



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

WHO/MAL/96.1075

Original: Inglés

Distr.: Limitada

Tratamiento de la malaria no complicada

y

uso de medicamentos antimaláricos

para la protección de los viajeros



*Informe de una reunión de consulta oficiosa
Ginebra, 18 al 21 de septiembre de 1995*

Organización Mundial de la Salud
División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other - without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

El presente documento no se distribuye al público en general, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reserva todos los derechos al respecto. El documento no puede ser comentado, resumido, citado, reproducido o traducido, ni en su totalidad ni en parte, a menos que la OMS lo autorice previamente por escrito. Ninguna parte de él puede introducirse en un sistema de almacenamiento de datos ni difundirse en forma alguna ni por medio alguno, sea éste electrónico, mecánico o de otro tipo, sin autorización escrita previa de la OMS.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

NOTA

La presente traducción está basada en la versión inglesa revisada del documento inédito de la OMS WHO/MAL/96.1075 Rev.1

INDICE

1 INTRODUCCIÓN	1
2 DIAGNÓSTICO DE LA MALARIA	3
2.1 Cuadro clínico de la malaria	3
2.2 Necesidad de un diagnóstico apropiado	3
2.3 Criterios mínimos para el diagnóstico clínico.....	5
2.4 Función del diagnóstico de laboratorio.....	6
2.4.1 Diagnóstico por microscopía óptica.....	7
2.4.2 Otras técnicas microscópicas	8
2.4.3 Métodos sin microscopía.....	8
2.4.3.1 Proteínas	8
2.4.3.2 Ácidos nucleicos	9
2.4.4 Bioseguridad	10
3 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO CLÍNICO.....	11
3.1 Distinción entre la enfermedad no complicada y la enfermedad grave	11
3.1.1 Examen clínico básico	11
3.1.2 Capacidad para tomar medicamentos orales.....	12
3.1.3 Evaluación del tratamiento anterior	12
3.2 Objetivos del tratamiento	13
3.3 Reacciones adversas	13
4 TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO	14
4.1 Rehidratación	14
4.2 Tratamiento de la hiperpirexia.....	14
4.3 Anemia.....	15
5 PRINCIPIOS DEL USO DE MEDICAMENTOS CON FINES DE PROTECCIÓN	16
5.1 Quimioprofilaxis.....	16
5.2 Reserva para tratamiento de urgencia para viajeros	17
6 MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS.....	18
6.1 CLOROQUINA	18
6.1.1 Formas farmacéuticas.....	18
6.1.2 Eficacia	18
6.1.3 Uso	19
6.1.4 Dosificación	20
6.1.4.1 Tratamiento.....	20

6.1.4.2 Quimioprofilaxis.....	20
6.1.5 Uso en el embarazo	21
6.1.6 Farmacocinética	21
6.1.7 Efectos adversos	21
6.1.8 Contraindicaciones	22
6.1.9 Sobredosificación	22
6.2 AMODIAQUINA.....	23
6.2.1 Formas farmacéuticas	23
6.2.2 Eficacia	23
6.2.3 Uso	24
6.2.4 Dosificación	24
6.2.4.1 Tratamiento.....	24
6.2.4.2 Profilaxis.....	24
6.2.5 Uso en el embarazo	25
6.2.6 Farmacocinética	25
6.2.7 Reacciones adversas	25
6.2.8 Contraindicaciones	25
6.2.9 Sobredosificación	26
6.3 ANTIFOLATOS	26
6.3.1 Combinaciones de sulfamidas y pirimetamina.....	26
6.3.1.1 Formas farmacéuticas.....	26
6.3.1.2 Eficacia	27
6.3.1.3 Uso	28
6.3.1.4 Dosificación	28
6.3.1.5 Uso en el embarazo	29
6.3.1.6 Farmacocinética	29
6.3.1.7 Efectos adversos	30
6.3.1.8 Contraindicaciones	31
6.3.1.9 Sobredosificación.....	31
6.3.2 Sulfametoxazol/trimetoprim (cotrimoxazol).....	31
6.3.2.1 Forma farmacéutica	31
6.3.2.2 Eficacia	31
6.3.2.3 Uso	32
6.3.2.4 Dosificación	32
6.3.2.5 Farmacocinética	32
6.3.2.6 Reacciones adversas.....	33
6.3.2.7 Sobredosificación.....	33
6.3.3 Proguanil.....	33
6.3.3.1 Forma farmacéutica	33
6.3.3.2 Eficacia	33
6.3.3.3 Uso	34
6.3.3.4 Dosificación	34

6.3.3.5	Uso en el embarazo	35
6.3.3.6	Farmacocinética	35
6.3.3.7	Reacciones adversas	35
6.3.3.8	Sobredosificación	35
6.4	MEFLOQUINA	35
6.4.1	Formas farmacéuticas	35
6.4.2	Eficacia	36
6.4.3	Uso	36
6.4.4	Dosificación	37
6.4.4.1	Tratamiento	37
6.4.4.2	Quimioprofilaxis	37
6.4.5	Uso en el embarazo	38
6.4.6	Farmacocinética	38
6.4.7	Efectos adversos	39
6.4.7.1	Efectos adversos frecuentes	39
6.4.7.2	Reacciones adversas neuropsiquiátricas	40
6.4.7.3	Efectos cardiovasculares	41
6.4.7.4	Efectos poco comunes	42
6.4.8	Efectos en el desempeño	42
6.4.9	Interacciones medicamentosas	43
6.4.10	Contraindicaciones	43
6.4.11	Sobredosificación	43
6.5	COMBINACIÓN DE MEFLOQUINA/SULFADOXINA/PIRIMETAMINA	44
6.6	QUININA, QUINIDINA Y ALCALOIDES AFINES	44
6.6.1	Quinina	44
6.6.1.1	Formas farmacéuticas	44
6.6.1.2	Eficacia	44
6.6.1.3	Uso	45
6.6.1.4	Dosificación	45
6.6.1.5	Uso en el embarazo	47
6.6.1.6	Farmacocinética	47
6.6.1.7	Efectos adversos	48
6.6.1.8	Sobredosificación	48
6.6.2	Quinidina	48
6.6.3	Quinimax	49
6.7	HALOFANTRINA	49
6.7.1	Formas farmacéuticas	49
6.7.2	Eficacia	49
6.7.3	Uso	50
6.7.4	Dosificación y administración	50
6.7.4.1	Tratamiento	50
6.7.4.2	Profilaxis	51

6.7.5	Uso en el embarazo	51
6.7.6	Farmacocinética	51
6.7.7	Efectos adversos	51
6.7.8	Contraindicaciones	52
6.7.9	Sobredosificación	52
6.8	ARTEMISININA Y SUS DERIVADOS	53
6.8.1	Formas farmacéuticas	53
6.8.2	Eficacia	53
6.8.3	Uso	54
6.8.4	Dosificación y administración	55
6.8.4.1	Tratamiento	55
6.8.4.2	Profilaxis	56
6.8.5	Uso en el embarazo	56
6.8.6	Farmacocinética	57
6.8.7	Efectos adversos	57
6.8.8	Sobredosificación	58
6.9	PRIMAQUINA	58
6.9.1	Formas farmacéuticas	58
6.9.2	Eficacia	58
6.9.3	Uso	59
6.9.3.1	Tratamiento antirrecidivas	59
6.9.3.2	Como gametocitocida en las infecciones por <i>P. falciparum</i>	60
6.9.4	Dosificación	60
6.9.4.1	Tratamiento antirrecidivas en las infecciones por <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i>	60
6.9.4.2	Como gametocitocida	61
6.9.5	Uso en el embarazo	61
6.9.6	Farmacocinética	61
6.9.7	Efectos adversos	62
6.9.8	Contraindicaciones	62
6.9.9	Interacciones medicamentosas	62
6.9.10	Sobredosificación	62
6.10	TETRACICLINA	63
6.10.1	Formas farmacéuticas	63
6.10.2	Eficacia	63
6.10.3	Uso	63
6.10.4	Dosificación	63
6.10.5	Uso en el embarazo	64
6.10.6	Farmacocinética	64
6.10.7	Efectos adversos	64
6.10.8	Contraindicaciones	65

6.11 DOXICICLINA.....	65
6.11.1 Formas farmacéuticas.....	65
6.11.2 Eficacia.....	65
6.11.3 Uso.....	65
6.11.4 Dosificación.....	66
6.11.4.1 Tratamiento.....	66
6.11.4.2 Profilaxis.....	66
6.11.5 Uso en el embarazo.....	66
6.11.6 Farmacocinética.....	67
6.11.7 Efectos adversos.....	67
6.11.8 Contraindicaciones.....	67
6.12 CLINDAMICINA.....	67
6.12.1 Forma farmacéutica.....	67
6.12.2 Eficacia y uso.....	68
6.12.3 Dosificación.....	68
6.12.4 Uso en el embarazo.....	68
6.12.5 Farmacocinética.....	68
6.12.6 Efectos adversos.....	69
6.12.7 Contraindicaciones.....	69
7 REGLAMENTACION.....	69
7.1 Política de medicamentos antimaláricos.....	70
7.2 Registro de medicamentos antimaláricos.....	70
7.3 Calidad de los medicamentos.....	71
7.4 Información.....	71
REFERENCIAS.....	72
ANEXO 1 LISTA DE PARTICIPANTES.....	89
ANEXO 2 REGÍMENES MEDICAMENTOSOS PARA EL TRATAMIENTO Y LA PROFILAXIS DE LA MALARIA.....	94
ANEXO 3 MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS: EQUIVALENCIAS DE SAL Y DE BASE.....	105

1 INTRODUCCIÓN

El diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato son fundamentales para el control de la malaria y deben estar disponibles dondequiera que haya casos de malaria. El tratamiento correcto de la malaria acorta su duración y previene en gran medida las complicaciones y la muerte.

El agravamiento de la farmacoresistencia en muchas partes del mundo y el número limitado de medicamentos antimaláricos disponibles dificultan el tratamiento adecuado de esta enfermedad. Ahora se reconoce que, en la mayoría de los países donde la malaria es endémica, es inevitable que surja cierta resistencia a los medicamentos que se usan para el tratamiento de la malaria no complicada. Eso destaca la importancia del diagnóstico apropiado para la pronta detección de los fracasos del tratamiento y la oportuna selección de medicamentos sustitutivos para tales casos.

De los países donde la malaria por *Plasmodium falciparum* es endémica, solo en los de Centroamérica y en Egipto (Gobernación de Fayoum) no se ha observado resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina. La resistencia a la cloroquina en distintos grados ahora es común en prácticamente todos los países de África donde la malaria es endémica y plantea problemas crecientes para el tratamiento adecuado, especialmente en África oriental. En el oeste y el centro de Asia meridional, así como en Malasia, Filipinas y Oceanía, el grado de resistencia a la cloroquina es variable. La resistencia a la sulfadoxina/pirimetamina, el principal sustituto de la cloroquina, es generalizada en Asia sudoriental y América del Sur pero es focal en otras partes del mundo (1). Se ha notificado recientemente una disminución de la eficacia de esta combinación de medicamentos en ciertas partes de África oriental y meridional donde su uso está aumentando.

La resistencia a la mefloquina ahora es común en Tailandia. Más de 50% de las infecciones por *P. falciparum* en algunos lugares próximos a Camboya y Myanmar son resistentes a este medicamento. Se ha detectado una disminución de la sensibilidad a la mefloquina *in vitro* en África, pero no se ha observado este problema en el tratamiento clínico. No se dispone de información al respecto de las Américas. La sensibilidad a la quinina también está disminuyendo en varios países de Asia sudoriental, así como en Brasil, donde se ha usado quinina más tetraciclina como tratamiento estándar para la malaria no complicada. En consecuencia, con frecuencia creciente se están usando la artemisinina y sus derivados como tratamiento de primera línea en algunos de estos lugares (2).

La resistencia de las infecciones por *P. vivax* a la cloroquina, que fue documentada por primera vez en 1989 en Papua Nueva Guinea, ahora se ha confirmado en Indonesia, Myanmar y Vanuatu. En algunos focos localizados, entre

20% y 30% de los pacientes infectados por *P. vivax* han presentado recidivas de los parásitos entre una y tres semanas después de un ciclo de tratamiento con 25 mg de cloroquina por kilogramo de peso corporal (2).

Cada país necesita una política de medicamentos antimaláricos a fin de mejorar las prácticas de diagnóstico y tratamiento. Una política de este tipo debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- los factores epidemiológicos que determinan la distribución del parásito y su tipo de farmacorresistencia;
- las características de los servicios de salud, incluidos los del sector privado;
- los niveles del servicio de salud en los cuales se dispondrá de diferentes medicamentos;
- los riesgos y los beneficios de diferentes regímenes medicamentosos, su cumplimiento y su costo; y
- logística y costo del abastecimiento de medicamentos (es decir, su asequibilidad).

Como principio general, el propósito de una política de este tipo debe ser tratar de reducir la mortalidad y morbilidad por malaria y la aparición de farmacorresistencia, dentro de los límites de las posibilidades presupuestarias y del personal de cada país. Todos los proveedores de servicios de salud, sean públicos o privados, deben conocer cabalmente la política nacional en la materia y su justificación. Se han desarrollado guías que abordan los aspectos generales de la formulación de una política de ese tipo (2).

El presente documento complementa dichas guías en lo que se refiere al tratamiento de la malaria no complicada, aportando los siguientes elementos:

- evaluación de los métodos actuales de diagnóstico de la malaria;
- pautas relativas a los principios del tratamiento principal y del tratamiento complementario;
- evaluación del papel de los medicamentos antimaláricos que se usan actualmente; y
- recomendaciones y regímenes para el uso de medicamentos antimaláricos, con especial referencia a grupos destinatarios específicos.

Además, se evalúa el uso de los medicamentos antimaláricos que se recomiendan actualmente para la quimiopprofilaxis según la edad, determinados grupos de población, la toxicidad y la interacción con otros medicamentos.

2 DIAGNÓSTICO DE LA MALARIA

2.1 Cuadro clínico de la malaria

La malaria generalmente se caracteriza por la fiebre, pero su cuadro clínico puede asemejarse al de otras enfermedades, lo cual a menudo dificulta el diagnóstico. Harinasuta y Bunnag han realizado una descripción completa de las manifestaciones clínicas de la malaria (3). La malaria puede confundirse con infecciones virales, como la influenza y la hepatitis, y con infecciones bacterianas, como la meningitis en los pacientes comatosos, así como con infecciones respiratorias y urinarias. Algunos trastornos más específicos, como el dengue, la brucelosis, la fiebre por *Phlebotomus*, las fiebres hemorrágicas virales, diversas enfermedades acompañadas de diarrea, la tuberculosis y la leishmaniasis visceral también pueden ser difíciles de distinguir de la malaria (4). Además, la inmunidad parcial adquirida por una infección anterior o un tratamiento subcurativo con medicamentos antimaláricos podría modificar el cuadro clínico de la enfermedad. No obstante, el diagnóstico de la malaria debe encararse como un asunto de urgencia, puesto que el parásito predominante, *P. falciparum*, puede conducir rápidamente a la muerte.

2.2 Necesidad de un diagnóstico apropiado

La detección clínica de los casos es el primer paso en el tratamiento de la malaria en todas las situaciones. El diagnóstico de la malaria se deduce de las manifestaciones clínicas que presenta o relata el paciente y se confirma mediante la verificación de la parasitemia en exámenes de laboratorio. En los países donde la malaria es endémica, los médicos, las enfermeras y los asistentes de salud se enfrentan con el problema de la índole inespecífica del cuadro clínico de la malaria, la ausencia de servicios de laboratorio en los servicios de salud periféricos y la necesidad del tratamiento urgente de esta enfermedad que puede ser rápidamente fatal. La falta de tiempo a menudo lleva a una evaluación inadecuada de la fiebre, con la consiguiente administración de un excesivo número de tratamientos de malaria y la omisión del tratamiento de otras enfermedades importantes.

El examen clínico, sin embargo, es el único método factible de diagnóstico de la malaria y probablemente siga siendo la base del tratamiento durante un tiempo (4). Además, en las zonas de hiperendemicidad la confirmación de laboratorio desempeña una función limitada en el diagnóstico de la malaria debido a la alta prevalencia de parasitemias asintomáticas. En estas zonas se debe hacer uso del examen microscópico de forma racional para detectar y confirmar los fracasos del tratamiento y la malaria grave, así como para confirmar el diagnóstico de ataques clínicos no complicados durante la estación de transmisión baja (véase la sección 2.4).

En algunos lugares, especialmente en Asia y las Américas, los programas de control de la malaria todavía promueven el tratamiento presuntivo incompleto de los pacientes febriles y el tratamiento radical sólo para los casos confirmados por examen de sangre (5). Si esta confirmación llevara más que unas pocas horas, no contribuiría al tratamiento adecuado de los pacientes. Si se prevé un retraso en el examen de laboratorio, se debe administrar un tratamiento completo sin dilación, basado en el examen clínico, para reducir el riesgo de un desenlace fatal.

En las recomendaciones de la OMS se insiste en la evaluación de la fiebre o los antecedentes de fiebre reciente para el diagnóstico y tratamiento de la malaria (6, 7). Estas normas procuran maximizar la sensibilidad a fin de que la mayoría de los casos con un ataque que sea verdaderamente de malaria reciban tratamiento antimalárico. Sin embargo, la fiebre tiene una especificidad muy baja para el diagnóstico de la malaria (8), lo cual puede limitar la investigación de otras causas de la fiebre que podrían quedar sin tratar (9).

Se deben sopesar los costos y los beneficios de tratar tanto los casos verdaderos de malaria como los que no son de malaria, comparándolos con los costos y los beneficios de no tratar tales casos (10). En los lugares donde los medicamentos de costo relativamente bajo e ino cuos, como la cloroquina, son eficaces contra las cepas locales de *P. falciparum*, un exceso de tratamiento no plantea ningún problema importante de salud pública si se vigila al paciente para detectar otras causas posibles de la fiebre. En tales casos, deben aplicarse los criterios de diagnóstico de máxima sensibilidad, especialmente durante el período de alta transmisión de la malaria. Sin embargo, la propagación de *P. falciparum* resistente a la cloroquina ha conducido a la necesidad de medicamentos nuevos, con cronogramas de tratamiento diferentes, que son más costosos y potencialmente más tóxicos que la cloroquina. Este problema podría agravarse en poco tiempo y exacerbar la situación de la malaria en los países de África al sur del Sahara. En estas circunstancias, las normas prácticas para el tratamiento de los pacientes febriles deben ser más específicas, a fin de tratar de limitar el tratamiento antimalárico a los pacientes que verdaderamente tengan ataques de malaria.

En los lugares con poco riesgo de malaria (11), incluido el período de baja transmisión en los lugares con variaciones estacionales de la malaria, el tratamiento presuntivo con medicamentos antimaláricos de la fiebre no complicada puede dar lugar a una proporción potencialmente alta de diagnósticos erróneos y, en consecuencia, a tratamientos erróneos. Por ejemplo, el diagnóstico de malaria basado solamente en la fiebre fue confirmado mediante examen parasitológico en 61,9% de los niños menores de 5 años durante la estación lluviosa en Niamey (Níger), pero solo 5,4% resultaron positivos durante la estación seca (12). Zonas de baja transmisión de malaria que no dispongan de servicios de laboratorio requieren mejores criterios para la evaluación clínica de la fiebre.

2.3 Criterios mínimos para el diagnóstico clínico

La OMS ha formulado una definición de caso clínico de malaria a fin de orientar al personal de salud en el tratamiento de la fiebre (5, 6), reconociendo la necesidad que existe en las zonas más afectadas por la malaria de iniciar el tratamiento basándose en el cuadro clínico. El diagnóstico clínico de la malaria se basa en la presencia de fiebre o en antecedentes recientes de fiebre, después de excluir otras causas importantes de fiebre. Esta definición figura en los manuales de capacitación corrientes de la OMS sobre control de la malaria para personal de salud de distrito en África (13).

La exclusión de otras causas de fiebre puede ser difícil. Por ejemplo, en los niños africanos hay mucha semejanza entre el cuadro clínico de la malaria y el de la neumonía (14-16). Se recomienda que los menores de 5 años con tos o dificultad para respirar y aumento de la frecuencia respiratoria (60/min en los mayores de 2 meses, 50/min en los niños de 2 a 11 meses, 40/min en los niños de 12 a 59 meses) o tiraje torácico reciban tratamiento para la neumonía (17). Varios estudios han revelado que los niños con neumonía podrían tener también malaria, mientras que los niños con malaria podrían presentar un cuadro clínico similar al de la neumonía (14-16). Algunos autores (15) afirman que con una definición clínica más específica se podría reducir el tratamiento excesivo de la malaria, pero no se podrá distinguir la neumonía de la malaria.

Además de las consideraciones operativas, el reconocimiento de síndromes semejantes y el hecho de que un niño puede tener más de una enfermedad han llevado al desarrollo por la OMS y el UNICEF de un enfoque integrado del tratamiento de las enfermedades de la niñez, en particular la neumonía, la diarrea, la malaria, el sarampión y la malnutrición. Estas enfermedades son la causa de más de 70% de las defunciones de menores de 5 años en los países en desarrollo. Se ha preparado un módulo de capacitación plenamente integrado, basado en intervenciones factibles para el tratamiento de casos de estas enfermedades. Estas normas se basan en los signos y síntomas, en vista de que no suele haber instalaciones de laboratorio en los establecimientos de salud periféricos. Además, procuran facilitar la detección de enfermedades graves que podrían ser mortales, a fin de que los pacientes sean derivados rápidamente, y destacan la necesidad de que los niños con riesgo de malaria que tengan una enfermedad febril con signos y síntomas de neumonía reciban tratamiento tanto para la malaria como para la neumonía (18).

Para las zonas de alto de riesgo de malaria se recomienda el tratamiento con medicamentos antimaláricos para cualquier niño febril (con fiebre o con antecedentes de fiebre), independientemente de otras enfermedades concomitantes.

Además, todo niño con palidez palmar (en comparación con las palmas de la madre) que indique anemia debe recibir tratamiento antimalárico con medicamentos de segunda línea si tiene fiebre. La definición de palidez palmar ha resultado ser más sensible y específica que la palidez conjuntival en estudios preliminares.

En zonas de bajo riesgo de malaria, donde menos de 5% de los pacientes febriles tienen parasitemia malárica, se considera que un paciente febril (con fiebre o con antecedentes de fiebre) tiene malaria después de excluir la posibilidad de que se trate de otras enfermedades tales como infección de las vías respiratorias superiores, sarampión y otras causas de fiebre. Si se observa una de estas enfermedades, el niño debe recibir tratamiento primero para estas enfermedades, y si no mejora en el plazo de dos días se le debe administrar tratamiento para la malaria. Este algoritmo todavía requiere validación ulterior probándolo en otras zonas de baja endemicidad. Las bases científicas del tratamiento clínico integrado de los niños provienen en su mayor parte de los estudios realizados en África. Se están realizando estudios en Asia a fin de contar con una base para la adaptación del tratamiento a las características locales, que podría incluir el tratamiento de otras causas de fiebre, como el dengue y la fiebre tifoidea.

En las zonas donde la malaria no es endémica, es indispensable considerar la posibilidad de que la enfermedad del paciente sea malaria, independientemente del cuadro clínico, si se determina que el paciente ha estado expuesto recientemente porque ha viajado a zonas maláricas o ha recibido transfusiones de sangre (4). En Europa y otros lugares templados del mundo, los antecedentes de exposición pueden incluir la residencia cerca de aeropuertos, debido a la aparición esporádica de casos de malaria en la periferia de aeropuertos. En muchos hospitales donde tal vez no se haga un examen microscópico de sangre como parte de las pruebas de laboratorio, con preguntas sencillas al paciente acerca de sus viajes y otros factores de riesgo se podría llegar a la presunción de malaria y al tratamiento correspondiente. Esto se aplica no sólo a los países templados, sino también a los países con zonas no endémicas o de bajo riesgo con movimientos de población con zonas de alta endemia. En tales situaciones se deben hacer siempre exámenes microscópicos de sangre para detectar parásitos de la malaria.

2.4 Función del diagnóstico de laboratorio

La función del diagnóstico de laboratorio es principalmente respaldar la atención clínica. El examen de laboratorio es necesario para diagnosticar los fracasos del tratamiento y enfermedades graves en todas las situaciones, así como para detectar la malaria no complicada en zonas de transmisión inestable o baja. Es particularmente importante donde hay tanto *P. falciparum* como *P. vivax* y donde se recomiendan tratamientos diferentes para estas dos infecciones (5, 19). La identificación exacta de la especie también es importante en los casos de importación de malaria en zonas receptoras donde no hay transmisión de malaria y en las zonas donde se ha eliminado una especie.

2.4.1 Diagnóstico por microscopía óptica

Las muestras sanguíneas de gota gruesa teñidas con Giemsa son la base para el diagnóstico microscópico (20). El examen estándar de una gota gruesa consiste en la observación de 100 campos del microscopio con 600 a 700 aumentos, que equivale aproximadamente a 0,25 ml de sangre (21). Debe haber aproximadamente 10 a 20 parásitos por microlitro de sangre para que la detección sea posible, cantidad que corresponde a una parasitemia del 0,004%, aproximadamente. La cantidad de parásitos se cuenta normalmente en relación con un número de campos microscópicos o de glóbulos blancos. Si se usa el último método, considerando un promedio de 8.000 leucocitos/ml, el recuento de la densidad de parásitos puede expresarse de la siguiente forma:

$$\text{parásitos / ml de sangre} = \frac{\text{número de parásitos contados} \times 8.000}{\text{número de leucocitos contados}}$$

A menudo se emplea el siguiente método semicuantitativo, con uno a cuatro "cruces" o signos de más (+), para indicar el recuento de parásitos:

+	=	de 1 a 10 parásitos por cada 100 campos de gota gruesa
++	=	de 11 a 100 parásitos por cada 100 campos de gota gruesa
+++	=	de 1 a 10 parásitos por campo de gota gruesa
++++	=	más de 10 parásitos por campo de gota gruesa

Este sistema se creó originalmente para usos epidemiológicos ³/no para el tratamiento de la enfermedad⁴ y también puede emplearse para el control de calidad (22). Sin embargo, la identificación de parasitemias mayores en esta clasificación podría presentar algunas ventajas, tanto epidemiológicas como para el tratamiento. Para eso se podría agregar la clasificación "+++++" (más de 100 parásitos por campo de gota gruesa), que corresponde a 40.000 parásitos por microlitro (23).

Lamentablemente, el diagnóstico microscópico corriente es a menudo de calidad deficiente o no está disponible en absoluto en la periferia del sistema de atención de salud. A pesar de la tecnología sencilla y los costos directos relativamente bajos, para el diagnóstico microscópico todavía se necesita una infraestructura adecuada para la adquisición y el mantenimiento de los suministros y el equipo, la capacitación del personal de salud y el control de calidad (7).

2.4.2 Otras técnicas microscópicas

Se han hecho varios intentos para mejorar la sensibilidad de las técnicas microscópicas corrientes. Estos intentos han consistido en concentrar los parásitos mediante la centrifugación de muestras de sangre heparinizadas, la separación por gradientes de densidad, técnicas de separación magnética selectiva o la mejora de la visualización y detección mediante la tinción con colorantes fluorescentes. Algunas técnicas combinan estos métodos, como la Técnica Cuantitativa de la Capa Leucocitaria (QBC) (24). Todos los métodos varían en cuanto a su complejidad y al equipo avanzado que necesitan, pero hasta ahora ninguno ha demostrado tener la amplia aplicabilidad del examen microscópico óptico de muestras sanguíneas teñidas con Giemsa para el diagnóstico de la malaria.

2.4.3 Métodos sin microscopía

Se han ideado varios métodos para detectar parásitos de la malaria sin usar microscopio. Con estos métodos de valoración se pueden detectar parásitos con límites de detección similares a los de la microscopía óptica o incluso más bajos. En todos los casos, estos métodos consisten en la detección de las proteínas o los ácidos nucleicos derivados de los parásitos.

2.4.3.1 Proteínas

Recientemente se ha avanzado en el perfeccionamiento de una prueba estandarizada, basada en la detección inmunoenzimática de la proteína II, rica en histidina, específica de los parásitos, empleando una técnica de tira reactiva. Ahora se dispone a nivel comercial de pruebas específicas para *P. falciparum*. Se ha acumulado considerable experiencia en el uso de la valoración con tira reactiva para el diagnóstico de la malaria en ensayos con casi 8.000 pacientes en Brasil (25), Francia (26), India (Neeru Singh et al., comunicación personal, 1995), Kenya (27), Indonesia (S. Soerjosembodo, comunicación personal, 1995), Sri Lanka, (H.M. Kodisinge, comunicación personal, 1995), Tanzania (28, 29), Tailandia (Trairat Banchongakorn et al., comunicación personal, 1995) y Venezuela (A. Caraballo y A. Ache, comunicación personal, 1995).

En estos estudios se ha comprobado que la prueba es rápida y sencilla, con especificidad, sensibilidad y valores predictivos positivos y negativos de alrededor de 90%, cifra que probablemente sea mucho mayor que la lograda en muchos servicios de salud demasiado recargados de trabajo. La prueba se puede hacer en 10 minutos, y se pueden realizar varias pruebas al mismo tiempo. Como se requiere poca capacitación, la

prueba puede ser realizada por personal relativamente poco especializado. El equipo es sencillo; no se necesita electricidad ni mucho espacio.

Las limitaciones principales de esta prueba son las siguientes: 1) es específica solamente para *P. falciparum*, aunque se está poniendo a punto una prueba similar para *P. vivax*; 2) en su forma actual no permite la cuantificación; 3) pueden obtenerse resultados positivos debido al antígeno circulante durante varios días después de haberse eliminado el parásito del organismo; 4) detecta gametocitos inmaduros, pero no los maduros; y 5) la prueba actual cuesta de US\$ 1 a US\$ 1,50. No obstante, la estabilidad, la reproducibilidad y la sencillez de la valoración indican que debe considerarse la posibilidad de usarla más ampliamente en lugares donde las condiciones epidemiológicas y operativas y los recursos disponibles lo justifiquen (30). Los falsos positivos debidos al antígeno circulante residual y a los gametocitos inmaduros normalmente no deben conducir a un tratamiento excesivo, ya que si la prueba se hace para respaldar el diagnóstico clínico estos pacientes no tendrán síntomas de malaria.

Recientemente se ha observado también una correlación de la valoración de la actividad de la deshidrogenasa láctica específica de los parásitos con la parasitemia en el caso de *P. falciparum* (31). Los estudios iniciales indicaron una baja especificidad y sensibilidad en comparación con la microscopía óptica (32), pero ahora se están usando anticuerpos monoclonales contra la deshidrogenasa láctica específica de los parásitos para desarrollar una prueba con tira reactiva cuya especificidad y sensibilidad podrían ser altas.

2.4.3.2 Ácidos nucleicos

Los métodos basados en la detección de los ácidos nucleicos se clasifican en dos categorías: hibridación del ADN o del ARN marcado, cuya sensibilidad se puede aumentar mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) (33-35). Durante los últimos años se han obtenido y probado varias sondas específicas de ADN y ARN, principalmente para la detección de *P. falciparum* y en menor grado para *P. vivax*. Al menos en un estudio se logró detectar las cuatro especies con sondas específicas de ARN (36). Se comprobó que los métodos resultantes eran sumamente específicos, con niveles de detección mínimos de 2 a 500 parásitos por microlitro de sangre. Las sondas no radiomarcadas, aunque marginalmente menos sensibles que las marcadas radiactivamente, se conservan durante más tiempo y son más fáciles de almacenar y de manipular.

En varios estudios se ha comprobado que las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa llegan a detectar hasta un parásito (37-39). Una vez más, en la mayoría de los casos se han usado solo para *P. falciparum* y *P. vivax*, pero se ha ideado un método de valoración que puede detectar *P. malariae* y *P. ovale* con un grado similar de especificidad y sensibilidad (40). Recientemente se idearon métodos de valoración

experimentales que permitirán la detección inespecífica de todas las especies de *Plasmodium* que afectan a los seres humanos (41, 42).

En lo que se refiere al uso en la práctica, todos los métodos basados en ácidos nucleicos presentan al menos una de las siguientes desventajas: 1) los preparados de ADN y ARN requieren una manipulación complicada con solventes peligrosos; 2) se necesita equipo relativamente complicado para la hibridación y la detección de los híbridos; 3) para la amplificación mediante RCP y la detección del producto amplificado se necesita equipo costoso y complejo que usa electricidad, así como reactivos estables que deben almacenarse a baja temperatura; 4) las técnicas son lentas: en algunos casos tardan 24 horas en producir un resultado, y a menos que se disponga de un aparato automático, el número de muestras que pueden analizarse es limitado; 5) prácticamente ninguna técnica puede distinguir entre las formas asexuadas y sexuadas; y 6) la cuantificación exacta es difícil en la mayoría de los casos.

La ventaja principal de las técnicas de RCP es la capacidad para detectar e identificar las infecciones de bajo grado con exactitud y fiabilidad. Aunque eso es importante en los estudios epidemiológicos y experimentales, es poco probable que mejore el tratamiento de los casos de malaria no complicada. Aunque se ha dado en general baja prioridad a la adaptación de estas técnicas a las necesidades de los programas de control de la malaria y los servicios de salud, es poco probable que con una mera simplificación de los distintos pasos se logre superar las limitaciones de la tecnología actual. Si se obtienen sondas capaces de detectar infecciones parasitarias que difieren en cuanto a su sensibilidad a los medicamentos antimaláricos o a su virulencia, las ventajas del uso de tales técnicas podrían exceder las desventajas.

2.4.4 Bioseguridad

La extracción de sangre para el diagnóstico presenta riesgos. El uso repetido de lancetas, agujas y otros instrumentos que no estén absolutamente limpios o esterilizados puede llevar a la transmisión del virus de la hepatitis B, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros agentes patógenos infecciosos (43, 44). Por lo tanto, en la medida de lo posible se deben evitar las técnicas invasivas y se debe reducir al mínimo la extracción de sangre con fines de vigilancia epidemiológica. Si se justifica el uso de una técnica invasiva que presenta un beneficio directo para el paciente, deben usarse lancetas o agujas desechables o materiales debidamente esterilizados. Se debería prohibir el uso de agujas de Hagedorn y, lo que es peor aún, la reutilización de lancetas o agujas desechables, puesto que es difícil reesterilizarlas después de cada uso y mantenerlas esterilizadas (43). Las lancetas y las agujas desechables deben usarse una sola vez y desecharse de conformidad con las normas de seguridad aceptadas. Las muestras de sangre deben manipularse según las normas corrientes de bioseguridad (45).

3 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO CLÍNICO

3.1 Distinción entre la enfermedad no complicada y la enfermedad grave

El objetivo primordial del examen de los pacientes con malaria o con presunción de malaria es detectar los casos graves y los que corren riesgo de complicaciones, y determinar las medidas apropiadas de diagnóstico y tratamiento (19). Hay que hacer un examen clínico básico, determinar si el paciente puede tomar medicamentos orales y averiguar si ha recibido tratamiento para la malaria anteriormente. Con esta información básica se seleccionan los pacientes que pueden recibir tratamiento en consultorios para pacientes ambulatorios y los que deben ser derivados a un establecimiento de nivel más alto. A continuación se esbozan consideraciones específicas para cada uno de estos puntos.

3.1.1 Examen clínico básico

Se necesita un examen clínico básico para detectar a las personas con signos de malaria grave. El examen debe incluir una evaluación de lo siguiente:

- **la función del sistema nervioso central**, incluida la presencia o antecedentes de convulsiones y una evaluación del estado mental del paciente;
- **la presencia de dificultad respiratoria**, que puede indicar una enfermedad malárica grave, anemia descompensada grave o neumonía coexistente. Los investigadores usan distintas definiciones, entre ellas aumento de la frecuencia respiratoria específica para la edad, aleteo nasal, tiraje torácico (intercostal o subcostal), quejido espiratorio, respiración profunda y uso de los músculos accesorios de la respiración (46);
- **el estado de hidratación**: la deshidratación puede deberse a la hiperpirexia, los vómitos, la diarrea y la anorexia. El Programa de Lucha contra las Enfermedades Diarreicas de la OMS ha elaborado un algoritmo para detectar y clasificar la deshidratación en los niños (47, 48);
- **la presencia de hiperpirexia**, que se determina tomando la temperatura;
- **la presencia de anemia**, diagnosticada mediante una prueba de laboratorio o por los signos clínicos. Si no se dispone de laboratorio, se puede evaluar la anemia según los signos clínicos. Se ha comprobado en estudios en varias

áreas que la palidez palmar o del lecho ungual tiene más sensibilidad para la detección de la anemia grave o moderada en los niños que la palidez conjuntival sola (J. R. Zucker, comunicación personal, 1995).

3.1.2 Capacidad para tomar medicamentos orales

Esta información es necesaria para determinar la vía de administración de los medicamentos antimaláricos. Los preparados orales de medicamentos antimaláricos siempre deben administrarse con abundantes líquidos. Es menos probable que los antimaláricos provoquen vómitos si antes de administrarlos se baja la fiebre con antipiréticos. Si el paciente vomita menos de 30 minutos después de recibir el medicamento, debe recibir una segunda dosis completa. Si vomita entre 30 y 60 minutos después de una dosis, se le debe dar media dosis adicional. Los vómitos combinados con diarrea pueden conducir al fracaso del tratamiento debido a la absorción insuficiente de medicamentos.

3.1.3 Evaluación del tratamiento anterior

En todos los casos de malaria se debe averiguar si el paciente tiene antecedentes de tratamiento antimalárico anterior. Un tratamiento reciente podría indicar la necesidad de un nuevo tratamiento con otro régimen, teniendo en cuenta las posibles interacciones medicamentosas (5). En la práctica, la única información disponible normalmente es la que proporciona el padre, la madre o el tutor del paciente, pero se ha comprobado que los antecedentes maternos de tratamiento reciente quizá no siempre reflejen la presencia de antimaláricos en la sangre o la orina. Ocasionalmente puede encontrarse un registro de una consulta reciente. Siempre que sea posible, se debe determinar si en el tratamiento anterior hubo hipersensibilidad y otras reacciones adversas a los antimaláricos. Si se sospecha el fracaso de un tratamiento anterior, se puede derivar al paciente para que se le tome una muestra de sangre a fin de confirmar el diagnóstico de malaria o administrar un tratamiento de segunda línea, especialmente para grupos de alto riesgo. La derivación puede consistir en el envío al establecimiento de salud del nivel siguiente o en un examen de laboratorio en el mismo establecimiento de salud. Preferentemente deben administrarse medicamentos de segunda línea en todos los niveles de los servicios de salud, especialmente si la derivación a otro establecimiento quizá no sea posible.

3.2 Objetivos del tratamiento

La finalidad primordial del tratamiento antimalárico es tratar la malaria de forma inmediata, eficaz y segura. Según la situación epidemiológica y operativa, un "tratamiento eficaz" puede consistir en la curación clínica, es decir, la eliminación de los signos y síntomas clínicos y la prevención de su recrudescencia, o la curación radical, es decir, la curación clínica con la eliminación de los parásitos. En las zonas de transmisión intensa, las personas infectadas con alto nivel de inmunidad suelen ser asintomáticas, pero si son sintomáticas, a menudo se puede lograr la curación clínica sin la eliminación de los parásitos. En cambio, las infecciones asintomáticas son raras en las zonas de baja transmisión y baja inmunidad de la población, y en estos lugares no se logra la curación clínica sin la eliminación del parásito. Por lo tanto, los objetivos de la quimioterapia de la malaria deben corresponder a las diferentes situaciones epidemiológicas y operativas y formar parte de la política nacional de medicamentos antimaláricos (2).

En la mayoría de las situaciones, generalmente hay un cierto porcentaje de fracasos clínicos del tratamiento de primera línea que generalmente se recomienda para la malaria por *falciparum* no complicada. Sin embargo, las consecuencias del fracaso del tratamiento pueden ser inadmisibles en grupos de alto riesgo, como las mujeres embarazadas y los niños menores de 5 años, que podrían enfermar de gravedad y presentar anemia progresiva.

Los pacientes con enfermedad febril deben ser examinados para determinar si tienen otras enfermedades coexistentes. Como se señala en la sección 2.1, los niños que llegan a los consultorios para pacientes ambulatorios suelen presentar síntomas múltiples, como tos y diarrea, que deben evaluarse exhaustivamente a fin de que reciban atención médica óptima.

Todas las recomendaciones de tratamiento deben incluir la orientación del padre, la madre, el tutor o el paciente sobre la dosificación del medicamento y su administración adecuada y sobre la necesidad de regresar en cualquier momento si el paciente no mejora, se agrava o presenta síntomas nuevos.

3.3 Reacciones adversas

Ningún medicamento antimalárico está exento de producir efectos colaterales. En caso de reacción adversa grave, se debe recomendar al paciente que deje de tomar el medicamento y se debe tratar de inmediato el problema, especialmente en los casos de reacciones alérgicas y trastornos neurológicos o psicológicos después de la administración de mefloquina y de reacciones cutáneas después del tratamiento con antimaláricos derivados de sulfamidas. Si es necesario, debe administrarse un antimalárico diferente apropiado.

4 TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

Los principales problemas que podrían requerir medidas adicionales para el tratamiento óptimo de la malaria no complicada son deshidratación, hiperpirexia y anemia. Los tratamientos complementarios aconsejados para las personas diagnosticadas como casos de malaria grave, incluido el tratamiento de la hipoglucemia, la anemia y las crisis convulsivas graves, se examinan en otras publicaciones (49).

4.1 Rehidratación

Se debe determinar la gravedad de la deshidratación a fin de orientar el tratamiento con sales de rehidratación oral o líquidos intravenosos. Se han establecido normas para la evaluación y el tratamiento de la deshidratación (18, 47, 48). Las recomendaciones generales deben incluir alimentación continua, ya sea la lactancia materna en el caso de los lactantes o el consumo de líquidos para todos los pacientes.

4.2 Tratamiento de la hiperpirexia

La hiperpirexia consiste en una temperatura rectal superior a 40 °C o una temperatura axilar superior a 39,5 °C. Puede tener efectos adversos en el estado mental del paciente y causar vómitos, obstaculizando así la administración de los medicamentos orales. En la práctica, primero se debe administrar la medicación antipirética, especialmente para los niños con riesgo de crisis convulsivas febriles. El medicamento antipirético preferido es el acetaminofén (paracetamol), que puede administrarse por vía oral o en forma de supositorio. Se pueden administrar comprimidos triturados por medio de una sonda nasogástrica. La aspirina lleva a un riesgo mayor de síndrome de Reye en los niños menores de 12 años, pero puede usarse en los adultos. El tratamiento de la hiperpirexia también incluye medidas físicas, como el reposo en cama, desvestir al paciente, abanicarlo y darle baños de esponja, además de la medicación.

4.3 Anemia

Las mujeres embarazadas y los menores de 5 años son los dos grupos con mayor riesgo de presentar anemia relacionada con *P. falciparum* y *P. vivax*. En ello influyen factores tales como carencias nutricionales y anomalías congénitas de la hemoglobina (50). La anemia relacionada con *P. falciparum* tiene múltiples causas, entre ellas la hemólisis y la diseritropoiesis (51). La anemia es una consecuencia importante del tratamiento ineficaz de la malaria, especialmente en los niños en África.

En los lugares de África al sur del Sahara con altas tasas de anemia moderada o grave en los niños, la detección temprana y el tratamiento inmediato de la anemia pueden evitar que la hemoglobina siga disminuyendo y aumentar la supervivencia. En estudios realizados en Kenya, Malawi y Gambia se ha comprobado que la recuperación hematológica es mejor en los niños con infección por *P. falciparum* y anemia moderada, es decir, con 50 a 80 gramos de hemoglobina por litro, cuando se tratan con medicamentos antimaláricos eficaces (52). Los niños anémicos con malaria deben tratarse con un medicamento altamente eficaz, con bajo riesgo de fracaso clínico y parasitológico.

El efecto de los suplementos de hierro y micronutrientes en la recuperación hematológica de la anemia en las personas con malaria es poco claro, puesto que en los estudios realizados en niños de África se han obtenido resultados contradictorios. La interpretación de los datos disponibles no justifica la administración corriente de suplementos de hierro para la anemia asociada con la malaria y no hay datos que justifiquen el uso corriente de suplementos de folato como parte del tratamiento de la malaria. La administración concomitante de suplementos de folato no se recomienda para las personas tratadas con combinaciones de antifolatos porque puede aumentar el número de fracasos del tratamiento. Hay indicios de que las vitaminas A y C y el cinc posiblemente faciliten el metabolismo del hierro, pero se necesitan más estudios antes que puedan recomendarse como suplementos de rutina.

En varios estudios se ha comprobado que los niños con menos de 50 gramos de hemoglobina por litro y dificultad respiratoria tienen mayores probabilidades de sobrevivir si reciben una transfusión de sangre durante los dos primeros días de hospitalización (53, 54). Sin embargo, las transfusiones de sangre no mejoran la supervivencia de los niños gravemente anémicos sin dificultad respiratoria. En consecuencia, el uso óptimo de la transfusión exige la identificación de los niños gravemente anémicos con dificultad respiratoria.

No se han hecho estudios operativos de métodos simplificados para la detección temprana de la anemia grave o moderada en las mujeres embarazadas. Los datos de varios ensayos sustentan la recomendación de que las mujeres embarazadas con malaria reciban suplementos de hierro, pero las indicaciones para la administración de rutina de suplementos de folato son menos claras (55, 56).

5 PRINCIPIOS DEL USO DE MEDICAMENTOS CON FINES DE PROTECCIÓN

5.1 Quimioprofilaxis

Debido a la dificultad para conseguir que las personas sigan los regímenes prescritos de antimaláricos y al aumento de la farmacorresistencia, ha disminuido el uso de medicamentos para la quimioprofilaxis en los programas nacionales de control de la malaria. Como medida de control, la quimioprofilaxis ya no se recomienda para los niños pequeños u otros grupos, salvo para uso temporal en circunstancias especiales. La quimioprofilaxis eficaz en las mujeres embarazadas puede reducir el efecto de la malaria en el bajo peso al nacer y en la mortalidad infantil y también el riesgo de malaria grave en la madre. Sin embargo, como se dispone de pocos medicamentos inocuos y eficaces y el cumplimiento es difícil, pueden emplearse otras estrategias, como el tratamiento inmediato de los episodios clínicos o el tratamiento periódico durante el embarazo (2).

Como medida a corto plazo, se recomienda la quimioprofilaxis para los viajeros internacionales y nacionales de zonas no endémicas y para las fuerzas armadas, las fuerzas policiales y los trabajadores que trabajen en zonas sumamente endémicas. La OMS publica anualmente recomendaciones detalladas para la protección de los viajeros contra la malaria en *International travel and health: vaccination requirements and health advice*.

Todos los viajeros y grupos especiales para los cuales se prescribe quimioprofilaxis deben informarse claramente sobre lo siguiente:

- **el riesgo de malaria** y cómo pueden protegerse y obtener urgentemente atención médica si se enferman a pesar de la quimioprofilaxis;
- **la necesidad de evitar las picaduras de mosquitos** y de tomar medidas de protección personal en todos los casos;
- **la necesidad de quimioprofilaxis en los casos en que corresponda**. Debe prescribirse la dosificación correcta del medicamento antimalárico más apropiado para el lugar que se visitará. Siempre que sea posible, los regímenes se deben iniciar una semana antes del viaje (a fin de alcanzar una concentración constante en el plasma; véase más abajo la sección sobre mefloquina), seguir con regularidad, sin falta, durante todo el tiempo que se pase en la zona con riesgo de malaria, y continuar durante cuatro semanas después de salir de la zona;

- las **posibles reacciones adversas y contraindicaciones** de los medicamentos prescritos. Ningún medicamento está exento de producir efectos colaterales, de modo que no debe prescribirse quimioprofilaxis si no hay un riesgo de malaria. La profilaxis con mefloquina debe iniciarse preferentemente de dos a tres semanas antes de la partida a fin de detectar cualquier reacción adversa antes del viaje y considerar las posibles opciones en tales casos (véase la sección 6.4);
- la necesidad de **buscar diagnóstico y tratamiento tempranos**. Ningún régimen profiláctico antimalárico confiere protección completa. Se debe sospechar malaria por falciparum, que puede ser mortal, siempre que haya fiebre, con o sin otros síntomas, en cualquier momento entre una semana después de la primera exposición posible a la malaria y dos meses después de la última posibilidad de exposición, o más tiempo en casos excepcionales. Antes de tomar los medicamentos para el tratamiento, alguien que sospeche que tiene malaria debería, si es posible, ir a un médico e insistir en que se le tome una muestra de sangre y que se examine para detectar parásitos de la malaria. Si no se encuentran parásitos pero persisten los síntomas, se debe tomar una serie de muestras de sangre para efectuar análisis a intervalos apropiados. Las recidivas de malaria por *P. vivax* y *P. ovale* no se evitan con la quimioprofilaxis con los regímenes medicamentosos que se usan actualmente.

Los viajeros con riesgos especiales son las mujeres embarazadas y los niños pequeños. Las indicaciones para el uso de medicamentos específicos en estos grupos figuran en la sección 6 y el anexo 2.

5.2 Reserva para tratamiento de urgencia para viajeros

En zonas urbanas o en importantes lugares turísticos, la mayoría de los viajeros podrán recibir atención médica inmediata y confiable si se sospecha que tienen malaria. Sin embargo, algunos viajeros con riesgo de infección no pueden obtener atención de este tipo dentro de las 24 horas siguientes al inicio de los síntomas, en particular si están en un lugar aislado, lejos de servicios médicos competentes. Para tales casos, se aconseja recetar medicamentos antimaláricos que el viajero pueda llevar consigo para automedicarse de urgencia.

Se deben dar instrucciones precisas para el reconocimiento de los síntomas y explicar la necesidad de tomar la dosis terapéutica completa del medicamento, las posibles reacciones adversas y las medidas que deben tomarse en caso de fracaso del tratamiento. Se les debe explicar que los medicamentos que llevan consigo para casos de urgencia constituyen una medida de primeros auxilios y no sustituyen la atención médica adecuada que deben recibir cuanto antes.

Como tratamiento de reserva se puede recetar cloroquina, combinaciones de sulfamidas y pirimetamina, mefloquina y quinina sola o combinada con tetraciclina, según el grado de farmacorresistencia de los parásitos en los lugares que se visitarán. La halofantrina ya no se recomienda, tras los informes de que puede prolongar los intervalos QT_c y provocar disritmias ventriculares en las personas susceptibles. A pesar de las indicaciones limitadas para el tratamiento de reserva, causa preocupación la posibilidad de una prescripción excesiva de medicamentos con esta finalidad a los viajeros que tienen acceso a establecimientos médicos confiables.

6 MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS

A continuación se presenta una breve reseña de los medicamentos antimaláricos que se usan actualmente para el tratamiento de la malaria no complicada y para la quimiopprofilaxis.

6.1 CLOROQUINA

6.1.1 Formas farmacéuticas

Comprimidos de 50 mg, 100 mg y 150 mg de base (como difosfato o sulfato).

Jarabe que contiene 50 mg de base (como difosfato o sulfato) por cada 5 ml.

6.1.2 Eficacia

La cloroquina es una 4-aminoquinolina de acción esquizonticida marcada y rápida contra todas las infecciones por *P. malariae* y *P. ovale* y contra las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* sensibles a la cloroquina. Ejerce también acción gametocitocida contra *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, así como contra los gametocitos inmaduros (etapas 1 a 3) de *P. falciparum*. No es activa contra las formas intrahepáticas.

Se ha observado una mayor sensibilidad de *P. falciparum* a la cloroquina *in vitro* en Tailandia en lugares donde el parásito era resistente a la cloroquina y ahora es resistente a la mefloquina (57). Hasta ahora, estas observaciones no tienen significación clínica.

6.1.3 Uso

El uso de la cloroquina es cada vez más limitado debido a la resistencia creciente de *P. falciparum* a este fármaco, pero sigue siendo el medicamento de primera línea preferido en la mayoría de los países de África al sur del Sahara donde pueden obtenerse tasas de curación clínica aceptables. En los lugares donde todavía se usa como medicamento de primera línea, el hecho de que no se logre una curación radical y una recuperación hematológica en los niños puede ser uno de los primeros signos de resistencia a la cloroquina. Aunque la frecuencia de fracasos clínicos sea aceptable en la población en general, podría necesitarse un tratamiento de primera línea más eficaz para grupos vulnerables, como las mujeres embarazadas y los niños pequeños. Sin embargo, es necesario ponderar la conveniencia de administrar medicamentos diferentes a distintos grupos con los problemas de logística y de aceptación.

En algunos lugares se podría extender el uso de la cloroquina combinándola con otros antimaláricos, en vista de su efecto antipirético y antiinflamatorio y de acción contra la malaria por *P. vivax*.

La resistencia de *P. vivax* a la cloroquina se documentó por primera vez en 1989 en Papua Nueva Guinea y ahora se ha confirmado también en Indonesia, Myanmar y Vanuatu (58-66). Tal resistencia es, sin embargo, focal y esporádica y solo se ha notificado en lugares donde hay resistencia generalizada concurrente de *P. falciparum* a la cloroquina. Actualmente, la situación no parece requerir grandes cambios en la política nacional de medicamentos pero sí requiere un monitoreo continuo, puesto que en algunos lugares de Papua Nueva Guinea e Indonesia entre 20% y 30% de los pacientes infectados por *P. vivax* sufren recidivas de la parasitemia una a tres semanas después de un ciclo de tratamiento con 25 mg de cloroquina base por kilogramo de peso corporal. Los ataques clínicos de *P. vivax* resistente a la cloroquina pueden tratarse con mefloquina o quinina, pero estos medicamentos deben combinarse con primaquina para lograr la curación radical.

6.1.4 Dosificación

6.1.4.1 Tratamiento

Tanto los niños como los adultos para quienes está indicado el uso de cloroquina deben recibir una dosis terapéutica completa de 25 mg de base por kilogramo distribuidos en tres días. El régimen farmacocinéticamente superior consiste en 10 mg de base por kilogramo de peso corporal seguido de 5 mg/kg de 6 a 8 horas después y 5 mg/kg cada uno de los dos días siguientes. Un régimen más práctico que se usa en varios lugares consiste en 10 mg/kg el primero y segundo días y 5 mg/kg el tercero. Ambos regímenes proporcionan una dosis total de 25 mg/kg (por ejemplo, 1.500 mg de base para un adulto de 60 kg). El anexo 2 contiene cronogramas de dosificación detallados para grupos de todas las edades.

Algunas autoridades preconizan el uso de una dosis completa de hasta 50 mg/kg, en particular en los lugares donde está surgiendo resistencia a la cloroquina. No hay indicios de que el aumento de la dosis aumente la tasa de curación clínica en tales situaciones (67), y la administración repetida de dosis altas de este tipo puede producir reacciones adversas.

6.1.4.2 Quimioprofilaxis

El régimen profiláctico recomendado es 5 mg de base por kilogramo de peso corporal por semana, tanto para los adultos como para los niños, es decir, una dosis semanal de 300 mg de base para los adultos (para más detalles, véase el anexo 2). Algunas autoridades recomiendan 10 mg/kg semanalmente, es decir, una dosis para adultos de 100 mg de base diariamente seis días por semana.

La cloroquina se recomienda como medicamento profiláctico sólo en los lugares donde hay únicamente *P. vivax* (Argelia, Marruecos, Iraq, Siria, Turquía, Azerbaiyán, la mayor parte del norte de Irán y China, excepto algunos lugares del sur de China, incluida la isla de Hainan) o donde *P. falciparum* es sensible al medicamento (Centroamérica al norte del Canal de Panamá, Haití y la Gobernación de Fayoum en Egipto).

La cloroquina también se recomienda en los lugares con resistencia moderada de *P. falciparum* a la cloroquina, si se combina con 200 mg de proguanil diariamente. Esta combinación proporciona una protección apreciable, pero inferior a la mefloquina.

6.1.5 Uso en el embarazo

No se ha notificado ningún efecto abortígeno o teratígeno de la cloroquina, de modo que puede considerarse inocua para el tratamiento o la profilaxis durante el embarazo (68).

6.1.6 Farmacocinética

La cloroquina se absorbe eficientemente cuando se administra por vía oral. La concentración plasmática máxima se alcanza en el plazo de tres horas (con un plazo mínimo de dos horas y un máximo de 12). La concentración que se alcanza en el plasma 30 minutos después de la administración de una dosis única de 10 mg/kg generalmente es mucho mayor que el nivel terapéutico para los *P. falciparum* sensibles a la cloroquina. El medicamento se fija a los tejidos con mucha facilidad, especialmente los tejidos cutáneos y oculares, que contienen melanina. La fijación a las proteínas del plasma, que llega a un 50%, es mucho menor que la que cabría prever en vista de su extensa fijación a los tejidos. Se concentra preferentemente en los eritrocitos, y la concentración es mayor en los eritrocitos parasitados.

La cloroquina se metaboliza lentamente mediante desetilación de la cadena lateral, conduciendo sucesivamente a la formación de desetil y bisdesetilcloroquina, después de lo cual se produce la desalquilación. La desetilcloroquina tiene una acción antimalárica y un perfil farmacocinético similares a los del medicamento de origen. La cloroquina se elimina lentamente; el medicamento no alterado y sus metabolitos se detectan en la sangre durante 56 días como máximo, con una vida media de eliminación de alrededor de 10 días, según la sensibilidad de los métodos de valoración que se usen. La cloroquina se excreta predominantemente como medicamento no alterado, en tanto que la desetilcloroquina representa solo un 25% del total del medicamento excretado (5, 68).

6.1.7 Efectos adversos

Los efectos adversos graves a la cloroquina son raros con las dosis antimaláricas usuales, pero el prurito, que puede ser intolerable, es común en las personas de piel oscura. A veces se puede aliviar con loción de calamina. Como el prurito podría comprometer el cumplimiento del tratamiento, es aconsejable emplear otro esquizonticida sanguíneo eficaz y de acción rápida en caso de reinfección.

Tras la administración de cloroquina podrían experimentarse cefaleas transitorias, náuseas, síntomas del tubo digestivo y visión borrosa, que pueden evitarse administrando la dosis después de una comida. La cloroquina podría precipitar ataques de porfiria aguda y psoriasis en las personas susceptibles. Muy raramente se producen fenómenos

adversos tales como leucopenia, decoloración del cabello y, en raras ocasiones, aplasia sanguínea y trastornos neurológicos, entre ellos polineuritis, ototoxicidad, crisis convulsivas y neuromiopatía.

Los trastornos visuales irreversibles causados por acumulación de cloroquina en la retina son una complicación rara pero reconocida del tratamiento de larga duración con dosis altas. La acumulación resultante de diferentes dosis llegando a sumar un total de 1 g de base por kilogramo de peso corporal, o de 50 a 100 g de base, ha ocasionado daños de la retina. Las dosis recomendadas para la profilaxis de la malaria rara vez o nunca han causado retinopatías (5, 68). Toda persona que haya tomado 300 mg de cloroquina semanalmente durante más de cinco años y que necesite profilaxis adicional debería someterse a un examen semestral para detectar en seguida cualquier alteración que sufra en la retina. Los pacientes que hayan tomado 100 mg diariamente deben someterse a un examen de detección al cabo de tres años. Si se observan alteraciones, debe recetarse un medicamento diferente.

6.1.8 Contraindicaciones

La administración de cloroquina está contraindicada en los siguientes casos:

- personas con hipersensibilidad conocida;
- personas con antecedentes de epilepsia; y
- personas con psoriasis.

6.1.9 Sobredosificación

La cloroquina tiene un margen de seguridad bajo. La intoxicación aguda por cloroquina es sumamente peligrosa y puede llevar a la muerte en pocas horas. Puede ocurrir después de la ingestión por los adultos de una dosis única de 1,5 a 2,0 g, es decir, el doble o el triple de la dosis terapéutica diaria. Los síntomas de intoxicación son cefalea, náuseas, diarrea, mareos, debilidad muscular y visión borrosa, que puede ser marcada y llegar incluso a la pérdida de la visión. Sin embargo, el efecto principal de la sobredosificación es la toxicidad cardiovascular, con hipotensión y arritmia cardíaca que progresan al colapso cardiovascular, las convulsiones, el paro cardíaco y respiratorio, y la muerte.

Si el paciente es atendido pocas horas después del episodio, se debe provocar el vómito o realizar un lavado gástrico cuanto antes. En los demás casos, el tratamiento será sintomático y estará dirigido en particular al mantenimiento de la función cardiovascular y respiratoria.

6.2 AMODIAQUINA

6.2.1 Formas farmacéuticas

Comprimidos de 200 y 600 mg de amodiaquina en forma de base (como clorhidrato) o 153,1 mg de base (como clorhidrato).

Suspensión que contiene amodiaquina en forma de base, 10 mg/ml como clorhidrato.

N.B. el número de comprimidos para dosis equivalentes es diferente según la forma farmacéutica.

6.2.2 Eficacia

La amodiaquina es una 4-aminoquinolina similar a la cloroquina en cuanto a su estructura y actividad. Como la cloroquina, también tiene una acción antiinflamatoria y antipirética.

Una revisión sistemática de los estudios realizados durante los diez últimos años en África sobre el tratamiento de la malaria por *falciparum* no complicada permitió comprobar que la amodiaquina era significativamente más eficaz que la cloroquina para eliminar los parásitos y se observó también una tendencia a una recuperación clínica más rápida. Esta diferencia se observó también en los lugares donde había una considerable resistencia a cloroquina (69). Con la amodiaquina también se logró bajar la fiebre con mayor rapidez que con sulfadoxina/pirimetamina, aunque las dos fueron igualmente eficaces para eliminar el parásito para el séptimo día, en tanto que la eliminación del parásito al cabo de 14 y 28 días fue mejor con la combinación sulfadoxina/pirimetamina. Esto puede estar relacionado con la acción antimalárica más lenta de la combinación medicamentosa y el efecto antipirético de la amodiaquina.

No se ha estudiado adecuadamente la función de la amodiaquina en el tratamiento de la malaria por *P. vivax* resistente a cloroquina.

6.2.3 Uso

A mediados de los años ochenta, se notificaron reacciones adversas mortales en viajeros que tomaban amodiaquina para la profilaxis de la malaria, incluso después de dosis bajas (70-73). En consecuencia, en 1990 se recomendó no usar este medicamento para la profilaxis ni como opción terapéutica en los casos en que el tratamiento con cloroquina no diese resultado (5). El 19º Comité de Expertos sobre Paludismo, sin embargo, no aceptó totalmente esta recomendación, declarando que "podría usarse amodiaquina para el tratamiento si el riesgo de la infección excede la posibilidad de reacciones adversas" (7).

Aunque el uso de la amodiaquina para la malaria ha disminuido en todo el mundo, algunos países han seguido usándola como tratamiento de primera línea. Durante este periodo no se han notificado reacciones adversas graves al tratamiento. Por lo tanto, durante el último decenio se han acumulado indicios, especialmente en África, que sustentan la mantenida utilidad del uso de la amodiaquina para el tratamiento de la malaria por falciparum no complicada, con la salvedad de que se debe continuar monitoreando su eficacia y se debe mantener la vigilancia de la toxicidad. Sin embargo, los estudios realizados en África oriental han revelado que su vida terapéutica útil podría reducirse como consecuencia de la resistencia cruzada parcial con la cloroquina.

Una ventaja de la amodiaquina con respecto a la cloroquina es que tiene sabor menos desagradable y, por consiguiente, es más fácil de administrar a los niños.

6.2.4 Dosificación

6.2.4.1 Tratamiento

La amodiaquina se administra durante tres días en una dosis total que oscila entre 25 y 35 mg de amodiaquina en forma de base por kilogramo de peso corporal en regímenes de dosificación similares a los de la cloroquina. Actualmente, no hay indicios de que las dosis mayores sean más eficaces o presenten mayor toxicidad. El anexo 2 contiene cronogramas detallados para grupos de todas las edades.

6.2.4.2 Profilaxis

La amodiaquina ya no se recomienda para la quimioprofilaxis debido al riesgo de reacciones adversas graves (véase la sección 6.2.6).

6.2.5 Uso en el embarazo

No hay indicios de que el uso de la amodiaquina esté contraindicado para el tratamiento durante el embarazo.

6.2.6 Farmacocinética

Después de la administración oral, la amodiaquina se metaboliza de forma rápida y extensa, formándose un metabolito farmacológicamente activo, la desetilamodiaquina, y más de ocho horas después ya no se detecta el compuesto de origen (74). La desetilamodiaquina se concentra en los glóbulos rojos y se elimina lentamente, con una vida media de eliminación terminal de hasta 18 días.

6.2.7 Reacciones adversas

Las reacciones adversas a las dosis de amodiaquina que se usan corrientemente para el tratamiento de la malaria generalmente son similares a las de la cloroquina; las más comunes son náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y prurito. Hay indicios de que el prurito podría ser menos común con la amodiaquina que con la cloroquina.

Sin embargo, a diferencia de la cloroquina, la amodiaquina puede causar hepatitis tóxica y agranulocitosis mortal después de su uso con fines profilácticos. Los datos indican que, en el Reino Unido, la incidencia de reacciones graves fue de 1 en 1.700. Se produjeron trastornos sanguíneos en 1 de cada 2.200 viajeros y trastornos hepáticos graves en 1 de cada 15.650 viajeros, registrándose 1 defunción por cada 15.500 viajeros (75). Parece que la toxicidad de la amodiaquina está relacionada con las propiedades inmunógenas de la imina de quinona, producida por la autooxidación del medicamento de origen (76, 77).

6.2.8 Contraindicaciones

La amodiaquina está contraindicada en los siguientes casos:

- personas con hipersensibilidad conocida a la amodiaquina;
- para la quimioprofilaxis;
- personas con trastornos hepáticos.

6.2.9 Sobredosificación

La toxicidad aguda de la amodiaquina parece diferir de la toxicidad de la cloroquina. Con dosis altas de amodiaquina se han notificado síncope, espasticidad, convulsiones y movimientos involuntarios (78). No se han notificado síntomas cardiovasculares después de sobredosificación de amodiaquina, pero la ingestión de dosis excesivas de amodiaquina es mucho menos común que la sobredosificación de cloroquina.

6.3 ANTIFOLATOS

Las únicas combinaciones de antifolatos antimaláricos que son útiles para el tratamiento son mezclas sinérgicas de los medicamentos que actúan contra las enzimas específicas del parásito: la sintasa de dihidropteroato y la reductasa de dihidrofolato. Las combinaciones disponibles son sulfadoxina/pirimetamina y sulfaleno/pirimetamina. La combinación sulfadoxina/pirimetamina es la más fácil de conseguir. El cotrimoxazol (combinación de sulfametoxazol y trimetoprima) tiene propiedades antimaláricas y se describe en la sección 6.3.2.

Ya no se recomienda el uso de combinaciones de sulfamidas/pirimetamina para la quimioprofilaxis debido al riesgo de reacciones cutáneas graves.

6.3.1 Combinaciones de sulfamidas y pirimetamina

6.3.1.1 Formas farmacéuticas

(i) Sulfadoxina/pirimetamina

Comprimidos que contienen 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina. Ampollas que contienen 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina en 2,5 ml de solución inyectable.

(ii) Sulfaleno/pirimetamina

Comprimidos que contienen 500 mg de sulfaleno y 25 mg de pirimetamina.

6.3.1.2 Eficacia

Las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina son esquizonticidas sanguíneos sumamente activos contra *P. falciparum* pero menos eficaces contra otras especies. No hay resistencia cruzada con las 4-aminoquinolinas, la mefloquina, la quinina, la halofantrina o los derivados de la artemisinina. No tienen una acción gametocitocida pero se ha comprobado que son esporonticidas en animales de laboratorio.

La larga vida media de las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina crea una presión selectiva potente para la resistencia de los parásitos en lugares de alta transmisión. Hace un tiempo se notificó una disminución de la sensibilidad de *P. falciparum* a las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina en África (79, 80), pero estas observaciones se trataron con cautela porque con estas combinaciones nunca se obtuvieron tasas de curación del 100% en ensayos a gran escala. Sin embargo, los informes recientes son motivo de preocupación e indican que en algunos lugares se han producido cambios significativos en la sensibilidad del parásito que podrían presagiar la resistencia clínica. Por ejemplo, en algunas aldeas de Muheza y Hale (Tanzania) donde se ha usado sulfadoxina/pirimetamina durante más de 6 años, las tasas de eliminación del parásito en el plazo de siete días han bajado de 95-100% en 1989 a 80-85% en 1995. Además, el porcentaje de pacientes que no presentaban parásitos al cabo de cuatro semanas bajó de 88-100% en 1989 a alrededor de 30% en 1995 (81, 82). Se ha observado un aumento similar de la proporción de pacientes tratados que, después de la eliminación inicial del parásito, se volvieron parasitémicos al cabo de cuatro semanas en Kilifi (Kenya), donde la sulfadoxina/pirimetamina ha sido el tratamiento estándar para la malaria no complicada desde 1993, y en Malawi, donde se introdujo el medicamento como tratamiento de primera línea en 1994. La frecuencia de la resistencia *in vitro* en Kilifi ha pasado del 10-20% en los estudios llevados a cabo hasta 1989 al 70-80% durante 1993-1995, aunque aun así en más del 95% de los tratamientos se logró la curación clínica y parasitológica (W.H. Watkins, comunicación personal, 1995).

En la mayor parte de Asia y América del Sur, la introducción de sulfamidas/pirimetamina lamentablemente ha estado seguida de la resistencia de *P. falciparum* a estas combinaciones, lo cual impide su uso en casi todas estas regiones donde la malaria es endémica. Las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina son poco eficaces contra *P. vivax* (83). Por lo tanto, puede emplearse una combinación de sulfamidas/pirimetamina con cloroquina, no debido a un efecto hipotético en la adquisición de resistencia sino porque constituye una opción económica y eficaz para el tratamiento en los lugares donde coexisten *P. falciparum* resistente a la cloroquina y sensible a las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina y *P. vivax* sensible a la cloroquina. Sin embargo, estas combinaciones pueden aumentar el riesgo de reacciones cutáneas adversas (68).

6.3.1.3 Uso

Se han usado combinaciones de sulfamidas/pirimetamina con buenos resultados en lugares con gran resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina. El cumplimiento del tratamiento es alto ya que se necesita una sola dosis. La sulfadoxina/pirimetamina es la forma farmacéutica que más se usa; la combinación sulfaleno/pirimetamina se ha usado principalmente en la India. Se da por sentado en general que las dos formas farmacéuticas son equipotentes, aunque no hay datos comparativos que apoyen esta suposición.

Hay observaciones que muestran que el ácido fólico, administrado junto con sulfamidas/pirimetamina, puede antagonizar la acción de la sulfadoxina (84 y comunicación personal de M. Boele van Hensbroek, 1995). Este efecto podrá reducir o eliminar la sinergia del medicamento, con una disminución sustancial de su eficacia. Se debe esperar una semana después del tratamiento con sulfamidas/pirimetamina para administrar suplementos de ácido fólico, a fin de evitar un efecto inhibitorio sobre la eficacia antimalárica.

6.3.1.4 Dosificación

(a) Tratamiento

Las combinaciones de sulfadoxina/pirimetamina y sulfaleno/pirimetamina se recomiendan en dosis únicas de 1.500 mg de sulfamida y 75 mg de pirimetamina para adultos (3 comprimidos). El anexo 2 contiene cronogramas detallados de la dosificación para grupos de todas las edades.

(b) Profilaxis

Las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina no se recomiendan para la profilaxis debido a la posibilidad de que causen reacciones cutáneas graves (véase la sección 6.3.1.6). Sin embargo, puede considerarse su uso intermitente como quimiosupresor durante el embarazo (véase la sección 6.3.1.5).

6.3.1.5 Uso en el embarazo

Se ha comprobado que la pirimetamina es teratogena y embriotóxica en animales de laboratorio, efecto que fue revertido por el ácido folínico. Sin embargo, no hay pruebas de que el uso de combinaciones de sulfamidas/pirimetamina para el tratamiento de mujeres embarazadas afecte al feto (68). No obstante, los fabricantes recomiendan que estas combinaciones se usen en el embarazo sólo si son indispensables y el beneficio esperado excede el riesgo potencial. Eso podría ocurrir en lugares con alta incidencia de malaria por *falciparum* resistente a la cloroquina.

En Malawi se ha comprobado que la administración de una dosis terapéutica completa para adultos de sulfadoxina/pirimetamina en la primera consulta prenatal durante el segundo trimestre del embarazo, repetida una vez al comienzo del tercer trimestre, es eficaz para eliminar o prevenir la parasitemia y la infección placentaria periférica por *P. falciparum* (85). Esta estrategia podría ser beneficiosa, pero es necesario evaluar cuidadosamente a las mujeres para detectar reacciones cutáneas adversas. Otro inconveniente podría ser que la sulfadoxina/pirimetamina en dos dosis como tratamiento intermitente tal vez sea menos eficaz en las mujeres embarazadas infectadas por el VIH, según se observó en estudios realizados en Kenya occidental (B.L. Nahlen, comunicación personal, 1996).

Como la sulfadoxina y la pirimetamina se excretan en la leche materna, los fabricantes recomiendan que las mujeres que estén llegando al término del embarazo y las madres lactantes no tomen esta combinación de medicamentos o no amamenten al bebé porque las sulfonamidas pueden causar kernicterus en el recién nacido. Sin embargo, se considera que el riesgo de kernicterus con las dosis que se usan para el tratamiento de la malaria es muy bajo.

6.3.1.6 Farmacocinética

La sulfadoxina, el sulfaleno y la pirimetamina se fijan en gran medida a las proteínas y tienen una vida media de eliminación relativamente larga, de alrededor de 180 horas para la sulfadoxina, 65 horas para el sulfaleno y 95 horas para la pirimetamina (86, 87). La pirimetamina se metaboliza ampliamente, mientras que solo una proporción pequeña de la sulfadoxina se metaboliza en acetilo y derivados de glucurónido. Se excretan principalmente en la orina. Los tres medicamentos cruzan la barrera placentaria y también se detectan en la leche materna.

Se ha informado que el período de semieliminación medio de la pirimetamina es de solo 23 horas en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (88).

6.3.1.7 Efectos adversos

Las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina en general se toleran bien cuando se usan las dosis recomendadas para el tratamiento de la malaria. Los efectos más graves están asociados a la hipersensibilidad al componente sulfamida, afectan a la piel y las mucosas y normalmente ocurren después que se repite la administración. Las reacciones cutáneas graves después del tratamiento con una dosis única de sulfadoxina/pirimetamina son raras. De 12 casos de reacciones cutáneas notificadas al fabricante después del uso terapéutico de la combinación, ninguno había recibido la dosis única recomendada (F. Hoffmann-La Roche, comunicación personal, 1995). Sin embargo, se han notificado reacciones de este tipo, entre ellas un eritema multiforme que podría causar la muerte (síndrome de Stevens-Johnson) y necrólisis epidérmica tóxica, en una proporción de 1 en 5.000 a 1 en 8.000 en las personas que tomaban el medicamento semanalmente con fines profilácticos (89). En consecuencia, esta combinación ya no se recomienda para fines profilácticos. No existen datos sobre la incidencia de reacciones cutáneas graves después del uso de sulfaleno/pirimetamina.

Las reacciones cutáneas al medicamento son más comunes en los pacientes infectados por el VIH (88). Por lo tanto, causa gran preocupación la posibilidad de que la alta prevalencia de la infección por el VIH en algunos lugares de África dé lugar a una mayor frecuencia de la toxicidad asociada con la sulfonamida en las personas infectadas por el VIH tratadas con combinaciones de sulfamidas/pirimetamina para una infección concomitante de malaria.

Se han notificado casos aislados de un aumento transitorio de las enzimas hepáticas, así como de hepatitis, tras la administración de sulfadoxina/pirimetamina. También se han observado cambios hematológicos, entre ellos trombocitopenia, anemia megaloblástica y leucopenia. Estos procesos han sido generalmente asintomáticos, pero en casos muy raros se ha producido agranulocitosis y púrpura. Por lo general, estos cambios revierten cuando se suprime el medicamento.

La administración concomitante o consecutiva de combinaciones de sulfamidas/pirimetamina con trimetoprima o de combinaciones de trimetoprima/sulfonamida, como cotrimoxazol, puede intensificar la deficiencia del metabolismo del ácido fólico y las reacciones hematológicas adversas conexas, así como el riesgo de reacciones cutáneas adversas graves, razón por la cual debe evitarse.

6.3.1.8 Contraindicaciones

El uso de sulfadoxina o de combinaciones de sulfaleno/pirimetamina está contraindicado en los siguientes casos:

- hipersensibilidad conocida a las sulfamidas o a la pirimetamina;
- quimioprofilaxis;
- disfunción hepática o renal grave (excepto en los casos en que los beneficios excedan los riesgos);
- lactantes durante los dos primeros meses de vida.

6.3.1.9 Sobredosificación

Las dosis altas de estas combinaciones podrían causar la muerte. Los síntomas de intoxicación son cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, excitación y posiblemente convulsiones y cambios hematológicos. En los casos de intoxicación aguda, la provocación del vómito o el lavado gástrico es útil si se realiza unas pocas horas después de la ingestión. Las convulsiones pueden controlarse con diazepam y las discrasias sanguíneas se pueden tratar con ácido fólico por vía intramuscular.

6.3.2 Sulfametoxazol/trimetoprim (cotrimoxazol)

6.3.2.1 Forma farmacéutica

Comprimidos con 800 mg de sulfametoxazol, 160 mg de trimetoprim o 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim como formas farmacéuticas para adultos, o 100 mg de sulfametoxazol y 20 mg de trimetoprim como formas farmacéuticas pediátricas.

Jarabe con 40 mg/ml de sulfametoxazol y 8 mg/ml de trimetoprim.

6.3.2.2 Eficacia

El cotrimoxazol tiene un espectro de acción antimalárica similar al de las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina, pero es menos eficaz porque el trimetoprim tiene una afinidad mucho menor que la pirimetamina para la enzima reductasa de dihidrofolato del parásito. En consecuencia, no presenta ventajas con respecto a las

combinaciones de sulfamidas/pirimetamina para el tratamiento de rutina de la malaria no complicada. Además, debido a la corta vida media de los componentes, debe administrarse en un régimen de dosis múltiples. Sin embargo, el trimetoprim tiene gran afinidad para la deshidrogenasa de dihidrofolato bacteriana y se usa mucho como agente antibacteriano.

6.3.2.3 Uso

El cotrimoxazol ha sido recomendado inicialmente para el tratamiento de los niños con neumonía cuando no puede descartarse la presencia de malaria concomitante sobre una base clínica (90). Esto plantea inquietudes en lo referente a 1) el pleno cumplimiento del régimen, que consiste en tomar el medicamento dos veces por día durante cinco días, 2) su ineficacia contra las infecciones por *P. vivax* y 3) el aumento de la resistencia bacteriana a la combinación. El cotrimoxazol no se recomienda para el tratamiento de la malaria solamente.

No se dispone de datos para determinar si el mayor uso de cotrimoxazol influye en la tasa de progresión de la resistencia a los antifolatos antimaláricos. La corta vida media tanto del trimetoprim como del sulfametoxazol no debería representar una fuerte presión para la selección, pero el trimetoprim es un antimalárico inherentemente débil, de modo que existe un peligro de selección de parásitos resistentes.

6.3.2.4 Dosificación

A los niños menores de 5 años con neumonía y malaria concomitante se les puede dar cotrimoxazol dos veces por día durante cinco días en las dosis aconsejadas en el anexo 2.

6.3.2.5 Farmacocinética

El cotrimoxazol se absorbe fácilmente y se distribuye ampliamente en el organismo. Alrededor de 65% del sulfametoxazol y 45% del trimetoprim se fija a las proteínas, con una vida media de eliminación de 6 a 12 horas y de 8 a 11 horas, respectivamente (91).

6.3.2.6 Reacciones adversas

Como ocurre con las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina, las reacciones adversas más importantes al cotrimoxazol son reacciones de hipersensibilidad inducidas por la sulfonamida. Sin embargo, aunque la incidencia de reacciones cutáneas graves puede ser común con la administración de dosis repetidas de ambos tratamientos, la letalidad de tales reacciones es mayor con sulfonamidas de acción prolongada, como sulfadoxina (92). En un estudio reciente se observaron erupciones en 14% de los pacientes que tomaban cotrimoxazol dos veces por día, pero solo en 2% de los que tomaban la combinación una vez por día (93). El cotrimoxazol también ocasionó un nivel más alto de reacciones de este tipo en adultos infectados por el VIH que en los que eran VIH-negativos (88). No hay datos sobre la incidencia de estas reacciones en los niños.

Debe evitarse la administración concomitante de las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina y cotrimoxazol (véase la sección 6.3.1.7).

6.3.2.7 Sobredosificación

Similar a las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina (véase la sección 6.3.1.7).

6.3.3 Proguanil

6.3.3.1 Forma farmacéutica

Comprimidos de 100 mg de clorhidrato de proguanil que contienen 87 mg de proguanil base.

6.3.3.2 Eficacia

El proguanil es una biguanida sintética derivada de la pirimidina. Tiene un efecto marcado sobre las etapas tisulares primarias de *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*. Se desconoce su efecto sobre *P. malariae*. Tiene algún efecto profiláctico causal, a diferencia de la acción profiláctica supresiva mostrada por la pirimetamina. El proguanil no afecta a los hipozoítos y, en consecuencia, no previene las recidivas.

Tiene también una acción esquizotónica en la sangre y, aunque actualmente no se usa para el tratamiento, en Tailandia se comprobó que un régimen de tres días de una combinación de proguanil con atovacuona (una hidroxinaftoquinona) es eficaz contra *P. falciparum* multirresistente (94).

El proguanil es un inhibidor de la reductasa de dihidrofolato. Actúa principalmente por medio de su metabolito principal, el cicloguanil. Sin embargo, recientemente se ha llegado a la conclusión de que tal vez haya otros mecanismos de acción. Por ejemplo, 1) el proguanil, pero no el cicloguanil, tiene una acción sinérgica con la atovacuona (95), y 2) las personas que no metabolizan bien el proguanil, es decir, las personas con actividad defectuosa del citocromo P-450, no corren mayor riesgo de fracaso de la profilaxis que las personas normales que reciben proguanil (96). Además, la resistencia cruzada del cicloguanil y la pirimetamina no es absoluta, puesto que la resistencia a ambos medicamentos depende de diferentes mutaciones puntuales en el gen de la reductasa de dihidrofolato/sintasa de timidilato (DHFR/TS) (97-98).

6.3.3.3 Uso

El medicamento se usa actualmente solo para la profilaxis y en combinación con cloroquina en lugares con baja prevalencia de *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

6.3.3.4 Dosificación

(a) Tratamiento

El proguanil no se usa actualmente con fines terapéuticos, ni solo ni en combinación.

(b) Profilaxis

El proguanil se usa combinado con cloroquina (véase la sección 6.1.3.2), generalmente en una dosis diaria de 3 mg/kg, es decir, una dosis para adultos de 200 mg por día. La fracción de la dosis que debe administrarse a los niños se indica en el anexo 2. Sin embargo, los perfiles farmacocinéticos indican que con una dosis de 1,5 mg/kg dos veces por día se alcanza una concentración plasmática de proguanil y cicloguanil que confiere mayor protección que las dosis diarias únicas de 3 mg/kg (99). El cumplimiento podría ser problemático con la administración dos veces por día.

6.3.3.5 Uso en el embarazo

No hay indicios de que el proguanil sea nocivo en dosis profilácticas durante el embarazo.

6.3.3.6 Farmacocinética

Se han hecho pocos estudios farmacocinéticos sobre el proguanil. La absorción es rápida; la concentración plasmática máxima del proguanil y de su metabolito activo, el cicloguanil, se alcanza dentro de las cuatro horas siguientes a la administración. La vida media de eliminación es de 16 horas, aproximadamente (99).

6.3.3.7 Reacciones adversas

El proguanil tiene muy baja toxicidad y se han notificado pocas reacciones adversas. Se ha informado que podrían producirse úlceras bucales y caída del cabello después del uso profiláctico. Este fármaco no debe usarse en personas con disfunción hepática o renal.

6.3.3.8 Sobredosificación

La sobredosificación exagerada provoca dolor abdominal, vómitos, diarrea y hematuria. No hay un antídoto específico y los síntomas deben tratarse a medida que se presenten.

6.4 MEFLOQUINA

6.4.1 Formas farmacéuticas

Los comprimidos contienen 274 mg de clorhidrato de mefloquina, que equivalen a 250 mg de mefloquina base. La forma farmacéutica disponible en Estados Unidos contiene 250 mg de clorhidrato de mefloquina, que equivale a 228 mg de mefloquina base. La mefloquina no viene en formas aptas para dosificación parenteral debido a la intolerancia local.

6.4.2 Eficacia

La mefloquina es un 4-quinolino-metanol químicamente relacionado con la quinina. Es un potente esquizonticida sanguíneo de acción prolongada contra *P. falciparum* resistente a 4-aminoquinolinas y combinaciones de sulfonamida/pirimetamina. Es también sumamente activo contra *P. vivax* y *P. malariae*, y probablemente contra *P. ovale*. No tiene una acción gametocitocida ni contra las etapas hepáticas de los parásitos de la malaria.

Debido a su larga vida media de eliminación y a la consiguiente concentración subterapéutica prolongada en la sangre, cabe prever la aparición de resistencia, especialmente en lugares con alta transmisión. Se ha observado resistencia de *P. falciparum* a la mefloquina desde fines de los años ochenta en lugares próximos a la frontera entre Tailandia y Camboya y entre Tailandia y Myanmar. La sensibilidad de las poblaciones de *P. falciparum* que recrudecen después del tratamiento con mefloquina es mucho menor que en la población original (100). La resistencia de *P. falciparum* a la mefloquina está acompañada de resistencia cruzada con la halofantrina y menor sensibilidad a la quinina. En estudios de laboratorio realizados en Tailandia, en cambio, se ha observado un aumento de la sensibilidad a la cloroquina en aislamientos resistentes a la mefloquina (57). No se han documentado altos niveles de resistencia fuera de Asia sudoriental, aunque se han notificado fracasos esporádicos del medicamento en varios países de América del Sur, Asia, África y el Oriente Medio.

6.4.3 Uso

La mefloquina puede usarse con fines tanto terapéuticos como quimioprolácticos. Para el tratamiento debe usarse sólo después de un diagnóstico clínico cuidadoso o microscópico de infección por *P. falciparum* comprobada o presuntamente resistente a la cloroquina o a combinaciones de sulfamidas/pirimetamina. Debido a su posible toxicidad potencial, costo y larga vida media de eliminación, no debe emplearse para el tratamiento en las áreas donde la cloroquina o las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina sean eficaces.

La mefloquina se recomienda como medicamento profiláctico para los viajeros que se dirijan a lugares con alto riesgo de malaria por *falciparum* resistente a la cloroquina. Confiere mayor protección que otros regímenes en África al sur del Sahara.

6.4.4 Dosificación

6.4.4.1 Tratamiento

La dosis estándar para adultos para el tratamiento de la enfermedad no complicada es 15 mg/kg en los lugares donde no haya alta resistencia a la mefloquina. Se puede lograr la solubilidad óptima y mayor biodisponibilidad bebiendo agua antes de tomar el medicamento (101). La biodisponibilidad de la mefloquina también es mayor si se toma después de ingerir alimentos (102). Hay indicios de que el riesgo de vómitos relacionados con el medicamento tal vez sea menor si se trata a los niños febriles con un antipirético, como acetaminofén.

Se ha observado que, cuando la resistencia a la mefloquina es un problema, se puede aumentar su eficacia y prolongar su utilidad práctica unos años aumentando la dosis estándar a 25 mg de base por kilogramo de peso corporal (103). El aumento de la dosis está asociado con una mayor intolerancia del medicamento, que se manifiesta especialmente con vómitos en los niños pequeños y podría reducir la eficacia del tratamiento. Si se producen vómitos dentro de la hora siguiente a la ingestión del medicamento, debe repetirse la dosis completa. Si el paciente vomita más tarde, no es necesario repetir el tratamiento. La administración del medicamento en una dosis dividida con un intervalo de 6 a 24 horas mejora sustancialmente la tolerancia. Se han notificado casos de esofagitis después de la ingestión de mefloquina, lo cual pone de relieve la importancia de tomar mefloquina con abundante agua y preferentemente no tomarla justo antes de dormir.

El anexo 2 contiene pautas detalladas de la dosificación para todos los grupos de edad.

6.4.4.2 Quimioprofilaxis

El régimen profiláctico recomendado es 5 mg de base por kilogramo de peso corporal por semana, es decir, una dosis semanal para adultos de 250 mg de base. Las fracciones aproximadas de la dosis para niños se indican en el anexo 2.

Se recomienda que, siempre que sea posible, la profilaxis de mefloquina se inicie de dos a tres semanas antes de la partida para detectar reacciones adversas antes del viaje y considerar la posibilidad de administrar otros fármacos, como cloroquina/proguanil o doxiciclina.

6.4.5 Uso en el embarazo

Se ha expresado preocupación por los riesgos del uso de mefloquina durante el embarazo. El cúmulo de datos de 1.133 mujeres que recibieron mefloquina antes de la concepción y durante el embarazo, así como de ensayos clínicos que incluyeron mujeres embarazadas, no han confirmado los temores iniciales de efectos embriotóxicos o teratógenos (P. Phillips-Howard, comunicación personal, 1995 y B. Vanhauwere, comunicación personal, 1996). Por lo tanto, la mefloquina puede administrarse con confianza tanto para la profilaxis como para el tratamiento al menos durante el segundo y tercer trimestres. Se dispone de pocos datos sobre su uso durante el primer trimestre, pero por razones de prudencia y teniendo en cuenta las recomendaciones del fabricante, es mejor evitar su uso por el momento, aunque su uso para el tratamiento debe basarse en una evaluación de los beneficios en función de los riesgos. En las mujeres en edad de procrear que no estén embarazadas, puede recetarse mefloquina para la profilaxis, pero preferentemente se debería evitar el embarazo durante la profilaxis y durante tres meses después de su conclusión. En caso de embarazo accidental, la profilaxis con mefloquina no se considera como una indicación para la terminación del embarazo.

La mefloquina se excreta en la leche materna en cantidades pequeñas cuya actividad se desconoce (104). Hay pruebas circunstanciales que sugieren que los lactantes alimentados con leche materna cuya madre está tomando el medicamento no sufren efectos adversos (105).

6.4.6 Farmacocinética

La mefloquina se fija en gran medida a las proteínas (98% en el plasma) y tiene una larga vida media de eliminación que oscila entre 10 y 40 días en los adultos pero que tiende a ser más corto en los niños y las mujeres embarazadas. La vida media de eliminación es más larga en las personas caucásicas que en los africanos o los tailandeses, discrepancia que se atribuyó a diferencias en el almacenamiento de lípidos. Los parámetros farmacocinéticos de la mefloquina cambian en la malaria aguda por *P. falciparum*, alcanzando una concentración máxima (C_{max}) mas alta, probablemente debido a una contracción del volumen de distribución aparente (105).

El medicamento presenta eliminación estereoespecífica, con una vida media de eliminación de 531 horas para la mefloquina(-), significativamente mas larga que la de 206 horas para la forma (+) (106). La mefloquina se metaboliza ampliamente en el hígado y se elimina principalmente en las heces.

El metabolito principal, la carboximefloquina, aparece de dos a cuatro horas después de la ingestión del medicamento, con concentraciones que sobrepasan la del medicamento de origen para fines de la primera semana. Su eliminación es más lenta que la del medicamento de origen. El metabolito carece de acción antimalárica pero tiene un perfil de toxicidad

similar al del compuesto de origen. La excreción de la mefloquina y sus metabolitos en la orina representa solo un 13% de la dosis completa¹.

6.4.7 Efectos adversos

Entre 1984, año del registro del medicamento, y fines de 1995, casi 11 millones de personas tomaron mefloquina y otros 5 millones la tomaron combinada con sulfadoxina y pirimetamina. Sin embargo, hay opiniones diferentes con respecto al uso de mefloquina, especialmente en relación con su inocuidad. El principal problema de la mefloquina es la posibilidad de reacciones adversas neuropsiquiátricas. También se ha expresado preocupación por otros efectos colaterales, como mareos, que pueden entorpecer las actividades que requieren precisión, o vómitos, que pueden menoscabar la eficacia del tratamiento, y por la posibilidad de que su uso durante el embarazo y en las personas que toman medicamentos cardioactivos para otras indicaciones conduzca a un mayor riesgo de efectos adversos.

6.4.7.1 Efectos adversos frecuentes

Los efectos adversos más frecuentes del uso de mefloquina son mareos, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Estos efectos generalmente son leves o moderados, se resuelven espontáneamente y no requieren tratamiento específico. Sin embargo, pueden ser graves en algunos usuarios. Los vómitos y la diarrea probablemente sean proporcionales a la dosis y podrían afectar al resultado del tratamiento, especialmente en los niños. Los vómitos fueron casi el triple en los niños pequeños que recibieron dosis únicas de 25 mg/kg de mefloquina que en los que recibieron 15 mg/kg. La división de la dosis en dos días redujo la incidencia de vómitos a la mitad (103). Los mareos transitorios después del tratamiento fueron mucho más frecuentes en los pacientes que recibieron 25 mg/kg y tardaron el doble de tiempo en resolverse (103). Se han observado efectos adversos en 18,7% de los viajeros que usan mefloquina con fines profilácticos, incidencia similar a la notificada en relación con el uso de cloroquina o de cloroquina más proguanil (107).

¹ La bioequivalencia tanto de la mefloquina como de su metabolito carboxílico es distinta en las dos preparaciones comerciales principales, según se deduce de las diferencias entre sus valores de C_{max} y del área bajo la curva de concentración {véase Navaratnam V. et al. (1992). Comparative pharmacokinetics of two commercial formulations of mefloquine. Vth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Yokohama. Abstract O-01-05, y Sörgel, F. et al. (1997). Lack of bioequivalence of a generic mefloquine formulation with the reference product. Fifth International Conference on Travel Medicine, Geneva. Abstracts Volume 2, p26}.

6.4.7.2 Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Entre 1985 y mediados de 1995, Hoffmann-La Roche recibió informes de un total de 1.574 efectos adversos neuropsiquiátricos asociados con el uso de mefloquina, independientemente de la relación causal. Estos efectos incluyeron trastornos afectivos, ansiedad, alucinaciones, trastornos del sueño (sobre todo pesadillas) y, en unas pocas personas, psicosis manifiesta, encefalopatía tóxica, convulsiones y síndrome cerebral agudo (108). Es difícil hacer una distinción entre efectos muy desagradables y "efectos graves". Los riesgos parecen variar según el grupo étnico: por razones desconocidas, las tasas notificadas en caucásicos y africanos son mayores que en asiáticos (103, 109-111). El riesgo es mayor en las personas con antecedentes neurológicos o psiquiátricos: un tercio de los pacientes que informaron al fabricante que habían sufrido convulsiones tenían antecedentes personales o familiares de problemas de este tipo (112). Se notificaron más efectos adversos en las mujeres que en los hombres después del uso profiláctico, lo cual podría reflejar una dosificación más alta en mg/kg (103, 111-113). Según informes anecdóticos, el alcohol podría exacerbar el riesgo, pero no se observaron efectos adversos en 20 voluntarios en un estudio de la interacción entre la mefloquina y el etanol (114).

La frecuencia de las reacciones adversas neuropsiquiátricas es más común después del tratamiento con mefloquina que después de su uso con fines profilácticos; estas reacciones se producen en 1 de cada 200 a 1 de cada 1.200 pacientes, según su origen étnico (108, 109, 115). Los efectos colaterales graves también parecen ser proporcionales a la dosis y fueron siete veces más frecuentes en las personas en quienes se repitió el tratamiento con mefloquina menos de un mes después del tratamiento inicial (116). Los síntomas aparecieron en el plazo de tres días en 73% de los pacientes, y solo en 9% los síntomas se presentaron 10 días o más después del tratamiento. La mayoría (78%) señaló que los síntomas se resolvieron en tres semanas. La administración concomitante de quinina puede aumentar el riesgo de reacciones neuropsiquiátricas graves (116).

Se ha notificado una prevalencia relativamente baja de reacciones neuropsiquiátricas "graves" según las definiciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) tras el uso con fines profilácticos (117-119). Estas reacciones fueron del orden de 1 en 10.000 y se produjeron generalmente al comienzo del tratamiento (111, 112). Una evaluación retrospectiva de los efectos notificados al fabricante indica que 41% de los casos presentaron los síntomas en la primera semana de la profilaxis, 59% en la segunda semana y 78% en la tercera semana. Más de 90% de los efectos se produjeron durante las cinco primeras semanas de profilaxis (111). En un estudio de Voluntarios del Cuerpo de Paz que continuaron la profilaxis semanal a largo plazo a pesar de los efectos adversos que sufrieron varios participantes, la tasa de reacciones adversas disminuyó con el tiempo (120).

El uso de una dosis de carga durante la profilaxis puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Se produjeron sueños extraños con mayor frecuencia después de tres dosis de carga de 250 mg de mefloquina por día seguidas de 250 mg por semana, que después de una profilaxis semanal, cuando se alcanzó una concentración estable al cabo de

siete semanas. Los sentimientos de depresión, que fueron más frecuentes con mefloquina que con cloroquina, se resolvieron mientras continuó la profilaxis (116).

Un estudio más reciente de viajeros británicos que tomaron mefloquina para la profilaxis sugiere que la frecuencia relativa de las reacciones adversas puede variar según el criterio que se use. La frecuencia de las reacciones adversas "graves" definidas según los criterios del CIOMS fue de dos casos para la mefloquina y uno para la cloroquina/proguanil, en ambos casos en una población de alrededor de 2.300. Sin embargo, se observaron diferencias más pronunciadas entre los dos regímenes en cuanto a las reacciones adversas notificadas por el paciente mismo. Los efectos adversos neuropsiquiátricos de la mefloquina, clasificados por el viajero como "suficientemente malos como para obstaculizar las actividades cotidianas" (9,2% de usuarios) o "suficientemente malos como para requerir una consulta con el médico" (2,2%), fueron dos veces más comunes en ambos casos que con proguanil más cloroquina, mientras que el porcentaje de pacientes que notificaron algún tipo de reacción adversa fue parecido en los dos grupos (aproximadamente un 41%) (121).

6.4.7.3 Efectos cardiovasculares

En estudios realizados en hospitales se han notificado sistemáticamente casos de bradicardia y arritmia sinusal hasta en 68% de los pacientes tratados con mefloquina (122), pero los estudios comparativos revelan que la incidencia es similar a la observada después del tratamiento con cloroquina, halofantrina o artesunato (122-124). No se observó ningún cambio electrocardiográfico o de la presión arterial en 45 voluntarios australianos sanos que recibieron 250 mg de mefloquina semanalmente durante cuatro semanas, en comparación con 50 testigos (125). Sin embargo, la administración concomitante de mefloquina con otros compuestos afines, como quinina, quinidina y cloroquina, puede producir anomalías electrocardiográficas y aumentar el riesgo de convulsiones. El uso de halofantrina después de la mefloquina causa una prolongación significativa del intervalo QT_c (123) y ha sido relacionado con tres paros cardíacos en pacientes tratados con ambos medicamentos. Por consiguiente, no debe administrarse halofantrina a personas que hayan recibido mefloquina poco antes.

Desde que comenzó a usarse la mefloquina, se ha expresado preocupación por la posibilidad de que su administración junto con medicamentos para enfermedades cardiovasculares, como los medicamentos contra las arritmias, los bloqueantes b-adrenérgicos y los bloqueantes de los canales de calcio, así como con antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas, conduzca a reacciones adversas graves. Teóricamente, el uso concomitante de la mefloquina y estos medicamentos también podría contribuir a la prolongación del intervalo QT_c. Sin embargo, hasta la fecha no se han encontrado indicios de tal interacción medicamentosa y la administración conjunta de estos medicamentos ya no está contraindicada (126).

6.4.7.4 Efectos poco comunes

Se han notificado cambios hemáticos durante el tratamiento con mefloquina; menos de 3% de los efectos adversos notificados a los fabricantes fueron discrasias sanguíneas. La mefloquina causa elevación transitoria de las transaminasas pero rara vez está asociada con hepatitis. Se han notificado tres casos de fiebre hemoglobinúrica durante el tratamiento con mefloquina (127). Muy excepcionalmente se han registrado efectos cutáneos, incluido un caso de síndrome de Stevens-Johnson, relacionados temporalmente con la exposición a la mefloquina en unas pocas personas sin antecedentes de efectos similares (128-131)².

6.4.8 Efectos en el desempeño

Los mareos son un efecto adverso frecuente pero transitorio de la mefloquina. Cuatro de siete voluntarios caucásicos sanos quedaron gravemente incapacitados durante tres o cuatro días después de la administración de 25 mg/kg y todos presentaron mareos (132). Esto suscitó la preocupación de que la profilaxis con este medicamento podría entorpecer los movimientos que requieran precisión. Sin embargo, hay observaciones que indican que, si se tolera, la mefloquina no altera el comportamiento. No se observó ningún menoscabo funcional en 203 soldados de la Infantería de Marina de Estados Unidos que recibieron tratamiento profiláctico con mefloquina (116) ni en 23 pilotos en entrenamiento que recibieron 250 mg de mefloquina por día durante tres días y después semanalmente durante un total de seis semanas (133). Sin embargo, se notificaron trastornos del reposo y pérdida de la concentración en voluntarios que recibieron mefloquina, aunque el último problema no fue estadísticamente significativo. La profilaxis semanal durante 16 semanas no afectó al equilibrio y la audición en 10 voluntarios suecos sanos (134) y no se observó ningún efecto en la función cerebral sutil, la audiometría y la presión arterial medida con el sujeto en decúbito supino o de pie en un estudio controlado y con placebo de 45 voluntarios sanos que tomaban mefloquina semanalmente (125). En pruebas en las cuales se observó la habilidad de los conductores para seguir el camino o a otros vehículos no se notó ninguna influencia de la profilaxis con mefloquina en la conducción de vehículos (114). Sin embargo, en vista de los pocos datos disponibles, ciertas autoridades, incluida la OMS, no recomiendan el uso de mefloquina en personas que deban realizar tareas que exijan coordinación fina y discriminación espacial, como los tripulantes de aeronaves.

Las personas que realicen tareas que exijan coordinación fina y discriminación espacial (por ejemplo, pilotos y operadores de maquinaria) que experimenten reacciones adversas después de la ingestión de mefloquina deben dejar de trabajar hasta que los síntomas se

² Desde la publicación original de este informe se ha notificado un caso mortal de necrolisis epidérmica asociada al uso quimioprofiláctico de mefloquina en un niño de 6 años {véase McBride, S.R., et al. (1997). Fatal toxic epidermal necrolysis associated with mefloquine antimalarial prophylaxis, *Lancet*, 349: 101}.

resuelvan plenamente. Se recomienda también esperar tres semanas después del tratamiento, que es el período medio de aparición de efectos neuropsiquiátricos raros pero graves.

6.4.9 Interacciones medicamentosas

El uso concurrente de la quinina puede potenciar las reacciones adversas a la mefloquina relacionadas con la dosis (109). Esto puede estar relacionado con el hecho de que se observan concentraciones de quinina y mefloquina en la sangre superiores a las esperadas cuando se administran ambos medicamentos de forma concurrente. En general, no se debe administrar mefloquina dentro de las 12 horas siguientes a la última dosis de quinina. La administración concurrente de mefloquina con tetraciclinas y ampicilina también produce mayores concentraciones de mefloquina en la sangre (135, 136).

6.4.10 Contraindicaciones

La mefloquina está contraindicada en los siguientes casos:

- antecedentes de alergia a la mefloquina;
- enfermedad neurológica o psiquiátrica preexistente;
- antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica grave;
- tratamiento concomitante con halofantrina;
- tratamiento con mefloquina en las cuatro semanas precedentes;
- personas que realicen tareas que exijan coordinación fina y discriminación espacial, como los tripulantes de aeronaves.

6.4.11 Sobredosificación

La provocación del vómito y el lavado gástrico sirven si se realizan pocas horas después de la ingestión. Se debe vigilar la función cardíaca y el estado neuropsiquiátrico por lo menos durante uno a tres días y administrar tratamiento sintomático y de sostén intensivo según sea necesario, en particular para los trastornos cardiovasculares.

6.5 COMBINACIÓN DE MEFLOQUINA/SULFADOXINA/PIRIMETAMINA

La combinación de mefloquina/sulfadoxina/pirimetamina se usa con fines terapéuticos en vista de la observación de que sus componentes presentan al menos actividad aditiva y que su combinación puede retardar la aparición de resistencia en el parásito (68). Desde 1990 los programas no la recomiendan para uso profiláctico o terapéutico general debido a la preocupación por el riesgo de reacciones adversas graves al componente sulfadoxina y porque no parece justificarse la introducción de mefloquina en gran escala en lugares donde la combinación de sulfamidas/pirimetamina todavía es eficaz. Se considera que su efecto hipotético sobre la aparición de resistencia en poblaciones naturales del parásito humano no compensa su toxicidad documentada (5).

6.6 QUININA, QUINIDINA Y ALCALOIDES AFINES

6.6.1 Quinina

6.6.1.1 Formas farmacéuticas

Las sales de quinina vienen en muchas formas diferentes, tanto en comprimidos como inyectables. Las más comunes son clorhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina y sulfato de quinina, que contienen 82%, 82% y 82,6% de base de quinina, respectivamente. La presentación en forma de bisulfato de quinina, con 59,2% de base, es menos común. En el anexo 3 se presentan las equivalencias entre sales y bases para las distintas presentaciones.

6.6.1.2 Eficacia

La quinina normalmente es eficaz contra las infecciones por *P. falciparum* resistentes a la cloroquina y a combinaciones de sulfamidas/pirimetamina. En algunos lugares de Asia sudoriental, donde la quinina se ha usado mucho para el tratamiento de la malaria, se ha detectado una disminución de la sensibilidad a la quinina, especialmente en casos en que se administró tratamiento en un entorno no supervisado y para pacientes ambulatorios con regímenes de más de tres días. En entornos de este tipo, el cumplimiento es deficiente y conduce a tratamientos incompletos. Eso puede haber llevado a la selección de parásitos resistentes. Hay cierta resistencia cruzada de la quinina y la mefloquina, lo cual indica que el uso difundido de la quinina en Tailandia puede haber influido en la aparición de resistencia a la mefloquina en ese país (137).

6.6.1.3 Uso

La quinina sigue siendo el medicamento preferido para tratar la malaria por *falciparum* **grave y complicada** en la mayoría de los países. Debe usarse para la malaria no complicada sólo cuando no haya otra opción; por ejemplo, en las siguientes situaciones:

- (i) La quinina puede ser útil como tratamiento de primera línea en los lugares con malaria **multirresistente** donde *P. falciparum* no responde a la cloroquina, a combinaciones de sulfamidas/pirimetamina y a la mefloquina. Por lo general se combina con otro medicamento, especialmente en los lugares donde podría haber cierta resistencia a la quinina, como en Asia sudoriental. Los responsables de la política nacional en materia de medicamentos necesitarán determinar si la quinina es una opción apropiada.
- (ii) La quinina es una opción razonable para el tratamiento en los viajeros que regresan con malaria a zonas donde ésta no es endémica, ya que con frecuencia no se conocen las características de farmacoresistencia del parásito y se necesita un medicamento plenamente eficaz para tratar a personas no inmunes a fin de prevenir la progresión de la malaria no complicada a la enfermedad grave.
- (iii) La quinina inyectable puede ser útil como tratamiento inicial para los pacientes con malaria no complicada y vómitos reiterados que, en consecuencia, no puedan tomar los medicamentos orales. Cuando paren los vómitos se deberá reanudar el tratamiento oral con un medicamento apropiado.
- (iv) La quinina puede ser un tratamiento de segunda línea para los pacientes que dejan de responder al tratamiento corriente de primera línea o son hipersensibles a las sulfonamidas. Cuando se emplea de esta forma, la quinina también debe ir acompañada de otro medicamento (véase la sección 6.6.1.4).

La quinina debe administrarse sólo **con receta** y preferentemente **bajo supervisión** de una persona capacitada, porque debe administrarse durante varios días, a menudo en combinación con otros medicamentos, y produce efectos adversos.

6.6.1.4 Dosificación

La quinina puede administrarse por vía oral, intravenosa o intramuscular. La quinina o los compuestos que contienen quinina, como Quinimax, no deben administrarse solos en ciclos cortos (por ejemplo, tres días) porque dan frecuentes recrudescencias.

Cuando se usa para la malaria no complicada, la quinina debe administrarse **por vía oral siempre que sea posible**, en uno de los siguientes regímenes:

- (i) En lugares donde los parásitos son sensibles a la quinina:
 - **quinina**, 8 mg de base por kilogramo tres veces por día durante siete días.
- (ii) En lugares donde los parásitos son sensibles tanto a combinaciones de sulfamidas/pirimetamina como a la quinina y el cumplimiento de la pauta de tratamiento puede ser problemático:
 - **quinina**, 8 mg de base por kilogramo diariamente durante tres días, y además:
 - 1.500 mg de **sulfadoxina** o 1.500 mg de **sulfaleno** y 75 mg de **pirimetamina** en el primer día de tratamiento con **quinina**.
 - otros regímenes posibles consisten en administrar **quinina** durante tres días (como en el caso anterior), acompañada de:
 - bien sea : **doxiciclina**, 100 mg de sal por día (pero no a niños menores de 8 años o a embarazadas);
 - o : **tetraciclina**, 250 mg cuatro veces por día durante cinco días (pero no a niños menores de 8 años o a embarazadas);
 - o : **clindamicina**, 300 mg cuatro veces por día durante cinco días.
- (iii) En lugares donde hay alta resistencia a la quinina:
 - **quinina**, 8 mg de base por kilogramo tres veces por día durante siete días acompañada de:
 - bien sea : **doxiciclina**, 100 mg de sal por día durante siete días (pero no a niños menores de 8 años o a embarazadas);
 - o : **tetraciclina**, 250 mg cuatro veces por día durante siete días (pero no a niños menores de 8 años o a embarazadas).

Si el tratamiento oral no es posible, la(s) primera(s) dosis de quinina deberá(n) administrarse *por vía intravenosa* en solución salina isotónica con 5% de dextrosa mediante venoclisis (gota a gota) lenta durante 8 horas, como para la malaria complicada. Si la venoclisis no es posible, la quinina se puede administrar por inyección *intramuscular*, en cuyo caso hay que diluir el medicamento a una concentración de 60 mg/ml, dividirlo en dos mitades y administrar cada mitad en la parte anterior de cada muslo. Cuando se administre

quinina por vía parenteral, se debe reanudar el tratamiento oral apenas el paciente pueda tomarlo y continuarlo hasta completar las dosis necesarias.

Se recomienda administrar dosis de carga de quinina para el tratamiento de la malaria grave y complicada lo que permite alcanzar el nivel óptimo del medicamento en la sangre en unas pocas horas. Esto no es necesario para el tratamiento de la malaria no complicada, para la cual se acostumbra administrar un régimen estándar con quinina sin dosis de carga.

La quinina debe emplearse con cautela en los ancianos, que la metabolizan más lentamente que los jóvenes (138).

6.6.1.5 Uso en el embarazo

La quinina es inocua durante el embarazo. Se ha comprobado que las dosis terapéuticas de quinina no desencadenan el trabajo de parto y que la estimulación de las contracciones y los indicios de sufrimiento fetal asociados al uso de quinina pueden atribuirse a la fiebre y a otros efectos de la enfermedad malárica (5). El riesgo de hipoglucemia provocada por quinina es, sin embargo, mayor que en las mujeres que no están embarazadas, en particular en los casos de enfermedad grave. Por consiguiente, se necesita una vigilancia especial.

6.6.1.6 Farmacocinética

La quinina se absorbe rápidamente cuando se toma por vía oral, y la concentración plasmática máxima se alcanza en un plazo de una a tres horas. Se distribuye en todos los humores orgánicos fijándose fácilmente a las proteínas. Cruza fácilmente la barrera placentaria y se detecta en el líquido cefalorraquídeo. La quinina se metaboliza ampliamente en el hígado, tiene una vida media de eliminación de 10 a 12 horas en las personas sanas y posteriormente se excreta en la orina, principalmente como metabolitos hidroxilados (49).

Varias características farmacocinéticas difieren según la edad del sujeto y por influencia de la malaria. El volumen de distribución es menor en los niños pequeños que en los adultos y la tasa de eliminación es más lenta en los ancianos que en los adultos jóvenes (138). En los pacientes con malaria aguda, el volumen de distribución se reduce y la eliminación sistémica es más lenta que en las personas sanas, siendo estos cambios proporcionales a la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, la fijación de la quinina a las proteínas es mayor en los pacientes con malaria, como resultado de la mayor concentración de la proteína de unión (glucoproteína ácida alfa-1) en circulación (139).

6.6.1.7 Efectos adversos

El personal de salud y los pacientes deben saber que la quinina causa "cinchonismo" (zumbido de oídos, audición amortiguada y, a veces, vértigo o mareos). Estos síntomas aparecen cuando la concentración total de quinina en el plasma se acerca a 5 mg/l, es decir, al límite inferior del intervalo terapéutico del medicamento, que es de 5 a 15 mg/l. Los síntomas aparecen generalmente el segundo o tercer día de tratamiento y, por sí solos, rara vez son motivo suficiente para suprimir el medicamento. Normalmente son reversibles.

Los efectos adversos proporcionales a la dosis se limitan principalmente a los sistemas cardiovascular, digestivo y nervioso central. Se deben generalmente a una administración excesiva por venoclisis, pero también a la acumulación después de la administración oral. La quinina puede causar hipotensión grave si se inyecta con demasiada rapidez (140). Como la quinina puede intensificar los efectos de los medicamentos cardiopresores, debe recetarse con cuidado a las personas que toman betabloqueantes, digoxina y bloqueantes de los canales de calcio, especialmente las que tengan cardiopatías. La toxicidad cardíaca puede ser mayor si se administra quinina a personas que han tomado mefloquina para la profilaxis de la malaria.

La quinina puede causar hipoglucemia, ya que el medicamento estimula la secreción de insulina en las células beta del páncreas. Las embarazadas pueden presentar hipoglucemia especialmente después de la venoclisis, porque durante el embarazo las células beta son más sensibles a una variedad de estímulos (49).

6.6.1.8 Sobredosificación

Una dosis única de más de 3 g puede causar intoxicación grave e incluso mortal en los adultos, precedida por depresión del sistema nervioso central y crisis convulsivas. Incluso en dosis mucho más pequeñas puede ser letal en los niños. La acción cardiopresora puede causar disritmias, hipotensión y paro cardíaco, así como trastornos visuales graves que en casos raros podrían llegar a la ceguera. Se debe provocar el vómito y realizar un lavado gástrico cuanto antes.

6.6.2 Quinidina

La quinidina es un diastereoisómero de la quinina con propiedades antimaláricas similares. Viene en comprimidos de 200 mg de base como sulfato. Es un poco más eficaz que la quinina pero tiene un mayor efecto cardiopresor (5). En otros sentidos, la toxicidad y las interacciones medicamentosas de la quinidina son similares a las de la quinina.

La quinidina no se recomienda para el tratamiento de rutina de la malaria no complicada. Es un medicamento útil para el tratamiento parenteral de la malaria grave y

complicada y puede emplearse en vez de la quinina en los pacientes con malaria no complicada que necesiten una dosis inicial por vía parenteral. Se emplea en dosis similares a las de la quinina.

6.6.3 Quinimax

El Quinimax es una combinación de cuatro alcaloides de quina: quinina, quinidina, cinconina y cinconidina. Viene en comprimidos que contienen 100 mg de Quinimax o soluciones inyectables de 100 mg de Quinimax por ml. Cada 100 mg de Quinimax contienen 96,10 mg de diclorhidrato de quinina-resorcina (59,3 mg de quinina base), 2,55 mg de diclorhidrato de quinidina-resorcina (1,6 mg de quinidina base), 0,68 mg de diclorhidrato de cinconina-resorcina (0,4 mg de cinconina base) y 0,67 mg de diclorhidrato de cinconidina-resorcina (0,4 mg de cinconidina base).

Puede reemplazar a la quinina en los regímenes precedentes (véase la sección 6.6.1.4). Ha resultado ser algo más eficaz que la quinina *in vitro* y en animales de laboratorio, y en los seres humanos lleva a concentraciones algo mayores en el plasma. Se ha observado un efecto sinérgico de esta combinación, pero en los estudios, que han sido pocos, no se ha notado una diferencia significativa entre el Quinimax y la quinina en cuanto a su eficacia terapéutica (141, P. Druilhe, comunicación personal, 1994).

6.7 HALOFANTRINA

6.7.1 Formas farmacéuticas

Los comprimidos contienen 250 mg de clorhidrato de halofantrina (233 mg de base). La suspensión pediátrica contiene 100 mg de clorhidrato de halofantrina (93,2 mg de base) en 5 ml, es decir, 20 mg de sal por mililitro.

6.7.2 Eficacia

La halofantrina, un fenantreno-metanol, es un esquizonticida sanguíneo activo contra todos los parásitos de la malaria. Actúa contra las infecciones por *P. falciparum* resistentes a la cloroquina y a las combinaciones de sulfamidas/pirimetamina. En los primeros estudios se observó que la halofantrina también actuaba contra algunos aislados, pero no todos, con menor sensibilidad a la mefloquina, pero investigaciones recientes en animales de laboratorio e *in vitro* con clones o aislamientos de diversas regiones revelan que hay resistencia cruzada

de la mefloquina y la halofantrina (142, 143). La resistencia a la halofantrina es fácil de producir en animales de laboratorio y va acompañada de mayor sensibilidad a la cloroquina y menor sensibilidad a la mefloquina y la quinina (144, 145). La halofantrina no actúa contra los gametocitos o las etapas hepáticas de los parásitos de la malaria.

6.7.3 Uso

La halofantrina no se usa en los programas de control de la malaria debido a su costo elevado, su biodisponibilidad variable, su resistencia cruzada con la mefloquina y la notificación de casos de cardiotoxicidad mortal en algunos grupos a riesgo después del tratamiento estándar. Sin embargo, puede usarse individualmente en pacientes que se sepa que no tienen cardiopatías en lugares donde la resistencia a múltiples medicamentos es prevalente y no se dispone de ningún otro antimalárico eficaz. En consecuencia, la halofantrina debe dispensarse sólo bajo receta y su uso debe limitarse al tratamiento de infecciones agudas por *P. falciparum* multirresistente en hospitales o dispensarios después de un diagnóstico parasitológico o de un diagnóstico clínico cuidadoso. No se recomienda como reserva para tratamiento de urgencia.

Se recomienda un control gubernamental estricto de su importación, distribución y utilización.

6.7.4 Dosificación y administración

6.7.4.1 Tratamiento

La dosis estándar tanto para los adultos como para los niños es 8 mg de base por kilogramo en tres dosis con intervalos de 6 horas, es decir, una dosis total de 24 mg de base por kilogramo, que en los adultos equivale a 1.500 mg de base. El fabricante recomienda un segundo ciclo una semana después del tratamiento inicial en los pacientes no inmunes para lograr la curación radical. El anexo 2 contiene cronogramas detallados de la dosificación para grupos de todas las edades. La halofantrina no se recomienda para niños que pesen menos de 10 kg porque se dispone de pocos datos sobre este grupo de edad. Sin embargo, los datos sobre su uso en más de 100 niños menores de 2 años indican que el medicamento se tolera bien (146).

La absorción relativa de la halofantrina aumenta aproximadamente seis veces más en las personas que ingieren una comida con alto contenido de grasas en comparación con las que no consumen alimentos poco antes o después (147, 148), y las concentraciones séricas mayores se correlacionan con intervalos QT_c más largos (149). Como el aumento de la

absorción tiende a prolongar el intervalo QT_c, el fabricante ya no recomienda la administración del medicamento con alimentos.

6.7.4.2 Profilaxis

No hay datos que justifiquen el uso de la halofantrina como medicamento profiláctico.

6.7.5 Uso en el embarazo

En estudios preclínicos en roedores se ha observado toxicidad en forma de mayor frecuencia de muerte embrionaria posimplantación y peso corporal fetal bajo con dosis de más de 15 mg/kg/día (150). No se han notificado efectos teratogénos. El poco aumento de peso de las crías observado en los estudios de toxicidad con animales indica que la halofantrina puede secretarse en la leche materna. Por lo tanto, no se debe administrar halofantrina a mujeres embarazadas o que amamenten a menos que los posibles beneficios sean mayores que el riesgo para la madre, el feto o el recién nacido.

6.7.6 Farmacocinética

La halofantrina es una base débil lipófila, en gran medida insoluble en agua. La absorción sistémica de las formas farmacéuticas actuales es imprevisible, pero llega a sextuplicarse en presencia de alimentos grasos (147, 148). La vida media de eliminación varía de una persona a otra pero generalmente es de 24 a 48 horas para el medicamento de origen y el doble para el metabolito desbutilado biológicamente activo. La vida media de eliminación funcional es, por lo tanto, de 4 a 5 días. La vía principal de eliminación son las heces (151).

6.7.7 Efectos adversos

La halofantrina generalmente se tolera bien, habiéndose registrado efectos menores y reversibles tales como náuseas, dolor abdominal, diarrea, prurito y erupciones cutáneas. Sin embargo, en algunos casos ha prolongado el intervalo QT_c en la dosis estándar recomendada y se han notificado casos raros de disritmias ventriculares graves, a veces mortales, especialmente en condiciones tales como el uso de dosis mayores que la recomendada, tratamiento reciente o concomitante con mefloquina o prolongación preexistente del intervalo QT_c (152-154).

Hasta agosto de 1994 se habían notificado al fabricante 31 casos de efectos cardiovasculares, de los cuales murieron 13. Desde esa fecha y después de la publicación de las normas revisadas sobre factores de riesgo, se han notificado solo 2 casos adicionales (J.R. Horton, comunicación personal, 1995).

Se han notificado casos de crisis convulsivas (J.R. Horton, comunicación personal, 1995), hemólisis intravascular, menoscabo de la función renal (155) y posiblemente una elevación ocasional de las transaminasas séricas después del tratamiento. La relación de la elevación de las transaminasas séricas con el medicamento es poco clara ya que tales cambios se observan comúnmente en la malaria aguda. Los valores vuelven a la normalidad una semana después del tratamiento.

6.7.8 Contraindicaciones

La halofantrina está contraindicada en los siguientes casos:

- antecedentes de alergia a la halofantrina;
- enfermedad cardíaca preexistente;
- antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QT_c en los electrocardiogramas;
- uso de otros medicamentos o presencia de una afección clínica que se sabe que puedan prolongar el intervalo QT_c;
- tratamiento con mefloquina en las tres semanas precedentes; y
- mujeres embarazadas y niños menores de 1 año.

6.7.9 Sobredosificación

No hay experiencia con sobredosificación aguda de halofantrina. Se recomienda provocar el vómito o efectuar el lavado gástrico de inmediato. Las medidas de sostén deben incluir el monitoreo electrocardiográfico.

6.8 ARTEMISININA Y SUS DERIVADOS

6.8.1 Formas farmacéuticas

Existen las siguientes formas farmacéuticas para el tratamiento de la malaria no complicada:

- Artemisinina: comprimido y cápsula 250 mg (Vietnam);
- Artesunato: comprimido 50 mg (Vietnam y China);
- Arteméter: cápsula 50 mg (China);
- Dihidroartemisinina: comprimido 20 mg (China).

6.8.2 Eficacia

La artemisinina (qinghaosu) es el principio antimalárico aislado de la *Artemisia annua* L por científicos chinos. Es una lactona de sesquiterpeno con un puente de peróxido. La fracción de peróxido parece ser responsable de su acción antimalárica. La artemisinina es un esquizonticida sanguíneo potente y de acción rápida. Elimina el parásito con más rapidez que la cloroquina o la quinina e induce respuestas sintomáticas rápidas (156).

La artemisinina no se disuelve bien en aceites ni en el agua. Entre los derivados del compuesto de origen se han obtenido la dihidroartemisinina, los derivados solubles en aceite arteméter y arteéter, y los derivados más hidrosolubles artesunato de sodio y ácido artelinico. Estos derivados tienen una acción esquizonticida en la sangre más potente que el compuesto de origen. La dihidroartemisinina es el antimalárico más potente de este grupo de compuestos pero también el menos estable. Los estudios tanto preclínicos como clínicos revelan que la artemisinina y sus derivados son eficaces contra los parásitos resistentes a los demás medicamentos antimaláricos en uso (156). No tienen acción hipnozoitocida. Se ha observado recientemente una acción gametocitocida (157).

Su acción antimalárica es rápida y la mayoría de los pacientes presentan mejoría clínica entre uno y tres días después del tratamiento. Sin embargo, la tasa de recrudescencia es alta después de monoterapia con uno de estos medicamentos, dependiendo de la dosis administrada, la duración del tratamiento y la gravedad de la enfermedad pero no, por el momento, de la resistencia del parásito (158-161). Hasta ahora no se han observado indicios de resistencia de *P. falciparum* a la artemisinina y sus derivados, aunque se ha provocado resistencia fácilmente en animales de laboratorio e *in vitro*.

Cuando se administran como monoterapia a pacientes con malaria por *falciparum* no complicada que tienen algún grado de inmunidad, se ha obtenido en general la curación con

regímenes orales de artemisinina, artesunato y arteméter durante cinco días. La administración de dos dosis diarias no presenta ninguna ventaja sobre la administración de una sola dosis diaria (159). Los regímenes de siete días tienen una ligera ventaja terapéutica en comparación con los regímenes de cinco días, que es contrarrestada por la disminución del cumplimiento, mientras que las tasas de recrudescencia con los regímenes de tres días son del 50%, independientemente de la dosificación (162, 163, Nguyen Duy Sy, comunicación personal, 1995). Los ciclos más cortos llevaron a tasas de curación mayores cuando se administró una dosis doble el primer día de tratamiento o si los medicamentos se combinaron con una sola dosis de un antimalárico de acción más prolongada, como mefloquina (164-168). Un régimen de tres a cinco días con artesunato combinado con mefloquina administrada en forma concomitante o secuencial condujo a tasas de curación de casi 100% (169, Nguyen Duy Sy, comunicación personal, 1995).

Se ha comprobado que la dihidroartemisinina oral es eficaz para el tratamiento de la malaria no complicada multirresistente en China, pero la experiencia fuera de ese país es limitada (170). En estudios recientes realizados en Tailandia se observó una tasa de curación del 90% en 52 pacientes que recibieron 120 mg de dihidroartemisinina seguida de 60 mg una vez por día durante siete días, es decir, una dosis para adultos de 480 mg en total (Sornchai Looareesuwat, comunicación personal, 1995).

6.8.3 Uso

Existe una preocupación generalizada por la posibilidad de que el uso no regulado de los preparados orales de artemisinina y sus derivados conduzca a una rápida disminución de su eficacia. Para proteger su potente acción antimalárica, el uso de la artemisinina y sus derivados debe limitarse principalmente al tratamiento de malaria grave en zonas donde haya *P. falciparum* multirresistente y la quinina no sea eficaz. Sin embargo, en esos lugares, como algunos de Asia sudoriental, también se indica el uso de los preparados orales para tratar la malaria por *falciparum* no complicada. El uso de estos compuestos para el tratamiento de la malaria debida a las otras tres especies de parásitos humanos no se recomienda porque hay otros medicamentos antimaláricos eficaces. Actualmente no se justifica el uso de los preparados inyectables u orales de artemisinina y sus derivados en África, ya que se dispone de otros medicamentos eficaces.

Los preparados rectales podrían desempeñar un papel importante en el tratamiento de infecciones por *P. falciparum* no complicadas en los niños que vomitan los medicamentos orales. Sin embargo, actualmente, ninguno ha sido registrado, salvo los derivados de la artemisinina en China y Viet Nam. En ensayos clínicos fuera de China se están evaluando cápsulas rectales de artesunato.

6.8.4 Dosificación y administración

6.8.4.1 Tratamiento

Las pautas de dosificación indicadas mas abajo se basan solo en los datos clínicos disponibles, ya que los datos farmacocinéticos todavía son insuficientes para formular regímenes de tratamiento. Cuando se usan como monoterapia, se necesita como mínimo un ciclo de cinco días debido al problema de recrudescencia de las infecciones. Si se emplean regímenes de menos de cinco a siete días, deberían combinarse con mefloquina para prevenir tales recrudescencias. La dosis de mefloquina depende de la sensibilidad del parásito a la mefloquina.

(i) Monoterapia

La artemisinina oral y el artesunato se han empleado ampliamente en el tratamiento de infecciones por *P. falciparum* multirresistente no complicadas. Actualmente se recomiendan los siguientes regímenes:

- **artemisinina:** 10 mg/kg una vez por día durante cinco días, con una dosis doble dividida el primer día;
- **artesunato:** 2 mg/kg una vez por día durante cinco días, con una dosis doble dividida el primer día.

Solo recientemente se ha iniciado la comercialización del arteméter y la dihidroartemisinina orales, de modo que se dispone de menos datos empíricos de la eficacia de los regímenes recomendados a continuación:

- **arteméter:** 2 mg/kg una vez por día durante cinco días, con una dosis doble dividida el primer día;
- **dihidroartemisinina:** 2 mg/kg una vez por día durante cinco días, con una dosis doble dividida el primer día.

(ii) Terapia combinada

En los casos en que el cumplimiento sea dudoso, especialmente con pacientes ambulatorios, se indica la combinación con mefloquina (15-25 mg de base por kilogramo). La dosis de mefloquina depende de la sensibilidad del parásito a la mefloquina.

Artemisinina: 10 mg/kg una vez por día durante tres días, más mefloquina (15-25 mg de base por kilogramo) en dosis única el segundo o tercer día.

Artesunato: 4 mg/kg una vez por día durante tres días, más mefloquina (15-25 mg de base por kilogramo) en dosis única el segundo o tercer día.

La razón por la cual se administra mefloquina el segundo o tercer día es que se considera que hay menos riesgo de vómitos una vez que la afección clínica ha mejorado. Se puede mejorar la tolerancia de las dosis más altas de mefloquina con la administración de 15 mg de base por kilogramo el segundo o tercer día, y el resto de 6 a 24 horas después.

La combinación de dihidroartemisinina con mefloquina y otros medicamentos todavía está evaluándose en ensayos clínicos.

6.8.4.2 Profilaxis

No se justifica por el momento el uso de la artemisinina o sus derivados para la profilaxis.

6.8.5 Uso en el embarazo

Los estudios preclínicos han revelado sistemáticamente que la artemisinina y sus derivados no tienen acción mutagénica o teratógena, pero todos estos medicamentos causaron resorción fetal en roedores en dosis relativamente bajas de 1/200 - 1/400 de la DL_{50} , es decir, por encima de 10 mg/kg, cuando se administraron después del sexto día de gestación (171). Los informes sobre el uso de estos medicamentos durante el embarazo son limitados (170, 172). Sin embargo, la malaria puede ser particularmente peligrosa durante el embarazo. Por lo tanto, la artemisinina y sus derivados pueden emplearse durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en los lugares donde haya resistencia a múltiples medicamentos si no se dispone de otro tratamiento eficaz. No se recomienda su uso en el primer trimestre del embarazo. Quienes receten estos medicamentos deben comprender que se sabe muy poco sobre su uso durante el embarazo, de modo que, en principio, se debe vigilar a todas las embarazadas que los reciban y se debe informar a las autoridades normativas sobre los resultados clínicos, tanto buenos como adversos.

6.8.6 Farmacocinética

Se está usando la cromatografía líquida de alta resolución-detección por captura de electrones (HPLC-ECD), junto con ensayos biológicos, para el estudio de la farmacocinética de la artemisinina y sus derivados. La HPLC-ECD detecta por separado el compuesto de origen y el metabolito principal, la dihidroartemisinina, mientras que los ensayos biológicos miden la actividad total (es decir, del compuesto de origen más el metabolito o los metabolitos). Ambos métodos son engorrosos y solo unos pocos laboratorios pueden realizar las valoraciones. Por lo tanto, los estudios farmacocinéticos de las formas farmacéuticas, especialmente las orales, son sumamente limitados.

Tanto la artemisinina como sus derivados se metabolizan rápidamente *in vivo*, convirtiéndose en dihidroartemisinina. El artesunato oral se absorbe rápidamente; el nivel máximo tanto del compuesto de origen como de dihidroartemisinina se alcanza en unos 60 minutos. Ambos pueden detectarse durante un período de 4 a 8 horas (V. Navaratnam, comunicación personal, 1996). Se han observado características farmacocinéticas similares tras la administración oral de arteméter, tiempos medios para llegar a concentraciones plasmáticas máximas y vidas medias de eliminación plasmática de 3 y 6 horas, y de 3,1 y 10,6 horas para el compuesto de origen y la dihidroartemisinina, respectivamente (173). La concentración plasmática tanto del arteméter como de la dihidroartemisinina fueron similares tanto en las personas sanas como en las que tenían malaria aguda no complicada.

6.8.7 Efectos adversos

La experiencia indica que la artemisinina y sus derivados son menos tóxicos que los medicamentos antimaláricos de quinolina y presentan pocos efectos adversos. El artesunato y el arteméter orales se han usado para tratar alrededor de 10.000 pacientes que fueron mantenidos en observación intensiva en Tailandia. La mayoría de los efectos adversos fueron leves y consistieron en náuseas, vómitos, prurito y fiebre inducida por el medicamento (168). Además, ocasionalmente se han documentado casos de hemorragia anormal y orina oscura, y en ensayos clínicos se han observado cambios cardíacos menores, principalmente cambios inespecíficos del segmento ST y bloqueo auriculoventricular de primer grado, que desaparecieron cuando mejoraron los síntomas de la malaria.

Los estudios de toxicidad en perros y ratas indican que pueden producirse efectos neurotóxicos proporcionales a la dosis que podrían causar la muerte después de la inyección intramuscular de arteméter en dosis mayores que la utilizada para el tratamiento de la malaria (174). Estos cambios pueden ser generalizados pero afectan principalmente a las áreas asociadas con funciones vestibulares, motrices y auditivas (175-176). Estos efectos no se han observado con el artesunato por vía intravenosa ni con ningún derivado de la artemisinina administrado por vía oral, lo cual ha llevado a la conclusión de que el efecto está relacionado con determinadas moléculas y su vía de administración. Sin embargo, la causa podría ser la concentración elevada y sostenida de los medicamentos y sus metabolitos tras la inyección

intramuscular, y no la vía de administración en sí (T.G. Brewer, comunicación personal, 1996).

No se han documentado efectos neurológicos graves en más de dos millones de personas que usaron estos medicamentos (177). Sin embargo, el tratamiento prolongado o reiterado con artemisinina y sus derivados debe encararse con cautela. Se necesitan estudios adicionales de cambios neurológicos sutiles y de la posible pérdida de la audición, especialmente en los pacientes que reciban tratamientos reiterados.

6.8.8 Sobredosificación

No se han observado casos de sobredosificación con artemisinina y sus derivados.

6.9 PRIMAQUINA

6.9.1 Formas farmacéuticas

Comprimidos que contienen 5,0 mg, 7,5 mg y 15,0 mg de base como difosfato.

6.9.2 Eficacia

La primaquina es una 8-aminoquinolina sumamente activa contra los gametocitos de todas las especies de parásitos maláricos humanos y los hipnozoítos de los parásitos maláricos recidivantes *P. vivax* y *P. ovale*. Es el único fármaco que se usa actualmente para el tratamiento de las recidivas de malaria, aunque se están realizando ensayos clínicos de otras dos 8-aminoquinolinas, WR 238 605 y CD 80/53 (178). Hay variaciones geográficas en la sensibilidad de los hipnozoítos de *P. vivax* a la primaquina. *P. vivax* de la India parece ser el más sensible, mientras que los parásitos de la Amazonia, Asia sudoriental y Oceanía son los menos sensibles. Los parásitos del Mediterráneo y Europa parecen tener una sensibilidad intermedia. El efecto antirrecidivas de la primaquina depende de la dosis total, y no de la duración del tratamiento (179). Como gametocitocida para *P. falciparum*, es eficaz durante varios días en una dosis única de 30-45 mg de base (0,5-0,75 mg de base por kilogramo).

La primaquina ejerce una acción profiláctica causal, pero hasta hace poco esta propiedad no se había evaluado en condiciones de exposición natural, debido en parte al criterio predominante de que la primaquina es demasiado tóxica para la quimioprofilaxis de rutina. Los estudios realizados en Irian Jaya y Kenya han revelado que dosis diarias de

0,5 mg/kg de primaquina pueden proteger tanto a los adultos como a los niños contra las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* (180-182). El medicamento fue bien tolerado durante un año por hombres adultos que tenían niveles normales de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G-6-PD) (181) y durante el período de estudio de 11 semanas por niños de 9 a 14 años (182). También se están llevando a cabo estudios del uso profiláctico de la primaquina en combinación con otros medicamentos antimaláricos, como la doxiciclina (183).

La primaquina actúa también contra las etapas sanguíneas asexuadas, pero solo en dosis altas que serían tóxicas.

6.9.3 Uso

6.9.3.1 Tratamiento antirrecidivas

El tratamiento antihipnozoítos en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* debe limitarse a dos categorías de pacientes:

- (i) los que vivan en lugares con transmisión baja o nula, y
- (ii) los que reciban tratamiento durante epidemias o en programas de control de la malaria para interrumpir o reducir drásticamente la transmisión, en los casos en que pueda recurrirse a la administración masiva de medicamentos como complemento de medidas de lucha antivectorial.

No es necesario proporcionar tratamiento antirrecidivas habitualmente a un paciente que viva en una zona donde la enfermedad es endémica y la transmisión no controlada. En tales condiciones, una recidiva no puede distinguirse de la reinfección y, en ambos casos, los pacientes deben tratarse con un esquizonticida sanguíneo eficaz.

En zonas templadas, las recidivas de las infecciones por *P. vivax* generalmente se producen de seis a doce meses después del ataque primario. En estos casos se puede retardar el tratamiento antirrecidivas con primaquina, medida que podría proporcionar una ventaja operativa en los programas que pretenden interrumpir la transmisión, puesto que se podría tratar a todos los pacientes juntos al final del período de transmisión. Eso ahorra tiempo y ayuda a evitar reinfecciones en los pacientes tratados. De igual manera, las embarazadas, para quienes la primaquina está contraindicada, pueden recibir tratamiento después del parto.

6.9.3.2 Como gametocitocida en las infecciones por *P. falciparum*

La primaquina, como gametocitocida, debe reservarse para curar infecciones por *P. falciparum* en personas que se trasladen a lugares donde se haya eliminado el parásito pero que continúen receptivos a su reintroducción y a lugares con bajos niveles de transmisión donde se estén tomando medidas para restringir o eliminar la transmisión. También puede emplearse en el control de epidemias, pero siempre en combinación con otras medidas, como la lucha antivectorial. El tratamiento antigametocitos no sirve de nada en lugares donde la transmisión sea alta.

6.9.4 Dosificación

6.9.4.1 Tratamiento antirrecidivas en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*

La primaquina puede administrarse concurrentemente con un esquizonticida sanguíneo activo, como la cloroquina, desde el primer día de tratamiento. Como hay variaciones geográficas en la sensibilidad de *P. vivax* a la primaquina como tratamiento antirrecidivas (véase la sección 6.9.2), se recomiendan los siguientes regímenes de primaquina tanto para los adultos como para los niños:

- 0,25 mg de base por kilogramo diariamente durante cinco días (India);
- 0,25 mg de base por kilogramo diariamente durante 14 días (países mediterráneos);
- 0,25 mg de base por kilogramo diariamente durante 21 días o 0,75 mg de base por kilogramo semanalmente durante 8 semanas (países del Pacífico occidental y Asia sudoriental);
- 0,50 mg por kilogramo diariamente durante 7 días (región amazónica, Brasil).

Estos regímenes han sido elaborados, en gran medida, empíricamente.

Cuando sea posible, se debe excluir la posibilidad de que el paciente tenga una deficiencia de G-6-PD antes de administrar dosis terapéuticas ordinarias de primaquina para el tratamiento antirrecidivas. En los pacientes con deficiencia de G-6-PD diagnosticada o presunta, se puede administrar un tratamiento intermitente con 0,75 mg de base por kilogramo semanalmente durante 8 semanas bajo supervisión médica para reducir el riesgo de hemólisis. Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento y vayan al médico si tienen dolor abdominal, debilidad o palidez o si notan un oscurecimiento de la orina.

El cumplimiento de estos regímenes antirrecidivas a menudo es deficiente, de modo que, idealmente, el medicamento debe administrarse bajo supervisión, pero esto crea dificultades operativas enormes.

6.9.4.2 Como gametocitocida

La dosificación gametocitocida de primaquina para adultos y niños es 0,5-0,75 mg de base por kilogramo en dosis única, es decir, 30-45 mg de base para un adulto. El tratamiento puede administrarse concurrentemente con un esquizotocida sanguíneo eficaz, pero no debe administrarse primaquina hasta que la enfermedad se estabilice. El régimen se tolera bien y no se requiere comprobación previa de deficiencia de G-6-PD.

6.9.5 Uso en el embarazo

La primaquina está contraindicada durante el embarazo debido al riesgo de hemólisis en el feto, puesto que este tiene siempre una deficiencia relativa de G-6-PD.

6.9.6 Farmacocinética

La primaquina se absorbe fácilmente cuando se toma por vía oral pero el perfil farmacocinético varía considerablemente de una persona a otra. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 1 a 3 horas, con una vida media plasmática de alrededor de 5 horas. Se metaboliza rápidamente en el hígado y solo una cantidad pequeña se excreta inalterada en la orina, lo cual indica un extenso reciclado intrahepático. Se han descrito dos vías metabólicas importantes de la primaquina. Una conduce a la formación de 5-hidroxiprimaquina y 5-hidroxi-desmetilprimaquina, ambas con acción antimalárica e inductoras de metahemoglobina. La segunda vía da lugar a la formación de N-acetilprimaquina y un ácido desamino-carboxílico. El metabolito de ácido carboxílico es el metabolito principal en los seres humanos y no parece ser activo (184).

6.9.7 Efectos adversos

Los efectos adversos, como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y retortijones, son proporcionales a la dosis y relativamente raros con dosis diarias de 0,25 mg de base por kilogramo como máximo. También pueden acompañarse de síntomas vagos tales como debilidad y molestias en el tórax.

Las reacciones adversas más graves a las dosis mayores están relacionadas con el efecto de la primaquina sobre los elementos formes de la sangre y la médula ósea, que conduce a leucopenia, anemia, supresión de la actividad mieloide y metahemoglobinemia. La primaquina no causa granulocitopenia en las dosis que se usan normalmente para el tratamiento de la malaria. La acción hemolítica de la primaquina es mayor en las personas con deficiencia de G-6-PD. Las reacciones adversas generalmente se resuelven espontáneamente, pero en los casos graves pueden necesitarse transfusiones de sangre (5).

6.9.8 Contraindicaciones

La primaquina está contraindicada en los siguientes casos:

- embarazadas y niños menores de 4 años, debido al riesgo de hemólisis;
- cualquier enfermedad que predisponga a la granulocitopenia, como la artritis reumatoide activa y el lupus eritematoso.

6.9.9 Interacciones medicamentosas

La primaquina no debe administrarse con otro medicamento que pueda provocar trastornos hematológicos.

6.9.10 Sobredosificación

Puede producir síntomas del tubo digestivo, debilidad, metahemoglobinemia, cianosis, anemia hemolítica, ictericia y depresión de la médula ósea. No hay un antídoto específico y el tratamiento es sintomático.

6.10 TETRACICLINA

6.10.1 Formas farmacéuticas

Cápsulas o comprimidos que contienen 250 mg de clorhidrato de tetraciclina, equivalentes a 231 mg de tetraciclina base.

6.10.2 Eficacia

La tetraciclina es un medicamento antimicrobiano de amplio espectro de acción potente pero lenta contra las etapas sanguíneas asexuadas de todas las especies plasmódicas. Actúa también contra las etapas intrahepáticas primarias de *P. falciparum*. La combinación de quinina y tetraciclina, administrada durante un período de cinco a siete días, todavía es sumamente eficaz para el tratamiento en zonas de Tailandia donde hay resistencia a múltiples medicamentos si se puede garantizar el cumplimiento del régimen (Sornchai Looareesuwan, comunicación personal, 1995).

6.10.3 Uso

La tetraciclina puede combinarse con quinina para el tratamiento de la malaria por *falciparum* a fin de reducir el riesgo de recrudescencia. No debe usarse sola para el tratamiento, a causa de su acción lenta. No se usa con fines profilácticos.

6.10.4 Dosificación

Véase la sección 6.6.1.4 sobre la quinina.

La ulceración esofágica es rara pero puede prevenirse tomando la dosis oral con abundante agua. Otros síntomas del tubo digestivo pueden reducirse tomando la tetraciclina con alimentos, pero deben evitarse los productos lácteos porque reducen su absorción.

6.10.5 Uso en el embarazo

La tetraciclina generalmente está contraindicada en el embarazo. Altera la calcificación esquelética en el feto y puede causar osteogénesis anormal e hipoplasia del esmalte dental. Las tetraciclinas cruzan la placenta y se encuentran en la leche materna; en consecuencia, no deben emplearse en general en las madres lactantes. Sin embargo, en los lugares donde las infecciones por *P. falciparum* tienen una reducida sensibilidad a la quinina y son resistentes a la mefloquina y no se dispone de otros medicamentos más apropiados, los beneficios del tratamiento con quinina y tetraciclina concomitante podrían exceder los riesgos.

6.10.6 Farmacocinética

La absorción de la tetraciclina en el intestino siempre es incompleta y puede reducirse aún más en presencia de sustancias alcalinas, quelantes y, en particular, leche y productos lácteos, así como aluminio, calcio, magnesio y sales de hierro. La concentración plasmática máxima se alcanza en el plazo de 4 horas, con una vida media de eliminación de unas 8 horas.

Se excreta principalmente en la orina y la circulación enterohepática conduce a altas concentraciones en la bilis y el hígado.

6.10.7 Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes a la tetraciclina son molestias del tubo digestivo tales como molestia epigástrica, malestar abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas generalmente son proporcionales a la dosis y pueden aliviarse administrando dosis más pequeñas y más frecuentes. La administración durante períodos prolongados puede alterar la flora bacteriana intestinal y vaginal normal y conducir a una proliferación de *Candida* y otras bacterias, pero esto es muy raro con las dosis que se usan para el tratamiento de la malaria.

Las tetraciclinas pueden producir trastornos de la osificación y generalmente están contraindicadas en el embarazo y en los niños menores de 8 años. La depresión transitoria del crecimiento óseo es en gran medida reversible. La coloración de los dientes y la displasia del esmalte son permanentes en los niños.

Pueden producirse alteraciones cutáneas, como reacciones fototóxicas y aumento de la vulnerabilidad a las quemaduras solares, y podría agravarse una insuficiencia renal preexistente.

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Se han notificado casos de erupciones morbiliformes, urticaria, erupciones fijas causadas por el medicamento, dermatitis exfoliativa, queilosis, glositis y vaginitis, así como angioedema, anafilaxia y pseudotumor cerebral.

Se ha informado que la tetraciclina degradada provoca disfunción renal indistinguible del síndrome de Fanconi y reacciones cutáneas similares a las del lupus eritematoso. En consecuencia, las cápsulas y los comprimidos deben mantenerse en envases bien cerrados y protegidos de la luz. Los medicamentos vencidos deben desecharse.

6.10.8 Contraindicaciones

Las tetraciclinas están contraindicadas en los siguientes casos:

- hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas;
- personas con disfunción renal o hepática preexistente;
- niños menores de 8 años;
- embarazadas y madres lactantes (véase la sección 6.10.5).

6.11 DOXICICLINA

6.11.1 Formas farmacéuticas

Cápsulas y comprimidos que contienen 100 mg de sal de doxiciclina como hclato o clorhidrato.

6.11.2 Eficacia

La doxiciclina es un derivado de la oxitetraciclina, con la cual está relacionada. Tiene un espectro de actividad idéntico. Difiere de las tetraciclinas en que se absorbe de forma más completa y es más liposoluble. Tiene una vida media plasmática más larga que las tetraciclinas.

6.11.3 Uso

La doxiciclina, como las tetraciclinas, puede emplearse para el tratamiento en combinación con quinina en los lugares donde haya disminuido la sensibilidad a la quinina. A diferencia de la tetraciclina, también puede emplearse para la profilaxis; la experiencia con respecto a esta indicación es limitada pero creciente. Se recomienda para la profilaxis en los

lugares donde haya malaria por falciparum resistente a la mefloquina y para las personas que viajen a lugares de alto riesgo y que no pueden tomar mefloquina. Las fuerzas de las Naciones Unidas la han usado con muy buenos resultados en Camboya y Somalia (185).

6.11.4 Dosificación

Igual que en el caso de la tetraciclina, la ulceración esofágica puede prevenirse tomando la dosis oral con abundante agua. Otros síntomas del tubo digestivo pueden reducirse tomando la doxiciclina con alimentos, pero deben evitarse los productos lácteos porque reducen la absorción.

6.11.4.1 Tratamiento

Véase la sección 6.6.1.4 sobre la quinina. Es de suponer que el tratamiento con una dosis diaria de doxiciclina sería más fácil de cumplir que el tratamiento con tetraciclina.

La doxiciclina, administrada en una dosis diaria en forma de 200 mg de sal durante cinco días en combinación con mefloquina o artesunato, ha dado buenos resultados en Tailandia para tratar la malaria por falciparum no complicada multirresistente (186).

6.11.4.2 Profilaxis

La dosis profiláctica para adultos es 100 mg de sal por día, es decir, 1,5 mg de sal por kilogramo diariamente. No resulta práctico administrar fracciones del preparado en cápsulas a los niños. Si se dispone de comprimidos, los niños de 8 a 13 años pueden tomar medio comprimido o 3/4 de comprimido por día (para más detalles, véase el anexo 2). Está contraindicada en los menores de 8 años.

6.11.5 Uso en el embarazo

La doxiciclina está contraindicada en el embarazo y las madres lactantes ya que los riesgos de su uso son similares a los de la tetraciclina (véase la sección 6.10.5).

6.11.6 Farmacocinética

La doxiciclina se absorbe fácilmente y en forma casi completa en el aparato digestivo y en la absorción no influye mucho la presencia de alimentos en el estómago o el duodeno. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de dos horas después de la administración oral. Se fija a las proteínas plasmáticas (80-90%), y tiene una vida media biológica de 15 a 25 horas. La doxiciclina se excreta principalmente en las heces. Es más soluble en lípidos que la tetraciclina y se distribuye ampliamente en los tejidos y los humores orgánicos. Se considera que no se acumula en los pacientes con disfunción renal, aunque se han notificado algunos casos de acumulación en personas con insuficiencia renal.

6.11.7 Efectos adversos

La irritación del tubo digestivo es común y se producen reacciones fototóxicas, así como mayor vulnerabilidad a las quemaduras solares. Como ocurre con la tetraciclina, la depresión transitoria del crecimiento óseo es en gran medida reversible, pero la coloración de los dientes y la hipoplasia del esmalte son permanentes. Es menos probable que se produzca un agravamiento de los trastornos renales que con otras tetraciclinas.

6.11.8 Contraindicaciones

La doxiciclina está contraindicada en los siguientes casos:

- hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas;
- niños menores de 8 años;
- embarazadas y madres lactantes;
- personas con disfunciones hepáticas.

6.12 CLINDAMICINA

6.12.1 Forma farmacéutica

Cápsulas que contienen 75 mg, 150 mg y 300 mg de base como clorhidrato.

6.12.2 Eficacia y uso

La clindamicina es un antibiótico semisintético derivado de la lincomicina. Es, como la tetraciclina, un esquizonticida sanguíneo eficaz de acción relativamente lenta con un espectro de actividad similar. Junto con la tetraciclina y la doxiciclina, es una opción que puede usarse en combinación con quinina para el tratamiento de la malaria por falciparum en lugares donde se haya notificado una disminución de la sensibilidad a la quinina. Sin embargo, es más tóxica y costosa que la tetraciclina y la doxiciclina y, en consecuencia, solo debe usarse cuando los otros medicamentos estén contraindicados o no estén disponibles. No es apropiada para la profilaxis.

6.12.3 Dosificación

Véase la sección 6.6.1.4 sobre la quinina.

Debe administrarse con alimentos y abundante agua.

6.12.4 Uso en el embarazo

A diferencia de la tetraciclina y la doxiciclina, no se ha informado que el uso de clindamicina cause efectos adversos en el embarazo, aunque atraviesa la placenta y puede acumularse en el hígado fetal. También se excreta en la leche materna, pero sin ningún efecto evidente. En consecuencia, la clindamicina no está contraindicada para el tratamiento de la malaria en el embarazo, aunque la experiencia en este sentido es limitada.

6.12.5 Farmacocinética

Alrededor del 90% de la clindamicina se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas después de la administración oral se alcanzan en una hora, aproximadamente. Se hidroliza rápidamente, convirtiéndose en una base libre, y se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales. Más del 90% de la clindamicina en circulación se fija a las proteínas plasmáticas. La vida media plasmática es de dos o tres horas, aunque puede prolongarse en los recién nacidos y en las personas con trastornos renales. Se metaboliza en forma parcial, probablemente en el hígado, formándose metabolitos tanto activos como inactivos, y el medicamento se elimina en su mayor parte inalterado en las heces. Los metabolitos se eliminan lentamente durante varios días.

6.12.6 Efectos adversos

La clindamicina produce diarrea en el 2% al 20% de los pacientes. Algunos desarrollan colitis pseudomembranosa, enfermedad potencialmente mortal causada por la toxina de *Clostridium difficile*. La clindamicina debe suprimirse si se produce diarrea o colitis. La vancomicina, en dosis de 125 a 500 mg cada seis horas, ha dado buenos resultados para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa. Otros efectos digestivos de la clindamicina son náuseas, vómitos y dolor abdominal o cólicos.

Las reacciones de hipersensibilidad, como erupciones cutáneas y urticaria, así como la neutropenia y la trombocitopenia, son menos frecuentes.

6.12.7 Contraindicaciones

No debe administrarse clindamicina en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a la clindamicina o a la lincomicina;
- antecedentes de enfermedades del tubo digestivo, en particular colitis;
- trastornos hepáticos y renales graves.

7 REGLAMENTACION

La correcta distribución y el uso racional de los medicamentos antimaláricos descritos dependen de la formulación y ejecución de normas nacionales sobre medicamentos antimaláricos en los sectores público y privado, así como de un sólido sistema de reglamentación. Incluso los países donde ya hay una política nacional sobre medicamentos y mecanismos de reglamentación, tropiezan a menudo con la presencia en el sector privado de medicamentos no recomendables y con actividades ilegales y mercado negro, incluyendo la venta de medicamentos de mala calidad y falsificados.

7.1 Política de medicamentos antimaláricos

Una política nacional de medicamentos antimaláricos debe incluir una lista de los medicamentos recomendados, pautas para su uso y normas para su prescripción, precio, suministro, distribución y garantía de la calidad. Debe ser realista, factible y basada en la situación epidemiológica, las necesidades y las posibilidades económicas del país. La política requiere evaluación continua, revisión periódica y actualización cuando corresponda. Puede no ser necesariamente uniforme para todo el país, pero se beneficiaría de la armonización con las normas correspondientes de los países vecinos. La referencia 2 en la bibliografía presenta más detalles sobre la formulación y actualización de políticas de medicamentos antimaláricos.

La formulación y ejecución de políticas nacionales de medicamentos antimaláricos se enfrentan con varias limitaciones. Los servicios de salud en muchos países no son los proveedores primarios de atención a la malaria. El tratamiento en el sector privado y la automedicación en el hogar son comunes y la mayor parte de la información sobre la malaria que recibe el público proviene de fuentes comerciales y no de los servicios de salud. Es necesario mejorar estas prácticas. Hay que reconocer específicamente la automedicación y el tratamiento en el sector privado e incluirlos en la reglamentación nacional. Hay que elaborar y difundir mensajes claros y sencillos sobre las causas de la malaria, los síntomas, las complicaciones, el tratamiento apropiado así como sobre dónde y cómo contactar a los servicios de salud.

7.2 Registro de medicamentos antimaláricos

En muchos países también es necesario fortalecer el proceso de registro de medicamentos. Idealmente, los medicamentos antimaláricos deben registrarse según normas estrictas y requieren una licencia del producto. La licencia establece, sobre una base legal y científica, la composición detallada, la forma farmacéutica, el uso previsto del medicamento, su eficacia, su uso seguro y su calidad. Sin embargo, en muchos países posiblemente haya una gran variedad de medicamentos y formas farmacéuticas provistos por vendedores y farmacéuticos, muchos de los cuales no son necesarios para el tratamiento de la malaria en la situación específica del país, así como otros que son de calidad dudosa o que no han sido elaborados según las normas aceptadas de Buenas Prácticas de Fabricación. Además, varios países han registrado medicamentos nuevos, en particular derivados de la artemisinina, sin tener pruebas de que conducirán a una mejora en el tratamiento de la malaria. En vista del problema creciente de la farmacorresistencia, los ministerios de salud deben intervenir más, utilizando medios reglamentarios, para velar por el cumplimiento de la política nacional de medicamentos antimaláricos no solo en el sector público, sino también el sector privado. Deben registrarse y comercializarse sólo medicamentos de buena calidad cuya necesidad esté demostrada.

Los gobiernos nacionales deben controlar la importación de medicamentos antimaláricos por medio de una entidad gubernamental, un organismo central de

adquisiciones o un número limitado de importadores autorizados. A falta de un sistema reglamentario o autoridad nacional, puede usarse el Sistema OMS de Certificación de la Calidad de Productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional para obtener información sobre la situación reglamentaria de un producto en el país exportador y sobre el cumplimiento de las normas de Buena Práctica de Fabricación.

La colaboración regional es esencial para el registro y la comercialización de productos, ya que si en un país hay normas estrictas pero en los países vecinos no las hay, surgirán el contrabando y el mercado negro, que conducen inevitablemente a productos de baja calidad o falsificados. Estos problemas son particularmente preocupantes en Asia sudoriental, donde no hay un único estándar para la elaboración de artemisinina y sus derivados.

7.3 Calidad de los medicamentos

Es necesario reforzar las políticas de medicamentos antimaláricos dando poder de decisión a los órganos necesarios para que velen por la buena calidad de los medicamentos antimaláricos. Además, se debe velar por la aplicación de las leyes en materia de garantía de la calidad mediante el establecimiento de laboratorios regionales y nacionales para el control de la calidad de los medicamentos antimaláricos. Deben promoverse los medicamentos genéricos, con la participación de los profesionales y las partes interesadas que corresponda. Las medidas de garantía de la calidad deben aplicarse tanto en el país de fabricación como en el país importador, junto con controles regulares de los medicamentos en establecimientos de salud y en almacenes.

7.4 Información

Además de los servicios de salud, es importante que el público en general, así como los vendedores de medicamentos, los farmacéuticos y los médicos particulares, estén informados sobre los elementos fundamentales de la política nacional en materia de medicamentos antimaláricos. Se deben preparar y difundir normas claras sobre el uso correcto de los medicamentos antimaláricos, en particular la importancia del cumplimiento de la dosificación recomendada. Es indispensable contar con la cooperación de los fabricantes, ya que es posible que en muchos países todavía se promuevan y anuncien ampliamente medicamentos antimaláricos y formas farmacéuticas inadecuados. Se debe convencer a las empresas farmacéuticas y los organismos donantes, incluso recurriendo a la legislación si fuera necesario, de que promuevan o importen medicamentos únicamente por medio de los canales oficiales en los países y áreas donde haya una necesidad plenamente demostrada.

REFERENCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1996). World malaria situation in 1993. *Weekly Epidemiological Record*, 71:17-24.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1994). Antimalarial drug policies: data requirements, treatment of uncomplicated malaria and the management of malaria in pregnancy. Unpublished document. WHO/MAL/94.1070.
3. HARINASUTA, T. and BUNNAG, D. (1988). The clinical features of malaria. In *Malaria: Principles and Practice of Malariology*. Vol. 1, 709-734, Editors: W.H. Wernsdorfer and I.A. McGregor. Churchill Livingstone, Edinburgh.
4. GILLES, H.M. (1988). The differential diagnosis of malaria. In *Malaria: Principles and Practice of Malariology*. Vol. 1, 769-779, Editors: W.H. Wernsdorfer and I.A. McGregor. Churchill Livingstone, Edinburgh.
5. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1990). *Quimioterapia práctica del paludismo*. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Serie de Informes Técnicos, No. 805, Ginebra.
6. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1986). *Comité de Expertos de la OMS en Paludismo, 18º informe*. Serie de Informes Técnicos, No. 735, Ginebra.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1992). *Expert Committee on Malaria. Nineteenth Report*. WHO unpublished document, WHO/CTD/92.1.
8. ARMSTRONG-SCELLENBERG, J.R.M., SMITH, T., ALONSO, P.L. et al. (1994). What is clinical malaria? Finding case definitions for field research in highly endemic areas. *Parasitology Today*, 10: 439-442.
9. REDD, S.C., BLOLAND, P.B., KAZEMBE, P.N. et al. (1992). Usefulness of clinical case-definitions in guiding therapy for African children with malaria or pneumonia. *Lancet*, 340: 1140-1143.
10. PETERS, D.H. and GRAY, R.H. (1992). When is fever malaria? *Lancet*, 339: 690.
11. SCHAPIRA, A. (1994). A standard protocol for assessing the proportion of children presenting with febrile disease who suffer from malarial disease. WHO unpublished document, WHO/MAL/94.1069.

12. OLIVAR, M., DEVELOUX, M., ABARI, A.C. (1991). Presumptive diagnosis of malaria results in a significant risk of mistreatment of children in urban Sahel. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine*, 85: 729-730.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1992). *A Training Guide for District Health Workers on Malaria Control in Tropical Africa*. Brazzaville, WHO Regional Office for Africa.
14. BYASS, P., CAMPBELL, H., O'DEMPSEY, T.J. et al. (1991). Coincidence of malaria parasitaemia and abnormal chest X-ray findings in young Gambian children. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 94: 22-23.
15. REDD, S.C., BLOLAND, P.B., KAZEMBE, P.N. et al. (1992). Usefulness of clinical case-definitions in guiding therapy for African children with malaria or pneumonia. *Lancet*, 340: 1140-1143.
16. O'DEMPSEY, T.J.D., McARDLE, T.F., LAURENCE, B.E. et al. (1993). Overlap in the clinical features of pneumonia and malaria in African children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87: 662-665.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1991). *Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries*. WHO unpublished document, WHO/ARI/91.20.
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1995). *Management of childhood illness*. WHO unpublished documents, WHO/CDR/95.14A-L.
19. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1993). *Aplicación de la Estrategia Mundial de Lucha contra el Paludismo*. Informe de un Grupo de Estudio de la OMS sobre la Aplicación del Plan Mundial de Acción de Lucha contra el Paludismo, 1993-2000. Serie de Informes Técnicos, No. 839, Ginebra.
20. PAYNE, D. (1988). Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at the primary health care level. *Bulletin of the World Health Organization*, 66: 621-626.
21. DOWLING, M.A.C. and SHUTE, G.T. (1966). A comparative study of thick and thin blood films in the diagnosis of scanty malaria parasitaemia. *Bulletin of the World Health Organization*, 34: 249-267.
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1985). *Bench aids for the diagnosis of malaria*. Plates 1-8, Geneva.

23. BELJAEV, A.E., BROHULT, J.A., SHARMA, G.K. et al (1995). Studies on the detection of malaria at primary health centres. Part 1. Reliability of parasitological diagnosis by decentralized laboratories. *Indian Journal of Malariology*, 22: 85-103.
24. WARDLAW, S.C. and LEVINE, R.A. (1983). Quantitative buffy coat analysis: a new laboratory tool functioning as a screening complete blood cell count. *Journal of American Medical Association*, 249: 617-620.
25. DIETZE, R., PERKINS, M., BOULOS, M., et al. (1995). The diagnosis of *Plasmodium falciparum* infection using a new antigen detection system. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52: 45-49.
26. UGUEN, C., RABODONIRINA, M., DE PINA, J-J. et al. (1995). Parasight^R-F rapid manual diagnostic test of *P. falciparum*. *Bulletin of the World Health Organization*, 73: 643-649.
27. BEADLE, C., LONG, G.W., WEISS, W.R. et al. (1994). Diagnosis of malaria detection of *Plasmodium falciparum* HRP-2 antigen with rapid dipstick antigen capture assay. *Lancet*, 343: 564-568.
28. SHIFF, C.J., PREMJI, Z. and MINJAS, J.N. (1993). The rapid manual ParaSight F test. A new diagnostic tool for *Plasmodium falciparum* infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87: 646-648.
29. PREMJI, Z., MINJAS, J.N. and SHIFF, C.J. (1994). Laboratory diagnosis of malaria by village health workers using the rapid manual ParaSight F test. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88: 418.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1996). A rapid dipstick antigen capture assay for the diagnosis of falciparum malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 74: 47-54.
31. MAKLER, M.T. and HINDRICH, D.J. (1993). Measurement of the lactic dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assessment of parasitaemia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 48: 205-210.
32. KNOBLOCH, J. and HENK, M. (1995). Screening for malaria by determination of parasite-specific lactic dehydrogenase. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine*, 89: 269-270.
33. THARAVANIJ, S. (1990). New developments in malaria diagnostic techniques. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 21: 3-16.

34. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1988). Malaria diagnosis: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 66: 575-594.
35. INSTITUTE OF MEDICINE (1991). *Malaria: Obstacles and Opportunities*. Stanley C. Oaks, Jr., Violaine S Mitchell, Greg W. Pearson and Charles C.J. Carpenter (editors), National Academy Press, Washington D.C., pp. 309.
36. WATERS, A.P. and McCUTCHAN, T.F. (1989). Rapid sensitive diagnosis of malaria based on ribosomal RNA. *Lancet*, 1: 1343-1346.
37. ARAI, M., MIZUKOSHI, C., KUBOCHI, F. et al. (1994). Detection of *Plasmodium falciparum* in human blood by a nested polymerase chain reaction. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 51: 617-626.
38. OLIVEIRA, D.A., HOLLOWAY, B.P., DURIGON, E.L., et al. (1995). Polymerase chain reaction and a liquid-phase, nonisotopic hybridization for species-specific and sensitive detection of malaria infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52: 139-144.
39. OLIVEIRA, D.A., SHI, Y.P., OLOO, A.J. et al. (1996). Field evaluation of a polymerase chain reaction-based nonisotopic liquid hybridization assay for malaria diagnosis. *Journal of Infectious Diseases*, 173: 1284-1287.
40. SNOUNOU, G., VIRIYAKOSOL, S., ZHU, X.P. et al. (1993). High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reactions. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 61: 315-320.
41. LI, J., WIRTZ, R.A., McCONKEY, G.A., et al. (1995). *Plasmodium*: Genus-conserved primers for species identification and quantitation. *Experimental Parasitology*, 81: 182-190.
42. HULIER, E., PETOV, R.P., SNOUNOU, G. et al. (1996). A method for the quantitative assessment of malaria parasite development in organs of the mammalian host. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 77: 127-135.
43. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (1988). Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health care and public-safety workers. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 38: No. S-6.
44. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1991). Risk of transmission of AIDS and other blood-related diseases during routine malaria activities. *Bulletin of the World Health Organization*, 69: 242-243.

45. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1991). *Normas de bioseguridad para laboratorios de diagnóstico e investigación que trabajan con el VIH*. Serie OMS sobre el SIDA, No. 9, pp. 28.
46. MARSH, K., FORSTER, D., WARUIRU, C. et al. (1995). Indicators of life-threatening malaria in African Children. *New England Journal of Medicine*, 332: 1399-1404.
47. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1993). *Tratamiento y prevención de la diarrea aguda: pautas prácticas*, 3a. edición, OMS, Ginebra, pp. 50.
48. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1995). *The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers*. WHO unpublished document, WHO/CDR/95.3.
49. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1990). Severe and complicated malaria. D.A. Warrell, M.E. Molyneux and P.F. Beales (editors). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 84: Supplement 2, pp 65.
50. BRABIN, B.J. (1992). The role of malaria in nutritional anemias. In: *Nutritional anemias*. S.J. Fomon and S. Zlotkin, (editors). Raven Press, New York and, pp. 65-80.
51. WEATHERALL, D.J. and ABDALLA S. (1982). The anaemia of *Plasmodium falciparum* malaria. *British Medical Bulletin*, 38: 147-151.
52. BLOLAND, P.B., LACKRITZ, E.M., KAZEMBE, P.N. et al., (1993). Beyond chloroquine: Implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa. *Journal of Infectious Diseases*, 167: 932-937.
53. LACKRITZ, E.M., CAMPBELL, C.C., RUEBUSH, T.K. et al. (1993). Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet*, 340: 524-528.
54. HOLZER, B.R., EGGER, M., TEUSCHER, T. et al. (1993). Childhood anaemia in Africa: to transfuse or not transfuse? *Acta Tropica*, 55: 47-51.
55. JACKSON, R.T. and LATHAM, M.C. (1982). Anaemia of pregnancy in Liberia, West Africa: a therapeutic trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 35: 710-714.
56. FLEMING, A.F., GHATOURA, G.B.S., HARRISON, K.A. et al. (1986). The prevention of anaemia in pregnancy in primigravidae in the guinea savanna of Nigeria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 80: 211-233.

57. THAITHONG, S., SUEBSAENG, L., ROONEY, W. et al. (1988). Evidence of increased chloroquine sensitivity in Thai isolates of *Plasmodium falciparum*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 82: 37-38.
58. RIECKMANN, K.H., DAVIS, D.R. and HUTTON, D.C. (1989). *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? *Lancet*, ii: 1183-1184.
59. WHITBY, M., WOOD, G., VEENENDAAL, J.R. et al. (1989). Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*. *Lancet*, ii: 1395.
60. COLLIGNON, P. (1991). Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Journal of Infectious Diseases*, 164: 222-223.
61. SCHWARTZ, I.K., LACKRITZ, E.M. and PATCHEN, L.C. (1991). Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* from Indonesia. *New England Journal of Medicine*, 324: 927.
62. BAIRD, J.K., BASRI, H., PURNOMO, et al. (1991). Resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 44: 547-552.
63. SCHUURKAMP, G.J. (1992). *The epidemiology of malaria and filariasis in the Ok Tedi region of Western Province, Papua New Guinea*. Port Moresby, Papua New Guinea: University of New Guinea, pp. 341.
64. SCHUURKAMP, G.J., SPICER, P.E., KEREU, R.K. et al. (1992). Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86: 121-122.
65. MYAT-PHONE- KYAW, MYINT-OO, MYINT-LWIN et al. (1993). Emergence of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Myanmar (Burma). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87: 687.
66. MURPHY, G.S., BASRI, H., PURNOMO et al. (1993). Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet*, 341: 96-100.
67. SEXTON, J.D., DELORON, P., BUGILIMFURA, L. et al. (1988). Parasitologic and clinical efficacy of 25 and 50 mg/kg of chloroquine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 38: 237-243.
68. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1984). *Progresos en la quimioterapia del paludismo*. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Serie de Informes Técnicos, No. 711, Ginebra.

69. OLLIARO, P.L., NEVILL, C., LE BRAS, J. et al. (1996). Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet*, 348: 1196-1201.
70. HATTON, C.S.R., PETO, T.E, BUNCH, C. et al. (1986). Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet*, i: 411-414.
71. NEFTTEL, K.A., WOODLY, W., SCHMIDT, R. et al. (1986). Amodiaquine-induced agranulocytosis and liver damage. *British Medical Journal*, 292: 721-723.
72. STEFFEN, R. and HEUSSER, R. (1986). Fiabilité et effets secondaires de la prophylaxie du paludisme. *Medicine et hygiène*, 44: 2125-2127.
73. FREYENMUTH, T. (1987). *Agranulocytose und Leberschädigung durch Amodiaquine*. University of Zurich (PhD Thesis).
74. WINSTANLEY, P.A., SIMOOYA, O., KOFI-EKUE, J.M. et al. (1990). The disposition of amodiaquine in Zambians and Nigerians with malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 29: 695-701.
75. PHILLIPS-HOWARD, P. and WEST, L.J. (1990). Serious adverse reactions to pyrimethamine-sulphadoxine, pyrimethamine-dapsone and to amodiaquine in Britain. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83: 82-85.
76. WINSTANLEY, P.A., COLEMAN, J.W., MAGGS, J.L. et al. (1990). The toxicity of amodiaquine and its principle metabolites towards mononuclear leucocytes and granulocyte/monocyte colony forming units. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 29: 479-485.
77. PARK, B.K. and KITTERINGHAM, N.R. (1990). Drug-protein conjugation and its immunological consequences. *Drug Metabolism Reviews*, 22: 87-144.
78. JAEGER, A., SAUDER, P., KOPFERSCHMITT, J. et al. (1987). Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. *Medical Toxicology*, 2: 242-273.
79. LEGE-OGUNTOYE, L., ADAGU, S.I., WERBLINSKA, B. et al. (1990). Resistance of *Plasmodium falciparum* to sulfadoxine-pyrimethamine combination in semi-immune children in Zaria, northern Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 84: 505-506.
80. SCHAPIRA, A. (1990). The resistance of falciparum malaria in Africa to 4-aminoquinolines and antifolates. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 75 (Suppl): 1-64.

81. MSUYA, F. and CURTIS, C.F. (1991). Trial of pyrethroid impregnated bednets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. 4. Effect on incidence of malaria infection. *Acta Tropica*, 49: 165-171.
82. TRIGG, J.K., MBWANA, M., HILLS, E. et al. (1997). Resistance to pyrimethamine/sulfadoxine in *Plasmodium falciparum* in 12 villages in North East Tanzania and a test of chlorproguanil/dapsone. *Tropical Medicine and International Health*, (in press).
83. DOBERSTYN, E.B., TEERAKIARTKAMJORN, C., ANDRE, R.G. et al. (1979). The treatment of vivax malaria with sulfadoxine-pyrimethamine and with pyrimethamine alone. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 73: 15-17.
84. WATKINS, W.M., SIXSMITH, D.G., CHULAY, J.D. et al. (1985). Antagonism of sulfadoxine and pyrimethamine antimalarial activity *in vitro* by p-aminobenzoic acid, p-aminobenzoylglutamic acid and folic acid. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 14: 55-63.
85. STEKETEE, R.W., WIRIMA, J.J., SLUTSKER, L. et al. (1994). *Malaria prevention in pregnancy: the effects of treatment and chemoprophylaxis on placental infection, low birth weight, and fetal, infant and child survival*. CDC/ARTS (99-4048), United States Department of Health and Human Services.
86. WERNSDORFER, W.H. and TRIGG, P.I. (1988). Recent progress of malaria research: chemotherapy. In *Malaria: Principles and Practice of Malariology*. Vol. 2, 1569-1674, Editors: W.H. Wernsdorfer and I.A. McGregor. Churchill Livingstone, Edinburgh.
87. DOST, F.H. and GLADTKE, E. (1969). Pharmakokinetik des 2-sulfanilamido-3-methoxy-pyrazins beim Kind (Elimination, enterale Absorption, Verteilung und Dosierung). *Arzneimittelforschung*, 19: 1304-1307.
88. COOPMAN, S.A., JOHNSON, R.A., PLATT, R., et al. (1993). Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *The New England Journal of Medicine*, 328: 1670-1674.
89. MILLER, K.D., LOBEL, H. O., SATRIALE, R.F., et al. (1986). Severe cutaneous reactions among American travellers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 35: 451-458.

90. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1992). *The overlap in the clinical presentation and treatment of malaria and pneumonia in children*. WHO unpublished document, WHO/ARI/92.23.
91. REYNOLDS, J.E.F. (Editor) (1993). *Martindale: the extra pharmacopoeia*. The Pharmaceutical Press, London, pp 2263.
92. BJORKMAN, A. and PHILLIPS-HOWARD, P.A. (1991). Adverse reactions to sulfa drugs: implications for malaria chemotherapy. *Bulletin of the World Health Organization*, 69: 297-304.
93. DUPONT, H.L. ERICSSON, C.D., JOHNSON, P.C. et al. (1986). Antimicrobial agents in the prevention of travellers diarrhoea. *Reviews in Infectious Diseases*, 8: Supl. 2, S167-S171.
94. LOOAREESUWAN, S., VIRAVAN, C., WEBSTER, H.K. et al. (1996). Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 54: 62-66.
95. CANFIELD, C.J., PUDNEY, M. and GUTTERIDGE, W.E. (1995). Interactions of atovaquone with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Experimental Parasitology*, 80: 373-381.
96. MBERU, E.K., WANSOR, T., SATO, H. et al. (1995). Japanese poor metabolizers of proguanil do not have an increased risk of malaria chemoprophylaxis breakthrough. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89: 658-659.
97. PETERSON, D.S., MILHOUS, W. and WELLEMS, T.E. (1990). Molecular basis of differential resistance to cycloguanil and pyrimethamine in *Plasmodium falciparum* malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 87: 3018-3022.
98. PLOWE, C.V., DJIMDE, A., BOUARE, M. et al. (1995). Pyrimethamine and proguanil resistance-conferring mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase: polymerase chain reaction methods for surveillance in Africa. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52: 565-658.
99. JAMALUDIN, A., MOHAMAD, M., NAVARATNAM, V. et al. (1990). Multiple-dose pharmacokinetic study of proguanil and cycloguanil following 12-hourly administration of 100mg proguanil hydrochloride. *Tropical Medicine and Parasitology*, 41: 268-272.

100. THAITHONG, S., BEALE, G.H. and CHUTMONGKONKUL, M. (1988). Variability in drug susceptibility amongst clones and isolates of *Plasmodium falciparum*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 82: 33-36.
101. SWARTZ, D.E., STURCHLER, D. and KOUP, J. (1986). Mefloquine absorption half-life from the commercial tablet Ro 21-5998/603. Solubility of the hydrochloride considered as a possible limiting factor to influence the rate and extent of absorption. *Roche Research Report No 8-153'133*.
102. CREVOISIER, C. TILLEMENT, J.P., BARRE, J. et al. (1992). Food increases the bioavailability of mefloquine. *Proceedings of the XIIIth International Congress of Tropical Medicine and Malaria*, Jomtien, Pattaya, Thailand, Abstract ThP7-1, p. 268.
103. ter KUILE, F.O., NOSTEN, F., LUXEMBURGER, C. et al. (1995). Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non serious adverse effects in 3673 patients. *Bulletin of the World Health Organization*, 73: 631-642.
104. EDSTEIN M.D., VEENENDAAL, J.R. and HYSLOP, R. (1988). Excretion of mefloquine in human breast milk. *Chemotherapy*, 34: 165-169.
105. KARBWANG, J. and WHITE, N.J. (1990). Clinical pharmacokinetics of mefloquine, *Clinical Pharmacokinetics*, 19: 264-279.
106. MARTIN, C., GIMINEZ, F., BANGCHANG, K.N. et al. (1994). Whole blood concentrations of mefloquine enantiomers in healthy Thai volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 47: 85-87.
107. STEFFEN, R., FUCHS, E., SCHILDKNECHT, J., et al. (1993). Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. *Lancet*, 341: 1299-1303.
108. PHILLIPS-HOWARD, P.A. and ter KUILE, F.O. (1995). CNS adverse events associated with antimalarial agents: fact or fiction? *Drug Safety*, 12: 370-383.
109. WEINKE, T., TRAUTMANN, M., HELD, T. et al. (1991). Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 45: 86-91.
110. SOWUNMI, A., SALAKO, L.A., ODUOLA, A.M.J. et al. (1993). Neuropsychiatric side effects of mefloquine in Africans. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87: 462-463.

111. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1991). *Review of central nervous system adverse events related to the antimalarial drug mefloquine (1985-1990)*. WHO unpublished document, WHO/MAL/91.1063.
112. BEM, J.L., KERR, L. and STURCHLER, D. (1992). Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 95: 167-79.
113. PHILLIPS, M.A. and KASS, R.B. (1996). User acceptability patterns for mefloquine and doxycycline malaria chemoprophylaxis. *Journal of Travel Medicine*, 3: 40-45.
114. VUURMAN, E., MUNTJEWERFF, N., UITERWIJK, M. et al. (1997). Effects of mefloquine, alone and with alcohol on psychomotor and driving performance. *European Journal of Clinical Pharmacology*: (in press).
115. ter KUILE, F.O., LUXEMBURGER, C., NOSTEN, F. et al. (1994). Serious neuro-psychiatric adverse events following mefloquine treatment: evidence for a dose relationship? In: *Mefloquine, halofantrine, and artesunate in the treatment of uncomplicated falciparum malaria*. PhD thesis, Amsterdam. pp. 173-182.
116. BOUDREAU, E., SCHUSTER, B., SANCHEZ, J. et al. (1993). Tolerability of prophylactic Lariam regimens. *Tropical Medicine and Parasitology*, 44: 257-65.
117. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (1990). *International reporting of adverse reactions*, CIOMS, Geneva, pp. 66.
118. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (1992). *International reporting of periodic-safety update summaries*, CIOMS, Geneva, pp. 36.
119. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (1995). *Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs*, CIOMS, Geneva, pp. 69.
120. LOBEL, H.O., MIANI, M., ENG, T. et al. (1993). Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet*, 341: 848-851.
121. BARRETT, P.J., EMMINS, P.D., CLARKE, P.D. et al. (1996). Comparison of adverse reactions associated with the use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *British Medical Journal*, 313: 525-528.

122. EKUE, J.M.K., ULRICH, A.-M., RWABWOGO, J. et al. (1983). A double blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic falciparum malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 61: 713-18.
123. NOSTEN, F., ter KUILE, F.O., LUXEMBURGER, C. et al. (1993). Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. *Lancet*, 341: 1054-56.
124. KARBWANG, J., NA-BANGCHANG, K., THANAVIBUL, A. et al. (1994). Comparison of oral artesunate and quinine plus tetracycline in acute uncomplicated falciparum malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 72: 233-38.
125. DAVIS, T.M.E. (1995). Safety of mefloquine in healthy volunteers: a double blind, placebo-controlled trial. In: *Mefloquine (Lariam) in special situations: New data*. p 4, paper presented at the Fourth International Conference on Travel Medicine. Acapulco, Mexico, April 23-27.
126. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1996). *International travel and health: vaccination requirements and health advice*. WHO, Geneva, pp. 104.
127. DANIS, M., NOZAI, J.P., PARIS, L. et al. (1993). Fièvre bilieuse hémoglobinurique après prise de mefloquine. 3 observations. *Presse Médicale*, 22: 80.
128. MARTIN, G.J., MALONE, J.L. and ROSS, E.V. (1993). Exfoliative dermatitis during malarial prophylaxis with mefloquine. *Clinical and Infectious Diseases*, 16: 341-2.
129. VAN DEN ENDEN, E., VAN GOMPEL, A., COLEBUNDERS, R. et al. (1991). Mefloquine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Lancet*, 337: 683.
130. SHLIM, D.R. (1991). Severe facial rash associated with mefloquine. *Journal of the American Medical Association*, 266: 2560.
131. SCERRI, L. and PACE, J.L. (1993). Mefloquine-associated cutaneous vasculitis. *International Journal of Dermatology*. 32: 517-518.
132. PATCHEN, L.C., CAMPBELL, C.C. and WILLIAMS, S.B. (1989). Neurological reactions after a therapeutic dose of mefloquine. *New England Journal of Medicine*, 321: 1415-1416.
133. SCHLAGENHAUF, P., LOBEL, H.O., STEFFEN, R., et al. (1997). Tolerability of mefloquine in Swissair trainee pilots. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, (in press).

134. HESSEN-SODERMAN, A.C., BERGENIUS, J., BERGGREN-PALME, I. et al. (1995). *Hearing, postural control and vestibular functions during mefloquine prophylaxis*. In: Programs and Abstracts of the Fourth International Conference on Travel Medicine. Acapulco, Mexico, April 23-27, p. 87.
135. KARBWANG, J., NA BANGCHANG, K., BACK, D.J. et al., (1992). Effect of tetracycline on mefloquine pharmacokinetics in Thai males. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 43: 567-569.
136. KARBWANG, J., NA BANGCHANG, K., BACK, D.J. et al. (1991). Effect of ampicillin on mefloquine pharmacokinetics in Thai males. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 40: 631-633.
137. SUEBSAENG, L, WERNSDORFER, W.H. and ROONEY, W. (1986). Sensitivity to quinine and mefloquine of *Plasmodium falciparum* in Thailand. *Bulletin of the World Health Organization*, 64: 759-765.
138. WANWIMOLRUK, S., CHALCROFT, S., COVILLE, P.F. et al. (1991). Pharmacokinetics of quinine in young and elderly subjects. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 85: 714-717.
139. WINSTANLEY, P.A., NEWTON, C., WATKINS, W. et al. (1993). Towards optimal regimens of parenteral quinine for young African children with cerebral malaria; the importance of unbound quinine concentration. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87: 201-206.
140. SUPANARANOND, W., DAVIS, T.M., PUKRITTAYAKAMEE, S. et al. (1993). Abnormal circulatory control in falciparum malaria: the effects of antimalarial drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 44: 325-329.
141. BUNNAG, D., HARINASUTA, T., LOOARESUWAN, S. et al. (1989). A combination of quinine, quinidine and cinchonine (LA 40221) in the treatment of chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand: two double blind trials. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 83: 66.
142. BASCO, L.K. and LEBRAS, J. (1992). *In vitro* activity of halofantrine and its relationship to other standard antimalarial drugs against African isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 47: 521- 527.
143. BASCO, L. K. and LEBRAS, J. (1994). *In vitro* susceptibility of Cambodian isolates of *Plasmodium falciparum* to halofantrine, pyronaridine and artemisinin derivatives. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 88: 137-144.

144. PETERS, W., ROBINSON, B.L. and ELLIS, D.L. (1987). The chemotherapy of rodent malaria. XLII: halofantrine and halofantrine resistance. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 81: 65-67.
145. NATEGHPOUR, M., WARD, S. and HOWELLS, R.E. (1993). Development of halofantrine resistance and determination of cross-resistance patterns in *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37: 2337-2343.
146. HORTON, R.J. (1994). Halofantrine treatment of acute falciparum malaria in infants and young children. *Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie*, 16: 87-92.
147. MILTON, K.A., EDWARDS, G., WARD, S.A. et al. (1989). Pharmacokinetics of halofantrine in man: effects of food and dose size. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 28: 71-77.
148. SHANKS, G.D., WATT, G., EDSTEIN, M.D. et al. (1992). Halofantrine given with food for falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86: 233-234.
149. MONLUN, E., LE METAYER, P., SZWANDT, S. et al. (1995). Cardiac complications of halofantrine: a prospective study of 20 patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89: 430-433.
150. SCHUSTER, B.G. and CANFIELD, C. J. (1989). Preclinical studies with halofantrine. In *Halofantrine in the treatment of multidrug resistant malaria*, Editors: D.C. Warhurst and C.J. Schofield, *Parasitology Today*, Suppl. pp. 65-79.
151. KARBWANG, J. and BANGCHANG, K.N. (1994). Clinical pharmacokinetics of halofantrine. *Clinical Pharmacokinetics*, 27: 104-119.
152. CASTOT, A., RAPOPORT, P. and LECOZ, P. (1993). Prolonged QT interval with halofantrine. *Lancet*, 341: 1541.
153. MONLUN, E., PILLET, O., COCHARD, J.C.F. et al. (1993). Prolonged QT interval with halofantrine. *Lancet*, 341: 1541-1542.
154. NOSTEN, F., ter KUILE, F.O, LUXEMBURGER, C. et al. (1993). Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. *Lancet*, 341: 1054-1056.
155. MOJON, M., WALLON, M., GRAVEY, A. et al. (1994). Intravascular haemolysis following halofantrine intake. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88: 91.

156. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1994). *The role of artemisinin and its derivatives in the current treatment of malaria (1994-1995)*. WHO unpublished document, WHO/MAL/94.1067.
157. PRICE, R.N., NOSTEN, F., LUXEMBURGER, C. et al. (1996). Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet*, 347: 1654-1658.
158. BUNNAG, D., VIRAVAN, C., LOOARESUWAN, S. et al. (1991). Double blind randomised clinical trial of two different regimens of oral artesunate in falciparum malaria. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 22: 534-538.
159. BUNNAG, D., VIRAVAN, C., LOOAREESUWAN, S. et al. (1991). Double blind randomised clinical trial of oral artesunate at once or twice daily dose in falciparum malaria. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 22: 539-543.
160. BUNNAG, D., KARBWANG, J. and HARINASUTA, T. (1992). Artemether in the treatment of multiple drug resistant falciparum malaria. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 23: 762-767.
161. BUNNAG, D., KARBWANG, J., CHITAMAS, S. et al. (1993). Intramuscular artemether in female patients with uncomplicated falciparum malaria. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 24: 49-52.
162. LOOAREESUWAN, S., VIRAVAN, C., VANIJANONTA, S. et al. (1992). Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet*, 339: 821-824.
163. KARBWANG, J., NA BANGCHANG, K., THANAVIBOL, A. et al. (1992). Comparison of oral artemether and mefloquine in acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet*, 340: 1245-1248.
164. LOOAREESUWAN, S., VIRAVAN, C., VANIJANONTA, S. et al. (1996). Comparative clinical trial of artesunate followed by mefloquine in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria: 2 and 3 day regimens. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 54: 210-213.
165. BUNNAG, D., KANDA, T., KARBWANG, J. et al. (1995). Artemether-mefloquine combination in multidrug resistant falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89: 213-215.
166. KARBWANG, J., NA BANGCHANG, K., THANAVIBOL, A. et al. (1995). A comparative clinical trial of two different regimens of artemether plus mefloquine in

- multiresistant falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89: 296-298.
167. LOOAREESUWAN, S., VANIJANONTA, S., VIRAVAN, C. et al. (1994). Randomized trial of mefloquine alone and artesunate followed by mefloquine for the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 88: 131-136.
168. NOSTEN, F. (1991). Artemisinin: large community studies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88: Suppl. 1, 45-49.
169. PRICE, R.N., NOSTEN, F. LUXEMBURGER, C. et al. (1995). Artesunate versus artemether in combination with mefloquine for the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89: 523-527.
170. LI, G.Q., GUO, X.B., FU, L.C. et al. (1994). Clinical trials of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria in China. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88: Suppl. 1, 5-6.
171. QINGHAOSU ANTIMALARIAL COORDINATING COMMITTEE (1979). Antimalarial studies on qinghaosu. *Chinese Medical Journal*, 92: 811-816.
172. WANG, T.Y. (1989). Therapeutic effectiveness and toxic side-effects of artemisinin and artemether for the treatment of malaria patients in pregnancy. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 9: 28-30.
173. NA BANGCHANG, K., KARBWANG, J., THOMAS, C.G. et al. (1994). Pharmacokinetics of artemether after oral administration to healthy Thai males and patients with acute uncomplicated falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 37: 249-253.
174. BREWER, T.G., GRATE, S.J., PEGGINS, J.O. et al. (1994). Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 51: 251-259.
175. PETRAS, J.M., BREWER, T.G. and PEGGINS, J.O. (1993). Brain injury induced in *Rattus rattus* by the antimalarial drug arteether (AE): a neuroanatomical and neuropathological analysis. *Anatomical Record*, 237 (suppl. 1): 95.
176. GENOVESE, R.F., PETRAS, J.M. and BREWER, T.G. (1995). Arteether neurotoxicity in the absence of deficits in behavioural performance in rats. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 89: 447-449.
177. HEIN, T.T. and WHITE, N.J. (1993). Qinghaosu. *Lancet*, 341: 603-608.

178. OLLIARO, P.L. and TRIGG P.I. (1995). Status of antimalarial drugs under development. *Bulletin of the World Health Organization*, 73: 565-571.
179. SCHIMDT, L.H., FRADKIN, R., VAUGHAN, D. et al. (1977). Radical cure of infections with *Plasmodium cynomolgi*: a function of total 8-aminoquinoline dose. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 1118-1128.
180. BAIRD, J.K., FRYAUFF, D.J., BASRI, H. et al. (1995). Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52: 479-484.
181. FRYAUFF, D.J., BAIRD, J.K., BASRI, H. et al. (1995). Randomized placebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. *Lancet*, 346: 1190-1193.
182. WEISS, W.R., OLOO, A.J., JOHNSON, A. et al. (1995). Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline and chloroquine plus proguanil. *Journal of Infectious Diseases*, 171: 1569-1575.
183. SHANKS, G.D., BARNETT, A., EDSTEIN, M.D. et al. (1995). Effectiveness of doxycycline combined with primaquine for malaria prophylaxis. *Medical Journal of Australia*, 162: 306-307.
184. WERNSDORFER, W.H. and TRIGG, P.I. (1984). *Primaquine: Pharmacokinetics, metabolism, toxicity and activity*. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Geneva, pp. 164.
185. SHANKS, G.D., ROESSLER, P., EDSTEIN, M.D. et al. (1995). Doxycycline for malaria prophylaxis in Australian soldiers deployed to United Nation Missions in Somalia and Cambodia. *Military Medicine*, 160: 443-445.
186. LOOAREESUWAN, S., VIRAVAN, C., VANIJANONTA, S. et al. (1994). Randomized trial of mefloquine-doxycycline and artesunate-doxycycline for treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 50: 784-789.

ANEXO 1 LISTA DE PARTICIPANTES**Asesores técnicos**

Dra. Maria das Graças Costa Alecrim Instituto de Medicina Tropical de Manaus Av. Pedro Teixeira No. 25 Bairro Dom Pedro I C.E.P.: 69040-000 Manaus, Amazonas Brasil	Teléfono: 0055 92 238 5364 Telefax: 0055 92 238 7220/ 0055 92 238 3762
Prof. Jacques Le Bras Institut de Médecine et d'Epidémiologie africaines Hôpital Bichat Claude Bernard 46, rue Henri Huchard 75877 Paris cédex 18 Francia	Teléfono: 0033 1 40 25 78 99 Telefax: 0033 1 46 27 02 08
Prof. Sornchai Looareesuwan Head, Division of Critical Care for Tropical Diseases Hospital for Tropical Diseases Faculty of Tropical Medicine Mahidol University 420/6 Rajvithi Road Bangkok 10400 Tailandia	Teléfono: 0066 2 247 16 88 Telefax: 0066 2 247 16 88
Dr. Malcolm E. Molyneux University of Malawi College of Medicine Wellcome Trust Centre Box 30096 Blantyre 3	Teléfono: 00265 630129 Telefax: 00265 630129
Dr. P.A. Phillips-Howard (Relator) Kenya Medical Research Institute (CDC) P.O. Box 1578 Kisumu Kenya	Teléfono: 00254 35 22364 Telefax: 00254 35 21172

Prof. Latif A. Salako (**Presidente**)
Director-General
Nigerian Institute of Medical Research
(NIMR)
Federal Ministry of Science and Technology
6 Edmond Crescent Street
P.M.B. 2013, Yaba
Lagos
Nigeria

Teléfono: 00234 1 861 454 or
800 090-4 or
861 732
Telefax: 00234 1 862 865

Dr. Nguyen Duy Sy
Chief
Laboratory of Parasitology
Institute of Malariology, Parasitology and
Entomology
Hanoi
Viet Nam

Teléfono: 0084 48 257901/
252148
Telefax: 0084 48 233301
(Teléfono y telefax
c/o Dr. A. Schapira)

Dr. W.M. Watkins
Director
Wellcome Trust Research Laboratories
Kenya Medical Research Institute (KEMRI)
P.O. Box 43640
Nairobi
Kenya

Teléfono: 00254 2 725390
Telefax: 00254 2 711673

Prof. W.H. Wernsdorfer
Institute of Specific Prophylaxis and Tropical
Medicine
University of Vienna
Kinderspitalstrasse 15
A-1095 Vienna
Austria

Teléfono: 0043 1 804 07 64
Telefax: 0043 1 804 07 64

Dra. Jane R. Zucker
Malaria Section
Division of Parasitic Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, GA 30341
Estados Unidos

Dirección actual

United Nations Children's Fund (UNICEF)

UNICEF House

3 United Nations Plaza, TA-24A

New York, N.Y. 10017

Estados Unidos

Teléfono: 001 212 824 6312

Telefax: 001 212 824 6464

Observador

Dr. A. Kaneko

Department of International Affairs and

Tropical Medicine

Tokyo Women's Medical College

8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku

Tokyo 162

Japón

Telefax/teléfono:

0081 3 5269 7422

Secretaría de la OMS:**Oficinas regionales:**

Dr. A.E. Beljaev, Asesor Regional en Malaria, Oficina Regional para el Mediterráneo Oriental

Teléfono: 00203 48 202 23 / 00203 48 202 24 / 00203 48 300 90

Telefax: 00203 48 38 916/ 00203 48 24 329

Dr. E.H. Benzerroug, Asesor Regional en Malaria, Oficina Regional para África

Teléfono: 001 407 953 91 11/ 00242 83 91 11

Telefax: 001 407 953 94 00/ 00242 83 9400 / 00242 83 94 01

Dr. A.M. Schapira, Medical Officer, Hanoi, Viet Nam, Representante de la Oficina Regional para el Pacífico Occidental

Teléfono: 0084 48 257 901

Telefax: 0084 48 233301/0084 48 543036 (directo)

Sede

Dr. K. Behbehani, Director, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Dr. A. Bosman, Paludismo, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Dr. J.A. Cattani, Administrador, Grupos de Trabajo sobre Pabellones y Cortinas Impregnados de Insecticida y sobre el Niño Enfermo, Programa Especial PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, Ginebra, Suiza

Dr. M. Couper, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Dr. M.F. Gomes, administrador, Grupos de Trabajo sobre Enfermedades Tropicales y Medio Ambiente y sobre Investigación Aplicada sobre el Terreno, Programa Especial PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, Ginebra, Suiza

Dr. A.V. Kondrachine, Jefe, Paludismo, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Dr. R.L. Kouznetsov, Paludismo, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Sra. V. Mattei, Paludismo, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Dr. P.L. Olliaro, administrador, Comité de Orientación sobre Medicamentos contra el Paludismo, e Investigación y Desarrollo de Productos, Programa Especial PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, Ginebra, Suiza

Dr. J.D. Quick, Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Dr. A. Rietveld, Paludismo, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Dr. A. Teklehaimanot, Paludismo, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Dr. P.I. Trigg, Paludismo, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza (**Secretario de la reunión**)

ANEXO 2 REGÍMENES MEDICAMENTOSOS PARA EL TRATAMIENTO Y LA PROFILAXIS DE LA MALARIA

1 INTRODUCCIÓN

En los cuadros que siguen el peso y la edad se relacionan sobre la base de los datos de referencia preparados por la OMS para las comparaciones internacionales de poblaciones de niños bien nutridos³. Puede ser necesario modificarlos para adaptarlos a las condiciones locales, especialmente porque muchos enfermos de malaria pueden estar desnutridos. **Se recomienda, en consecuencia, pesar a los pacientes y administrar el medicamento antimalárico según el peso, siempre que sea posible.** Las dosis se expresan en el número de comprimidos de las presentaciones más comunes, considerando la factibilidad de dividir los comprimidos de cada medicamento. Las dosis para cada intervalo de peso/edad se calculan para los valores más altos.

Si estos cuadros se emplean como base para las normas y los materiales de educación sanitaria locales en situaciones en que pueda no ser posible pesar al paciente, deben modificarse de conformidad con los datos nacionales para la edad y el peso.

³ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1983) *Medición del cambio del estado nutricional. Directrices para evaluar el efecto nutricional de programas de alimentación suplementaria destinados a grupos vulnerables*. Anexo 3. Datos de referencia para el peso y la talla de los niños. OMS, Ginebra.

2 REGÍMENES DE TRATAMIENTO

2.1 Cloroquina

La dosis total de 25 mg de base/kg en 3 días.

El siguiente cuadro se basa en la administración de los comprimidos corrientes, que contienen 100 ó 150 mg de base. Existen preparaciones con otra concentración y, si se emplean, las dosis deben ajustarse en consecuencia.

Peso (kg)	Edad (años)	Número de comprimidos					
		100 mg de base			150 mg de base		
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3
5-6	< 4 meses	0,5	0,5	0,5	0,5	0,25	0,25
7-10	4-11 meses	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5
11-14	1-2	1,5	1,5	0,5	1	1	0,5
15-18	3-4	2	2	0,5	1	1	1
19-24	5-7	2,5	2,5	1	1,5	1,5	1
25-35	8-10	3,5	3,5	2	2,5	2,5	1
36-50	11-13	5	5	2,5	3	3	2
50+	14+	6	6	3	4	4	2

2.2 Amodiaquina

La dosis total de 25 mg de base/kg en 3 días. Los siguientes regímenes corresponden a los comprimidos corrientes, que contienen 153 mg de base como clorhidrato y 200 mg de base como clorhidrato.

Peso (kg)	Edad (años)	No. de comprimidos					
		153 mg de base			200 mg de base		
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3
5-6	< 4 meses	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
7-10	4-11 meses	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,25
11-14	1-2	1	1	0,5	0,75	0,75	0,25
15-18	3-4	1	1	1	1	1	0,25
19-24	5-7	1,5	1,5	1	1,25	1,25	0,5
25-35	8-10	2,5	2,5	1	1,5	1,5	1,25
36-50	11-13	3	3	2	2,5	2,5	1,25
50+	14+	4	4	2	3	3	1,5

2.3 Antifolatos

2.3.1 Sulfadoxina/pirimetamina o sulfaleno/pirimetamina

Tratamiento de dosis única mediante comprimidos que contienen 500 mg de sulfadoxina o sulfaleno más 25 mg de pirimetamina. Existe también una presentación inyectable de sulfadoxina/pirimetamina para uso intramuscular que tiene la misma composición por 2,5 ml. No existen presentaciones con otra concentración.

Peso (kg)	Edad (años)	Número de comprimidos	Inyección intramuscular (ml)
5-6	2-3 meses	0,25	0,6
7-10	4-11 meses	0,5	1,2
11-14	1-2	0,75	1,8
15-18	3-4	1	2,5
19-29	5-9	1,5	3,8
30-39	10-11	2	5
40-49	12-13	2,5	6,2
50+	14+	3	7,5

2.3.2 Trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol)

Tratamiento con dosis múltiples mediante los comprimidos para adultos que contienen: a) 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima, o b) 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima; o mediante comprimidos pediátricos que contienen 100 mg de sulfametoxazol más 20 mg de trimetoprima, o el jarabe que contiene sulfametoxazol, 40 mg/ml, más trimetoprima, 8 mg/ml.

**Dosificación de trimetoprima/sulfametoxazol que debe darse
dos veces al día durante 5 días**

Peso (kg)	Edad (años)	Comprimido para adultos (No.)		Comprimido pediátrico (No.)	Jarabe (ml)
		(i)	(ii)		
4-10	2-11 meses	0,25	0,50	2	5,0
10-19	1-5 años	0,50	1	3	7,5

2.4 Mefloquina

Tratamiento de dosis única (15 mg de base/kg) o dosis dividida (25 mg de base/kg) mediante comprimidos que contienen 250 mg de mefloquina base

Peso (kg)	Edad (años)	15 mg de base/kg ⁴	25 mg de base/kg ⁵	
		Dosis única	Dosis 1	Dosis 2
		No. De comprimidos	No. De comprimidos	No. de comprimidos
< 5	< 3 meses	No se recomienda ⁶		
5-6	3 meses	0,25	0,25	0,25
7-8	4-7 meses	0,5	0,5	0,25
9-12	8-23 meses	0,75	0,75	0,5
13-16	2-3	1	1	0,5
17-24	4-7	1,5	1,5	1
25-35	8-10	2	2	1,5
36-50	11-13	3	3	2
51-59	14-15	3,5	3,5	2
60+	15+	4	4	2

N.B. La presentación de mefloquina que se expende en los Estados Unidos de América contiene 250 mg de clorhidrato, equivalente a 228 de mefloquina base. Puede emplearse según lo indicado anteriormente, pero las dosis diarias en mg/kg serán un poco menores que las recomendadas.

⁴ Para zonas donde la resistencia a la mefloquina no es considerable.

⁵ Zonas de resistencia a la mefloquina, por ejemplo, cerca de la frontera entre Tailandia y Cambodia. La dosis dividida debe darse a razón de 15 mg de base/kg el día 1, seguida de otra dosis de 10 mg de base/kg entre 6 y 24 horas más tarde.

⁶ No se recomienda debido a que son limitados los datos sobre este grupo de peso/edad.

2.5 Halofantrina

La dosis uniforme para adultos y para niños es de 8 mg/kg en tres tomas administradas a intervalos de 6 horas; es decir, la dosis total es de 24 mg de base/kg. Los comprimidos contienen 250 mg de clorhidrato de halofantrina (233 mg de base). La presentación pediátrica contiene 100 mg de clorhidrato de halofantrina (93-2 base de mg) por cada 5 ml; es decir, 20 mg de sal/ml. No existen otras presentaciones.

Peso (kg)	Edad (años)	Comprimidos	Suspensión pediátrica
		No. de comprimidos x 3	ml x 3
< 10	< 1	No se recomienda ⁷	
10-14	1-2	0,5	6
15-18	3-4	0,75	7,5
19-22	5-6	0,75	9,5
23-31	7-9	1	-
32-44	10-12	1,5	-
45-60	13+	2	-

⁷ No se recomienda porque son limitados los datos que se tienen acerca de este grupo.

3 REGÍMENES PROFILÁCTICOS

3.1 Cloroquina

El régimen profiláctico recomendado es de 5 mg de base/kg por semana. El siguiente cuadro se basa en la administración de los comprimidos comúnmente usados, que contienen 100 ó 150 mg de base.

Peso (kg)	Edad (años)	No. De comprimidos/semana	
		100 mg de base	150 mg de base
5-6	< 4 meses	0,25	0,25
7-10	4-11 meses	0,5	0,5
11-14	1-2	0,75	0,5
15-18	3-4	1	0,75
19-24	5-7	1,25	1
25-35	8-10	2	1
36-50	11-13	2,5	2
50+	14+	3	2

3.2 Proguanil

El régimen profiláctico recomendado es de 3 mg/kg diarios, en combinación con cloroquina (las dosis de cloroquina aparecen en el anexo 3, párrafo 3.1). Hay una sola presentación, que contiene 100 mg de clorhidrato de proguanil.

Peso (kg)	Edad (años)	No. de comprimidos/día
5-8	< 8 meses	0,25
9-16	8 meses - 3 años	0,5
17-24	4-7	0,75
25-35	8-10	1
36-50	11-13	1,5
50+	14+	2

3.3 Mefloquina

Los siguientes regímenes están basados en las tabletas de uso corriente que contienen 250 mg de base y se toman para la profilaxis a razón de una dosis semanal única de 5 mg/kg. Los pacientes a los que se les receta la presentación que se expende en los Estados Unidos de América, que contiene 228 mg de base (es decir, 250 mg de clorhidrato de mefloquina), recibirían el mismo número de tabletas pero consecuentemente una dosis algo reducida del medicamento como mg de base/semana.

Peso (kg)	Edad (años)	No. de comprimidos/semana
< 5	< 3 meses	No se recomienda
5-6	3 meses	0,25
7-8	4-7 meses	0,25
9-12	8-23 meses	0,25
13-16	2-3	0,33
17-24	4-7	0,50
25-35	8-10	0,75
36-50	11-13	1
50+	14+	1

Nota: No existe ninguna preparación pediátrica de mefloquina, cuya administración a niños pequeños se ve así complicada por la necesidad de emplear fracciones del comprimido disponible. Por debajo de 10 kg de peso corporal un cuarto de comprimido rebasa la dosis recomendada de 5 mg/kg peso. Así pues, sólo debe recomendarse cuando coincida un riesgo importante de contraer malaria altamente resistente a la cloroquina.

3.4 Doxiciclina

Dosis profiláctica de 1,5 mg de sal/kg diariamente, como comprimidos o cápsulas que contienen 100 mg de clorhidrato de doxiciclina.

Peso (kg)	Edad (años)	No. de comprimidos/día
< 25	< 8	Contraindicado
25-35	8-10	0,5
36-50	11-13	0,75
50+	14+	1

ANEXO 3 MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS: EQUIVALENCIAS DE SAL Y DE BASE

	Sal (mg)	Base (mg)
Amodiaquina, clorhidrato de	200	153
Amodiaquina, diclorhidrato de	261	200
Cloroquina, difosfato de	242	150
Cloroquina, clorhidrato de	184	150
Cloroquina, sulfato de	204	150
Clindamicina, clorhidrato de	166	150
Doxiciclina, diclorhidrato de	100	90
Halofantrina, clorhidrato de	250	233
Mefloquina, clorhidrato de	274	250
Primaquina, fosfato de	26	15
Proguanil, clorhidrato de	100	87
Quinidina, bisulfato de	234	200
Quinidina, gluconato de	289	200
Quinidina, sulfato de	217	200
Quinina, bisulfato de	508	300
Quinina, diclorhidrato de	366	300
Quinina, etilcarbonato de	366	300
Quinina, bromhidrato de	366	300
Quinina, clorhidrato de	405	300
Quinina, sulfato de	363	300
Tetraciclina, clorhidrato de	250	231



WHO LIBRARY



00055024