Desai M, et al. Imported malaria in children in industrialized countries, 1992–2002. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:185–91.
93. Ladhani S, Aibara RJ, Riordan FA, Shingadia D. Imported malaria in children: A review of clinical studies. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:349–57.
94. Menendez C, Mayor A. Congenital malaria: The least known consequence of malaria in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:207–13.
95. Romero Urbano JM, Vazquez Lopez R, Jurado Ortiz A, Martinez Valverde A. A case of neonatal malaria in Spain. *An Esp Pediatr.* 2000;52:377–80.
96. WHO. Management of Severe Malaria. A Practical Handbook. 3rd ed. World Health Organization; 2012.
97. Betuela I, Bassat Q, Kiniboro B, Robinson LJ, Rosanas-Urgell A, Stanistic D, et al. Tolerability and safety of primaquine in Papua New Guinean children 1 to 10 years of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2146–9.