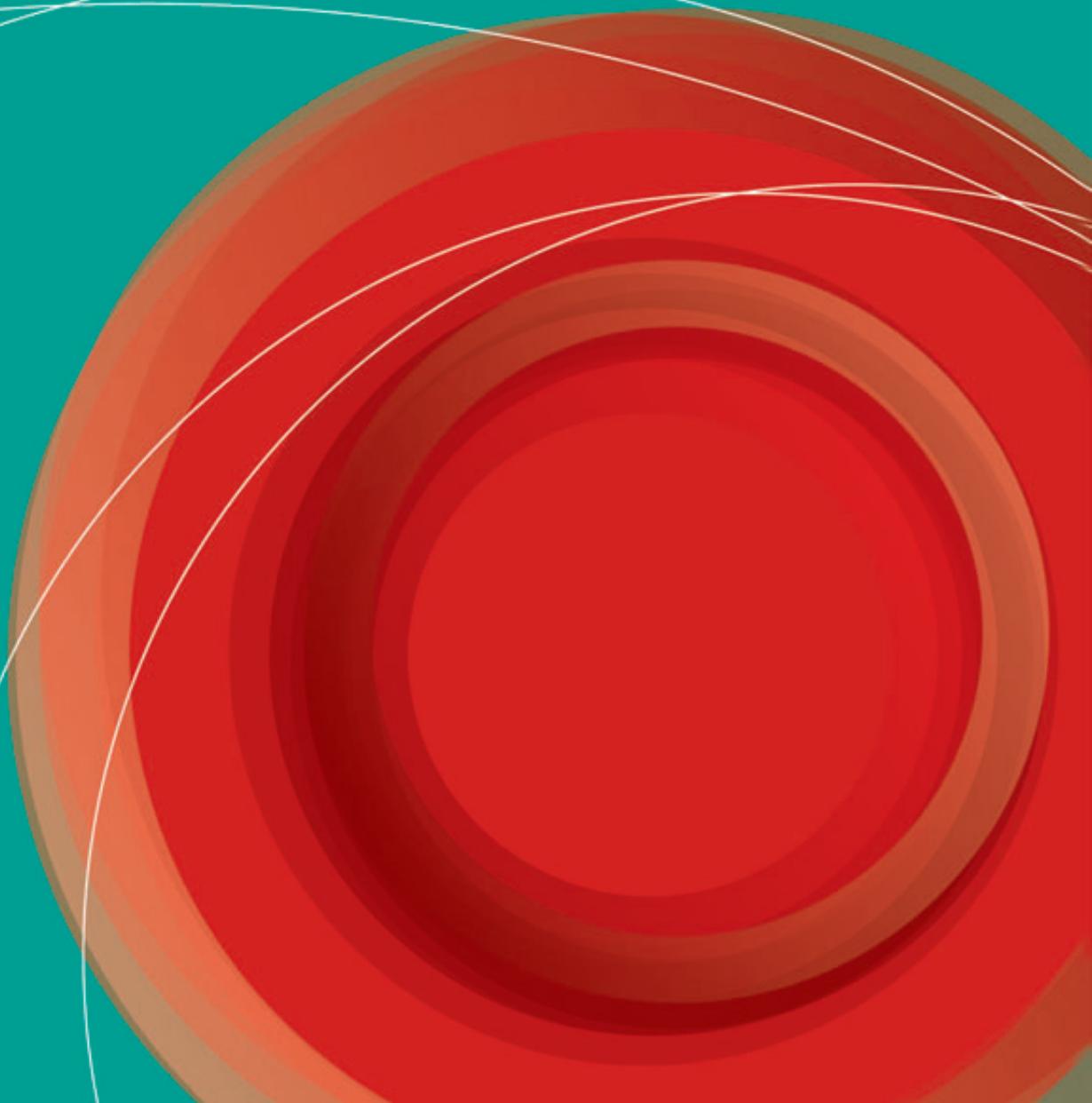




*DIRECTRICES
PARA EL TRATAMIENTO
DE LA MALARIA*

2ª edición



Directrices para el tratamiento de la malaria

Edición original en inglés:
Guidelines for the treatment of malaria, 2nd edition
©World Health Organization, 2010. All rights reserved

Traducción al español de la 2.^a edición en inglés, realizada por el Servicio de Traducciones de la Organización Panamericana de la Salud.

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud.
"Directrices para el tratamiento de la malaria".
Washington, D. C.: OPS, © 2011.

ISBN 978-92-75-33220-7

I Título

1. MALARIA - diagnóstico
2. MALARIA - terapia
3. ANTIMALÁRICOS - administración y dosificación
4. QUIMIOTERAPIA COMBINADA
5. GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA COMO ASUNTO

NLM WC 770

© Organización Mundial de la Salud, 2011. Se reservan todos los derechos.

El presente producto de información sanitaria está dirigido exclusivamente a un público limitado. No se puede reseñar, resumir, citar, reproducir, transmitir, distribuir, traducir o adaptar, ni en su totalidad ni en parte, en forma alguna ni por medio alguno.

Las denominaciones empleadas en este producto de información sanitaria y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud no garantiza que la información contenida en el presente producto de información sanitaria sea completa y exacta. La Organización no podrá ser considerada responsable de ningún daño causado por la utilización de los datos.

Glosario	v
Abreviaturas	vii
Resumen	ix
1. Introducción	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Objetivos y público destinatario	1
1.3 Métodos aplicados en la formulación de las directrices y recomendaciones	2
2. Signos clínicos y características epidemiológicas de la enfermedad	4
3. Objetivos del tratamiento	6
3.1 Malaria sin complicaciones	6
3.2 Malaria grave	6
4. Resistencia a los medicamentos antimaláricos	7
4.1 Repercusiones de la resistencia	7
4.2 Distribución mundial de la resistencia	7
4.3 Evaluación de la eficacia y de la resistencia	8
5. Políticas de tratamiento antimalárico	9
5.1 Criterios para el cambio de las políticas de tratamiento antimalárico	9
5.2 Umbrales discriminatorios de la eficacia terapéutica para decidir un cambio de la política de tratamiento	10
6. Diagnóstico de la malaria	10
6.1 Diagnóstico clínico	10
6.2 Diagnóstico parasitológico	10
6.3 Sitios donde la transmisión de malaria sea baja a moderada o inestable	13
6.4 Entornos de transmisión alta y estable	13
6.5 Identificación de especies parasitarias de la malaria	14
6.6 En epidemias y emergencias complejas	14
7. Tratamiento de la malaria por <i>P. falciparum</i> sin complicaciones	14
7.1 Definición de malaria sin complicaciones	15
7.2 Justificación del tratamiento antimalárico combinado	15
7.3 Opciones de TCA	17
7.4 Tratamiento de las fallas terapéuticas	19
7.5 Aspectos prácticos del tratamiento con los TCA recomendados	22
7.6 Métodos incorrectos de tratamiento	24
7.7 Otras consideraciones para el manejo clínico	25
7.8 Cuestiones operativas del manejo del tratamiento	26
7.9 Tratamiento en poblaciones y situaciones específicas	29
7.10 Comorbilidad	37

8. Tratamiento de la malaria grave por <i>P. falciparum</i>	39
8.1 Definición	39
8.2 Objetivos del tratamiento	40
8.3 Evaluación clínica	40
8.4 Tratamiento antimalárico específico	41
8.5 Tratamiento de continuación	44
8.6 Opciones de tratamiento previo a la derivación	44
8.7 Aspectos prácticos del tratamiento	47
8.8 Tratamiento complementario	49
8.9 Cuidados auxiliares continuos	50
8.10 Otros aspectos relacionados con el manejo	51
8.11 Tratamiento de la malaria grave en grupos especiales durante el embarazo	53
9. Tratamiento de la malaria por <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i> y <i>P. malariae</i>	54
9.1 Diagnóstico	55
9.2 Susceptibilidad de <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> y <i>P. malariae</i> a los antimaláricos	55
9.3 Tratamiento de la malaria sin complicaciones por <i>P. vivax</i>	56
9.4 Tratamiento de la malaria grave por <i>P. vivax</i>	60
9.5 Tratamiento de la malaria por <i>P. ovale</i> y <i>P. malariae</i>	61
9.6 Vigilancia de la eficacia del tratamiento de la malaria por <i>P. vivax</i>	61
10. Infecciones palúdicas mixtas	62
11. Emergencias complejas y epidemias	62
11.1 Diagnóstico	62
11.2 Tratamiento de la malaria falciparum sin complicaciones	63
11.3 Áreas propensas a epidemias mixtas de malaria falciparum y malaria vivax	64
11.4 Áreas propensas a epidemias de malaria vivax	64
11.5 Tratamiento contra las recaídas en epidemias de malaria por vivax	64
11.6 Tratamiento de la malaria falciparum grave	64
12. Manejo de casos en el contexto de la eliminación de la malaria	66
12.1 Uso de gametocitocidas para reducir la transmisión	66
12.2 Detección y tratamiento masivos	67
13. Administración masiva de medicamentos	67
ANEXOS	70
Anexo 1. El proceso de formulación de directrices	71
*Anexo 2. Adaptación de las directrices de la OMS para el tratamiento de malaria para su uso en los países	
Anexo 3. Farmacología de los medicamentos antimaláricos	81
Anexo 4. Antimaláricos y transmisión de la malaria	119
*Anexo 5. Diagnóstico de la malaria	
Anexo 6. Resistencia a los antimaláricos	128
*Anexo 7. Malaria por <i>P. falciparum</i> sin complicaciones	
*Anexo 8. Tratamiento de la malaria por <i>P. falciparum</i> grave	
*Anexo 9. Tratamiento de las infecciones por <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> y <i>P. malariae</i>	
Índice	141

* Anexos no traducidos, para mayor información dirigirse a
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>

GLOSARIO

Tratamiento combinado con artemisinina (TCA). Una combinación de artemisinina o uno de sus derivados con un antimalárico o antimaláricos de una clase diferente.

Ciclo asexual. Ciclo de vida del parásito de la malaria en el huésped desde la invasión de los glóbulos rojos por merozoítos hasta la rotura de los esquizontes (merozoíto → fase anular → trofozoíto → esquizonte → merozoítos). Duración aproximada: 48 horas en *Plasmodium falciparum*, *P. ovale* y *P. vivax*; 72 horas en *P. malariae*.

Parasitemia asexual. Presencia de formas asexuadas de parásitos en los glóbulos rojos del huésped. El nivel de la parasitemia por formas asexuadas puede expresarse de varias maneras, a saber: porcentaje de glóbulos rojos infectados, número de células infectadas por unidad de volumen de sangre, número de parásitos observados en el campo de un microscopio de alta resolución al examinar un frotis de sangre de gota gruesa, o número de parásitos observados en 200–1.000 glóbulos blancos al examinar un frotis sanguíneo de gota gruesa con un microscopio de alta resolución.

Malaria cerebral. Malaria grave por *P. falciparum* con manifestaciones cerebrales, que generalmente cursa con coma (escala del coma de Glasgow <11, escala del coma de Blantyre <3). Se diagnostica malaria cerebral si el coma persiste durante >30 minutos después de una crisis convulsiva.

Tratamiento combinado (TC). Una combinación de dos o más clases diferentes de medicamentos antimaláricos con mecanismos de acción no relacionados.

Curación. Eliminación de los síntomas y de la presencia en sangre de la forma asexual del parásito que motivaron al paciente o al prestador de asistencia a solicitar tratamiento.

Farmacorresistencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la resistencia a los antimaláricos como la capacidad de una cepa de parásitos de sobrevivir o de multiplicarse a pesar de la administración y la absorción de un medicamento administrado en dosis iguales o mayores que las generalmente recomendadas, pero dentro de los límites de tolerancia del paciente, a condición de que la exposición al medicamento en el sitio de acción sea adecuada. La resistencia a los antimaláricos surge debido a la selección de los parásitos con mutaciones genéticas o amplificaciones de genes que confieren menor susceptibilidad.

Gametocitos. Formas sexuales de parásitos de la malaria presentes en los glóbulos rojos del huésped.

Hipnozoítos. Fases de *P. vivax* y *P. ovale* que permanecen inactivas en los hepatocitos del huésped durante un intervalo (generalmente 3 a 45 semanas) antes de madurar en esquizontes hepáticos. Estos estallan y liberan merozoítos que infectan los glóbulos rojos. Los hipnozoítos son causa de recaídas.

Pigmento de la malaria (hemozoína). Pigmento granular pardo oscuro formado por los parásitos de la malaria como subproducto del catabolismo de la hemoglobina. Es visible en los trofozoitos maduros y los esquizontes. También puede encontrarse en los glóbulos blancos (monocitos periféricos y neutrófilos polimorfonucleares) y en la placenta.

Merozoítos. Parásitos liberados en el torrente sanguíneo del huésped tras el estallido de esquizontes hepáticos o eritrocíticos. Estos parásitos invaden luego los glóbulos rojos.

Monoterapia. Tratamiento antimalárico con un solo medicamento (que tenga un único compuesto activo o una combinación sinérgica de dos compuestos con mecanismos relacionados de acción).

Plasmodium. Género de protozoarios que parasitan la sangre de vertebrados y del que forman parte los agentes causales de la malaria. *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax* causan malaria en los seres humanos. También se han notificado en regiones boscosas de Asia Sudoriental infecciones humanas por el parásito de la malaria de monos, *P. knowlesi*.

Desarrollo preeritrocítico. En el ciclo de vida del parásito de la malaria, es el periodo inmediatamente posterior a la introducción en el huésped. Después de la inoculación en un ser humano por el mosquito anofelino hembra, los esporozoítos invaden las células del parénquima hepático del huésped y se multiplican dentro de los hepatocitos durante 5 a 12 días, formando esquizontes hepáticos. Estos luego estallan y liberan en el torrente sanguíneo merozoítos que posteriormente invaden los glóbulos rojos.

Curación radical. En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* solamente, consiste en una curación conforme a la definición que figura más arriba y la prevención de recaídas mediante la eliminación de los hipnozoítos.

Prueba de diagnóstico rápido (PDR). Técnica consistente en utilizar tiras reactivas, cartuchos o tarjetas para detectar, mediante un cambio de color, la presencia de antígenos producidos por plasmodios.

Recrudescencia. Después del tratamiento de una infección, reaparición de parasitemia por formas asexuadas y de la misma infección que había causado la enfermedad inicial. Es resultado de una eliminación incompleta de la parasitemia por un tratamiento inadecuado o ineficaz. Por lo tanto, es diferente de una recaída en infecciones por *P. vivax* o *P. ovale* y diferente de una nueva infección o una reinfección (identificadas mediante genotipificación molecular en zonas endémicas).

Recidiva. Reaparición de parasitemia por formas asexuadas después del tratamiento. Puede obedecer a una recrudescencia, una recaída (solamente en infecciones por *P. vivax* o *P. ovale*) o una nueva infección.

Recaída. En malaria por *P. vivax* o *P. ovale*, reaparición de parasitemia por formas asexuadas resultantes de la presencia de formas hepáticas persistentes. Ocurre cuando se ha eliminado la etapa sanguínea de la infección pero persisten en el hígado hipnozoítos que maduran para formar esquizontes hepáticos. Después de intervalos variables de semanas a meses, los esquizontes hepáticos estallan y liberan merozoítos en el torrente sanguíneo.

Fase anular. Fase intraeritrocítica de formas jóvenes, generalmente anulares, de los parásitos de la malaria presentes, antes de que el pigmento malárico se pueda detectar por microscopia.

Esquizontes. Formas maduras de parásitos de la malaria presentes en las células hepáticas (esquizontes hepáticos) o los glóbulos rojos (esquizontes eritrocíticos) del huésped que están en fase de división nuclear. Este proceso se denomina esquizogonia.

Presión selectiva. La resistencia a los antimaláricos aparece y se propaga debido a sus ventajas selectivas para la supervivencia de los parásitos en presencia de los antimaláricos a los cuales son resistentes. La presión selectiva muestra la intensidad y la magnitud del proceso de selección; en una población determinada de parásitos, la presión selectiva será mayor cuanto mayor sea la proporción de parásitos expuestos a concentraciones de un antimalárico que permitan la proliferación de parásitos resistentes y no susceptibles.

Anemia grave. Concentración de hemoglobina <5 g/100 ml (hematocrito <15%).

Malaria falciparum grave. Malaria falciparum aguda con signos de gravedad o datos probatorios de disfunción de algún órgano vital.

Esporozoítos. Parásitos de la malaria móviles, infectivos en seres humanos, que son inoculados por un mosquito anofelino hembra al alimentarse. Los esporozoítos invaden los hepatocitos.

Intensidad de transmisión. Intensidad de transmisión de la malaria determinada por la frecuencia con la cual quienes viven en una zona son picados por mosquitos anofelinos que llevan esporozoítos. A menudo se expresa como tasa anual de inoculación entomológica (TIE), que es el número de inoculaciones de parásitos de la malaria recibidas por una persona en un año.

Trofozoítos. Fase del desarrollo de los parásitos de la malaria en los glóbulos rojos del huésped tras la fase anular y antes de la división nuclear. Los trofozoítos maduros contienen pigmento de la malaria visible.

Malaria sin complicaciones. Infección sintomática con parasitemia malárica, sin signos de gravedad ni datos probatorios de disfunción de órganos vitales.

Capacidad vectorial. Número de infecciones nuevas que la población de un vector determinado distribuiría por caso por día en un lugar y tiempo determinados si no hubiera inmunidad.

ABREVIATURAS

AL	artemeter combinado con lumefantrina
AQ	amodiaquina
AS	artesanato
AS+AQ	artesanato combinado con amodiaquina
AS+MQ	artesanato combinado con mefloquina
AS+SP	artesanato combinado con sulfadoxina-pirimetamina
CIM	concentración inhibitoria mínima
CQ	cloroquina
DHA+PPQ	dihidroartemisinina combinada con piperaquina
DMP	diferencia media ponderada
ECA	ensayo controlado aleatorizado
G6PD	glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (clasificación por el Grupo de Trabajo sobre evaluación, desarrollo y valoración de recomendaciones)
HRP2	proteína II rica en histidina
IC	intervalo de confianza
IC ⁵⁰	concentración que causa una inhibición del 50%
IM	intramuscular
IV	intravenoso
MQ	mefloquina
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	peso corporal
PDR	prueba de diagnóstico rápido
<i>Pf HRP2</i>	<i>proteína II rica en histidina de Plasmodium falciparum</i>
<i>pLDH</i>	<i>lactato-deshidrogenasa del parásito</i>
PQ	primaquina
<i>Pvdhfr</i>	<i>dihidrofolato reductasa de Plasmodium vivax</i>
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
RP	razón de posibilidades
RR	riesgo relativo
SP	sulfadoxina-pirimetamina
TCA	tratamiento combinado con artemisinina
TIE	tasa de inoculación entomológica
VIH/sida	virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida

RESUMEN

El manejo de los casos de malaria es un componente vital de las estrategias para el control de la malaria. Consiste en el diagnóstico temprano y el tratamiento rápido con antimaláricos eficaces. En las Directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria, publicadas por primera vez en el 2006, se presentan recomendaciones mundiales basadas en datos probatorios sobre el manejo de los casos de malaria, dirigidas principalmente a las instancias normativas a nivel de país, y un marco para la elaboración de protocolos nacionales de tratamiento específicos y más detallados que tengan en cuenta las modalidades locales de resistencia a los antimaláricos y la capacidad de los servicios de salud del país. En esta segunda edición de las directrices se presentan recomendaciones revisadas tomando en consideración datos probatorios actualizados. Se ha mantenido fundamentalmente el mismo formato de la primera edición ateniendo a la retroalimentación de los usuarios. A continuación se resumen las principales recomendaciones formuladas en las presentes directrices.

Recuadro 1. Recomendaciones que no se han modificado desde la primera edición de las directrices (2006)

TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. FALCIPARUM* SIN COMPLICACIONES

- ⊙ Los tratamientos combinados con artemisinina (TCA) son los recomendados para la malaria falciparum sin complicaciones.
- ⊙ Se recomiendan los siguientes TCA:
 - Artemeter en combinación con lumefantrina, artesunato en combinación con amodiaquina, artesunato en combinación con mefloquina o artesunato en combinación con sulfadoxina-pirimetamina.
- ⊙ La elección del TCA en un país o región dependerá del nivel de resistencia al medicamento asociado de la combinación.
- ⊙ La artemisinina y sus derivados no deben usarse como monoterapia
- ⊙ Tratamiento antimalárico de segunda línea:
 - Tratamiento alternativo utilizando TCA de reconocida eficacia en la región;
 - artesunato en combinación con tetraciclina o doxiciclina o clindamicina, cualquiera de estas combinaciones debe administrarse durante 7 días;
 - quinina en combinación con tetraciclina o doxiciclina o clindamicina. Cualquiera de estas combinaciones debe administrarse durante 7 días.

TRATAMIENTO DE LA MALARIA SIN COMPLICACIONES EN GRUPOS ESPECIALES DE RIESGO

- ⊙ Embarazadas:
 - Primer trimestre**
 - quinina en combinación con clindamicina durante 7 días (si este tratamiento fracasa se aconseja artesunato en combinación con clindamicina durante 7 días),
 - se indica un TCA solo si es el único tratamiento disponible de inmediato, o si falla el tratamiento de 7 días con quinina más clindamicina o si hay incertidumbre acerca del cumplimiento de un tratamiento de 7 días.

Segundo y tercer trimestres

- Los TCA de reconocida eficacia en el país o la región, o artesunato en combinación con clindamicina durante 7 días o quinina en combinación con clindamicina durante 7 días.
- Mujeres que amamantan:
 - las mujeres que amamantan deben recibir tratamiento antimalárico estándar (incluidos los TCA), con excepción de dapsona, primaquina y tetraciclinas.
- Lactantes y niños pequeños:
 - TCA para tratamiento de primera línea de lactantes y niños pequeños en la dosificación exacta y velando por que se retenga la dosis administrada.
- Viajeros que regresan a países donde la enfermedad no es endémica:
 - atovacuona-proguanil,
 - artemeter-lumefantrina,
 - quinina en combinación con doxiciclina o con clindamicina.

TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE

- La malaria grave es una urgencia médica. Después de una pronta evaluación clínica y la confirmación del diagnóstico, deben administrarse sin dilación las dosis completas de tratamiento parenteral con el primer antimalárico eficaz que esté disponible.
- En adultos, artesunato IV o IM:
 - la quinina es una alternativa aceptable si el artesunato parenteral no está disponible.
- En niños (especialmente en las zonas de malaria endémica de África) se recomiendan los siguientes antimaláricos porque no hay datos probatorios suficientes para recomendar alguno de ellos con preferencia a otro:
 - artesunato IV o IM,
 - quinina (por venoclisis o en inyección IM dividida),
 - artemeter IM (solo debe usarse si ninguna de las demás opciones están disponibles porque su absorción puede ser imprevisible).
- Administrar antimaláricos parenterales para el tratamiento de la malaria grave durante un mínimo de 24 horas una vez iniciado (independientemente de la capacidad del paciente para tolerar medicación oral antes); proseguir después el tratamiento con un ciclo completo de:
 - TCA,
 - artesunato en combinación con clindamicina o con doxiciclina,
 - quinina en combinación con clindamicina o con doxiciclina.

Si no fuera posible administrar tratamiento completo para malaria grave, administrar al paciente el tratamiento previo a la derivación y enviarlo de inmediato a un establecimiento apropiado para tratarlo. Las opciones de tratamiento previo a la derivación son: artesunato rectal, quinina IM, artesunato IM, artemeter IM.

TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. VIVAX* SIN COMPLICACIONES

- Cloroquina combinada con primaquina es el tratamiento preferido para las infecciones susceptibles a la cloroquina.
- En caso de deficiencia leve a moderada de G6PD, administrar primaquina a razón de 0,75 mg por kg de peso corporal una vez a la semana durante 8 semanas. Con la deficiencia grave de G6PD, la primaquina está contraindicada y no debe administrarse.
- Donde un TCA (con excepción de AS+SP) haya sido adoptado como tratamiento de primera línea para la malaria falciparum, también puede usarse en combinación con primaquina para la curación radical de la malaria por *P. falciparum*. El artesunato en combinación con sulfadoxina-pirimetamina no es eficaz contra *P. vivax* en muchos lugares.

Recuadro 2. Recomendaciones adicionales agregadas en esta segunda edición de las directrices (2010)

DIAGNÓSTICO DE LA MALARIA

- Se recomienda, antes de iniciar el tratamiento, una rápida confirmación parasitológica por microscopía o alternativamente por medio una prueba de diagnóstico rápido (PDR) en todos los pacientes sospechosos de malaria
- El tratamiento con base exclusiva a la presunción clínica solo debe considerarse si no hay acceso a un diagnóstico parasitológico.

TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. FALCIPARUM* SIN COMPLICACIONES

- Los tratamientos combinados con artemisinina deben usarse con preferencia a la combinación sulfadoxina-pirimetamina (SP) con amodiaquina (AQ) para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (*recomendación firme, evidencia de moderada calidad*).
- Los TCA deben incluir al menos 3 días de tratamiento con un derivado de la artemisinina (*recomendación firme, evidencia de alta calidad*).
- La dihidroartemisinina combinada con piperaquina (DHA+PPQ) es en todo el mundo una opción para el tratamiento de primera línea de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (*recomendación firme, evidencia de alta calidad*).
- Agregar al TCA como antigametocítico una dosis única de primaquina (0,75 mg/kg) para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones, en particular como componente de un programa de pre eliminación o eliminación

TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

- El artesunato intravenoso (IV) debe usarse con preferencia a la quinina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* grave en adultos (*recomendación firme, evidencia de alta calidad*).

TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. VIVAX* SIN COMPLICACIONES

- ⦿ En las áreas con *P. vivax* resistente a la cloroquina, para el tratamiento de la malaria por *P. vivax* se recomiendan tratamientos combinados con artemisinina (en particular aquellos cuyos medicamentos asociados tengan vidas medias largas) (*recomendación débil, evidencia con mediana calidad*).
- ⦿ Se requiere al menos un ciclo de 14 días de primaquina para el tratamiento radical de *P. vivax* (*recomendación firme, evidencia con muy baja calidad*).

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La malaria es una causa importante de mortalidad y morbilidad en niños y adultos, especialmente en países tropicales. Su control requiere un enfoque integrado que abarque la prevención (principalmente mediante el control del vector) y el tratamiento rápido con antimaláricos eficaces. Desde la publicación de la primera edición de las directrices en el 2006, la mayoría de los países donde *P. falciparum* es endémico han actualizado progresivamente sus políticas de tratamiento después del fracaso de la cloroquina (CQ) y la sulfadoxina-pirimetamina (SP) y han adoptado los tratamientos combinados con artemisinina (TCA) recomendados; actualmente este es el mejor tratamiento para la malaria falciparum sin complicaciones. Lamentablemente, la ejecución de estas políticas se ha retrasado debido a diversos factores tales como sus costos elevados.

Estas directrices procuran presentar recomendaciones sencillas y directas de tratamiento basadas en evidencias científicas, que se puedan aplicar aun en entornos con recursos muy limitados. Para ello se tienen en cuenta todos los factores pertinentes, con ajustes para distintas áreas con diferentes niveles de farmacorresistencia e inmunidad. Estos factores comprenden la susceptibilidad antimalárica in vitro y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los diferentes medicamentos antimaláricos. El costo es un factor que se debe considerar en las políticas y prácticas de tratamiento antimalárico. Sin embargo, como hay subsidios internacionales cada vez mayores para los antimaláricos, al formular las recomendaciones se ha dado mayor prioridad a la eficacia y la seguridad que a los costos. El número de ensayos publicados sobre medicamentos antimaláricos ha seguido en aumento con los años, como resultado de lo cual estas directrices cuentan con datos probatorios más firmes que las recomendaciones terapéuticas anteriores. Como inevitablemente sigue habiendo lagunas de información, quedarán sujetas a una evaluación regular con actualizaciones cada dos años, o según las circunstancias del caso, si se dispone de nuevos datos probatorios. Las recomendaciones sobre el tratamiento de la malaria en el documento principal son breves; para quienes deseen estudiar con más detalle los datos probatorios se ha incluido una serie de anexos con enlaces a las secciones correspondientes del documento principal.

1.2 Objetivos y público destinatario

1.2.1 Objetivos

La finalidad de estas directrices es proporcionar recomendaciones mundiales basadas en evidencias sobre el tratamiento de la malaria. Se presenta información sobre lo siguiente:

- tratamiento de la malaria no complicada, inclusive en grupos especiales de riesgo (niños pequeños, embarazadas, personas seropositivas al VIH, viajeros procedentes de regiones no endémicas para malaria), en caso de epidemias o situaciones de emergencia complejas y
- tratamiento de la malaria grave.

Las directrices proporcionan un marco para la elaboración de protocolos nacionales de tratamiento específicos y más detallados que tengan en cuenta las modalidades locales de resistencia a los antimaláricos y la capacidad de los servicios de salud del país (véase el anexo 2). No tienen por objeto presentar una guía completa de manejo clínico ni un manual de tratamiento de la malaria, ni ser utilizadas como tales.

1.2.2 Público destinatario

Estas directrices están destinadas principalmente a quienes formulan las directrices terapéuticas específicas nacionales, desde los ministerios de salud y pueden ser de utilidad, igualmente a:

- especialistas en salud pública o política sanitaria que trabajan en hospitales, institutos de investigación, facultades de medicina, organizaciones no gubernamentales y organismos que colaboran como asociados en el sector de la salud o el control de la malaria, la industria farmacéutica y servicios de atención primaria de salud; y
- profesionales de la salud (médicos, enfermeras y personal paramédico).

1.3 Métodos aplicados en la formulación de las directrices y recomendaciones

En la primera edición de las Directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria (2006), el método empleado para establecer las preguntas y buscar y examinar la evidencia fue similar al utilizado en la presente actualización. Sin embargo, la metodología de Evaluación, Desarrollo, Valoración de la clasificación de recomendaciones (Grade o Grading of Recommendations Assessment, Development on Evaluation en Inglés) no fue empleada entonces sino que, en la formulación de recomendaciones, se utilizó la evidencia clasificadas por orden de prioridad de la siguiente manera:

- revisiones sistemáticas formales, como las revisiones Cochrane, con inclusión de varios ensayos controlados aleatorizados;
- ensayos comparativos sin revisión sistemática formal;
- estudios de observación (por ejemplo de vigilancia, de datos farmacológicos) y
- dictámenes o consensos de expertos.

Desde la primera edición de las directrices, los métodos normalizados para la formulación de directrices de la OMS han evolucionado y, por lo tanto, esta segunda edición se elaboró en conformidad con los métodos estándar actualizados para la formulación de directrices de la OMS. Esta metodología agrega una conexión transparente entre los datos probatorios o evidencias procedentes de investigaciones y las recomendaciones. El sistema GRADE,

incorporado en esta actualización, es un enfoque uniforme que se está adoptando ampliamente. Aplica métodos explícitos, elaborados por el Grupo de Trabajo de GRADE, para formular y evaluar la solidez de una recomendación, con base en cuán robusta es la evidencia relacionada con una pregunta clínica específica. En esta segunda edición de las directrices, solo las nuevas recomendaciones se han sometido al proceso de GRADE (véase el anexo 1).

La formulación, preparación e impresión de las directrices están financiadas exclusivamente por el Programa Mundial contra la Malaria, de la OMS. No se han solicitado ni utilizado fuentes externas de financiamiento de asociados técnicos bilaterales ni de la industria.

1.3.1 Método

La metodología GRADE comprende un proceso de cuatro pasos, a saber:

- determinación de las preguntas clínicas y de los resultados decisivos e importantes para responder a esas preguntas;
- revisiones sistemáticas (usando el método de Cochrane) de la evidencia centradas en los resultados;
- confección de cuadros de tipo GRADE para resumir los datos y evaluar la calidad (o robustez) de la evidencia.
- interpretación de los cuadros de tipo GRADE y formulación de recomendaciones.

En la primera reunión del Grupo de Expertos sobre las directrices para el tratamiento de la malaria se establecieron varias áreas clave para el examen de las recomendaciones existentes, a saber:

- considerar la posibilidad de agregar dihidroartemisinina combinada con piperaquina a la lista recomendada de tratamientos combinados con artemisinina (TCA) para la malaria sin complicaciones;
- considerar la posibilidad de eliminar la amodiaquina combinada con sulfadoxina-pirimetamina de la lista de antimaláricos recomendados para la malaria sin complicaciones;
- reconsiderar la recomendación del artesunato combinado con mefloquina en África, por inquietudes específicas con respecto a la toxicidad y vómitos en niños;
- considerar la eficacia relativa del artesunato IV en lugar de la quinina para la malaria grave;
- evaluar la función de los TCA en la malaria por *P. vivax* en las áreas con *P. vivax* resistente a la cloroquina;
- considerar el tratamiento óptimo para la cura radical de la malaria por *P. vivax*.

Se estableció un subgrupo de expertos (el subgrupo GRADE) que preparó y evaluó revisiones sistemáticas actualizadas apropiadas y elaboró perfiles GRADE relacionados con esas preguntas.

La calidad de la evidencia, evaluada según el método GRADE, se determina según una escala de cuatro puntos, a saber:

- **calidad ALTA:** es muy poco probable que nuevas investigaciones modifiquen el grado de confianza en la estimación del efecto;

- **calidad MEDIANA:** nuevas investigaciones probablemente tengan repercusiones importantes en la confianza en la estimación del efecto y podrían modificar las estimaciones;
- **calidad BAJA:** nuevas investigaciones muy probablemente tendrán repercusiones importantes en la confianza en la estimación del efecto y modificarán las estimaciones del efecto;
- **calidad MUY BAJA:** incertidumbre acerca de las estimaciones.

Se formularon recomendaciones basadas en los perfiles GRADE, cuya fuerza se evaluó como sigue:

- **débil:** el Grupo de expertos considera que el peso de los beneficios de la intervención probablemente sea mayor que de los riesgos; o
- **firme:** el Grupo de expertos está seguro que los beneficios de la intervención pesarán más que los riesgos.

Las recomendaciones se modificaron donde fue necesario tras una consideración mayor de factores importantes que estaban fuera del alcance de la evidencia para que se pudieran formular recomendaciones FIRMES basadas en datos probatorios de calidad BAJA y viceversa. Estos valores y preferencias adicionales consideradas importantes por el cuadro de expertos se indican junto a la presentación de los cuadros.

1.3.2 Presentación de evidencia (recomendaciones)

En aras de la claridad, las directrices se presentan de forma descriptiva sencilla en un documento principal central que contiene las recomendaciones. Los resúmenes de estas últimas se presentan en recuadros junto con el resumen de los perfiles GRADE disponibles. Si no se confeccionó un cuadro de GRADE, así se indica en el recuadro de la recomendación. En los anexos se presentan revisiones detalladas de la evidencia, las tablas GRADE completas y referencias adicionales, citados en el documento principal.

2. Signos clínicos y características epidemiológicas de la enfermedad

En la malaria ocurre la infección de los glóbulos rojos por protozoarios parásitos del género *Plasmodium*. Los parásitos son inoculados en el huésped humano por un mosquito anofelino hembra durante su alimentación. Las cuatro especies principales de *Plasmodium* que infectan a los seres humanos son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Con más frecuencia, se notifican infecciones humanas por el parásito de la malaria de monos, *P. knowlesi*, en regiones boscosas de Asia Sudoriental.

Los primeros síntomas de la malaria son inespecíficos y similares a los de una enfermedad vírica sistémica leve. Comprenden cefalea, decaimiento, fatiga, molestias abdominales y dolores musculares y articulares, generalmente seguidos de fiebre, escalofríos, sudoración, anorexia, vómitos y creciente malestar general. La malaria, por consiguiente, se suele sobrediagnosticar sobre la base exclusiva de los síntomas, especialmente en las zonas endémicas, debido a esta falta de especificidad de la sintomatología. Los pacientes se pueden recuperar total y rápidamente si en esta fase inicial, sin indicios de disfunción de órganos vitales, se les administra sin demora un tratamiento eficaz. Sin embargo, si se administran medicamentos ineficaces o se retrasa el tratamiento, en particular en caso de malaria por *P. falciparum*, seguirá aumentando la carga de parásitos y podrá presentarse una malaria grave. Esta progresión puede ocurrir en pocas horas. La malaria grave se manifiesta generalmente con uno o más de los siguientes signos: coma (malaria cerebral), acidosis metabólica, anemia grave, hipoglucemia, insuficiencia renal aguda o edema pulmonar agudo. En esta fase de la enfermedad, la tasa de letalidad entre quienes reciben tratamiento suele ser del 10 al 20%. Sin embargo, sin tratamiento, la malaria grave es mortal en la mayoría de los casos.

La naturaleza de los síntomas clínicos de la malaria depende enormemente del grado de inmunidad protectora adquirida, factor que es resultado del patrón e intensidad de la transmisión de la malaria en la zona de residencia.

Donde la transmisión de la malaria es “estable”, es decir donde las poblaciones están continuamente expuestas a una tasa elevada y bastante constante de inoculaciones maláricas (tasa de inoculación entomológica [TIE] >10 por año), a principios de la niñez se adquiere inmunidad parcial contra la enfermedad clínica y su manifestación grave. En tales situaciones, prevalentes en gran parte del África subsahariana y en partes de Oceanía, la enfermedad clínica aguda descrita más arriba se limita principalmente a niños pequeños, que se presentan con gran densidad de parásitos y enfermedad clínica aguda. Si no se trata, puede progresar muy rápidamente hacia una malaria grave; los adolescentes y adultos son parcialmente inmunes y rara vez padecen la enfermedad clínica, aunque pueden seguir alojando densidades bajas de parásitos en sangre. Sin embargo, la inmunidad se modifica durante el embarazo. Por otra parte, quienes transcurren largo tiempo (generalmente muchos años) fuera de zonas endémicas, la suelen perder gradualmente, al menos de forma parcial.

En las áreas de malaria inestable, prevalente en gran parte de Asia y América Latina, y en otras partes del mundo donde la malaria es endémica, las tasas de inoculación fluctúan enormemente con las estaciones y entre los distintos años. Las tasas de inoculación entomológica son generalmente <5 por año y a menudo <1 por año. Esto retrasa la adquisición de inmunidad y, como resultado, personas de todas las edades, adultos y niños por igual, enferman de malaria clínica aguda, con un alto riesgo de progresión a una malaria grave si no se recibe tratamiento. Puede haber epidemias en áreas de malaria inestable si la tasa de inoculación aumenta rápidamente debido a un aumento súbito de la densidad de mosquitos vectores. Las epidemias se manifiestan como una incidencia muy elevada de

malaria en todos los grupos de edad y pueden superar la capacidad de respuesta de los servicios de salud. La malaria grave es común si no se ofrece ampliamente un pronto tratamiento eficaz. A menos que se tomen medidas protectoras, los viajeros no inmunes que llegan a una zona con malaria endémica, corren un alto riesgo de contraer la enfermedad y de que esta evolucione a una forma grave mortal si la infección no se trata con prontitud y eficacia.

Mediante un control eficaz de la malaria (por ejemplo cobertura de toda la población con un control eficaz de los vectores y despliegue en gran escala de los TCA), se puede reducir considerablemente el número de inoculaciones maláricas; a esto le seguirá con el tiempo un cambio correspondiente del perfil epidemiológico clínico en el área, aunque subsistirá el riesgo de epidemia si no se mantienen las medidas de control.

3. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

3.1 Malaria sin complicaciones

En la malaria sin complicaciones el objetivo es curar la infección con la mayor prontitud posible. En este caso, cura se define como la eliminación de los parásitos causantes de la enfermedad. De esta manera se previene la progresión a la forma grave y la morbilidad adicional asociada al fracaso terapéutico. En la evaluación del tratamiento es necesario hacer un seguimiento de los pacientes durante un tiempo suficiente para determinar cabalmente la curación (véase la sección 5.1).

En salud pública, la metá del tratamiento es reducir la transmisión de la infección a otros, es decir, reducir el reservorio infeccioso y prevenir la aparición y propagación de resistencia a los medicamentos antimaláricos (véase el anexo 4). El perfil de efectos adversos, la tolerancia a los medicamentos antimaláricos y la velocidad de respuesta terapéutica también son igualmente consideraciones importantes.

3.2 Malaria grave

El objetivo primordial del tratamiento de la malaria grave es evitar la muerte. En caso de malaria cerebral, la prevención del déficit neurológico también es un objetivo importante. En el embarazo, el objetivo primordial del tratamiento de la malaria grave es salvar la vida de la madre. En todos los casos de malaria grave, la prevención de la recrudescencia y de los efectos adversos menores, es algo secundario.

4. RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS

La resistencia a los medicamentos está documentada para todas las clases de antimaláricos, incluidos los derivados de la artemisinina, y es una seria amenaza para el control de la malaria. El uso generalizado e indiscriminado de antimaláricos ejerce una fuerte presión selectiva para que los parásitos desarrollen altos niveles de resistencia. Es posible prevenir esta resistencia, o desacelerar considerablemente su inicio, combinando antimaláricos con diferentes mecanismos de acción y procurando tasas de cura muy elevadas mediante una total adherencia a la posología correcta de los regímenes terapéuticos. En el anexo 6 se suministra más información sobre la aparición, la propagación y la prevención de la resistencia a los antimaláricos.

4.1 Repercusiones de la resistencia

Inicialmente, con bajos niveles de resistencia y una prevalencia baja de malaria, las repercusiones de la resistencia a los antimaláricos son insidiosas. Al comienzo de la resistencia desaparecen los síntomas iniciales de la infección y el paciente parece mejorar durante un período corto; sin embargo, los síntomas reaparecen (generalmente entre tres a seis semanas después del tratamiento), la anemia puede empeorar y hay una mayor probabilidad de que el paciente sea portador de gametocitos (formas parasitarias que a su vez portan los genes que confieren resistencia). El paciente y el proveedor de tratamiento interpretan principalmente estas características tempranas de resistencia, como una infección recién contraída. A menos que en esta etapa se realicen ensayos clínicos del medicamento, la resistencia puede pasar desapercibida. A medida que esta empeora se acorta el intervalo entre infección primaria y recrudescencia; tiempo después los síntomas no desaparecen con el tratamiento y la incidencia de malaria probablemente aumente en áreas de baja transmisión, mientras que la mortalidad probablemente aumente en todas las áreas.

4.2 Distribución mundial de la resistencia

La resistencia a los antimaláricos está documentada para *P. falciparum*, *P. malariae* y *P. vivax*. Se ha observado resistencia de *P. falciparum* a todos los antimaláricos actualmente en uso (amodiaquina, cloroquina, mefloquina, quinina y sulfadoxina-pirimetamina) y, más recientemente, a derivados de la artemisinina. La distribución geográfica y las tasas de propagación varían considerablemente.

P. vivax ha desarrollado rápidamente resistencia a la sulfadoxina-pirimetamina en muchas áreas, mientras que su resistencia a la cloroquina se limita en gran parte a Indonesia, Papua Nueva Guinea, Timor-Leste y otras partes de Oceanía. Hay también informes sobre resistencia en Brasil y Perú. *P. vivax* sigue siendo susceptible a la cloroquina en la mayor parte de Asia Sudoriental, el subcontinente indio, la península coreana, el Oriente Medio, el África nororiental y la mayor parte de América del Sur y Central.

4.3 Evaluación de la eficacia y de la resistencia

Para evaluar la eficacia y la resistencia a los antimaláricos, se dispone de los siguientes métodos:

- evaluación in vivo de la eficacia terapéutica,¹
- genotipificación molecular para distinguir entre reinfecciones y recrudescencia,²
- estudios in vitro de la susceptibilidad de los parásitos a los medicamentos, en medio de cultivo,³
- marcadores moleculares.

¹ *Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy*. Geneva, World Health Organization, 2009. (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241597531/en/>, consultado el 23 de agosto del 2010).

² *Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: genotyping to identify parasite populations. Informal consultation organized by the Medicines for Malaria Venture and cosponsored by the World Health Organization, 29–31 May 2007, Amsterdam, the Netherlands*. Geneva, World Health Organization, 2008. (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241596305/en/>, consultado el 23 de agosto del 2010).

³ Basco LK. Field application of in vitro assays for the sensitivity of human malaria parasites to antimalarial drugs. Geneva, World Health Organization, 2007. (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241595155/en/>, consultado el 23 de agosto del 2010).

5. POLÍTICAS DE TRATAMIENTO ANTIMALÁRICO

Las políticas nacionales de tratamiento antimalárico deben prever el suministro de antimaláricos altamente eficaces.

5.1 Criterios para el cambio de las políticas de tratamiento antimalárico

El determinante principal de una política de tratamiento antimalárico es la eficacia terapéutica de los medicamentos antimaláricos en uso. Otros determinantes importantes son los siguientes: cambios de las características de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la malaria; insatisfacción del consumidor y del proveedor con la política vigente; y disponibilidad de medicamentos, estrategias y enfoques alternativos. La vigilancia de la eficacia terapéutica consiste en evaluar los resultados clínicos y parasitológicos del tratamiento durante al menos 28 días después del comienzo del tratamiento adecuado, para vigilar la reaparición de parásitos en sangre. La reaparición del mismo genotipo indica susceptibilidad reducida del parásito al medicamento utilizado en el tratamiento.

El tratamiento antimalárico debe evaluarse sobre la base de las tasas de cura parasitológica. La duración del seguimiento posterior al tratamiento depende de la vida media de eliminación del medicamento antimalárico evaluado. Actualmente, la duración recomendada para este seguimiento es como mínimo de 28 días para todos los antimaláricos y se extiende a períodos más largos según la vida media de eliminación (42 días para las combinaciones con mefloquina y piperquina). Cuando sea posible, también deben medirse prospectivamente los niveles sanguíneos o plasmáticos del antimalárico para que la farmacoresistencia pueda distinguirse de los fracasos terapéuticos debidos a una exposición insuficiente a los medicamentos.

En áreas de alta transmisión es inevitable la reinfección, pero es importante la cura (es decir la prevención de la recrudescencia); esta beneficia al paciente reduciendo la anemia y a la comunidad reduciendo el reservorio del parásito y desacelerando la aparición y propagación de resistencia. Los antimaláricos de eliminación lenta presentan el beneficio adicional de suprimir las nuevas infecciones palúdicas durante el período en que quedan niveles residuales del medicamento en el cuerpo. Por otro lado, estos niveles residuales ejercen una presión selectiva favorable a la resistencia. En las presentes recomendaciones la eficacia curativa de los antimaláricos ha tenido precedencia sobre la previsión de un período de profilaxis.

5.2 Umbrales discriminatorios de la eficacia terapéutica para decidir un cambio de la política de tratamiento

Dentro de la política nacional de terapéutica malárica, debería iniciarse un cambio en los antimaláricos recomendados, si la falla terapéutica la causa una proporción total igual o mayor del 10% identificada mediante estudios en vivo de monitoreo de la eficacia terapéutica. La elección de un antimalárico nuevo o alternativo para utilizar a nivel de la salud pública dentro del contexto de las directrices nacionales de tratamiento, debe basarse en una tasa de cura promedio > 95%, evaluada mediante ensayos clínicos.

6. DIAGNÓSTICO DE LA MALARIA

El diagnóstico inmediato y preciso forma parte del manejo eficaz de la malaria. El diagnóstico se basa en la presunción clínica y la detección de parásitos en sangre (diagnóstico parasitológico o confirmatorio). Una alta sensibilidad diagnóstica en las zonas endémicas es particularmente importante para los grupos de población más vulnerables, como los niños pequeños y la población no inmune, en quienes la enfermedad puede ser rápidamente mortal; una elevada especificidad permitirá reducir el número de tratamientos antimaláricos innecesarios y mejorar el diagnóstico de otras enfermedades febriles en todas las áreas. Por lo tanto, un diagnóstico de la malaria de alta edad es importante en todos los entornos. En el anexo 5 se presenta más información sobre el diagnóstico de la malaria.

6.1 Diagnóstico clínico

Los signos y síntomas de la malaria son inespecíficos. Se sospecha clínicamente su presencia en caso de fiebre o antecedentes de fiebre. El diagnóstico basado solamente en las características clínicas tiene una especificidad muy baja y da lugar a tratamientos innecesarios. Siempre se deben considerar atentamente otras causas posibles de la fiebre y evaluar la necesidad de tratamiento alternativo o adicional. Las recomendaciones de la OMS para el diagnóstico y la presunción clínica de malaria sin complicaciones en diferentes entornos epidemiológicos son las siguientes:

- en entornos donde el riesgo de padecer malaria es bajo, el diagnóstico clínico de malaria sin complicaciones debe basarse en la posibilidad de exposición a la malaria y en los antecedentes de fiebre en los tres días precedentes, en ausencia de signos característicos de otras enfermedades graves;⁴

⁴ *Comité de Expertos de la OMS en Paludismo, 20º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2000 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 892).

- en entornos donde el riesgo de padecer malaria es alto, el diagnóstico clínico debe basarse en los antecedentes de fiebre en las 24 horas precedentes o la presencia de anemia, donde la palidez de las palmas parece ser el signo más fiable en niños pequeños.

En todas las áreas, la presunción clínica de malaria debe confirmarse con un diagnóstico parasitológico. Sin embargo, en entornos donde el diagnóstico parasitológico no sea posible, la decisión de administrar tratamiento antimalárico debe basarse en la probabilidad a priori de que se trate de un caso de malaria. Siempre deben considerarse cuidadosamente otras causas posibles de fiebre y la necesidad de un tratamiento alternativo.

En los menores de 5 años de edad deben utilizarse los algoritmos prácticos para el manejo del niño enfermo indicados en la estrategia de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI)⁵ de la OMS y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), a fin de garantizar una evaluación cabal y una buena gestión de los casos pediátricos en los establecimientos de salud de primer nivel.

6.2 Diagnóstico parasitológico

La cambiante situación epidemiológica de la malaria y la introducción de los TCA han aumentado la urgencia de mejorar la especificidad del diagnóstico. El diagnóstico parasitológico tiene las siguientes ventajas:

- mejor asistencia a los pacientes positivos al parásito;
- detección de los pacientes negativos al parásito en quienes debe buscarse otro diagnóstico;
- prevención del uso innecesario de antimaláricos, lo cual reduce la frecuencia de efectos adversos, especialmente en quienes no necesitan los medicamentos, y de la presión selectiva del medicamento, favorable a la resistencia en los parásitos;
- mejor detección y notificación de los casos de malaria;
- confirmación de los fracasos terapéuticos.

Los dos métodos en uso de rutina para el diagnóstico parasitológico son la microscopía óptica y las pruebas de diagnóstico rápido (PDR). Estas últimas permiten detectar antígenos o enzimas específicos del parásito y algunas tienen cierta capacidad para diferenciar especies. La difusión de la microscopía y las PDR debe ir acompañada de una garantía de la calidad. El tratamiento antimalárico debe limitarse a los casos positivos, mientras que los negativos deben reevaluarse para encontrar otras causas comunes de fiebre. El beneficio del diagnóstico parasitológico depende totalmente de que al tratar al paciente los proveedores de asistencia sanitaria se ajusten a los resultados al manejar al paciente salvo

⁵ *Integrated management of childhood illness for high HIV settings: chart booklet*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241597388/en/index.html, consultado el 23 de agosto del 2010).

que la gravedad de la enfermedad justifique el uso de antimaláricos en casos negativos considerando el pequeño riesgo de posibles falsos negativos. El riesgo de una microscopia negativa falsa es mayor si el paciente ha recibido una dosis reciente de un derivado de la artemisinina.

Los resultados del diagnóstico parasitológico deben estar disponibles en un tiempo breve (menos de dos horas) tras la presentación del paciente. En ausencia o retraso del diagnóstico parasitológico, los pacientes con presunta malaria grave y otros grupos de alto riesgo deben ser tratados de inmediato atendiendo a los criterios clínicos.

6.2.1 Opción entre pruebas de diagnóstico rápido y microscopia

La opción entre las PDR y la microscopia depende de las circunstancias locales, incluidas las aptitudes disponibles, el número de casos, la epidemiología de la malaria y el uso posible de microscopia para el diagnóstico de otras enfermedades. Donde el número de casos con fiebre sea alto la microscopia podría ser menos costosa que las PDR, pero también menos factible operacionalmente. La microscopia ofrece mayores ventajas puesto que permite determinar la especie y cantidad de parásitos y evaluar la respuesta al tratamiento antimalárico. También puede usarse en la determinación de otras causas de la fiebre. Sin embargo, un gran inconveniente de la microscopia óptica es que requiere personal bien adiestrado y competente y, generalmente, una fuente de energía para el microscopio.

En muchas áreas, los enfermos de malaria son tratados fuera de los servicios de salud formales, por ejemplo en la comunidad, en el hogar o por proveedores privados; la microscopia no suele ser factible en muchas de esas circunstancias, pero las PDR sí. Aunque las PDR para detectar el antígeno del parásito suelen ser más costosas, su utilización puede ser bastante eficaz en relación con los costos en muchas de esas áreas. La sensibilidad y la especificidad de las PDR son variables, y su vulnerabilidad a temperaturas y humedad elevadas es una limitación importante. A pesar de ello, las PDR permiten extender el uso del diagnóstico confirmatorio. La experiencia práctica y la evidencia operacional buenas prácticas en actividades de gran escala, aunque limitados todavía, deberían orientar la utilización en gran escala de las PDR a nivel programático.

En el diagnóstico de los casos de malaria grave la microscopia es la opción preferida, no solo por su valor diagnóstico, sino porque permite evaluar otros parámetros importantes en un paciente gravemente enfermo. Si se ha usado una PDR para confirmar el diagnóstico, esto permite adoptar rápidamente el tratamiento antimalárico; sin embargo, en lo posible se recomienda un examen microscópico para mejorar el manejo general del paciente.

6.3 Sitios donde la transmisión de malaria sea baja a moderada o inestable

Se recomienda encarecidamente la confirmación parasitológica del diagnóstico de malaria mediante una microscopia de alta calidad o, donde la misma no esté disponible, una PDR. Las áreas de baja a moderada⁶ transmisión comprenden la mayoría de las zonas maláricas fuera de África. En África comprenden muchas zonas urbanas que tienen programas eficaces de control de la malaria; durante la estación de baja transmisión comprenden zonas con malaria estacional.

En áreas donde la incidencia de malaria sea muy baja, el diagnóstico parasitológico de todos los casos de fiebre puede suponer gastos considerables para detectar sólo a unos pocos casos de malaria. En esos entornos, se debe capacitar al personal de salud para que, antes de proceder a una prueba parasitológica, identifique a los pacientes que podrían haber estado expuestos a la malaria (por ejemplo, por viajes recientes a una áreas endémica de malaria, o por falta de medidas preventivas eficaces) y tengan síntomas posiblemente atribuibles a la malaria.

6.4 Entornos de transmisión alta y estable

Para todo caso sospechoso de malaria se recomienda la confirmación parasitológica del diagnóstico mediante microscopia de alta calidad o, donde esta última no esté disponible, PDR. Las áreas de alta transmisión comprenden la mayoría de las zonas maláricas en algunas partes de Oceanía y África subsahariana. En estos lugares, el índice de láminas positivas en menores de 5 años con fiebre es superior a 5%.

Se recomienda la confirmación parasitológica del diagnóstico de malaria en la áreas de transmisión alta estable; de esa manera se mejora el diagnóstico diferencial de la fiebre, se mejora el manejo de los casos de fiebre y se reduce el uso innecesario de antimaláricos. El tratamiento antimalárico basado en la presunción clínica de malaria debe considerarse solamente si el diagnóstico parasitológico no es accesible. Esta consideración es de gran importancia en particular en poblaciones vulnerables (por ejemplo, niños menores de 5 años de edad, embarazadas o presuntos casos de malaria grave, así como en áreas con alta prevalencia de infección por VIH/sida donde los pacientes se presenten con fiebre o antecedentes de fiebre sin otras causas obvias de esta última); en estas poblaciones la enfermedad puede pasar a ser rápidamente mortal.

⁶ La intensidad de transmisión se expresa convencionalmente como "tasa de inoculación entomológica (TIE)" (véase la sección 2). Todavía no hay consenso acerca de los criterios para determinar los umbrales entre entornos de transmisión alta y entornos de transmisión baja a moderada. Algunos criterios sugeridos son: la proporción de menores de 5 años con parasitemia manifiesta y la incidencia de bazo palpable por debajo del ombligo en niños de 2 a 9 años de edad. En las directrices de la AIEPI se recomienda que las zonas donde menos del 5% de los niños pequeños con fiebre tengan parasitemia malárica se consideren de baja transmisión.

6.5 Identificación de especies parasitarias de la malaria

En las áreas donde dos o más especies de parásitos de la malaria sean comunes, solo el método parasitológico permitirá identificar la especie. Donde la monoinfección por *P. vivax* sea común y la microscopía no esté disponible, se recomienda utilizar una PDR combinada con un antígeno panmalárico. Donde haya *P. vivax*, *P. malariae* o *P. ovale*, que se presentan casi siempre en coinfección con *P. falciparum*, una PDR que detecte solo *P. falciparum* quizá sea suficiente; el tratamiento de una malaria diferente de la causada por *P. falciparum* se administrará solo a los casos con un resultado negativo si no hay otra causa obvia de enfermedad. El tratamiento con primaquina para prevenir recaídas solo debe administrarse a los casos con diagnóstico confirmado de malaria por *P. vivax* o *P. ovale* y si no hay contraindicaciones tales como una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

6.6 En epidemias y emergencias complejas

En epidemias y situaciones de emergencia complejas, puede no haber servicios de diagnóstico parasitológico disponibles o estos pueden ser insuficientes para hacer frente al volumen de casos. En esas circunstancias, quizá no sea práctico o necesario demostrar la presencia de parásitos en todos los casos de fiebre antes de administrar tratamiento (en la sección 11.1 se brindan más detalles).

Recuadro 6.1

Resumen de las recomendaciones sobre **DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO**

- ▶ **se recomienda una confirmación parasitológica inmediata por microscopía o PDR antes de comenzar el tratamiento de todo paciente sospechoso de malaria.**
- ▶ **el tratamiento sobre la base exclusiva de la presunción clínica debe considerarse solamente si no hay acceso a un diagnóstico parasitológico.**

7. TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. FALCIPARUM* SIN COMPLICACIONES

Para contrarrestar la amenaza de la resistencia de *P. falciparum* a las monoterapias y mejorar los resultados del tratamiento, la OMS recomienda usar tratamientos combinados con artemisinina para la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (véase también el anexo 7). Aunque en los últimos años ha crecido sustancialmente la evidencia que confirma los beneficios de las combinaciones con derivados de la artemisinina, hay todavía una considerable variabilidad geográfica respecto de la eficacia de las opciones de TCA disponibles, lo que pone de relieve la importancia de que los países vigilen regularmente la eficacia de los TCA utilizados para cerciorarse de que se estén administrando las opciones apropiadas.

7.1 Definición de malaria sin complicaciones

La malaria sin complicaciones se define como una malaria sintomática sin signos de gravedad ni evidencia (clínicas o de laboratorio) de disfunción de órganos vitales. Los signos y síntomas de la malaria sin complicaciones son inespecíficos. La presunción clínica de malaria se basa principalmente en la presencia de fiebre o antecedentes de fiebre.

7.2 Justificación del tratamiento antimalárico combinado

El tratamiento antimalárico combinado consiste en la administración simultánea de dos o más esquizotomicidas sanguíneos con mecanismos de acción independientes y, por lo tanto, diferentes dianas bioquímicas en el parásito. La justificación es doble: 1) la combinación suele ser más eficaz; y 2) en el caso muy raro de que durante el curso de la infección surja de nuevo un parásito mutante resistente a uno de los medicamentos, este morirá por acción del otro antimalárico. Se cree que esto permite prevenir o retrasar la aparición de resistencia. A fin de generar las dos ventajas, los medicamentos asociados en una combinación deben ser suficientemente eficaces de manera independiente para tratar la malaria.

7.2.1 Tratamiento combinado sin artemisinina

Los tratamientos con combinaciones sin derivados de la artemisinina comprenden sulfadoxina-pirimetamina con cloroquina (SP+CQ) o con amodiaquina (SP+AQ). Los altos niveles predominantes de resistencia a estos medicamentos como monoterapia han comprometido su eficacia incluso en combinaciones. No hay pruebas convincentes de que la cloroquina combinada con sulfadoxina-pirimetamina proporcione algún beneficio adicional sobre la SP, de manera que no se recomienda esta combinación; la amodiaquina combinada con sulfadoxina-pirimetamina puede ser más eficaz que cualquiera de los dos medicamentos por separado; sin embargo, suele ser inferior a los TCA y ya no se recomienda para el tratamiento de la malaria.

Recuadro 7.1

RECOMENDACIÓN: *retirada de los tratamientos combinados sin artemisinina para la malaria falciparum sin complicaciones*

- **Los tratamientos combinados con artemisinina deben usarse con preferencia a la amodiaquina con sulfadoxina-pirimetamina para la malaria falciparum sin complicaciones** (*recomendación FIRME, evidencia de calidad mediana*).

Evaluación GRADE (véase el anexo 7, cuadros A7.1.1 a A7.1.4)

En ensayos que comparan AQ+SP con los TCA recomendadas, el desempeño de AQ+SP es sumamente variable. Las tasas de fracaso terapéutico al día 28 (previo ajuste por la reacción en cadena de la polimerasa [RCP]) ascienden a un 16% en Uganda y un 24% en Rwanda. Además, AQ+SP es menos eficaz para reducir la carga de gametocitos que las combinaciones con un derivado de la artemisinina. AQ+SP actuó satisfactoriamente en ensayos realizadas en el Senegal en 2003, Burkina Faso en 2005 y Madagascar en 2006.

Otras consideraciones

El Grupo de expertos considera que la propagación continua de resistencia a la amodiaquina y la sulfadoxina-pirimetamina probablemente reduzca la eficacia de esta combinación en la mayoría de los países africanos y, por lo tanto, el uso de estos fármacos como parte de combinaciones de TCA.

7.2.2 Tratamientos combinados con artemisinina

Combinaciones en que uno de los componentes es artemisinina o alguno de sus derivados (artesunato, artemeter, dihidroartemisinina). Las artemisininas permiten una eliminación rápida de la parasitemia y una pronta resolución de los síntomas al reducir 100 a 1.000 veces el número de parásitos por ciclo asexual (un factor de aproximadamente 10 000 en cada ciclo asexual de 48 horas); esto es más de lo que logran los otros antimaláricos actualmente disponibles. Como la artemisinina y sus derivados se eliminan rápidamente, si se administra sola o en combinación con otros compuestos de eliminación rápida (tetraciclinas, clindamicina), se requiere un tratamiento de 7 días con un compuesto con artemisinina (véase el anexo 3 para más detalles). El tratamiento con artemisininas puede reducirse a tres días si se administra en combinación con antimaláricos de eliminación lenta. Con este esquema de 3 días, la eliminación completa de los parásitos depende de que el medicamento asociado sea eficaz y se mantengan constantes las concentraciones parasiticidas, hasta que todos los parásitos infectantes hayan muerto. Por lo tanto, los compuestos asociados deben eliminarse de manera relativamente lenta. Esto también da lugar a que el componente derivado de la artemisinina quede protegido de la resistencia por el medicamento asociado, mientras que el medicamento asociado también está protegido en parte por el derivado de la artemisinina.

Otra ventaja desde una perspectiva de salud pública es la capacidad de las artemisininas de reducir la carga de gametocitos y, por lo tanto, la transmisibilidad de la malaria. Esto contribuye al control de la malaria, en particular en áreas de endemicidad baja a moderada.

Para eliminar al menos el 90% de la parasitemia se requiere un esquema de 3 días con artemisinina que abarque hasta aproximadamente tres ciclos asexuados del parásito subsiguientes al tratamiento. De esta manera queda sólo un 10% de la parasitemia para que la elimine el medicamento asociado; por lo tanto, se reduce el potencial de aparición de

resistencia. Esquemas más cortos, de 1 a 2 días, con el componente de artemisinina de los TCA dejarían una mayor parasitemia para que la elimine el medicamento asociado, lo cual no se recomienda además, por las siguientes razones:

- son menos eficaces (salvo que el medicamento asociado sea sumamente eficaz),
- tienen menor efecto sobre la carga de gametocitos y
- protegen menos al antimalárico asociado de eliminación lenta.

Recuadro 7.2

RECOMENDACIÓN: *duración del componente de artemisinina en el tratamiento combinado de la malaria por P. falciparum sin complicaciones*

- ▶ Los TCA deben comprender al menos 3 días de tratamiento con un derivado de la artemisinina (*recomendación FIRME, evidencia de alto calidad*).

Evaluación GRADE (véase el anexo 7, cuadro A7.2.1)

En los ensayos donde se ha comparado la adición de 3 días de artesunato a combinado con sulfadoxina-pirimetamina frente al agregado de 1 solo día de artesunato, se ha observado una reducción significativa de fallas fracasas terapéuticas al día 28 en quienes habían recibido la combinación con 3 días de artesunato (5 ensayos, 1634 participantes; riesgo relativo [RR] 0,62, intervalo de confianza [IC] del 95% 0,55-0,69).

7.3 Opciones de TCA

Aunque hay algunas diferencias menores de absorción oral y biodisponibilidad entre los diferentes derivados de la artemisinina, no hay indicios de que esas diferencias sean clínicamente significativas en las formulaciones actualmente disponibles. Son las propiedades del medicamento asociado las que determinan la eficacia y la elección de la combinación. La resistencia a los medicamentos asociados a las artemisininas compromete la eficacia del TCA.

Además de las cuatro combinaciones de TCA (artemeter más lumefantrina [AL], artesunato más amodiaquina [AS+AQ], artesunato más mefloquina [AS+MQ] y artesunato más sulfadoxina-pirimetamina [AS+SP]) ya recomendadas para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones, hay ahora suficientes evidencias sobre la seguridad y eficacia de la dihidroartemisinina más piperaquina (DHA+PPQ) para agregarla a la lista de opciones de TCA recomendadas para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (véase el anexo 7, sección A7.1).

Recuadro 7.3

RECOMENDACIÓN: DHA+PPQ como tratamiento de primera línea de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones

► **DHA+PPQ es una opción de TCA para el tratamiento de primera línea de la malaria falciparum sin complicaciones en todo el mundo (recomendación FIRME, evidencia de alta calidad).**

Evaluación GRADE (véase el anexo 7, cuadros A7.3.1 A A7.3.3)

En ensayos clínicos que compararon directamente la DHA+PPQ y los TCA actualmente recomendados, la DHA+PPQ resultó al menos igualmente eficaz para tratar la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (según mediciones del fracaso terapéutico ajustadas por a la RCP) que las siguiente:

- artesunato más mefloquina en Asia (día 63, 3 ensayos, 1182 participantes; RR 0,39, IC del 95% 0,19-0,79; evidencia de alta calidad);
- artemeter más lumefantrina en todo el mundo (día 42, 4 ensayos, 1492 participantes; RR 0,42, IC del 95% 0,26-0,67; datos probatorios de evidencia alta calidad); y
- artesunato más amodiaquina en todo el mundo (día 28, 2 ensayos, 679 participantes; RR 0,47, IC del 95% 0,23-0,94; evidencia de mediana calidad).

Otras consideraciones

En el momento de la publicación, ningún producto de DHA+PPQ estaba precalificado por la OMS ni registrado por un organismo riguroso de reglamentación farmacéutica.

En resumen, las opciones de TCA actualmente recomendadas para el tratamiento de la malaria falciparum sin complicaciones son, por orden alfabético, las siguientes:

- artemeter más lumefantrina,
- artesunato más amodiaquina,
- artesunato más mefloquina,
- artesunato más sulfadoxina-pirimetamina,⁷
- dihidroartemisinina más piperaquina.

⁷ Un medicamento semejante en forma de comprimidos que contienen 500 mg de sulfaleno y 25 mg de pirimetamina se / considera una alternativa a la sulfadoxina-pirimetamina.

7.3.1 Consideraciones de distribución que afectan la elección del medicamento

Las formulaciones en combinaciones de dosis fijas (CDF) son altamente preferibles y recomendadas respecto a las combinaciones de comprimidos en blísteres en envases mixtos o de combinaciones de comprimidos sueltos, para promover la adherencia al tratamiento y reducir el posible uso selectivo de los medicamentos como monoterapia. Las formulaciones en combinaciones de dosis fijas están ahora disponibles para todos los TCA recomendados, excepto artesunato más SP. Las combinaciones de dosis fijas pueden contribuir al retraso de la resistencia a la artemisinina porque evitan la distribución de monoterapias de artemisinina (en comprimidos sueltos o en blísteres en envases mixtos). Como la formulación de CDF de TCA es técnicamente difícil, es esencial que las CDF genéricas tengan una compatibilidad satisfactoria demostrada de los ingredientes, estabilidad y tasas de absorción y biodisponibilidad oral similares a las de los comprimidos separados o las CDF de referencia.

La resistencia y la tolerancia a los medicamentos asociados a las artemisininas en los TCA pueden afectar la elección. En muchos países, artemeter más lumefantrina, artesunato más mefloquina o dihidroartemisinina más piperquina pueden dar las tasas de curación más elevadas. La principal razón para restringir el uso de AS+MQ en niños africanos hasta ahora ha sido el exceso de vómitos asociado a la mefloquina a la dosis recomendada de 25 mg/kg. Sin embargo, en un estudio reciente⁸ se observó que en niños de 10 a 20 kg de peso (la edad media de la población estudiada era de 4.5 ± 1.7 años) la tolerancia de AS+MQ era tan buena como la de artemeter-lumefantrina.

Dados los bajos niveles de resistencia a la AQ y SP en algunas partes de África, artesunato más amodiaquina o artesunato más sulfadoxina-pirimetamina siguen siendo opciones eficaces. Sin embargo, amodiaquina y sulfadoxina-pirimetamina siguen teniendo amplia disponibilidad como monoterapias que ejercen una presión selectiva continua, y es probable que la resistencia siga empeorando a pesar del despliegue de los correspondientes TCA.

7.4 Tratamiento de las fallas terapéuticas

La recidiva de la malaria por *P. falciparum* puede ser resultado de una reinfección o de una recrudescencia (es decir de una falla). En un paciente individual quizá no sea posible distinguir entre recrudescencia y reinfección, pero si la fiebre y la parasitemia no se resuelven o reaparecen dentro de las dos semanas de tratamiento, esto se considera una falla fracaso terapéutica. Las fallas terapéuticas pueden ser resultado de farmacoresistencia,

⁸ Babacar Faye et al. A Randomized trial of artesunate mefloquine versus artemether lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Senegalese children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 82(1), 2010, 140-144.

baja adherencia o exposición insuficiente a los medicamentos (por subdosificación, vómitos o propiedades farmacocinéticas peculiares en ese individuo), o de medicamentos de calidad inferior a la norma. Es importante determinar a partir de la historia clínica si el paciente vomitó en el tratamiento anterior o si no recibió un ciclo completo.

En lo posible, la falla terapéutica debe confirmarse parasitológicamente, preferentemente mediante frotis sanguíneo (las pruebas basadas en la proteína II rica en histidina de *P. falciparum* [pruebas HRP2] pueden dar resultados positivos durante semanas después de la infección inicial, aun sin recrudescencia). Esto puede requerir el envío del paciente a un establecimiento con microscopia. La derivación quizá sea necesaria de todas maneras para obtener tratamiento.

En muchos casos, los fracasos terapéuticos pasan desapercibidos porque no se pregunta a los pacientes que se presentan con malaria si han recibido tratamiento antimalárico uno o dos meses atrás. Esta pregunta debe formularse sistemáticamente a los pacientes que se presentan con malaria.

7.4.1 Fracaso dentro de los 14 días

El fracaso terapéutico dentro de los 14 días de recibir un TCA es muy raro, y la mayoría de los fracasos terapéuticos ocurren después de dos semanas de tratamiento inicial. De 39 ensayos con artemisinina o sus derivados, en los que participaron en total 6124 pacientes, para el día 14 en 32 ensayos (4917 pacientes) no se había notificado ningún fracaso terapéutico. En los 7 ensayos restantes, las tasas de fracaso al día 14 oscilaban entre 1% y 7%. Los fracasos terapéuticos dentro de los 14 días de tratamiento inicial deben ser tratados con el esquema antimalárico de segunda línea (véase la sección 7.4.2).

7.4.2 Tratamientos antimaláricos de segunda línea

Sobre la base de la evidencia resultante de los procedimientos vigentes y la opinión consensuada del Grupo de Formulación de Directrices, se recomiendan los siguientes tratamientos de segunda línea, por orden de preferencia:

- un TCA alternativo de reconocida eficacia en la región,
- artesunato más tetraciclina o doxiciclina o clindamicina (durante un total de 7 días),
- quinina más tetraciclina o doxiciclina o clindamicina (durante un total de 7 días).

El TCA alternativo tiene las ventajas de la sencillez y, donde esté disponible, una formulación con una combinación de dosis fijas mejora la adherencia. Los esquemas de 7 días no se toleran bien, y la adherencia será deficiente si no se sigue el tratamiento. Es esencial que el paciente y el prestador de asistencia entiendan la importancia de terminar el tratamiento completo de 7 días.

7.4.3 Fracaso después de 14 días

La reaparición de fiebre y parasitemia más de dos semanas después del tratamiento podría ser resultado de recrudescencia o de una nueva infección, y esta distinción solo puede hacerse mediante la genotipificación de los parásitos por RCP. Como la RCP no se utiliza de rutina en el manejo de pacientes, para simplificar el suministro de medicamentos todos los presuntos fracasos terapéuticos después de dos semanas de tratamiento inicial deben ser considerados, desde un punto de vista operativo, nuevas infecciones, especialmente en zonas de transmisión alta, y ser tratados con el TCA de primera línea. Esto simplifica el manejo operativo y el suministro de medicamentos. Si el fracaso obedece a recrudescencia, el tratamiento de primera línea debe ser eficaz en la mayoría de los casos. Sin embargo, la reutilización de mefloquina dentro de los 60 días posteriores al primer tratamiento está asociada con un mayor riesgo de reacciones neuropsiquiátricas y, en los casos donde el tratamiento inicial fue AS+MQ, debe administrarse en cambio un tratamiento de segunda línea sin mefloquina.

Recuadro 7.4

Resumen de las recomendaciones sobre TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. FALCIPARUM* SIN COMPLICACIONES

- ▶ El tratamiento de elección para la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones es una combinación de dos o más antimaláricos con diferentes mecanismos de acción.
- ▶ Los TCA son los tratamientos recomendados para la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones.
- ▶ Los componentes de la combinación que sean derivados de la artemisinina deben administrarse durante al menos tres días para obtener un efecto óptimo.
Se recomiendan los siguientes TCA:
 - artemeter más lumefantrina, artesunato más amodiaquina, artesunato más mefloquina, artesunato más sulfadoxina-pirimetamina o dihidroartemisinina más piperarquina.
- ▶ Las combinaciones de dosis fijas son altamente preferibles a los medicamentos separados, sueltos, en blísteres mixtos o dispensados juntos.
- ▶ La elección del TCA en un país o región dependerá del nivel de resistencia al medicamento asociado en la combinación:
 - en las áreas con polifarmacoresistencia (Asia Oriental) se recomiendan artesunato más mefloquina o artemeter más lumefantrina o dihidroartemisinina más piperarquina; y
 - en otras áreas sin polifarmacoresistencia (principalmente África), cualquiera de los TCA, incluidos los que contienen amodiaquina o sulfadoxina-pirimetamina, podrían seguir siendo eficaces.
- ▶ La artemisinina y sus derivados no deben usarse como monoterapia

► **Tratamiento antimalárico de segunda línea:**

- el TCA alternativo de reconocida eficacia en la región;
- artesunato más tetraciclina o doxiciclina o clindamicina; cualquiera de estas combinaciones deben administrarse durante 7 días;
- quinina más tetraciclina o doxiciclina o clindamicina; cualquiera de estas combinaciones deben administrarse durante 7 días.

7.5 Aspectos prácticos del tratamiento con los TCA recomendados

Se dispone de una creciente variedad de formulaciones y productos farmacéuticos para las combinaciones medicamentosas recomendadas con derivados de la artemisinina. Las concentraciones de medicamentos que se alcanzan en un paciente individual dependen de variables que incluyen las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos, la calidad de estos y las dosis tomadas en relación con la posología y la adherencia.

7.5.1 Artemeter más lumefantrina

Está actualmente disponible como forma farmacéutica en dosis fijas en comprimidos dispersables u ordinarios que contienen 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina.

Dosis terapéuticas. El tratamiento recomendado es un esquema de 6 dosis administradas en un período de 3 días. La posología se basa en el número de comprimidos por dosis según el peso predefinido por franjas (5-14 kg: 1 comprimido, 15-24 kg: 2 comprimidos, 25-34 kg: 3 comprimidos y >34 kg: 4 comprimidos), administrados dos veces al día durante 3 días. Esto equivale a 1,7/12 mg por kg peso corporal de artemeter y lumefantrina, respectivamente, por dosis, administrada dos veces al día durante 3 días, con márgenes de dosis terapéuticas de 1,4-4 mg por kg de artemeter y 10-16 mg/kg de lumefantrina.

Una ventaja de esta combinación es que la lumefantrina no esté disponible como monoterapia; la lumefantrina nunca ha sido usada sola para el tratamiento de la malaria. La absorción de lumefantrina mejora si se administra conjuntamente con alguna grasa. Es esencial que se informe a los pacientes o los prestadores de asistencia sobre la necesidad de que este TCA se tome inmediatamente después de una comida o bebida que contenga al menos 1,2 g de grasa, en particular en el segundo y tercer días de tratamiento. Se dispone ahora de una formulación pediátrica de artemeter más lumefantrina en comprimidos dispersables con aromatizantes, lo que permite mejorar su consumo por niños pequeños (véanse más detalles en el anexo 3, secciones A3.6.2, A3.7).

7.5.2 Artesunato más amodiaquina

Está actualmente disponible como formulación de dosis fijas en comprimidos que contienen 25/67,5 mg, 50/135 mg ó 100/270 mg de artesunato y amodiaquina, respectivamente. También está disponible en blísteres de comprimidos separados ranurados que contienen 50 mg de artesunato y 153 mg de amodiaquina, respectivamente.

Dosis terapéuticas. Una dosis ideal de artesunato de 4 mg/kg/día y una de amodiaquina de 10 mg/kg/día una vez al día durante 3 días, con márgenes de dosis terapéuticas comprendidas entre 2-10 mg/kg/día de artesunato y 7,5-15 mg/kg/dosis de amodiaquina.

Esta combinación resultó suficientemente eficaz solo donde las tasas de curación a los 28 días con la monoterapia de amodiaquina excedían el 80%. La resistencia probablemente empeore con la disponibilidad continua de monoterapias de cloroquina y de amodiaquina (véase el anexo 3, secciones A3.2, A3.6.3).

7.5.3 Artesunato más mefloquina

Está actualmente disponible en blísteres con comprimidos separados ranurados que contienen 50 mg de artesunato y 250 mg de mefloquina, respectivamente. Una formulación de dosis fijas de artesunato y mefloquina de encuesta en una etapa avanzada de desarrollo.

Dosis terapéuticas. Una dosis ideal de artesunato de 4 mg/kg/día administrada una vez al día durante 3 días, más 25 mg/kg de mefloquina administrada bien sea en 2 días a razón de 15 mg/kg y 10 mg/kg, o en 3 días a razón de 8,3 mg/kg/día una vez al día durante 3 días. Los márgenes de dosis terapéuticas son 2-10 mg/kg/dosis/día de artesunato y 7-11 mg/kg/dosis/día de mefloquina.

La mefloquina en los ensayos clínicos está asociada con una mayor incidencia de náuseas, vómitos, mareo, disforia y perturbaciones del sueño, raramente debilitantes; donde se ha utilizado, este TCA ha sido bien tolerado. Para reducir los vómitos agudos y optimizar la absorción, las dosis de 25 mg/kg generalmente se dividen y se administran a razón de 15 mg/kg (generalmente en el segundo día de tratamiento) seguidos de 10 mg/kg un día después, o en dosis diarias de 8,3 mg/kg durante 3 días (véase el anexo 3, secciones A3.5, A3.6.3).

7.5.4 Artesunato más sulfadoxina-pirimetamina

Está actualmente disponible en comprimidos separados ranurados que contienen 50 mg de artesunato y comprimidos que contienen 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina.⁹

⁹ Un medicamento semejante en forma de comprimidos que contienen 500 mg de sulfaleno y 25 mg de pirimetamina se considera equivalente a la SP.

Dosis terapéuticas. Una dosis ideal de artesunato de 4 mg/kg/día administrada una vez al día durante 3 días y una única administración de 25/1,25 mg/kg de sulfadoxina-pirimetamina el primer día; los márgenes de dosis terapéuticas están entre 2-10 mg/kg/día de artesunato y 25-70/1,25-3,5 mg/kg de sulfadoxina-pirimetamina.

Esta combinación resultó suficientemente eficaz solo donde las tasas de curación a los 28 días con sulfadoxina-pirimetamina sola excedían el 80%. La resistencia probablemente empeore con el uso generalizado continuo de sulfadoxina-pirimetamina, sulfaleno más pirimetamina y cotrimoxazol (trimetoprima más sulfametoxazol) (véase el anexo 3, secciones A3.3-A3.4, A3.6.3).

7.5.5 Dihidroartemisinina más piperquina

Está actualmente disponible como combinación de dosis fijas en comprimidos que contienen 40 mg de dihidroartemisinina y 320 mg de piperquina.

Dosis terapéuticas. Una dosis ideal de 4 mg/kg/día de dihidroartemisinina y 18 mg/kg/día de piperquina una vez al día durante 3 días, con márgenes de dosis terapéuticas entre 2-10 mg/kg/días de dihidroartemisinina y 16-26 mg/kg/dosis de piperquina (véase el anexo 3, sección A3.6.4).

7.5.6 Artesunato más tetraciclina o doxiciclina o clindamicina

De estas opciones de combinación no existe ninguna forma en envases mixtos de blísteres. Estas se reservan para las ocasiones muy raras de fracaso terapéutico de los TCA recomendados y para algunos grupos especiales, por ejemplo embarazadas en quienes no ha dado resultado el TCA. Se dosifican por separado y solo deben usarse en un entorno hospitalario.

Dosis terapéuticas. Artesunato (2 mg/kg una vez al día) más tetraciclina (4 mg/kg cuatro veces al día o doxiciclina (3,5 mg/kg una vez al día) o clindamicina (10 mg/kg dos veces al día). Cualquiera de estas combinaciones debe administrarse durante 7 días.

7.6 Métodos incorrectos de tratamiento

Las artemisininas no deben usarse como monoterapia porque esta promueve la resistencia a esta clase sumamente importante de antimaláricos. En lo posible, las artemisininas deben usarse en combinaciones de dosis fijas o, en su defecto, en combinación con otro antimalárico eficaz administrado simultáneamente o secuencialmente. Como ciertos grupos de pacientes, por ejemplo embarazadas y pacientes hiperparasitémicos, pueden necesitar regímenes de combinación adaptados específicamente, en establecimientos seleccionados del sector público todavía se necesitarán derivados de la artemisinina solos, pero estos deben retirarse del sector privado y no estructurado.

En regiones endémicas, algunos enfermos de malaria semiinmunes podrían curarse con una subdosificación o pautas de tratamiento que resultarían insuficientes en pacientes no inmunes. Antes se formulaban por esta razón recomendaciones diferentes para los pacientes considerados semiinmunes y los no inmunes. Ya no se recomienda esta práctica. Un ciclo completo de tratamiento con un TCA sumamente eficaz es lo indicado aunque el paciente se considere semiinmune.

Otra práctica potencialmente peligrosa consiste en administrar solo la primera dosis de tratamiento a pacientes con sospecha de malaria no confirmada, con la intención de completar el tratamiento si el diagnóstico es eventualmente confirmado. Esta práctica tampoco es segura y no está recomendada. Si se sospecha de un caso de malaria y se decide administrar tratamiento, este se debe completar independientemente de que el diagnóstico sea o no confirmado por una prueba.

Con excepción de la lumefantrina, todos los otros medicamentos asociados a los TCA han sido usados anteriormente en monoterapias; la amodiaquina, la mefloquina y la SP siguen estando disponibles como monoterapia en muchos países. A pesar de las recomendaciones y las advertencias, los derivados de la artemisinina están disponibles como monoterapia en el mercado en muchos países, y se están administrando como monoterapia para el tratamiento de la malaria sin complicaciones. El uso continuo en monoterapias de artemisininas o de cualquiera de los medicamentos asociados puede comprometer el valor de los TCA porque ejercen una presión selectiva en favor de la farmacorresistencia.

7.7 Otras consideraciones para el manejo clínico

7.7.1 ¿Puede el paciente tomar medicación oral?

Algunos pacientes no pueden tolerar el tratamiento oral y requerirán administración parenteral o rectal durante 1-2 días hasta que puedan ingerir y retener la medicación oral de manera confiable. Aunque esos pacientes no muestren otros signos de gravedad, deben recibir los mismos regímenes de dosis antimaláricas iniciales que los casos de malaria grave. El tratamiento parenteral inicial debe siempre ir seguido de un ciclo completo de 3 días de TCA (véanse las secciones 8.4-8.7).

7.7.2 Uso de antipiréticos

La fiebre es una característica cardinal de la malaria y va asociada a síntomas generales de lasitud, debilidad, cefalea, anorexia y a menudo náuseas. En los niños pequeños la fiebre alta va asociada a vómitos, a menudo regurgitación de la medicación y crisis convulsivas. Está indicado el tratamiento con antipiréticos y, si fuera necesario, el abanicado y la aplicación de baños de esponja. Deben administrarse antipiréticos en caso de temperatura corporal >38.5 °C. Se utiliza ampliamente paracetamol a razón de 15 mg/kg cada 4 horas; es seguro, bien tolerado y se administra por vía oral

o en supositorios. El ibuprofeno (5 mg/kg) se usa como opción eficaz en caso de malaria u otras fiebres en niños, pero hay menos experiencia con este compuesto. El ácido acetilsalicílico (aspirina) no debe usarse en niños debido a los riesgos de síndrome de Reye.

7.7.3 Uso de antieméticos

Los vómitos son comunes en los casos de malaria aguda y pueden ser graves. Se utilizan ampliamente antieméticos. No hay estudios sobre su eficacia en pacientes que padecen malaria, ni comparaciones entre diferentes antieméticos; no hay indicios de que sean nocivos, pero pueden ocultar una malaria grave. Los pacientes que vomitan todo, incluidos los medicamentos, deben ser tratados como casos de malaria grave (véanse las secciones 8.4-8.7).

7.7.4 Tratamiento de las crisis convulsivas

Las crisis convulsivas generalizadas son más comunes en los niños que presentan malaria por *P. falciparum* que en aquellos con otras formas de malaria. Esto sugiere una superposición entre la patología cerebral resultante de la malaria y las convulsiones febriles. Como las crisis convulsivas pueden ser pródromos de malaria cerebral, los pacientes con crisis convulsivas repetidas (más de dos crisis convulsivas en 24 horas) deben ser tratados como casos de malaria grave (véanse las secciones 8.4-8.7). Durante la crisis convulsiva deben mantenerse expeditas las vías respiratorias y administrarse anticonvulsivos (benzodiazepinas por vía parenteral o rectal, o paraldehído por vía intramuscular). Si han cesado las convulsiones y la temperatura corporal es $> 38,5$ °C, el niño debe ser tratado como se indica en la sección 7.7.2. No hay indicios de que los anticonvulsivos profilácticos sean beneficiosos en caso de malaria sin otras complicaciones, y no se recomiendan.

7.8 Cuestiones operativas del manejo del tratamiento

Los pacientes individuales obtienen un máximo beneficio de los TCA si pueden tener acceso a estos dentro de las 24-48 horas siguientes a la aparición de los síntomas de malaria. A nivel de la población, sus efectos de reducir la transmisión y retrasar la resistencia dependen de que haya tasas elevadas de cobertura. Por lo tanto, para obtener máximo beneficios de los TCA su distribución debe abarcar el sistema público de salud, el sector privado y la comunidad o los lugares. También se debe velar por que no haya obstáculos financieros ni físicos al acceso universal. La estrategia para asegurar un pleno acceso (incluido el manejo domiciliario de la malaria) debe basarse en un análisis de los sistemas nacionales y locales de salud, y esto puede requerir cambios legislativos y aprobación por las instancias reglamentarias, con ajustes locales adicionales basados en la vigilancia de programas e investigaciones operativas. Para optimizar los beneficios de una amplia dispensación de tratamientos eficaces se necesitan una difusión de las directrices nacionales para el tratamiento con recomendaciones claras, la producción y el uso de información apropiada, materiales de educación y comunicación, vigilancia del proceso de distribución, del acceso y de la cobertura y suministro de antimaláricos en envases adecuados (que faciliten la utilización).

7.8.1 Tratamiento domiciliario de la malaria

El tratamiento domiciliario de la malaria es una de las estrategias recomendadas por la OMS para mejorar el acceso a un tratamiento rápido y eficaz de los episodios de malaria por intermedio de miembros de la comunidad adiestrados que vivan lo más cerca posible de los pacientes. Recientemente se han obtenido datos probatorios sobre la factibilidad, aceptabilidad y eficacia de los TCA usados dentro del contexto del tratamiento domiciliario de la malaria; estos respaldan este manejo domiciliario como estrategia de salud pública y se suman al caudal de datos probatorios favorables al aumento de la escala del manejo domiciliario de la malaria con TCA.^{10, 11} El tratamiento domiciliario de la malaria permite hacer extensiva la cobertura de los servicios de salud para la malaria más allá del alcance de los establecimientos de salud. Esto requiere que, por medio de proveedores comunitarios adiestrados, tales como agentes sanitarios de la comunidad, coordinadoras de madres y vendedores privados, se suministren a la comunidad tratamientos eficaces apropiados con TCA de primera línea, así como orientaciones sobre los criterios para decidir una derivación. Si fuera factible se recomienda administrar antes de la derivación tratamiento con artesunato rectal y PDR. Se necesitan más investigaciones operativas para optimizar el uso de las PDR dentro del contexto del tratamiento domiciliario de la malaria. Este tratamiento domiciliario está ahora integrándose dentro de la plataforma general de la atención comunitaria de las enfermedades de la infancia.

7.8.2 Educación sanitaria

En todos los niveles, desde el hospital hasta la comunidad, la educación es de vital importancia para la optimización del tratamiento antimalárico. Se puede hacer conocer mejor la malaria mediante orientaciones claras en un lenguaje comprensible para los usuarios locales, carteles, videos educativos y otro material didáctico, campañas de información pública, educación y suministro de material informativo a los comerciantes minoristas y otros dispensadores. Todo esto aumentará las probabilidades de mejorar la prescripción y la adherencia, hacer derivaciones apropiadas y reducir al mínimo el uso innecesario de antimaláricos.

¹⁰ Ajayi IO et al. Feasibility and acceptability of artemisinin-based combination therapy for the home management of malaria in four African sites. *Malaria Journal*, 2008, 7:6. doi:10.1186/1475-2875-7-6

¹¹ Ajayi IO et al. Effectiveness of artemisinin-based combination therapy used in the context of home management of malaria: A report from three study sites in sub-Saharan Africa. *Malaria Journal* 2008, 7:190. doi:10.1186/1475-2875-7-190.

7.8.3 Adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento por parte del paciente es un determinante principal de la respuesta a los antimaláricos porque la mayoría de los tratamientos se toman en casa sin supervisión médica. Para lograr el resultado terapéutico deseado, el medicamento debe ser eficaz y tomarse en las dosis correctas respetando los intervalos adecuados. Los estudios sobre la adherencia indican que regímenes de 3 días con medicamentos como los TCA se cumplen razonablemente bien, a condición de que los pacientes o los prestadores de asistencia hayan recibido una explicación adecuada en el momento de la prescripción o la dispensación. Los prescriptores, comerciantes minoristas y proveedores deben, por consiguiente, dar una explicación clara y comprensible de cómo usar los medicamentos. La formulación de combinaciones probablemente contribuya de manera muy importante a la adherencia. Un envasado fácil de usar (por ejemplo, blísteres) también promueve la finalización del ciclo de tratamiento y la dosificación correcta.

7.8.4 Garantía de la calidad de los medicamentos antimaláricos

La artemisinina y sus derivados en particular tienen incorporada una inestabilidad química necesaria para su acción biológica, que causa problemas farmacéuticos tanto en el proceso de fabricación como en su formulación farmacéutica combinada con otros compuestos. Los problemas de inestabilidad se aceleran en condiciones tropicales. El requisito de observar las normas estrictas de calidad de la fabricación es particularmente importante en esta clase de compuestos.

Los comprimidos y ampollas de antimaláricos falsificados que contienen cantidades nulas o mínimas de los ingredientes farmacéuticos activos son también un problema importante en algunas áreas. Pueden dar lugar a subdosificación y a retrasos mortales del tratamiento apropiado; también pueden dar una impresión errónea de resistencia, así como fomentar el desarrollo de resistencia, especialmente si contienen dosis bajas de antimaláricos.

La Organización Mundial de la Salud, en colaboración con otros organismos de las Naciones Unidas, ha establecido un mecanismo internacional para precalificar a los fabricantes de TCA sobre la base del cumplimiento de las normas internacionalmente recomendadas de elaboración y calidad. Los fabricantes de antimaláricos precalificados figuran en una lista en el sitio web de precalificación.¹² Es responsabilidad de las autoridades farmacéuticas nacionales y reguladoras, mediante la reglamentación, inspección y ejecución de la ley, velar por que los medicamentos antimaláricos suministrados por intermedio de los sectores tanto público como privado sean de calidad aceptable.

¹² *Prequalification programme: A United Nations Programme managed by WHO.* Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://apps.who.int/prequal/>, consultado el 23 de agosto del 2010).

7.8.5 Farmacovigilancia

Las reacciones adversas a los medicamentos que son raras pero graves y a menudo no son detectadas en los ensayos clínicos, y generalmente solo pueden detectarse a través de los sistemas de farmacovigilancia que operan en situaciones de uso extendido en la población. Hay pocos datos de estudios prospectivos de fase IV posteriores a la comercialización de antimaláricos específicamente diseñados para detectar reacciones adversas a los medicamentos que sean raras pero potencialmente graves. Los perfiles de seguridad de los derivados de la artemisinina y de mefloquina y sulfadoxina-pirimetamina se apoyan en un acervo razonable de datos probatorios (principalmente de ensayos clínicos múltiples). Se han realizado grandes estudios de casos y controles con artemisinina y sus derivados en seres humanos, con una evaluación neurológica, audiométrica y de los potenciales auditivos evocados y no hay datos probatorios documentados de neurotoxicidad. Siguen preocupando los riesgos de neutropenia y hepatotoxicidad asociados con la amodiaquina usada sola o en combinación. Este riesgo aumenta con las interacciones medicamentosas, por ejemplo con efavirenz o zidovudina. Se necesitan más datos sobre la seguridad de todos los TCA, especialmente sobre la exposición en el primer trimestre del embarazo, y también sobre interacciones entre antimaláricos y otros medicamentos comúnmente utilizados. Se recomienda que los gobiernos de los países con malaria endémica que distribuyan TCA en gran escala consideren el establecimiento de sistemas eficaces de farmacovigilancia.

7.9 Tratamiento en poblaciones y situaciones específicas

7.9.1 Embarazadas

Las embarazadas con malaria aguda sintomática son un grupo de alto riesgo y deben recibir sin demora tratamiento antimalárico eficaz. La malaria en el embarazo está asociada con peso bajo al nacer, mayor anemia y, en zonas de baja transmisión, mayor riesgo de malaria grave y muerte. En los entornos de transmisión alta, a pesar de los efectos adversos sobre el crecimiento fetal, la malaria en el embarazo suele ser asintomática o ir asociada sólo a síntomas leves e inespecíficos. Hay información insuficiente sobre la seguridad y la eficacia de la mayoría de los antimaláricos en el embarazo, en particular sobre la exposición durante el primer trimestre.

7.9.1.1 Primer trimestre

La organogénesis ocurre principalmente en el primer trimestre; por consiguiente, este es el momento de mayor preocupación por la teratogenicidad potencial, aunque el desarrollo del sistema nervioso prosigue a lo largo del embarazo. Aunque hay datos limitados de

estudios prospectivos, los antimaláricos considerados seguros en el primer trimestre del embarazo son quinina, cloroquina, clindamicina y proguanil. Las embarazadas con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones en el primer trimestre deben ser tratadas con quinina más clindamicina durante siete días (o monoterapia de quinina si no hay clindamicina disponible). El artesunato más clindamicina durante siete días está indicado si falla ese tratamiento.

En realidad, en el primer trimestre muchas mujeres no declaran sus embarazos o todavía no saben que están embarazadas; así pues, a todas las mujeres en edad fecunda, antes de administrárseles antimaláricos debe preguntárseles acerca de la posibilidad de que estén embarazadas; esta es una práctica generalizada antes de la administración de cualquier medicamento a posibles embarazadas. No obstante, en sus etapas tempranas los embarazos a menudo estarán expuestos involuntariamente al tratamiento de primera línea disponible en la población, principalmente TCA. Los datos prospectivos publicados sobre un número limitado de embarazadas expuestas en el primer trimestre (n=123) indican ausencia de efectos adversos de las artemisininas (y de los medicamentos asociados) sobre el embarazo, sobre la salud del feto y sobre los recién nacidos. Los datos disponibles son suficientes para excluir un aumento 5,3 veces o mayor del riesgo general de defectos congénitos graves y dar seguridad al aconsejar a las embarazadas, tras una exposición temprana en el primero trimestre, que no es necesaria una interrupción del embarazo debido a esa exposición. Sin embargo, se necesitan urgentemente más datos sobre la seguridad de las artemisininas en las fases tempranas del embarazo. El recientemente introducido registro de exposición durante el embarazo arrojará más luz sobre los riesgos de las pacientes expuestas involuntariamente a los antimaláricos, incluidos los TCA, en el primer trimestre del embarazo.

7.9.1.2 Segundo y tercer trimestres

Hay una creciente experiencia con derivados de la artemisinina en el segundo y tercer trimestres (más de 1500 embarazos documentados). No se han registrado efectos adversos sobre la madre ni el feto. La evaluación actual de los beneficios comparados con los riesgos potenciales indica que deben usarse derivados de la artemisinina para tratar la malaria falciparum sin complicaciones en el segundo y tercer trimestres del embarazo. La elección del fármaco asociado en la combinación es difícil porque la información disponible es limitada. La monoterapia con mefloquina ha estado asociada con un mayor riesgo de pérdidas de embarazo en estudios amplios en Tailandia, pero no en Malawi. El régimen ordinario actual de seis dosis de artemeter más lumefantrina ha sido evaluado en 125 mujeres en el segundo y tercer trimestres en un ensayo controlado del tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones en la frontera entre Birmania y Tailandia. Fue bien tolerado y seguro, pero su eficacia resultó inferior a la de siete días de monoterapia con artesunato. Esta eficacia reducida probablemente obedecía a concentraciones bajas de los medicamentos en las fases posteriores del embarazo. Aunque en África muchas embarazadas han estado expuestas al artemeter con lumefantrina en los trimestres segundo y tercero del

embarazo, los estudios formales para evaluar su eficacia y seguridad en las embarazadas en África están todavía en curso. De manera similar, en África muchas embarazadas han sido tratadas con amodiaquina sola o combinada con SP o artesunato; sin embargo, el uso de amodiaquina en el embarazo está documentado solamente en poco más de 500 embarazos (con evaluaciones de la seguridad en 450 de ellos). El uso de amodiaquina en embarazadas de Ghana en los trimestres segundo y tercero ha estado asociado con frecuentes efectos colaterales menores, pero no con toxicidad hepática, ni depresión de médula ósea ni resultados neonatales adversos. No hay ninguna información publicada sobre la combinación de amodiaquina y artesunato.

Se ha usado con éxito DHA+PPQ en el segundo y tercer trimestres del embarazo para tratamiento de rescate de 50 mujeres en la frontera entre Birmania y Tailandia, y para el tratamiento de 104 embarazadas en la provincia de Papua Occidental (Indonesia). Aunque se considera seguro, el tratamiento con sulfadoxina-pirimetamina está comprometido en muchas áreas por una creciente resistencia. En el tratamiento con AS+SP debe evitarse la administración simultánea de dosis altas (5 mg) de suplementos diarios de folato porque compromete la eficacia de SP en el embarazo. Debe usarse una dosificación inferior de folato (0,4-0,5 mg/día) en las mujeres que reciban AS+SP para el tratamiento de la malaria, o deben usarse tratamientos diferentes de SP. La clindamicina también se considera segura, pero debe administrarse durante siete días en combinación con quinina. La quinina está asociada con un mayor riesgo de hipoglucemia en las últimas fases del embarazo, y debe ser usada solo si otras opciones efectivas no están disponibles. En el embarazo no deben usarse primaquina ni tetraciclinas.

RECOMENDACIONES: *tratamiento de la malaria por P. falciparum sin complicaciones en el embarazo*

► **Primer trimestre**

- Quinina más clindamicina^a durante 7 días (si este tratamiento fracasa se aconseja artesunato más clindamicina durante 7 días).
- Un TCA está indicado solo si es el único tratamiento disponible de inmediato, o si el tratamiento de 7 días con quinina más clindamicina falla, o si hay incertidumbre acerca del cumplimiento de un tratamiento de 7 días por la paciente.

► **Segundo y tercer trimestres**

- Un TCA^b de reconocida eficacia en el país o la región, o artesunato más clindamicina durante 7 días, o quinina más clindamicina durante 7 días.

Es necesario establecer programas de farmacovigilancia que hagan una vigilancia continua de la seguridad de los medicamentos antimaláricos en todos los trimestres, incluida la exposición involuntaria a principios del primer trimestre.

^a. Si la clindamicina no está disponible o es inasequible, debe administrarse monoterapia.

^b. Con excepción de DHA+PPQ, porque no hay información suficiente para usar como tratamiento de primera línea en el segundo y tercer trimestres del embarazo.

7.9.2 Mujeres que amamantan

Las cantidades de antimaláricos que pasan a la leche materna y son consumidas por el lactante al mamar son relativamente pequeñas. La tetraciclina está contraindicada en las madres que amamantan debido a su efecto potencial sobre los huesos y dientes del lactante. La primaquina no debe usarse en mujeres lactantes, a menos que se haya determinado que el lactante amamantado no tiene deficiencia de G6PD.

Recuadro 7.6

RECOMENDACIÓN: *tratamiento de la malaria por P. falciparum sin complicaciones en las mujeres que amamantan*

► **Las mujeres que amamantan deben recibir el tratamiento antimalárico recomendado (incluidos TCA), con excepción de primaquina y tetraciclina.**

7.9.3 Lactantes y niños pequeños

7.9.3.1 Elección del medicamento antimalárico

Hay diferencias importantes en los parámetros farmacocinéticos de muchos medicamentos en niños pequeños. La dosificación exacta es particularmente importante en los lactantes. A pesar de ello, sólo unos pocos estudios clínicos se han centrado específicamente en esta franja de edades; esto obedece en parte a consideraciones éticas relacionadas con el reclutamiento de niños muy pequeños para los ensayos clínicos y también a la dificultad de extraerles muestras repetidas de sangre. En la mayoría de los estudios clínicos no se utiliza un análisis de subgrupos para distinguir entre lactantes y niños mayores. Como resultado, los datos probatorios disponibles sobre lactantes menores (<5 kg) son insuficientes para recomendar con seguridad alguno de los TCA, al punto de que las etiquetas de muchos de los medicamentos muestran restricciones y advertencias de que no deben usarse. Además, la dosificación suele ser difícil cuando no hay formas farmacéuticas pediátricas disponibles.

Los derivados de la artemisinina son seguros y bien tolerados en niños pequeños, y la elección del TCA dependerá en gran parte de la seguridad y la tolerabilidad del medicamento asociado. La sulfadoxina-pirimetamina debe evitarse en las primeras semanas de vida porque desplaza competitivamente la bilirrubina y puede agravar la hiperbilirubinemia neonatal. La primaquina debe evitarse en el primer mes y las tetraciclinas durante toda la lactancia y en niños <8 años de edad. Con estas excepciones, no hay datos probatorios de toxicidad específica grave de ninguno de los otros tratamientos antimaláricos actualmente recomendados en lactantes.

El retraso del tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en lactantes y niños pequeños puede tener consecuencias mortales, en particular si la infección es grave. Las incertidumbres arriba mencionadas no deben retrasar el tratamiento con los medicamentos más eficaces que estén disponibles; se debe velar por que se administre la dosificación exacta y se retenga la dosis administrada ya que los lactantes tienen mayores probabilidades de vomitar o regurgitar el tratamiento antimalárico que los niños mayores o los adultos. El sabor, el volumen, la consistencia y la tolerabilidad gastrointestinal son importantes para que el niño retenga el tratamiento. Las madres a menudo necesitan asesoramiento sobre las técnicas de administración de los medicamentos y la importancia de administrar nuevamente el medicamento que se haya regurgitado dentro de la hora que sigue a la administración. Dado que el estado de los lactantes se puede deteriorar rápidamente, debe haber un umbral mucho menor para el uso de tratamiento parenteral.

7.9.3.2 Dosificación

Aunque la dosificación de muchos medicamentos para niños pequeños se calcula atendiendo a la superficie corporal, en aras de sencillez la dosificación de los antimaláricos tradicionalmente se ha basado en administrar una dosis estándar por kilo de peso corporal a todos los pacientes, incluidos lactantes y niños pequeños; sin embargo, en estos últimos el comportamiento farmacocinético de muchos medicamentos es diferente que en niños mayores y adultos. Las dosis actualmente recomendadas de lumefantrina, piperaquina, sulfadoxina-pirimetamina y cloroquina logran concentraciones medicamentosas sustancialmente inferiores en niños pequeños que en pacientes mayores. En estudios pequeños no se descubrieron efectos de la edad sobre las concentraciones plasmáticas de amodiaquina o mefloquina. Aunque la absorción y la disposición de muchos medicamentos difieren en lactantes y niños pequeños, hay datos muy limitados sobre la farmacocinética de los antimaláricos en el primer año de vida.

La falta de formas farmacéuticas pediátricas de la mayoría de los antimaláricos hace necesario dividir los comprimidos formulados para adultos; esto conduce a una dosificación inexacta. Existen ahora formulaciones farmacéuticas pediátricas de algunos medicamentos antimaláricos y comprimidos con dosis pediátricas. Estos permiten mejorar la eficacia y la exactitud de la dosificación del TCA en niños pequeños.

En lugares donde no sea posible administrar tratamiento parenteral, a los lactantes gravemente enfermos que vomitan repetidamente la medicación antimalárica o están demasiado débiles para tragar se debe administrar artesunato por vía rectal antes de trasladarlos a un establecimiento donde sea posible el tratamiento parenteral. Los datos probatorios de estudios recientes demuestran que en situaciones donde no es posible administrar medicación parenteral, una dosis única de artesunato rectal como tratamiento previo a la derivación reduce el riesgo de muerte y discapacidad permanente (siempre que a este tratamiento inicial le siga un tratamiento antimalárico parenteral apropiado en el

hospital). En la sección 8.6 se presentan datos probatorios adicionales sobre la administración rectal de artesunato y otros medicamentos antimaláricos.

En el anexo 3, sección A3.15.1, se presenta un examen detallado de los datos disponibles sobre la seguridad de los antimaláricos en lactantes.

Recuadro 7.7

RECOMENDACIÓN: *tratamiento de la malaria por P. falciparum sin complicaciones en lactantes y niños pequeños*

- ▶ **Los casos pediátricos agudos requieren una estrecha vigilancia clínica porque su estado puede deteriorarse rápidamente.**
- Los TCA deben usarse como tratamiento de primera línea en lactantes y niños pequeños que presentan malaria sin complicaciones, velando atentamente por que se administre la dosificación exacta y se retenga la dosis administrada.
- La derivación a un centro de salud o un hospital está indicada en niños pequeños que no puedan ingerir los medicamentos antimaláricos de manera fiable. Si se prevé una demora de más de seis horas, se indica administrar artesunato rectal como tratamiento previo a la derivación.

7.9.4 Adultos de gran tamaño

Los adultos de gran tamaño son un grupo de pacientes que ha recibido escasa atención y corre riesgos de subdosificación si se le administran dosis por edades o tratamiento preenvasado estándar para personas con peso de adultos. Como es limitado el caudal de datos probatorios sobre una asociación entre la dosis ingerida, la farmacocinética y los resultados del tratamiento en adultos obesos o de gran tamaño, y en ensayos de tratamiento no se ha evaluado la seguridad de una dosificación alternativa mayor, en las presentes directrices se advierte a los prestadores de tratamiento que donde sea posible vigilen atentamente los resultados del tratamiento en los adultos grandes. Este desconocimiento debe abordarse urgentemente.

7.9.5 Viajeros

Muchos viajeros que contraen malaria carecen de inmunidad porque residen en ciudades con poca o ninguna transmisión dentro de países con endemidad o provienen de países donde la enfermedad no es endémica y han viajado a zonas de transmisión de malaria. Ambos grupos tienen probabilidad de correr mayor riesgo de malaria grave. Si están dentro de un país con malaria endémica, deben ser tratados según la política nacional, a condición de que esta tenga una tasa reciente de curación demostrada superior al 90%. Los viajeros que regresan a un país donde la enfermedad no es endémica y luego enferman de malaria presentan problemas particulares, con una tasa de letalidad relativamente alta. Los médicos

de zonas no maláricas pueden estar poco familiarizados con la malaria, lo que puede retrasar el diagnóstico. Los antimaláricos eficaces pueden no estar registrados o no estar disponibles. Por otro lado, la prevención de la transmisión y la aparición de resistencia son irrelevantes fuera de las zonas de malaria endémica. Por lo tanto, puede administrarse una monoterapia eficaz. Además, el costo del tratamiento no suele ser un factor limitante. Las recomendaciones enunciadas a continuación se basan en el principio de que deben usarse medicamentos eficaces para tratar a los viajeros; si el paciente ha tomado quimioprofilaxis, no se lo debe tratar con el mismo medicamento. El tratamiento para *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* en los viajeros debe ser el mismo que se utiliza para tratar estas infecciones en pacientes de zonas endémicas (véase la sección 9).

En el tratamiento de la malaria grave fuera de las zonas endémicas, puede haber demoras para obtener artesunato, artemeter o quinina. Si se dispone de quinidina parenteral pero no de otros medicamentos parenterales, debe administrarse esta con una estrecha vigilancia clínica y electrocardiográfica (véase la sección 8).

Recuadro 7.8

RECOMENDACIONES: *tratamiento de los viajeros que padezcan malaria por P. falciparum sin complicaciones y que hayan regresado a países donde la enfermedad no es endémica*

► **Para los viajeros que regresan con malaria sin complicaciones^a a países donde la enfermedad no es endémica:**

- atovuona más proguanil (15/6 mg/kg [dosis para adultos: 4 comprimidos] una vez al día durante 3 días)
- artemeter más lumefantrina
- dihidroartemisinina más piperaquina
- quinina más doxiciclina^b o clindamicina

► **Para la malaria grave:**

- el tratamiento antimalárico de viajeros es idéntico al indicado en la sección 8
- los viajeros con malaria grave deben atenderse en una unidad de cuidados intensivos.

^a. La halofantrina no se recomienda como tratamiento de primera línea de la malaria sin complicaciones debido a su cardiotoxicidad.

^b. La doxiciclina no debe usarse en menores de 8 años de edad.

Recuadro 7.9

Recomendaciones resumidas sobre el TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. FALCIPARUM* EN GRUPOS ESPECIALES

► Embarazadas

Primer trimestre:

- quinina más clindamicina^a durante 7 días (si este tratamiento fracasa se aconseja artesunato más clindamicina durante 7 días);
- un TCA se indica solo si es el único tratamiento disponible de inmediato, o si falla el tratamiento de 7 días con quinina más clindamicina, o si hay incertidumbre acerca del cumplimiento de un tratamiento de 7 días.

Segundo y tercer trimestres:

- Un TCA^b de reconocida eficacia en el país o la región, o artesunato más clindamicina durante 7 días, o quinina más clindamicina durante 7 días.

► Mujeres que amamantan

- Las mujeres que amamantan deben recibir tratamiento antimalárico estándar (incluidos los TCA) salvo dapsona, primaquina y tetraciclinas, que deben evitarse durante la lactancia.

► Lactantes y niños pequeños

- Un TCA para el tratamiento de primera línea de lactantes y niños pequeños, velando por que se administre la dosificación exacta y se retenga la dosis administrada.
- La derivación a un centro de salud u hospital está indicada en niños pequeños que no puedan ingerir los medicamentos antimaláricos de manera fiable. Si se prevé una tardanza de más de 6 horas, se indica tratamiento previo con artesunato rectal.

► Viajeros que regresan a países donde la enfermedad no es endémica

Malaria falciparum sin complicaciones:

- atovacuona más proguanil
- artemeter más lumefantrina
- dihidroartemisinina más piperaquina
- quinina más doxiciclina^c o clindamicina; todos los medicamentos se administrarán durante 7 días.

Malaria grave:

- el tratamiento antimalárico es idéntico al indicado en la sección 8.

^a. Si la clindamicina no está disponible o es inasequible, debe administrarse monoterapia.

^b. Con excepción de DHA+PPQ, porque no hay información suficiente para usar como tratamiento de primera línea en el segundo y tercer trimestres del embarazo.

^c. La doxiciclina no debe usarse en menores de 8 años de edad.

7.10 Comorbilidad

7.10.1 Infección por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana)

Hay considerable superposición geográfica entre la malaria y la infección por VIH, por lo que numerosas personas se presentan con coinfección. El empeoramiento de la inmunodepresión relacionada con el VIH puede dar lugar a manifestaciones más graves de la malaria. En las embarazadas infectadas por VIH aumentan los efectos adversos de la malaria placentaria sobre el peso al nacer. En las zonas endémicas estables, los pacientes infectados por VIH que tengan inmunidad parcial contra la malaria pueden padecer infecciones más frecuentes y de mayor densidad; en zonas de transmisión inestable, la infección por VIH está asociada a un mayor riesgo de malaria grave y defunciones relacionadas con la malaria. Hay información limitada sobre la manera en que la infección por VIH modifica las respuestas terapéuticas a los TCA y sobre las interacciones entre medicamentos antimaláricos y antirretrovíricos. Estudios tempranos con regímenes menos eficaces sugerían que una creciente inmunodepresión relacionada con el VIH estaría asociada a una respuesta reducida al tratamiento, mayores cargas de parásitos e inmunidad reducida del huésped. Ahora se sabe que eso ocurre efectivamente con la infección por VIH y va asociado a mayores tasas de fracaso terapéutico. Por el momento no hay información suficiente para modificar las recomendaciones generales de tratamiento de la malaria en pacientes con VIH/sida.

Los pacientes infectados por VIH pueden estar recibiendo otros medicamentos, como cotrimoxazol (trimetoprima más sulfametoxazol) para la profilaxis de infecciones oportunistas, o medicamentos antirretrovíricos. Hay información limitada sobre las interacciones medicamentosas entre tratamientos antirretrovíricos y los TCA. En un estudio, el tratamiento de la malaria sin complicaciones con artesunato más amodiaquina resultó sumamente eficaz tanto en niños infectados como no infectados por VIH. Es importante señalar, sin embargo, que el riesgo de neutropenia 14 días después del inicio del tratamiento aumentó significativamente, 7 a 8 veces, entre los niños infectados por VIH en comparación con los no infectados. En el grupo de infectados por VIH, aproximadamente la quinta parte de los episodios eran graves o potencialmente mortales. Entre los niños infectados por VIH, el riesgo de neutropenia era significativamente mayor en los tratados con regímenes antirretrovíricos que contenían zidovudina. Se ha documentado hepatotoxicidad si se administra efavirenz junto con artesunato más amodiaquina. Dada esta información limitada pero preocupante, el tratamiento de la malaria en los pacientes infectados por VIH que reciban zidovudina o efavirenx debe, en lo posible, evitar TCA que contengan amodiaquina. Aunque la infección por VIH y el cotrimoxazol también pueden reducir los recuentos de neutrófilos, hay información insuficiente sobre la interacción entre los TCA con amodiaquina y el cotrimoxazol o la infección por el VIH para formular recomendaciones.

Recuadro 7.10

RECOMENDACIONES: tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones en pacientes infectados por VIH

- ▶ Los pacientes con VIH que contraigan malaria deben recibir tratamiento antimalárico inmediato y eficaz como se recomienda en las secciones pertinentes de las pre-sentes directrices.
- ▶ El tratamiento o la profilaxis intermitente con sulfadoxina-pirimetamina no deben administrarse a los pacientes infectados por VIH que reciban profilaxis con cotrimoxazol (trimetoprima más sulfametoxazol).
- ▶ El tratamiento con TCA que contengan amodiaquina debe evitarse, en lo posible, en pacientes infectados por VIH a quienes se administre zidovudina o efavirenz.

7.10.2 Desnutrición grave

La malaria y la desnutrición coexisten con frecuencia. Hay sólo unos pocos estudios sobre farmacocinética de antimaláricos en personas con desnutrición, aunque se han realizado muchos estudios de eficacia de los medicamentos antimaláricos en poblaciones y entornos con desnutrición prevalente (véase el anexo 3, sección A3.15.2).

7.10.2.1 Cambios de la farmacocinética en casos de desnutrición

La absorción de medicamentos puede reducirse debido a diarrea o vómitos, tránsito intestinal rápido y atrofia rápida de la mucosa intestinal. La absorción de medicamentos intramusculares (IM) y posiblemente intrarrectales puede ser más lenta, y la masa muscular reducida puede dificultar la administración repetida de inyecciones intramusculares. Se prevé que el volumen de distribución de algunos medicamentos sea mayor y las concentraciones plasmáticas menores. La hipoalbuminemia, resultante de una síntesis reducida por carencia alimentaria, podría conducir a un aumento de la concentración de la parte no unida del medicamento; esto puede aumentar la eliminación metabólica, pero la disfunción hepática puede reducir el metabolismo de algunos medicamentos.

7.10.2.2 Medicamentos antimaláricos y desnutrición proteinoenergética

Hay datos limitados sobre los efectos de la desnutrición sobre la cloroquina, la doxiciclina, la quinina, la sulfadoxina-pirimetamina y la tetraciclina, y no todos esos estudios se realizaron en pacientes con malaria. Hay datos probatorios insuficientes para modificar las dosificaciones (en mg/kg de peso) de algún antimalárico en los pacientes con desnutrición. No hay estudios sobre pacientes desnutridos que tomen amodiaquina, derivados de la artemisinina, artemeter más lumefantrina, atovuacuna más proguanil, clindamicina, mefloquina o primaquina.

Recuadro 7.11

RECOMENDACIÓN: *tratamiento de la malaria por P. falciparum sin complicaciones en pacientes desnutridos*

- ▶ Aunque hay muchas razones por las cuales la farmacocinética de los antimaláricos en los pacientes desnutridos puede ser diferente que en los bien nutridos, hay datos probatorios insuficientes para modificar las recomendaciones vigentes sobre dosificaciones en mg/kg de peso corporal.

8. TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

8.1 Definición

En un paciente con parasitemia por formas asexuadas de *P. falciparum* y ninguna otra causa obvia de los síntomas, la presencia de una o más de las características clínicas o de laboratorio que se describen a continuación indica que el paciente tiene malaria grave (véase también el anexo 8).¹³

Características clínicas

- pérdida de conciencia o coma profundo
- postración, es decir debilidad extrema con incapacidad para caminar o sentarse sin asistencia
- incapacidad para alimentarse
- convulsiones múltiples: más de dos episodios en 24 horas
- síndrome de dificultad respiratoria
- colapso circulatorio o choque, presión arterial sistólica <70 mm Hg en adultos y <50 mm Hg en niños
- ictericia clínica más indicios de disfunción de otro órgano vital
- hemoglobinuria
- hemorragia anormal espontánea
- edema pulmonar (radiológico).

Datos de laboratorio

- hipoglucemia (glucemia <2,2 mmol/l ó <40 mg/dl)
- acidosis metabólica (bicarbonato plasmático <15 mmol/l)
- anemia grave normocítica (Hb < 5 g/dl, hematócrito < 15%)
- hemoglobinuria

¹³ Más detalles sobre la definición y factores pronósticos en: World Health Organization. Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000;94(Suppl. 1):1–90, y Tratamiento del paludismo grave: guía práctica. Segunda edición. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2000.

- hiperparasitemia ($>2\%/100.000/\mu\text{l}$ en zonas de transmisión de baja intensidad ó $>5\%$ ó $250.000/\mu\text{l}$ en zonas de alta intensidad de transmisión estable de malaria)
- hiperlactatemia (lactato $>5\text{ mmol/l}$)
- insuficiencia renal (creatinina sérica $>265\ \mu\text{mol/l}$).

8.2 Objetivos del tratamiento

El objetivo principal es impedir la muerte del paciente. Los objetivos secundarios son la prevención de discapacidades y de recrudescencia.

Se considera que la mortalidad de la malaria grave sin tratamiento (en particular malaria cerebral) se acerca al 100%. Con tratamiento antimalárico rápido y eficaz y cuidados auxiliares la mortalidad baja en general a un 15-20%; sin embargo, dentro de la definición amplia hay síndromes asociados con tasas de mortalidad inferiores (por ejemplo anemia grave) y superiores (acidosis metabólica). La defunción por malaria grave suele ocurrir pocas horas después del ingreso al hospital o al consultorio, por lo cual es decisivo que se alcancen cuanto antes las concentraciones terapéuticas de un antimalárico muy eficaz. El tratamiento de la malaria grave abarca cuatro áreas principales: evaluación clínica del paciente, tratamiento antimalárico específico, terapia coadyuvante y cuidados auxiliares.

8.3 Evaluación clínica

La malaria grave es una urgencia médica. Se deben mantener expeditas las vías respiratorias en los pacientes inconscientes y evaluar la respiración y la circulación. El paciente debe ser pesado o se debe estimar su peso corporal para que se puedan administrar adecuadamente los medicamentos, incluidos los antimaláricos, y líquidos. Se debe insertar una cánula intravenosa y determinar inmediatamente la glucemia (mediante tiras reactivas), el hematocrito o la concentración de hemoglobina, la parasitemia y, en los adultos, evaluar la función renal. Debe realizarse un examen clínico minucioso, incluida una evaluación del coma. Se han preconizado varias escalas del coma. La de Glasgow es apropiada para los adultos, mientras que la modificación sencilla de Blantyre o la escala del coma de Glasgow para niños se aplican fácilmente a los niños. En los pacientes inconscientes se debe hacer una punción lumbar para analizar el líquido cefalorraquídeo a fin de descartar una meningitis bacteriana.

El grado de acidosis es un determinante importante del resultado; por consiguiente, se deben determinar el nivel de bicarbonato en plasma o del lactato venoso, si fuera posible. Si hay servicios e instalaciones disponibles, en pacientes inconscientes o en estado de hiperventilación o de choque se deben determinar el pH y los niveles de los gases en la sangre arterial o capilar. Debe extraerse sangre para lo siguiente: pruebas de histocompatibilidad cruzada, hemograma completo, recuento plaquetario, pruebas de coagulación, hemocultivo y estudios bioquímicos

completos (donde sea posible). La evaluación del balance hídrico es fundamental en la malaria grave. La dificultad respiratoria, en particular la respiración acidótica en los niños gravemente anémicos, suele indicar hipovolemia y requiere una rehidratación inmediata y, donde esté indicada, transfusión de sangre (véase también la sección 8.10.3).

8.3.1 Diagnóstico

El diagnóstico diferencial de la fiebre en un paciente grave es amplio. El coma y la fiebre pueden ser resultado de meningoencefalitis o de malaria. La malaria cerebral no va asociada a signos de inflamación meníngea (como rigidez de nuca, fotofobia ni signo de Kernig), pero el paciente puede presentar opistótonos. Como la meningitis bacteriana sin tratar es casi invariablemente mortal, debe realizarse una punción lumbar diagnóstica para descartar esa afección. Hay también considerable superposición clínica entre la septicemia, la neumonía y la malaria grave, y estas afecciones pueden coexistir. En las zonas de malaria endémica, en particular donde la parasitemia sea común en el grupo de baja edad, muchas veces resulta imposible descartar una septicemia en un niño gravemente enfermo con obnubilación de la conciencia o en estado de choque. Donde sea posible, al hospitalizar al paciente debe siempre extraerse sangre para el cultivo y, si hay dudas acerca del diagnóstico, debe comenzarse de inmediato tratamiento empírico con antibióticos junto con el tratamiento antimalárico.

8.4 Tratamiento antimalárico específico

Es esencial que los pacientes con malaria grave reciban con prontitud tratamiento antimalárico parenteral (o rectal) eficaz en dosis completas. Se dispone de dos clases de medicamentos para el tratamiento parenteral de la malaria grave: los alcaloides de quina (quinina y quinidina) y los derivados de la artemisinina (artesanato, artemeter y artemotil). La cloroquina parenteral ya no se recomienda para el tratamiento de la malaria grave debido a la resistencia generalizada. Tampoco se recomienda sulfadoxina-pirimetamina intramuscular.

8.4.1 Derivados de la artemisinina

En el tratamiento de la malaria grave se utilizan diversos derivados de la artemisinina, a saber: artemeter, artemisinina (rectal), artemotil y artesunato. Los ensayos aleatorizados en que se compararon el artesunato y la quinina en Asia Sudoriental muestran claramente los beneficios del artesunato. En un mayor ensayo multicéntrico realizado, con 1461 pacientes registrados (incluidos 202 niños <15 años de edad), la mortalidad se redujo un 34,7% en el grupo que había recibido artesunato en comparación con el que había recibido quinina. Estos resultados y los de ensayos más pequeños son coherentes e indican que el artesunato es el tratamiento preferido para los adultos con malaria grave.

Sin embargo, en niños hay datos insuficientes todavía, en particular en entornos de alta transmisión, para sacar la misma conclusión, por lo que la guía para este grupo importante de pacientes no recomienda artesunato por encima de otros tratamientos como artemeter o quinina. Esto ahora ha cambiado con la publicación del estudio de AQUAMAT*, un estudio multicéntrico realizado en niños Africanos hospitalizados con malaria grave. Este estudio aleatorio controlado de gran escala, que incluyó 5.425 niños <15 años de toda Africa, mostró una reducción significativa de la mortalidad de un 22,5% en el grupo con artesunato comparado con el grupo con quinina. La incidencia de convulsiones, coma e hipoglucemia desarrollados despues del alta se redujo tambien significativamente. Hay que resaltar tambien que no hubieron diferencias significativas en la incidencia de secuelas neurologicas severas.

Recuadro 8.1a

RECOMENDACIÓN: tratamiento con artesunato IV/IM para casos graves de malaria por *P. falciparum* en adultos

► **El artesunato intravenoso debe usarse con preferencia a la quinina para el tratamiento de la malaria grave en los adultos** (*recomendación FIRME, datos probatorios de ALTA calidad*).

Evaluación de GRADE (véase el anexo 8, cuadro A8.1.1)

El artesunato intravenoso ha demostrado reducir significativamente el riesgo de muerte en casos de malaria grave, comparado con la quinina intravenosa (6 ensayos, 1938 participantes; RR 0,62, IC del 95% 0,51-0,75; datos probatorios de alta calidad).

El artesunato intravenoso estaba asociado a un riesgo menor de hipoglucemia (2 ensayos, 185 participantes; RR 0,46, IC del 95% 0,25-0,87; datos probatorios de baja calidad).

No se ha demostrado ninguna diferencia en el riesgo de padecer secuelas neurológicas graves (2 ensayos, 1 253 participantes, datos probatorios de muy baja calidad).

Otras consideraciones

- El artesunato ofrece varias ventajas programáticas sobre la quinina porque no requiere control de la velocidad de la infusión ni vigilancia cardíaca.

* Artesunato vs quinina en el tratamiento de casos severos de malaria en niños del Africa (AQUAMAT): un estudio aleatorio abierto. Lancet 2010;376: 1647 - 57

Recuadro 8.1b

RECOMENDACIÓN: tratamiento con artesunato IV/IM para casos graves de malaria por *P. falciparum* en niños

► **El artesunato intravenoso debe usarse con preferencia a la quinina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en niños** (*recomendación FIRME, datos provatorios de ALTA calidad*).

El artesunato intravenoso o intramuscular ha demostrado reducir significativamente el riesgo de muerte en casos de malaria grave comparado con quinina (4 ensayos, 5765 participantes; RR 0.76, IC del 95% 0.65-0.90; datos provatorios de alta calidad).

Artesunato intravenoso fue asociado con un riesgo bajo de hipoglucemia (4 ensayos, 5765 participantes; RR 0.62, IC del 95% 0.45-0.87; datos provatorios de alta calidad).

En se demostró ninguna diferencia en el riesgo de secuelas neurológicas severas al día 28 (3 ensayos, 5163 participantes; evidencia de calidad moderada).

Otras consideraciones

El artesunato ofrece varias ventajas programáticas sobre la quinina porque no requiere control de la velocidad de la infusión ni vigilancia cardíaca.

8.4.2 Quinina

El tratamiento de la malaria grave con quinina se estableció antes de la aparición de los métodos modernos de ensayos clínicos. Se han formulado varias sales de quinina para uso parenteral, pero el diclorhidrato es la más utilizada. Las concentraciones máximas después de la administración de quinina intramuscular en la malaria grave son similares a las obtenidas después de un gota a gota intravenoso. Los estudios de modelización farmacocinética indican que una dosis de ataque de quinina (20 mg de sal por kg de peso, es decir el doble de la dosis de mantenimiento) reduce el tiempo necesario para alcanzar concentraciones terapéuticas en plasma. La dosis de mantenimiento de quinina (10 mg de sal por kg de peso corporal) se administra a intervalos de 8 horas, comenzando 8 horas después de la primera dosis (véase el anexo 9, sección A9.3.2).

La administración rápida de quinina es peligrosa. Cada dosis de quinina parenteral (generalmente diluida en dextrosa al 5% e infundida en 4 horas) debe ser administrada como infusión lenta, controlando la velocidad. La velocidad del goteo no debe exceder de 5 mg de sal por kg de peso por hora.

8.4.3 Quinidina

La quinidina causa generalmente hipotensión y una prolongación de la repolarización ventricular (prolongación de la distancia QT) dependiente de la concentración. La quinidina por lo tanto se considera más tóxica que la quinina y solo debe usarse si no hay disponible ningún otro medicamento parenteral eficaz. Si se administra quinidina se requieren vigilancia electrocardiográfica y evaluación frecuente de los signos vitales.

8.5 Tratamiento de continuación

Después del tratamiento parenteral inicial, una vez que el paciente pueda tolerar la terapia oral, es esencial seguir y completar el tratamiento con un antimalárico oral eficaz administrando un ciclo completo de un TCA eficaz (artesanato más amodiaquina o artemeter más lumefantrina o dihidroartemisinina más piperquina) o artesunato (más clindamicina o doxiciclina) o quinina (más clindamicina o doxiciclina). La doxiciclina se prefiere a otras tetraciclinas porque puede administrarse una vez al día y no se acumula dando lugar a insuficiencia renal. Pero como el tratamiento con doxiciclina comienza cuando el paciente se ha recuperado lo suficiente, el ciclo de 7 días de doxiciclina termina después del de quinina, artemeter o artesunato. Como la doxiciclina no puede administrarse a niños ni a embarazadas, en estos grupos puede sustituirse por clindamicina, donde esté disponible. Deben evitarse los regímenes que contienen mefloquina si el paciente se presentó inicialmente con pérdida de conciencia. Esto obedece a una mayor incidencia de complicaciones neuropsiquiátricas asociadas con la mefloquina después de la malaria cerebral.

La recomendación actual de los expertos es administrar antimaláricos parenterales en el tratamiento de la malaria grave durante un mínimo de 24 horas una vez comenzado, independientemente de la capacidad del paciente para tolerar medicación oral anterior, o hasta que el paciente pueda tolerar la medicación oral, antes de administrar el tratamiento oral de seguimiento.

8.6 Opciones de tratamiento previo a la derivación

El riesgo de muerte en caso de malaria grave es mayor en las primeras 24 horas; no obstante, en la mayoría de los países con malaria endémica el tiempo de tránsito entre el momento de la derivación y la llegada a un establecimiento de salud capaz de administrar tratamiento intravenoso se suele prolongar; esto retrasa el inicio del tratamiento antimalárico apropiado. Como en ese periodo el paciente puede empeorar o morir, se recomienda que antes de la derivación se le administre la primera dosis de uno de los tratamientos recomendados

(a menos que la demora sea de menos de 6 horas). Las opciones recomendadas de

tratamiento previo a la derivación son artesunato, artemeter o quinina intramusculares, o artesunato rectal (véase el anexo 8, sección A8.5). Los datos probatorios de estudios recientes demuestran que en las situaciones donde la medicación parenteral no sea posible y la inyección intramuscular no sea práctica, la administración de una dosis única de artesunato rectal como tratamiento previo a la derivación reduce el riesgo de muerte o discapacidad permanente en niños pequeños.

Recuadro 8.2

RECOMENDACIONES: *tratamiento previo a la derivación para casos severos de malaria por P. falciparum*

- **Donde no sea posible administrar el tratamiento completo para casos de malaria grave (recomendado en la sección 8.4), los pacientes deben recibir tratamiento previo a la derivación y ser referidos inmediatamente a un establecimiento de salud para el seguimiento al tratamient.**
 - Las opciones son las siguientes:
 - artesunato rectal
 - quinina IM
 - artesunato IM
 - artemeter IM.
 - en los menores de 5 años, la administración de artesunato rectal (10 mg/kg) ha demostrado reducir el riesgo de muerte y discapacidad permanente.

8.6.1 Tratamiento previo a la derivación y continuación con artemisininas rectales

La administración de un derivado de la artemisinina por vía rectal como tratamiento previo a la derivación es factible y aceptable aun a nivel de la comunidad.

Hay datos probatorios insuficientes para demostrar que en el tratamiento de la malaria grave el artesunato rectal sea tan bueno como las opciones intravenosa o intramuscular. Por consiguiente, la recomendación es que se administren supositorios de artesunato o de artemisinina solo como tratamiento previo a la derivación, y se derive al paciente a un establecimiento donde se le pueda administrar el tratamiento parenteral completo con artesunato, quinina o artemeter. Sin embargo, si la derivación es imposible, se debe proseguir el tratamiento rectal hasta que el paciente pueda tolerar medicación oral; a partir de este momento se puede administrar un ciclo completo del TCA recomendado para la malaria sin complicaciones en la localidad.

8.6.2 Dosificación de los antimaláricos administrados por vía rectal

8.6.2.1 Tratamiento inicial con artesunato rectal (previo a la derivación)

La dosis única de 10 de mg/kg de peso corporal de artesunato en supositorios se debe administrar por vía rectal inmediatamente después del diagnóstico presuntivo de malaria grave. En caso de que se expulse del recto un supositorio de artesunato dentro de los 30 minutos posteriores a la inserción, se debe insertar otro supositorio y, especialmente en niños pequeños, se deben unir las nalgas durante 10 minutos para garantizar la retención de la dosis rectal de artesunato.

8.6.2.2 Artemeter

Se han utilizado dosis variables y empíricas: 10-40 mg/kg de peso (a las 0, 4 ó 12, 24, 48 y 72 horas). En algunos estudios se ha administrado una dosis de mantenimiento de una a dos terceras partes de la dosis inicial.

8.6.2.3 Quinina

La dosis intrarrectal usada en los ensayos de tratamiento en África fue de 12 mg de quinina (base) por kg de peso (en forma de Quinimax®, una combinación de alcaloides de quina que contiene un 96,1% de quinina, un 2,5% de quinidina, un 0,68% de cinconina y un 0,67% de cinconidina como gluconatos), administrados cada 12 horas sin dosis de ataque, o bien 8 mg/kg de peso corporal cada 8 horas sin dosis de ataque. La retención y la absorción de la quinina dependen del pH. Los resultados con gluconatos (pH 4,5) no pueden extrapolarse a soluciones más ácidas (como el diclorhidrato, pH 2).

Recuadro 8.3

Resumen de las recomendaciones sobre el TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE POR *P. falciparum*

- ▶ La malaria grave es una urgencia médica. Después de una rápida evaluación clínica y una confirmación del diagnóstico, se debe comenzar a administrar sin dilación dosis completas de tratamiento antimalárico parenteral con el primer antimalárico eficaz que esté disponible.
- ▶ Para adultos, el tratamiento recomendado es artesunato, 2,4 mg/kg de peso corporal, IV o IM, en el momento de la internación (hora 0), luego a las 12 y a las 24 horas, y a continuación una vez al día. La quinina es una alternativa aceptable si no hay artesunato parenteral disponible: quinina, 20 mg de sal por kg de peso corporal en el momento de la internación (por venoclisis o inyección IM dividida), luego 10 mg/kg de peso corporal cada 8 horas; la velocidad del goteo no debe exceder de 5 mg de sal por kg de peso corporal por hora.

Recuadro 8.3

Resumen de las recomendaciones sobre el TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE POR *P. falciparum*

- ▶ Para niños, el tratamiento recomendado es artesunato, 2,4 mg/kg de peso, IV o IM, en el momento de la internación (hora 0), luego a las 12 y a las 24 horas, y a continuación una vez al día. La quinina o el artemeter son una alternativa aceptable si no hay artesunato parenteral disponible: artemeter 3.2 mg/kg de peso en el momento de la admisión, luego 1.6 mg/kg de peso por día. Quinina, 20 mg de sal por kg de peso en el momento de la admisión (por venoclisis o inyección IM dividida), luego 10 mg/kg de peso corporal cada 8 horas; la velocidad del goteo no debe exceder de 5 mg de sal por kg de peso por hora.
- ▶ Administrar los antimaláricos parenterales en el tratamiento de la malaria grave durante un mínimo de 24 horas una vez comenzado este (independientemente de la capacidad del paciente para tolerar medicación oral anterior), y completar después el tratamiento con un ciclo completo de:
 - artemeter más lumefantrina
 - artesunato más amodiaquina
 - dihidroartemisinina más piperaquina
 - artesunato más sulfadoxina-pirimetamina
 - artesunato más clindamicina o doxiciclina
 - quinina más clindamicina o doxiciclina.

8.7 Aspectos prácticos del tratamiento

8.7.1 Artemisininas

El artesunato tiene propiedades farmacocinéticas preferibles a las del artemeter y del artemotil porque es soluble en agua y puede administrarse por inyección intravenosa o intramuscular. El artemeter y el artemotil se formulan en aceite y se administran por inyección intramuscular. Los dos se absorben erráticamente, en particular en los pacientes muy gravemente enfermos. Hay preparados rectales de artesunato, artemeter, artemisinina y dihidroartemisinina.

La dosificación de los derivados de la artemisinina ha sido en gran parte empírica. Las dosis recomendadas aquí son las que se han estudiado más ampliamente. El único cambio reciente es el aumento de la dosis recomendada de mantenimiento del artesunato parenteral (2,4 mg/kg de peso corporal); esto se basa en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos y extrapolación de estudios con artesunato oral. El dictamen de los expertos es que la dosis de mantenimiento anteriormente recomendada, de 1,2 mg/kg de peso corporal, podría haber sido insuficiente en algunos pacientes.

El artesunato se dispensa como un polvo del ácido artesúnicico. Este se disuelve en bicarbonato de sodio (5%) para formar artesunato de sodio. La solución luego se diluye en aproximadamente 5 ml de dextrosa al 5% y se administra por inyección intravenosa o por inyección intramuscular en la parte anterior del muslo. La solución se debe preparar justo antes de cada administración y no se debe guardar.

El artemeter y el artemotil se dispensan disueltos en aceite (de cacahuete o de semilla de sésamo) y se administran por inyección IM en la parte anterior del muslo.

8.7.2 Quinina

Mientras que muchos antimaláricos se recetan en forma de base, por razones históricas las dosis de quinina a menudo se prescriben en forma de sal (generalmente sulfato para uso oral y diclorhidrato para uso parenteral). Las recomendaciones sobre dosis de estos y otros antimaláricos deben indicar con claridad si se trata de sal o de base (las dosis de diferentes sales deben tener los mismos equivalentes a la base). La quinina nunca debe ser administrada por bolo intravenoso porque puede causar hipotensión mortal. El diclorhidrato de quinina debe administrarse en infusión de solución salina o de dextrosa aplicando un sistema de control de la velocidad del goteo para velar por que no se administren más de 5 mg de sal por kg de peso corporal por hora. Si esto no fuera posible, se debe administrar por inyección intramuscular en la parte anterior del muslo, no en la nalga (para no causar lesión del nervio ciático). La primera dosis se debe dividir y administrar a razón de 10 mg/kg de peso corporal en cada muslo. El diclorhidrato de quinina sin diluir en una concentración de 300 mg/ml es ácido (pH 2) y la inyección intramuscular resulta dolorosa, por lo que es mejor que esté formulado o diluido en concentraciones de 60-100 mg/ml para la inyección intramuscular. Las sales de gluconato son menos ácidas y se toleran mejor que la sal de diclorhidrato cuando se administran por vía intramuscular o rectal.

Como la primera dosis (de ataque) es la más importante en el tratamiento de la malaria grave, no debe reducirse a menos que haya datos probatorios claros de un tratamiento previo adecuado antes de la presentación del paciente. Aunque la quinina puede causar hipotensión si se administra rápidamente y la sobredosis está asociada a ceguera y sordera, estos efectos adversos son raros en el tratamiento de la malaria grave. Los peligros de un tratamiento insuficiente (es decir, defunción por malaria) son peores que los de un tratamiento inicial excesivo.

8.7.3 Ajuste de la dosificación en caso de insuficiencia renal o disfunción hepática

La dosificación de derivados de la artemisinina no necesita un reajuste en caso de disfunción de órganos vitales. Los niveles de quinina (y quinidina) pueden acumularse y causar disfunción grave de órganos vitales. Si persiste la insuficiencia renal aguda del paciente o este presenta disfunción hepática, la dosis se debe reducir una tercera parte al cabo de 48 horas. No es necesario reajustar la dosificación si el paciente recibe hemodiálisis o hemofiltración.

8.8 Tratamiento complementario

Con la finalidad de reducir la mortalidad inadmisiblemente alta de la malaria grave, se han evaluado en ensayos clínicos diversos tratamiento complementarios de las complicaciones de la malaria. Estos se resumen en el cuadro 8.1; se suministra más información en las secciones 8.9 y 8.10.

Cuadro 8.1 Manejo clínico inmediato de las manifestaciones y complicaciones graves de la malaria por *P. falciparum*

Manifestación/complicación	Manejo inmediato ^a
Coma (malaria cerebral)	Mantener expeditas las vías respiratorias, colocar al paciente en decúbito lateral, excluir otras causas tratables del coma (por ejemplo, hipoglucemia, meningitis bacteriana); evitar todo tratamiento auxiliar perjudicial, como la administración de corticosteroides, heparina o adrenalina; intubar si fuera necesario.
Hiperpirexia	Aplicar baños de esponja, abanicar, colocar una frazada de enfriamiento y administrar medicamentos antipiréticos. El paracetamol se prefiere sobre otros medicamentos más nefrotóxicos, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ^b .
Convulsiones	Mantener expeditas las vías respiratorias; tratar con prontitud con diazepam rectal o intravenoso o paraldehído intramuscular. Determinar la glucemia.
Hipoglucemia	Determinar la glucemia, corregir la hipoglucemia y mantener con una infusión que contenga glucosa.
Anemia grave	Transfundir sangre entera fresca que haya sido previamente sometida a tamizaje.

Cuadro 8.1 continuación

Manifestación/complicación	Manejo inmediato ^a
Edema pulmonar agudo^c	Colocar al paciente semisentado con una inclinación de 45º, suministrar oxígeno y administrar un diurético, suspender la administración intravenosa de líquidos, intubar y aplicar presión positiva al final de la espiración o presión positiva continua en las vías respiratorias en caso de hipoxemia potencialmente mortal.
Insuficiencia renal aguda	Excluir las causas prerrenales, controlar el balance hídrico y el sodio en la orina; en caso de insuficiencia renal establecida, proceder a una hemofiltración o hemodiálisis o, si no esto no fuera posible, una diálisis peritoneal.
Hemorragia espontánea y coagulopatía	Transfundir sangre entera fresca previamente sometida a tamizaje (crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, si los hay); dar inyección de vitamina K.
Acidosis metabólica	Descartar o tratar la hipoglucemia, la hipovolemia y la septicemia. Si es grave, agregar hemofiltración o hemodiálisis.
Choque	Sospechar septicemia, extraer sangre para cultivos; administrar antimicrobianos parenterales de amplio espectro, corregir los trastornos hemodinámicos.

^a. Se supone que se habrá comenzado tratamiento antimalárico apropiado en todos los casos.

^b. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

^c. Prevenirlo evitando una hidratación excesiva.

8.9 Cuidados auxiliares continuos

Los pacientes con malaria grave requieren atención de enfermería intensiva, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos si fuera posible. Las observaciones clínicas deben hacerse con la mayor frecuencia posible. Estas deben incluir la vigilancia de los signos vitales, del grado de coma y de la producción de orina. La glucemia debe vigilarse cada cuatro horas, si fuera posible, en particular en los pacientes inconscientes.

Las necesidades de líquidos deben evaluarse individualmente. Los adultos con malaria grave son muy vulnerables a la sobrecarga de líquidos. Los niños, por otro lado, tienen mayores probabilidades de estar deshidratados. El régimen de líquidos también debe adaptarse a la infusión de los medicamentos antimaláricos. La presión venosa central debe

mantenerse en 0–5 cm. Si está disponible, la hemofiltración debe comenzar con prontitud en caso de insuficiencia renal aguda o acidosis metabólica grave, que no responden a la rehidratación.

Si la glucemia es $<2,2$ mmol/l, tratar de inmediato la hipoglucemia (0,3-0,5 g de glucosa por kg de peso). Debe sospecharse una hipoglucemia en cualquier paciente cuyo estado se deteriore repentinamente.

A los pacientes con malaria grave y coagulación intravascular diseminada clínicamente significativa deben administrarse transfusiones de sangre completa fresca y vitamina K.

A los pacientes con neumonía secundaria o con indicios claros de aspiración debe administrarse tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación, o el antibiótico apropiado al que haya sensibilidad reconocida en esa localidad. En niños con fiebre persistente a pesar de la eliminación de los parásitos se deben excluir otras causas posibles de la fiebre. Podrían ser una infección sistémica por *Salmonella* o infecciones de las vías urinarias, especialmente en pacientes cateterizados. Sin embargo, en la mayoría de los casos de fiebre persistente, no se identifica ningún otro agente patógeno después de la eliminación de los parásitos. Los tratamientos con antibióticos deben basarse en los resultados del cultivo y de las pruebas de susceptibilidad o, en su defecto, tener en cuenta los patrones probables de susceptibilidad local a los antibióticos.

8.10 Otros aspectos relacionados con el manejo

8.10.1 Tratamientos no recomendados

En los enfermos de malaria grave se han aplicado varias estrategias e intervenciones auxiliares con miras a reducir aun más la mortalidad, pero muy pocas están apoyadas por datos probatorios de los beneficios y muchas han resultados perjudiciales.

No se recomienda administrar heparina, prostaciclina, desferoxamina, pentoxifilina, dextrano de bajo peso molecular, urea, corticosteroides en dosis altas, ácido acetilsalicílico, deferoxamina, anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral, ciclosporinas, dicloroacetato, adrenalina, ni suero hiperinmune. Además, el uso de corticosteroides aumenta el riesgo de hemorragias gastrointestinales y convulsiones y ha ido asociado a prolongación del coma en comparación con el uso de placebos (véase el anexo 8, secciones A8.6 y A8.7).

8.10.2 Tratamiento con líquidos

El grado de deshidratación varía considerablemente en los pacientes con malaria grave. Por eso no es posible formular recomendaciones generales sobre la reposición de líquidos. Cada paciente debe evaluarse individualmente y la reposición de líquidos debe basarse en

el grado de deshidratación estimado. En entornos de transmisión alta, los niños generalmente se presentan con anemia grave e hiperventilación (también denominada a veces “dificultad respiratoria” o “distrés respiratorio”) resultante de la acidosis metabólica y anemia graves; deben ser tratados con transfusión de sangre. En general, los niños toleran mejor que los adultos una reposición rápida de líquidos; tienen menor probabilidad de desarrollar edema pulmonar. En los adultos hay una línea divisoria muy delgada entre una sobrehidratación que puede producir edema pulmonar y una subhidratación que contribuya al choque y empeora la acidosis y la insuficiencia renal. Deben vigilarse cuidadosa y frecuentemente la presión venosa yugular, la perfusión periférica, el llenado venoso, la turgencia de la piel y la producción de orina. Donde lo permitan los medios de enfermería, se debe insertar un catéter venoso central y determinar directamente la presión venosa central (idealmente 0-5 cm de H₂O).

8.10.3 Transfusión de sangre

La malaria grave está asociada con la aparición rápida de anemia porque los eritrocitos infectados y no infectados son hemolizados y/o eliminados de la circulación por el bazo. Debe transfundirse sangre idealmente fresca previamente sometida a prueba de histocompatibilidad cruzada. Sin embargo, en la mayoría de los entornos la sangre cruzada y sin virus es escasa. De modo similar al de la reposición de líquidos, no hay suficientes estudios para formular recomendaciones firmes basadas en datos probatorios sobre las indicaciones para la transfusión, de manera que las recomendaciones aquí formuladas se basan en el dictamen de expertos. En los entornos de transmisión alta se recomienda en general transfusión de sangre a los niños con un nivel de hemoglobina <5 g/100 ml (hematocrito <15%). En entornos de baja transmisión se recomienda un umbral del 20% (hemoglobina 7 g/100 ml). Sin embargo, estas recomendaciones generales deben adaptarse a cada individuo porque las consecuencias patológicas de la aparición rápida de anemia son peores que las de una anemia crónica o aguda en que haya habido adaptación y un desplazamiento compensatorio a la derecha de la curva de disociación del oxígeno.

8.10.4 Exanguinotransfusión

En muchos informes anecdóticos y varias series se declaran beneficios de la exanguinotransfusión en la malaria grave, pero no hay ensayos comparativos ni consenso acerca de si reduce la mortalidad o cómo actúa. La justificación propuesta de la exanguinotransfusión comprende las siguientes razones:

- sacar los glóbulos rojos infectados de la circulación y, por consiguiente, bajar la carga de parásitos (aunque solo se extraigan las formas circulantes relativamente no patógenas; esto también se logra rápidamente con los derivados de la artemisinina);
- reducir rápidamente la carga de antígeno y toxinas derivadas del parásito, y de metabolitos y mediadores tóxicos producidos por el huésped; y

- reemplazar los glóbulos rojos rígidos no parasitados por células más deformables y, por consiguiente, aliviar la obstrucción microcirculatoria.

La exanguinotransfusión requiere una atención de enfermería intensiva y un volumen relativamente grande de sangre, y conlleva riesgos significativos. No hay consenso acerca de las indicaciones, los beneficios ni los peligros, y tampoco sobre detalles prácticos tales como el volumen de sangre que debe transfundirse. Por consiguiente, no es posible formular recomendación alguna a ese respecto.

8.10.5 Uso de anticonvulsivos

En la malaria cerebral el tratamiento de las convulsiones con benzodiazepinas intravenosas (o, en su defecto, rectales) o paraldehído intramuscular es similar al de las crisis convulsivas repetidas por cualquier otra causa. En una evaluación grande, de doble ciego con testigos tratados con placebo, de una inyección intramuscular profiláctica única de 20 mg/kg de peso corporal de fenobarbital en niños con malaria cerebral se observó una reducción de las crisis convulsivas, pero un aumento significativo de la mortalidad en los tratados con fenobarbital. Esta obedecía a paro respiratorio e iba asociada al uso adicional de benzodiazepinas. Una dosis de 20 mg/kg de fenobarbital no debe administrarse sin apoyo respiratorio, pero no se sabe si una dosis inferior resultaría eficaz y más segura, como tampoco se sabe si la mortalidad no aumentaría si se suministrara ventilación. A falta de más información, no se recomiendan anticonvulsivos profilácticos.

8.10.6 Uso concomitante de antibióticos

El umbral para administrar antibióticos debe ser bajo en la malaria grave. La septicemia y la malaria grave van asociadas y hay superposición del diagnóstico, en particular en los niños. Un deterioro inexplicable puede ser resultado de la aparición de una infección bacteriana. A pesar de que las bacterias entéricas (en particular *Salmonella*) han predominado en la mayoría de las series de ensayos, se ha cultivado una variedad de bacterias de la sangre de pacientes diagnosticados con malaria grave; así pues, al principio debe administrarse tratamiento con antibióticos de amplio espectro hasta que se descarte una infección bacteriana.

8.11 Tratamiento de la malaria grave en grupos especiales durante el embarazo

8.11.1 Tratamiento durante el embarazo

Las mujeres en los trimestres segundo y tercero del embarazo son más propensas que otros adultos a contraer malaria grave, y en entornos de baja transmisión se complica a menudo con edema pulmonar e hipoglucemia. La mortalidad materna es aproximadamente del 50%, proporción mayor que entre los adultos diferentes de las embarazadas. La muerte fetal y el parto prematuro son comunes.

A las embarazadas que presentan malaria grave deben administrarse sin dilación antimaláricos parenterales en dosis completas. El artesunato parenteral se prefiere sobre la quinina en los trimestres segundo y tercero porque la quinina está asociada con hipoglucemia recurrente. En el primer trimestre el riesgo de padecer hipoglucemia es menor y las incertidumbres sobre la seguridad de los derivados de la artemisinina son mayores. Sin embargo, tras sopesar estos riesgos con datos probatorios de que el artesunato reduce el riesgo de muerte por malaria grave, tanto el artesunato como la quinina pueden considerarse opciones hasta que se disponga de un mayor número de datos probatorios. No debe postergarse el tratamiento; así pues, si se dispone de uno solo de los medicamentos artesunato, artemeter o quinina, debe comenzar a administrarse de inmediato el que esté disponible.

Se debe solicitar asesoramiento obstétrico en una fase temprana, alertar a los pediatras y determinar con frecuencia la glucemia. Se debe prever una hipoglucemia, que suele ser recurrente si el paciente está recibiendo quinina. La malaria grave también se puede presentar inmediatamente después del parto. La infección bacteriana puerperal es una complicación común en estos casos.

9. TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. VIVAX*, *P. OVALE* Y *P. MALARIAE*

P. vivax, la segunda especie más importante causante de malaria humana, representa cerca de un 40% de los casos mundiales de malaria. Es la especie predominante fuera de África, y es prevalente en las zonas endémicas de Asia y América Central y del Sur, Oriente Medio y Oceanía. En África es rara, excepto en el Cuerno, y está casi ausente de África Occidental. En la mayoría de las zonas donde hay transmisión prevalente de *P. vivax*, las tasas de transmisión de malaria son bajas y, por consiguiente, las poblaciones afectadas logran adquirir poca inmunidad contra este parásito. En consecuencia, corren riesgo las personas de todas las edades. Las otras dos especies de parásitos de la malaria humana, *P. malariae* y *P. ovale*, son en general menos prevalentes, pero se distribuyen en todo el mundo, especialmente en las áreas tropicales de África. En el anexo 9 se suministra más información sobre el tratamiento.

De las cuatro especies de *Plasmodium* que afectan a seres humanos, solo *P. vivax* y *P. ovale* forman hipnozoítos, formas que parasitan el hígado y pueden dar lugar a recaídas múltiples de la infección semanas a meses después de la infección primaria. Por lo tanto, una única infección causa episodios repetidos de la enfermedad. El objetivo de tratar la malaria por *P. vivax* o *P. ovale* es curar (curación radical) las infecciones tanto sanguíneas como hepáticas y prevenir así, respectivamente, tanto la recrudescencia como las recaídas. La infección por *P. vivax* durante el embarazo, al igual que por *P. falciparum*, causa reducción del peso al nacer. En la primigrávida la reducción es aproximadamente unos dos tercios de la reducción asociada a *P. falciparum* (110 g en comparación con 170 g), pero este efecto adverso no desciende con los embarazos sucesivos, a diferencia de las infecciones por *P. falciparum*.

9.1 Diagnóstico

Las características clínicas de la malaria sin complicaciones son demasiado inespecíficas para hacer un diagnóstico clínico de las especies causantes de la infección palúdica. El diagnóstico de la malaria por *P. vivax* se basa en la microscopia. Se dispone de pruebas de diagnóstico rápido basadas en técnicas inmunocromatográficas para la detección de formas de malaria diferentes de la *falciparum*, pero tienen escasa sensibilidad si la densidad de parásitos es menor a 500/μl. Su costo relativamente elevado es otro impedimento a su uso extendido en las zonas endémicas. Se han desarrollado marcadores moleculares para la genotipificación de los parásitos de *P. vivax* a fin de contribuir a los estudios epidemiológicos y de tratamiento, pero esos marcadores están todavía sujetos a evaluación.

9.2 Susceptibilidad de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* a los antimaláricos

Hay escasos datos recientes sobre la susceptibilidad in vivo de *P. ovale* y *P. malariae* a los antimaláricos. Ambas especies se consideran muy sensibles a la cloroquina, aunque hay un único informe reciente de resistencia de *P. malariae* a la cloroquina. La experiencia indica que *P. ovale* y *P. malariae* son también sensibles a la amodiaquina, la mefloquina y los derivados de la artemisinina. Su susceptibilidad a los antifolatos antimaláricos, como sulfadoxina-pirimetamina, es menos segura.

La susceptibilidad de *P. vivax* está ampliamente estudiada y, como ya se han estandarizado las técnicas de cultivo rápido, los estudios clínicos están apoyados por observaciones in vitro. *P. vivax* generalmente sigue siendo sensible a la cloroquina, pero hay resistencia prevalente y en aumento en algunas áreas (en particular Indonesia, Perú y Oceanía). La resistencia a la pirimetamina ha aumentado rápidamente en algunas áreas, donde resulta por lo tanto ineficaz administrar sulfadoxina-pirimetamina. Hay datos insuficientes sobre la susceptibilidad actual al proguanil y al clorproguanil, pero se seleccionó rápidamente resistencia de *P. vivax* al proguanil tras la primera utilización de este en zonas endémicas. En general, *P. vivax* es sensible a todos los demás medicamentos antimaláricos y levemente menos sensible a la mefloquina (no obstante, la mefloquina sigue siendo eficaz). Las formas asexuadas de *P. vivax*, a diferencia de las de *P. falciparum*, son sensibles a la primaquina. Por lo tanto, puede considerarse un tratamiento combinado de cloroquina más primaquina. Los únicos medicamentos con actividad significativa contra los hipnozoítos son las 8-aminoquinolinas (buloquina, primaquina, tafenoquina).

No hay ningún método in vitro estandarizado de evaluación de la actividad hipnozoitocida de los medicamentos. Las evaluaciones in vivo existentes sugieren que la tolerancia de *P. vivax* a la primaquina en Asia oriental y Oceanía es mayor que en otros sitios.

9.3 Tratamiento de la malaria sin complicaciones por *P. vivax*

9.3.1 Etapa sanguínea de la infección

Para la malaria por *vivax* sensible a la cloroquina (es decir, en la mayoría de los lugares donde *P. vivax* es prevalente), una dosis oral total de 25 mg por kg de peso es eficaz y se tolera bien. No se recomiendan dosis totales inferiores porque pueden promover la aparición de resistencia. La cloroquina se administra en una dosis inicial de 10 mg por kg de peso, seguida de 5 mg/kg de peso a las 6 horas, 24 horas y 48 horas o, más comunmente, seguida de 10 mg/kg peso en el segundo día y 5 mg/kg peso en el tercer día. En estudios recientes también se ha demostrado la eficacia de los TCA recomendadas en el tratamiento de la malaria por *vivax*, con excepción de artesunato más sulfadoxina-pirimetamina. Aunque un estudio de Afganistán ha notificado buena eficacia de AS+SP, parece que *P. vivax* ha desarrollado resistencia a la sulfadoxina-pirimetamina más rápidamente que *P. falciparum*; en consecuencia, en general artesunato más sulfadoxina-pirimetamina quizá no sea eficaz contra *P. vivax* en muchas áreas.

9.3.1.1 Malaria por *P. vivax* resistente a la cloroquina

Hay datos probatorios de que la amodiaquina, la mefloquina y la quinina son eficaces en el tratamiento de la malaria por *P. vivax* resistente a la cloroquina. Los TCA con amodiaquina, mefloquina o piperquina son el tratamiento recomendado preferido, en lugar de la monoterapia.

En dos ensayos se han comparado DHA+PPQ con los TCA alternativos (AL6 y AS+AQ) en Indonesia. No hay ensayos en que se hayan comparado DHA+PPQ y AS+MQ en la monoinfección por *P. vivax*.

Recuadro 9.1

RECOMENDACIÓN: TCA para el tratamiento de la malaria sin complicaciones por *P. vivax* resistente a la cloroquina

► En las áreas con *P. vivax* resistente a la cloroquina, para el tratamiento de los casos de malaria por *P. vivax* se recomiendan los tratamientos combinados con artemisinina (en particular aquellos cuyos medicamentos asociados tienen una semivida larga). Sin negrita y en color verde ver versión en inglés.

Evaluación de GRADE (véase el anexo 9, cuadros A9.6.1 y A9.6.2)

En dos ensayos se compararon DHA+PPQ con los TCA alternativos (AL6 y AS+AQ) en Indonesia; a todos los grupos también se administró primaquina para eliminar las formas hepáticas de los parásitos. Para el día 42, DHA+PPQ había reducido el número de recaídas en comparación con AL (1 ensayo, 126 participantes; RR 0,16, IC del 95% 0,07–0,38; datos probatorios de calidad mediana) y con AS+AQ (1 ensayo, 84 participantes; RR 0,16, IC del 95% 0,05–0,49; datos probatorios de calidad mediana). No se han hecho ensayos en que se compararan DHA+PPQ con AS+MQ en la mono infección por *P. vivax*.

Al día 42, los pacientes de los grupos que habían recibido DHA+PPQ tenían menos probabilidad de estar anémicos, incluidos participantes con mono infección previa por *P. falciparum*; la reaparición de *P. falciparum* también resultó inferior con DHA+PPQ. Probablemente este sea un efecto profiláctico relacionado con la semivida más larga de DHA+PPQ.

Otras consideraciones

El cuadro de expertos señaló la ventaja programática de los TCA sumamente eficaces también contra *P. falciparum*. Probablemente este sea un efecto profiláctico relacionado con la semivida más larga de DHA+PPQ.

9.3.2 Fase hepática de la infección

Para lograr una curación radical deben prevenirse las recaídas administrando primaquina. La frecuencia y las características de las recaídas varían geográficamente. Mientras que un 50–60% de las infecciones por *P. vivax* en Asia Sudoriental presentan recaídas, la frecuencia es menor en Indonesia (30%) y el subcontinente indio (15–20%). Algunas infecciones por *P. vivax* en la península coreana (actualmente la malaria humana más septentrional) tienen un período de incubación de casi un año. Por otro lado, las poblaciones de *P. vivax* descendientes de los hipnozoítos suelen diferir de las causantes del episodio agudo. La activación de las poblaciones heterólogas de hipnozoítos es la causa más común de la primera recaída en los pacientes con malaria por vivax. Por lo tanto, la eficacia preventiva de la primaquina se debe determinar según la frecuencia de recaídas. Parece que la dosis total de 8-aminoquinolina administrada es el determinante principal de la eficacia curativa contra la fase hepática de la infección. En comparación con la ausencia de tratamiento con primaquina, el riesgo de padecer recaídas disminuyó con el miligramo adicional de primaquina por kilogramo de peso corporal. La primaquina debe administrarse durante 14 días.

En una revisión Cochrane¹⁴ se presenta una comparación directa e indirecta de un régimen de 14 días con primaquina frente a uno de 5 días. Se notifican datos probatorios indirectos de la superioridad del régimen de 14 días. No se han encontrado diferencias entre ese régimen de 5 días y la administración de cloroquina sola (3 ensayos, 2104 participantes; OR 1,04, IC del 95% 0,64-1,69), mientras que el régimen de 14 días es significativamente mejor para reducir las recaídas (6 ensayos, 1072 participantes; OR 0,24, IC del 95% 0,12-0,45). La dosis oral usual en adultos es de 15 mg de base (0,25 mg/kg peso corporal por día), pero en Asia Sudoriental, en particular en Indonesia y Oceanía, se requieren dosis mayores (0,5 mg de base por kg de peso corporal por día). La primaquina causa molestias abdominales si se toma con el estómago vacío; siempre debe tomarse con alimentos.

Se ha debatido si la primaquina debe administrarse en las zonas endémicas. Las recaídas repetidas de malaria por vivax son debilitantes a cualquier edad y se deben prevenir. Sin embargo, en situaciones de transmisión intensa con una tasa elevada de reinfección, la sola prevención de recaídas tiene poca probabilidad de reducir la incidencia de infección o enfermedad. Por consiguiente, se considera que en zonas de transmisión alta sostenida los beneficios del uso generalizado de primaquina no compensan los riesgos asociados a esta medicación. En cambio, en zonas de baja transmisión los beneficios de la primaquina, al prevenir las recaídas, excederán los riesgos asociados y se recomienda su uso preventivo sistemático en pacientes que no sean G6PD deficientes.

¹⁴Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1 (Article No. CD004389). doi: 10.1002/14651858.

Recuadro 9.2

RECOMENDACIÓN: primaquina para el tratamiento radical de la malaria por *P. vivax*

► Para el tratamiento radical de la malaria por *P. vivax* se requiere al menos un ciclo de 14 días de primaquina (recomendación FIRME, datos probatorios de calidad MUY BAJA).

Evaluación de GRADE (véase el anexo 9, cuadro A9.7.1)

Un ciclo de 14 días de primaquina reduce significativamente la tasa de recaídas por *P. vivax* en comparación con un ciclo de 5 días (2 ensayos, 186 participantes; RR 0,1, IC del 95% 0,03-0,35; datos probatorios de baja calidad).

Otras consideraciones

Además, en ensayos clínicos, la administración de CQ más 14 días de primaquina ha mostrado ser superior para reducir las recaídas que la administración de CQ sola (6 ensayos, 1071 participantes; RP 0,24, IC del 95% 0,12-0,45). No se han mostrado diferencias entre CQ más 5 días de primaquina y CQ sola (3 ensayos, 2104 participantes).

Formulación. Si hay disponibles, administrar comprimidos ranurados que contengan 7,5 mg ó 15 mg de primaquina. Si no hay comprimidos ranurados disponibles pueden usarse comprimidos de 5 mg.

Dosis terapéuticas. La dosis está entre 0,25 y 0.5 mg de primaquina por kg por día, administrada una vez al día durante 14 días (véase el anexo 3, sección A3.8).

9.3.2.1 Primaquina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

La deficiencia hereditaria de G6PD, ligada al sexo y asociada con algo de protección contra la malaria, aumenta la susceptibilidad a la hemólisis por oxidación. La prevalencia de esta deficiencia varía, pero puede ascender al 30%; las frecuencias altas se encuentran solo en áreas donde la malaria es o ha sido endémica. Hay gran número de genotipos diferentes, cada uno con diferentes niveles de deficiencia. La primaquina es un oxidante y causa hemólisis variable en los individuos deficientes en G6PD. La primaquina también causa metahemoglobinemia. La gravedad de la anemia hemolítica se relaciona con las dosis de primaquina y la variante de la enzima G6PD. Afortunadamente, la primaquina se elimina con rapidez y la hemólisis remite espontáneamente si se suspende el medicamento. La detección de la deficiencia de G6PD no suele estar disponible fuera de los hospitales, pero se están desarrollando pruebas rápidas. Por consiguiente, muchos pacientes desconocen su estado respecto de la G6PD. Si se sabe que un paciente tiene deficiencia grave de G6PD, no se le debe administrar primaquina. A la mayoría de los pacientes con las variantes leves de la deficiencia se debe administrar primaquina en una dosis de 0,75 mg de base por kg de peso corporal una vez a la semana durante ocho semanas. Si se presenta una hemólisis significativa durante el tratamiento, se debe suspender la primaquina.

La primaquina está contraindicada en las embarazadas y los niños menores de cuatro años de edad. No hay datos fidedignos sobre la excreción de la primaquina en la leche materna que justifiquen su contraindicación en las mujeres lactantes; sin embargo, se recomienda que el uso de primaquina en este grupo de pacientes esté sujeto a supervisión médica.

Recuadro 9.3

Resumen de las recomendaciones sobre el TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. VIVAX* SIN COMPLICACIONES

- ▶ Cloroquina a razón de 25 mg por kg de peso, dividida en el transcurso de 3 días, combinada con primaquina a razón de 0,25 mg por kg de peso, tomada con alimentos una vez al día durante 14 días; este es el tratamiento preferido para las infecciones susceptibles a la cloroquina. En Oceanía y Asia Sudoriental la dosis de primaquina debe ser de 0,5 mg/kg de peso corporal.
- ▶ TCA combinados con primaquina para la malaria por *P. vivax* resistente a la cloroquina.
- ▶ En la deficiencia leve a moderada de G6PD debe administrarse primaquina a razón de 0,75 mg por kg de peso una vez a la semana durante 8 semanas. En la deficiencia grave de G6PD la primaquina está contraindicada y no debe usarse.
- ▶ Donde se haya adoptado el TCA (salvo AS+SP) como tratamiento de primera línea para la malaria por *P. falciparum*, también puede usarse para la malaria por *P. vivax* en combinación con primaquina para la curación radical. El artesunato más sulfadoxina-pirimetamina no es eficaz contra *P. vivax* en muchos lugares.

9.4 Tratamiento de la malaria grave por *P. vivax*

Aunque la malaria por *P. vivax* se considera benigna y tiene una tasa de letalidad muy baja, puede causar una enfermedad febril grave y debilitante. Ocasionalmente también puede dar lugar a enfermedades graves, como causa la malaria por *P. falciparum*. Las manifestaciones graves de malaria por *P. vivax* que se han notificado son malaria cerebral, anemia grave, trombocitopenia y pancitopenia graves, ictericia, ruptura esplénica, insuficiencia renal aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda. La anemia grave y el edema pulmonar agudo no son raros. Los mecanismos subyacentes de las manifestaciones graves no se conocen del todo. El tratamiento rápido y eficaz y el manejo de los casos deben ser los mismos que en los casos de malaria por *P. falciparum* grave/complicada (véase la sección 8).

9.5 Tratamiento de la malaria por *P. ovale* y *P. malariae*

La resistencia de *P. ovale* y *P. malariae* a los antimaláricos no está bien caracterizada y las infecciones causadas por estas dos especies se consideran generalmente susceptibles a la cloroquina. Sólo en un estudio, realizado en Indonesia, se ha notificado resistencia de *P. malariae* a la cloroquina. El tratamiento recomendado para la malaria recidivante causada por *P. ovale* es igual al administrado para lograr la curación radical de la malaria por *vivax*, es decir cloroquina y primaquina. La malaria por *P. malariae* debe ser tratada con el régimen estándar de cloroquina para la malaria por *vivax*, pero no se requiere una curación radical con primaquina porque en la infección por esta especie no se forman hipnozoítos.

9.6 Vigilancia de la eficacia del tratamiento de la malaria por *P. vivax*

La susceptibilidad de la malaria por *vivax* a los antimaláricos necesita vigilancia para seguir de cerca la aparición de resistencia a la cloroquina y responder a ella. Las pruebas in vivo de *P. vivax* a los 28 días dieron resultados similares a *P. falciparum*, pero la interpretación es algo diferente. La genotipificación permite distinguir una recaída o una recrudescencia de una nueva infección, pero no es posible distinguir de manera fiable entre una recaída y una recrudescencia porque provienen de la misma infección. La recaída es improbable si la parasitemia reaparece dentro de los 16 días de tratamiento, pero después de ese tiempo la recaída no puede distinguirse de una recrudescencia. Toda infección por *P. vivax* que reaparezca dentro de los 28 días, cualquiera que sea su origen, debe ser resistente a la cloroquina (u otro antimalárico de eliminación lenta) si se ha administrado un tratamiento adecuado. En el caso de la cloroquina, puede confirmarse si la absorción ha sido adecuada determinando la concentración en sangre entera en el momento de la reaparición. Cualquier infección por *P. vivax* que haya aumentado in vivo con una concentración sanguínea de cloroquina >100 ng/ml debe ser resistente a la cloroquina. El cultivo in vitro breve permite evaluar la susceptibilidad in vitro. Todavía no hay marcadores moleculares identificados de la resistencia a la cloroquina. La resistencia a los antifolatos puede vigilarse mediante la genotipificación molecular del gen que codifica la dihidrofolato reductasa (*Pvdhfr*). Como los TCA se utilizan cada vez más para el tratamiento de las infecciones por *vivax* donde hay resistencia a la cloroquina, la susceptibilidad de *P. vivax* a los TCA también debe vigilarse sistemáticamente.

10. INFECCIONES PALÚDICAS MIXTAS

Las infecciones palúdicas mixtas son comunes. En Tailandia, a pesar de los bajos niveles de transmisión de la malaria, la tercera parte de los pacientes con infección por *P. falciparum* aguda están coinfectados por *P. vivax*; y el 8% de los pacientes con malaria por *P. vivax* aguda tienen una infección simultánea por *P. falciparum*. Las infecciones mixtas son subestimadas por la microscopía corriente. Las infecciones crípticas por *P. falciparum* pueden revelarse en aproximadamente el 75% de casos mediante PDR que detectan el antígeno HRP2, pero estas últimas son mucho menos útiles (debido a su baja sensibilidad) para detectar la malaria críptica por *P. vivax*. Los TCA son eficaces contra todas las especies maláricas, y son el tratamiento preferido. El tratamiento radical con primaquina debe administrarse a los pacientes con infecciones confirmadas por *P. vivax* y *P. ovale*, excepto en entornos de alta transmisión donde el riesgo de reinfección es alto.

11. EMERGENCIAS COMPLEJAS Y EPIDEMIAS

Si hay un gran número de personas que se desplazan dentro de zonas de malaria endémica existe un riesgo de epidemia grave (especialmente si residentes de zonas con poca o ninguna transmisión se trasladan a una zona endémica, por ejemplo en caso de desplazamiento de personas de tierras altas a tierras bajas). La falta de inmunidad protectora, la concentración de personas en entornos expuestos, el colapso de las actividades de salud pública y prevención, las dificultades para obtener acceso a un tratamiento eficaz, las infecciones concomitantes y la desnutrición vuelven a la población vulnerable a una malaria epidémica. Esas circunstancias son también ideales para la aparición de resistencia de los parásitos a los antimaláricos. Por estas razones, se deben desplegar esfuerzos particulares para suministrar gratuitamente tratamiento antimalárico eficaz a las poblaciones en riesgo. Los principios enunciados a continuación son aplicables a las epidemias y a toda emergencia compleja que se presente en áreas con riesgo de malaria, circunstancias en las cuales el manejo de casos es decisivo.

11.1 Diagnóstico

11.1.1 Uso de microscopía

En la fase aguda de las epidemias y emergencias complejas no suele haber disponibles servicios de diagnóstico de laboratorio, que pueden ser inexistentes o estar destruidos o abrumados por el número de casos, por lo que resulta imposible hacer un diagnóstico parasitológico antes de tratar a todos los casos de fiebre. En tales circunstancias, quizá sea necesario administrar a una proporción de pacientes un ciclo completo de tratamiento basado exclusivamente en la historia clínica (sobre el tratamiento masivo de los casos de fiebre, véase la sección 11.2.1). Este procedimiento solo debe adoptarse cuando se haya establecido que la epidemia obedece a una

malaria y no a otra enfermedad infecciosa. Es importante vigilar la respuesta clínica al tratamiento porque también puede haber otras infecciones presentes. En todas las circunstancias se necesita un diagnóstico parasitológico para lo siguiente:

- diagnosticar si la malaria es la causa de la epidemia de enfermedad febril;
- vigilar la curva epidémica y confirmar el final de la epidemia;
- seguir la evolución de lactantes, embarazadas, enfermos con malaria grave, personas gravemente malnutridas y presuntos fracasos terapéuticos.

Esto último solo puede determinarse con microscopio. También se necesita capacidad de microscopia para el control de la calidad de las pruebas de diagnóstico rápido aplicadas sobre el terreno; por consiguiente, es necesario formar esta capacidad cuanto antes.

11.1.2 Uso de pruebas de diagnóstico rápido

Las pruebas de diagnóstico rápido ofrecen la ventaja de que se aplican rápidamente y requieren un menor número de técnicos de laboratorio capacitados en caso de epidemia. Sin embargo, la termoestabilidad puede ser un problema y puede haber resultados negativos falsos. La experiencia actual con las PDR indica que son útiles para confirmar la causa y el final de una epidemia de malaria.

11.2 Tratamiento de la malaria falciparum sin complicaciones

La mayoría de los enfermos de malaria en epidemias y emergencias carecen de inmunidad, son parcialmente inmunes, o por alguna otra razón son vulnerables a la forma grave de la enfermedad. En lugar de esperar a que los pacientes acudan a un consultorio fijo, debe hacerse una búsqueda activa de personas con fiebre para conseguir que el mayor número posible de ellas reciban tratamiento adecuado. Los principios del tratamiento son los enunciados más arriba (véase la sección 7). Los antimaláricos utilizados para el tratamiento deben ser sumamente eficaces (curación >95%), seguros y bien tolerados para que la observancia del tratamiento sea alta. Siempre deben administrarse tratamientos completos, en toda circunstancia. El artemeter-lumefantrina es el ACT indicado por defecto en el módulo sobre malaria del Botiquín Médico Interinstitucional de Emergencia (2006).¹⁵ Como alternativa se puede utilizar el ACT indicado por la política nacional.

11.2.1 Tratamiento masivo de la fiebre

El tratamiento masivo de la fiebre consiste en tratar a los presuntos casos de malaria aplicando criterios clínicos, sin confirmación de laboratorio en cada caso. Esta puede ser una necesidad operativa temporal en epidemias y emergencias complejas si el personal médico tiene números abrumadores de casos de malaria durante una epidemia confirmada. Toda vez que se adopte esta estrategia, se debe administrar siempre un ciclo completo de tratamiento. El tratamiento masivo de la fiebre no se debe confundir con la administración masiva de medicamentos (véase la sección 13).

¹⁵ http://www.who.int/medicines/publications/WEB_IEHK_SP.pdf

11.3 Áreas propensas a epidemias mixtas de malaria falciparum y malaria vivax

En epidemias mixtas de malaria falciparum y malaria vivax se deben utilizar TCA (excepto artesunato más sulfadoxina-pirimetamina) porque son sumamente eficaces contra toda especie causante de malaria.

11.4 Áreas propensas a epidemias de malaria vivax

En las áreas con epidemia de malaria vivax pura donde no se haya notificado farmacorresistencia, la cloroquina es el medicamento más apropiado una vez establecida la causa de la epidemia. Se ha notificado resistencia de *P. vivax* a la cloroquina en Oceanía y Asia Sudoriental, pero probablemente su distribución sea limitada. No hay conocimientos suficientes actualmente para formular recomendaciones específicas sobre el tratamiento de las epidemias causadas por *P. vivax* en las áreas de presunta resistencia.

11.5 Tratamiento contra las recaídas en epidemias de malaria por vivax

El tratamiento de 14 días contra las recaídas de la malaria por vivax es impráctico en la mayoría de las epidemias debido a su duración y a un cumplimiento insuficiente. Por otro lado, no es una estrategia eficaz mientras el riesgo de reinfección sea alto. Si se llevan registros adecuados, se lo puede administrar en el período posterior a la epidemia a los pacientes que hayan sido tratados con esquizotomicidas sanguíneos. La primaquina a razón de 0,25-0,5 mg de base por kg de peso corporal debe administrarse dividida en dos dosis diarias durante 14 días, porque no hay pruebas de que los ciclos más breves sean eficaces. Se debe impartir una educación sanitaria apropiada para promover la observancia en las situaciones en que la primaquina se administre sin supervisión.

11.6 Tratamiento de la malaria falciparum grave

El manejo de la malaria falciparum grave en epidemias se hará a menudo en consultorios temporales o en situaciones en que la escasez de personal y la gran carga de trabajo dificulten la vigilancia intensiva de los casos. Por consiguiente, la farmacoterapia debe ser lo más sencilla y segura posible, con una posología fácil de administrar y una necesidad mínima de vigilancia del tratamiento. El artemeter intramuscular, que se administra una vez al día y con facilidad, es una opción atractiva en situaciones epidémicas abrumadoras, a pesar de las incertidumbres sobre su absorción. En comparación, la formulación actual del artesunato para uso parenteral requiere un proceso de disolución y dilución en dos pasos. La quinina parenteral requiere un goteo intravenoso o bien administración intramuscular tres veces al día, además de una vigilancia de la glucemia.

La experiencia con supositorios de artesunato en situaciones epidémicas es limitada. Su uso puede ser apropiado en pacientes gravemente enfermos que no puedan ingerir medicación oral cuando no se disponga de artemeter intramuscular (ni sea posible administrar gota a gota de quinina intravenosa). Si se han administrado supositorios de artesunato, se debe enviar cuanto antes al paciente a un establecimiento donde se pueda iniciar el tratamiento intramuscular o intravenoso. Si no es posible el traslado, es apropiado proseguir el tratamiento con artesunato rectal hasta que se puedan administrar medicamentos orales. Es esencial que se cumpla un ciclo completo de tratamiento antimalárico.

Recuadro 11.1

Recomendaciones resumidas sobre TRATAMIENTO DE LA MALARIA SIN COMPLICACIONES EN SITUACIONES EPIDÉMICAS

- ▶ **Los principios del tratamiento son los indicados en la sección 7.**
- ▶ **Los siguientes TCA se recomiendan para el tratamiento antimalárico en epidemias por *P. falciparum* o mixtas por *P. falciparum* y *P. vivax*:**
 - artemeter más lumefantrina
 - artesunato más amodiaquina
 - artesunato más mefloquina
 - dihidroartemisinina más piperaquina.
- ▶ **El tratamiento de 14 días contra recaídas de malaria vivax (donde corresponda) se debe aplazar después de la epidemia.**
- ▶ **Tratamiento de la malaria grave:**
 - el artemeter por vía intramuscular es una alternativa aceptable y práctica para el tratamiento de la malaria falciparum grave durante una epidemia. Apenas sea posible una vigilancia intensiva de los casos, el artesunato (por vía IV o IM) es el tratamiento preferido. Si no se dispone de artesunato, se puede utilizar quinina.

12. MANEJO DE CASOS EN EL CONTEXTO DE LA ELIMINACIÓN DE LA MALARIA

12.1 Uso de gametocitocidas para reducir la transmisión

Dos antimaláricos tienen un efecto específico en los gametocitos: la primaquina y las artemisininas. Esto puede ser particularmente beneficioso para el control de epidemias y una programación encaminada a eliminar la malaria.

La primaquina elimina selectivamente los gametocitos. En especial en Asia Sudoriental y América del Sur, antes de administrar ACT contra la malaria falciparum, para eliminar los gametocitos y reducir así la transmisión se ha añadido una única dosis oral de 0,75 mg de base de primaquina por kg de peso corporal (la dosis máxima para adultos es de 45 mg de base) a un esquizonticida sanguíneo sumamente eficaz. Los estudios sobre el impacto de esta estrategia son muy limitados. Donde se aplicó, la dosis única de primaquina fue bien tolerada, y no se necesitó la detección previa de deficiencia de G6PD. No hay experiencia de su uso en África, donde la prevalencia de esta deficiencia es la más alta del mundo.

Los TCA reducen la carga de gametocitos. En una comparación aleatorizada entre los ACT y la primaquina se notificó un mayor efecto gametocida de los ACT que de la primaquina. En un estudio más reciente se comparó el valor añadido de la primaquina con el de la combinación de AS+SP en el tratamiento de la malaria falciparum en la República Unida de Tanzania. Se notificó que la primaquina había eliminado los gametocitos supervivientes después del tratamiento con AS+SP, inclusive a nivel submicroscópico: esto demuestra el beneficio agregado de combinar una dosis única de primaquina con un TCA.¹⁶ Por consiguiente, se recomienda agregar una dosis única de primaquina al TCA en programas encaminados a la eliminación o la reducción de la transmisión, a condición de que se consideren los riesgos de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD. La primaquina no debe administrarse a embarazadas ni a menores de 4 años de edad.

¹⁶ Shekalaghe S et al. Primaquine clears submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine and artesunate. PLoS ONE, 2007, 2: e1023. doi:10.1371.

12.2 Detección y tratamiento masivos

La detección masiva de la parasitemia y el tratamiento de todas las personas infectadas en una zona o una población determinadas, independientemente de que los casos sean o no sintomáticos, tienen por objeto reducir el reservorio infeccioso en esa zona. La detección y el tratamiento masivos pueden estar indicados en las áreas donde el reservorio de parásitos (o la dotación genética del parásito) deba ser reducido rápida y selectivamente. Este tipo de intervención también desempeña una función significativa para reducir el reservorio infeccioso de los parásitos en una localidad determinada y es muy útil para el control de la malaria en las fases de eliminación y previa a la eliminación.¹⁷ Requiere una logística, una capacidad y una preparación considerables.

13. ADMINISTRACIÓN MASIVA DE MEDICAMENTOS

No hay datos probatorios de beneficios a largo plazo que respalden la administración masiva de medicamentos (AMM) a grandes grupos de población. La lógica indica que la AMM ejercerá una presión selectiva favorable a genotipos farmacorresistentes de parásitos. Cuanto más grande sea la población de parásitos diana de la AMM, mayores serán las probabilidades de que surja resistencia contra los medicamentos utilizados.

Durante una campaña de AMM, todos los individuos de una población o una zona geográfica definidas, incluidos quienes que no estén enfermos ni infectados por parásitos de la malaria en ese momento, están obligados a tomar el tratamiento antimalárico un día determinado, de una manera coordinada. Según las contraindicaciones de los medicamentos utilizados, embarazadas, lactantes menores y otros grupos de población quedan excluidos de la campaña. La AMM se basa en la idea de que, si todas las personas que viven en un área determinada pueden ser tratadas y liberadas eficazmente de parásitos de la malaria en un día sincronizado, y si el procedimiento se repite después con intervalos una o dos veces más, el reservorio de parásitos de la malaria en el área se podría reducir eficazmente y, con el tiempo, eliminar.

¹⁷ La detección y el tratamiento masivos no deben confundirse con la administración masiva de medicamentos, que consiste en la administración de un ciclo completo de medicamentos antimaláricos a todas las personas en una zona geográfica definida en un día especificado.

Un programa eficaz de AMM dará lugar a una reducción muy significativa de la prevalencia del parásito. Sin embargo, una vez terminada la AMM, la endemidad de la malaria en el área regresará con el tiempo a sus niveles originales (a menos que la capacidad vectorial se reduzca paralelamente y se mantenga en un nivel muy bajo). El tiempo que tarde el retorno de los niveles originales de transmisión dependerá de la capacidad vectorial predominante.¹⁸

El retorno puede ir asociado a mayor morbilidad y mortalidad si la AMM se prolongó lo suficiente para hacer perder la inmunidad colectiva contra la malaria. El retorno puede ir acompañado de menor morbilidad y mortalidad de la malaria si entretanto la vivienda y la situación socioeconómica locales han mejorado y posibilitado una reducción del contacto entre ser humano y vector (es decir, si las personas sufren menos picaduras de mosquitos), o si el acceso local a servicios de salud fiables ha mejorado a tal punto que las personas son diagnosticadas y tratadas muy al principio de una infección palúdica (es decir, si las infecciones son tratadas antes de llegar a la enfermedad grave y la muerte, y antes de que se generen gametocitos para la transmisión). La administración masiva de medicamentos se lleva a cabo en general durante períodos de tiempo relativamente cortos, mientras que las mejoras en la vivienda y la situación socioeconómica tienen marcos temporales mucho más largos.

En concordancia con esto, tras un análisis extenso de 19 proyectos de AMM realizados entre 1932 y 1999¹⁹ se encontró un solo estudio que mostrara una reducción duradera de la transmisión. Ese estudio en particular, de 1991, se refiere a la AMM en la isla de Aneityum (Vanuatu) durante un período de nueve semanas antes de la estación de las lluvias a una población relativamente pequeña (718 personas), bien definida (toda la población de una isla remota del Océano Pacífico, con un contacto mínimo con el mundo exterior) y bien controlada (cumplimiento del 88,3%). Se administraron tratamiento mensual con SP, profilaxis semanal con CQ y una dosis semanal de PQ como parte de un conjunto de intervenciones consistentes en educación sanitaria intensiva, un programa de control de vectores mediante una cobertura total con mosquiteros tratados con insecticida y peces larvívoros, y un sistema comunitario de vigilancia con microscopia para prevenir la reintroducción y examinar a todos los casos de fiebre y todos los recién llegados a la isla. En este estudio pequeño y bien definido, con un intenso seguimiento durante 9 años, se notificó que *P. falciparum* había desaparecido a la quinta semana; la transmisión de *P. vivax* prosiguió durante otros cinco años hasta 1996.²⁰

¹⁸ Capacidad vectorial: número de infecciones nuevas que la población de un vector determinado distribuiría por caso por día en un lugar y tiempo determinados, en ausencia de inmunidad. Los factores que afectan a esa capacidad son: a) densidad de anofelinos hembra en relación con la población humana; b) longevidad, frecuencia de alimentación y propensión de dichos anofelinos a picar a seres humanos; y c) duración del ciclo de vida extrínseco del parásito (en el mosquito).

¹⁹ von Seidlein L, Greenwood BM. Mass administration of antimalarial drugs. *Trends in Parasitology*, 2003, 19:790–796.

²⁰ Kaneko A et al. Malaria eradication on islands. *Lancet*, 2000, 356:1560–1564.

ANEXOS

- Anexo 1. El proceso de formulación de directrices
- Anexo 2*. Adaptación de las directrices de la OMS para el tratamiento de malaria para su uso en los países
- Anexo 3. Farmacología de los medicamentos antimaláricos
- Anexo 4. Antimaláricos y transmisión de la malaria
- Anexo 5*. Diagnóstico de la malaria
- Anexo 6. Resistencia a los antimaláricos
- Anexo 7*. Malaria por *P. falciparum* sin complicaciones
- Anexo 8*. Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* grave
- Anexo 9*. Tratamiento de las infecciones por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariaea*

* Anexos no traducidos al español para mayor información dirigirse a:
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>

Anexo 1

El proceso de formulación de directrices

A1.1 Recomendaciones de tratamiento

La primera edición de las Directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria se elaboró en 18 meses y se publicó en el 2006. El método para determinar las preguntas y buscar y analizar los datos probatorios fue similar al que se utilizó en la presente actualización. En ese momento no se aplicó el método de GRADE sino que, al formular recomendaciones, los datos probatorios se clasificaron por orden de prioridad de la siguiente manera:

- revisiones sistemáticas formales, como las revisiones Cochrane, con inclusión de varios ensayos controlados aleatorizados;
- ensayos comparativos sin revisión sistemática formal;
- estudios de observación (por ejemplo de vigilancia, de datos farmacológicos);
- dictámenes o consenso de expertos.

Después de haber aparecido la primera edición se modificaron los métodos normalizados para la formulación de directrices de la OMS y, por lo tanto, esta segunda edición, revisada, se elaboró en conformidad con los métodos normalizados actualizados para la formulación de directrices de la OMS. Esta actividad se organizó mediante una consulta técnica sobre las directrices para el tratamiento de la malaria, celebrada por el Grupo de elaboración de directrices técnicas copresidido por los Profesores Fred Binka y Nick White (otros participantes figuran en la lista reproducida más abajo). Se recibieron declaraciones de conflictos de intereses de todos los participantes. La primera consulta técnica se celebró en abril del 2008, y en ella se determinaron el alcance de la revisión de las directrices y las preguntas clave por abordar.

Después de la primera reunión se adjudicaron contratos de búsqueda sistemática y examen de los datos probatorios pertinentes a grupos de investigación de la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Inglaterra. Las estrategias empleadas comprendían búsquedas en las siguientes bases de datos:

- el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas (Cochrane Infectious Diseases Group) (hasta junio del 2004)
- el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register) (CENTRAL) publicados en la Biblioteca Cochrane (The Cochrane Library) (número 2, 2004)

- MEDLINE (desde 1966 hasta junio del 2004)
- EMBASE (desde 1980 hasta junio del 2004)
- LILACS (desde 1982 hasta junio del 2004).

Se usaron los siguientes términos de búsqueda:

- malaria (texto libre)
- malaria (vocabulario controlado, MESH o Emtree).

Los términos se utilizaron en combinación con la estrategia de búsqueda elaborada por la Colaboración Cochrane para encontrar ensayos clínicos aleatorizados y controlados. En cada sección de la revisión se utilizaron palabras clave relacionadas con los medicamentos antimaláricos actualmente disponibles. Donde se indica, se contactó a determinados autores y grupos de investigación para obtener más información sobre sus trabajos en curso y publicados.

Para la actualización del 2009 (2a edición) de estas directrices, solo las nuevas recomendaciones se sometieron al proceso de GRADE. El subcomité encargado de elaborar los perfiles de GRADE se reunió en octubre del 2008 para confeccionar los cuadros de GRADE basados en las revisiones sistemáticas y formular recomendaciones. Las conclusiones se basaron en el consenso general, mientras que los desacuerdos se debatieron ampliamente hasta alcanzar un consenso. No fue necesario recurrir a votaciones (véanse más abajo detalles sobre el proceso de clasificación y la metodología).

En noviembre del 2008 se celebró otra reunión de consulta técnica del Grupo de formulación de directrices técnicas, en cuyo momento se revisaron y adoptaron las recomendaciones formuladas por el subcomité de GRADE. Se estableció un comité de redacción y plazos para la redacción de las directrices aceptadas.

El proyecto revisado de las directrices se sometió a un arbitraje externo. Los aportes de los revisores externos se compartieron con el comité. Como no había áreas importantes de desacuerdo, las cuestiones menores se resolvieron electrónicamente en lugar de celebrar otra reunión.

El método de GRADE para la formulación de directrices, adoptado oficialmente por la OMS en el 2007, es un método uniforme que se está adoptando a nivel mundial. Procura hacer explícita la conexión entre los datos procedentes de investigaciones y la formulación de recomendaciones, así como los juicios de valor y las preferencias involucrados.

El método de GRADE comprende un proceso de cuatro pasos, a saber:

1. Determinación de las preguntas clínicas y de los resultados decisivos e importantes para responder a esas preguntas;
2. Revisiones sistemáticas (usando el método Cochrane) de los datos probatorios centradas en los resultados;
3. Confección de cuadros de GRADE para resumir los datos y evaluar la calidad (o robustez) de los datos probatorios; y
4. Interpretación de los cuadros de GRADE y formulación de recomendaciones.

DETERMINACIÓN DE ÁREAS DE INCERTIDUMBRE

En la primera reunión del Cuadro de expertos sobre las directrices para el tratamiento de la malaria se consideraron las áreas por actualizar. Sobre esta base, un subgrupo de este cuadro de expertos, el subcomité de GRADE, colaboró en la preparación de revisiones sistemáticas actualizadas apropiadas y perfiles de GRADE. Posteriormente, este subcomité se reunió para decidir sobre las recomendaciones surgidas de los datos probatorios y otras consideraciones explicitadas. Se determinaron las siguientes áreas:

- considerar la posibilidad de agregar dihidroartemisinina más piperaquina a la lista recomendada de tratamientos combinados con artemisinina (TCA) para la malaria sin complicaciones;
- considerar la posibilidad de eliminar la amodiaquina más sulfadoxina-pirimetamina de la lista de antimaláricos recomendados para la malaria sin complicaciones;
- reconsiderar la recomendación de artesunato más mefloquina en África, por inquietudes específicas sobre su toxicidad y vómitos en niños;
- evaluar la función de los TCA en la malaria por *P. vivax* en las áreas con *P. vivax* resistente a la cloroquina;
- considerar el tratamiento óptimo para la curación radical de la malaria por *P. vivax*; y
- considerar la eficacia relativa del artesunato IV en lugar de la quinina para la malaria grave.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS DATOS PROBATORIOS

El método de GRADE comienza con una calidad de referencia para cada resultado. Los datos probatorios examinados por el cuadro de expertos para los fines de este anexo se derivaron exclusivamente de ensayos controlados aleatorizados, cuya calidad de referencia utilizando el enfoque de GRADE se define como alta.

Se realizaron revisiones Cochrane aplicando métodos estándar. Se examinaron todas las comparaciones directas entre TCA. El Grupo encargado de las directrices técnicas sobre la malaria se puso de acuerdo sobre los resultados de las revisiones, que se ven reflejados en las evaluaciones de GRADE.

El cuadro de expertos evaluó, según los cuatro componentes de calidad de GRADE descritos a continuación, los resultados de cada perfil y dictaminó si los componentes tenían: ninguna limitación grave (no rebajar el nivel); limitaciones graves (rebajar un nivel); o limitaciones muy graves (rebajar dos niveles). Para cada dictamen, la justificación de la decisión del cuadro de expertos sobre el componente de calidad se indica en una nota al pie de cada perfil. Con el tiempo se elaboraron reglas específicas sobre las decisiones porque parecieron apropiadas para confeccionar perfiles de GRADE referentes a ese problema de salud.

1. **LIMITACIONES DE DISEÑO:** *¿es el diseño de los ensayos defectuoso para un resultado fijo?*

Con respecto a los resultados concluyentes, como la muerte, el cuadro de expertos consideró la adecuación del encubrimiento en la asignación.

Con respecto a resultados menos concluyentes, como vómitos, el cuadro de expertos consideró también el enmascaramiento de la asignación.

Los análisis de sensibilidad, con exclusión de los ensayos de calidad deficiente, permitieron al cuadro de expertos dictaminar si las variaciones de la calidad metodológica entre los ensayos habían constituido o no una limitación y, en caso afirmativo, si esta había sido grave o muy grave.

2. **INCONGRUENCIA:** *¿es similar en todos los ensayos la magnitud del efecto para un resultado fijo?*

El cuadro de expertos consideró los intervalos de confianza del 95% para cada ensayo que notificara algún resultado, y si había o no superposición entre ellos.

El cuadro de expertos también consideró el valor I2 y examinó los diagramas en bosque para emitir un dictamen.

3. **CARÁCTER INDIRECTO:** *¿hay suficientes datos probatorios para la población y los medicamentos de interés para un resultado fijo?*

El cuadro de expertos consideró las poblaciones del ensayo, la población de interés y las diferencias que estas esperarían del desempeño de la intervención o del control en diferentes entornos.

Si el cuadro de expertos solo tenía información parcial sobre el resultado de desempeño en la población de interés, los medicamentos se rebajaban un nivel (carácter indirecto grave).

Si el cuadro de expertos solo tenía información limitada sobre el resultado de desempeño en la población de interés, los medicamentos se rebajaban dos niveles (carácter indirecto muy grave).

4. IMPRECISIÓN: *¿hay suficientes datos o efectos relativos claros para un resultado fijo?*

El cuadro de expertos estuvo de acuerdo en que las fronteras entre beneficios y perjuicios apreciables eran un riesgo relativo de $0,75 < RR > 1,25$.

Si el IC del 95% para la estimación combinada incluía beneficios apreciables (o perjuicios apreciables) y ninguna diferencia significativa entre el grupo de intervención y el grupo testigo, el cuadro de expertos rebajaba un nivel (imprecisión grave).

Si el IC del 95% para la estimación combinada incluía beneficios apreciables y perjuicios apreciables de la intervención, el cuadro de expertos rebajaba dos niveles (imprecisión muy grave).

La valoración GRADE de la calidad de los datos probatorios de ensayos controlados aleatorizados, por consiguiente, se puede “rebajar” uno, dos o tres niveles, de alta a mediana a baja o a muy baja calidad y se clasifica según la siguiente escala de cuatro puntos:

- CALIDAD ALTA: es muy poco probable que nuevas investigaciones modifiquen el grado de confianza en la estimación del efecto;
- CALIDAD MEDIANA: nuevas investigaciones probablemente tengan repercusiones importantes en la confianza en la estimación del efecto y podrían modificar las estimaciones;
- CALIDAD BAJA: nuevas investigaciones muy probablemente tendrán repercusiones importantes en la confianza en la estimación del efecto y probablemente modificarán las estimaciones del efecto;
- CALIDAD MUY BAJA: hay mucha incertidumbre acerca de las estimaciones.

(Tómese nota de que el enfoque de GRADE también prevé un método para mejorar la calidad de los datos probatorios de ensayos no aleatorizados, pero está fuera del alcance del presente anexo.)

FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES

Al pasar de los datos probatorios a la formulación de recomendaciones, el proceso de GRADE muestra los valores y las preferencias que influyeron en el proceso decisorio. El

cuadro de expertos de GRADE estableció los resultados decisivos o importantes para responder a las preguntas clínicas. La fuerza de las recomendaciones se evalúa según una escala de dos puntos, a saber:

- DÉBIL: el cuadro de expertos considera que los beneficios de la intervención probablemente pesen más que los riesgos; o
- FIRME: el cuadro de expertos está seguro de que los beneficios de la intervención pesarán más que los riesgos.

El proceso de formulación de directrices y la publicación fueron financiados totalmente por la OMS. Se prevé que los datos probatorios se examinarán anualmente y que las presentes directrices se actualizarán periódicamente. Asimismo, se establecerá un mecanismo para seguir de cerca y evaluar periódicamente la aplicación de las directrices para el tratamiento en los países.

A1.2 Miembros del grupo de formulación de directrices

Asesores temporeros

Dr D. Baza, National Malaria Control Programme Manager, Ministerio de Salud, Burundi

Prof K. Barnes, Division of Clinical Pharmacology, University of Cape Town, Sudáfrica

Prof F. Binka, School of Public Health, University of Ghana, Accra, Ghana

Prof A. Bjorkman, Division of Infectious Diseases, Karolinska University Hospital, Estocolmo, Suecia

Prof M. Boulos, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil

Prof M.A. Faiz, Department of Medicine, Dhaka Medical College, Bangladesh

Prof P. Garner, Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Prof O. Gaye, Service de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université Cheikh Anta Diop, Dakar-Fann, Senegal

Dr S. Lutalo, Consultant Physician, Harare Central Hospital, Zimbabwe

Dr A. McCarthy, Director, Tropical Medicine and International Health Clinic, Division of Infectious Diseases, Ottawa Hospital General Campus, Canadá

Dr O. Mokuolu, Consultant Paediatrician, University of Ilorin Teaching Hospital, Nigeria

Dr L. Slutsker, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA, Estados Unidos de América

Dr F. ter-Kuile, Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido

Dr E. Tjitra, Senior Researcher, National Institute of Health & Development, Ministry of Health, Yakarta, Indonesia

Dr N. Valecha, National Institute of Medical Research, Nueva Delhi, India

Prof N. White (Copresidente), Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok,

Especialistas de Referencia

Dr G. Rutherford, University of California, San Francisco, CA. Estados Unidos

Dr D. Sinclair, International Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido

Dr A. Terlouw, Child & Reproductive Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido

Secretaría de la OMS

Dr D. Bell, Malaria y Enfermedades Parasitarias, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Manila, Filipinas

Dr A. Bosman, Departamento Hacer Retroceder el Paludismo, OMS, Ginebra, Suiza

Dr K. Carter, Asesor Regional sobre Malaria, Oficina Regional de la OMS para las Américas/Organización Panamericana de la Salud (OPS), Washington, DC, Estados Unidos de América

Dr M. Gomes, Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra, Suiza

Dr S. Hill, Departamento Medicamentos Esenciales y Políticas Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza

Dr W. Kazadi, Equipo de Apoyo Interpaíses, Africa Central, Oficina Regional de la OMS para África, Brazzaville, República del Congo

Dr K. Mendis, Programa Mundial sobre Malaria, OMS, Ginebra, Suiza

Dr P. Olliaro, Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra, Suiza

Dr P.E. Olumese (Secretario), Programa Mundial sobre Malaria, OMS, Ginebra, Suiza

Dr F. Pagnoni, Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra, Suiza

Dr A.E.C. Rietveld, Programa Mundial sobre Malaria, OMS, Ginebra, Suiza

Dr P. Ringwald, Programa Mundial sobre Malaria, OMS, Ginebra, Suiza

Dr W. Were, Departamento Salud y Desarrollo del Niño y del Adolescente, OMS, Ginebra, Suiza

Revisores externos

Dr M. De Smet, Asesor sobre Malaria, Coordinador del Grupo de Trabajo sobre Malaria de MSF, Médicos Sin Fronteras, Centro Operacional Bruselas, Bélgica

Prof B. Greenwood, Department of Infectious & Tropical Diseases, London School of Health and Tropical Medicine, Reino Unido

Dr A. Schapira, Swiss Tropical Institute, Basilea, Suiza

Dr R. McGready, Shoklo Malaria Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Tailandia

Prof F. Nosten, Shoklo Malaria Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Tailandia

Prof Muttabingwa, Associate Member, International Seattle Biomedical Research Institute, Mother Offspring Malaria Studies (MOMS) Project, Morogoro, República Unida de Tanzania

Dr R. Orford, Deputy Director, PSI Global Malaria Department, Regional Innovations Office, Nairobi, Kenya

Declaración de intereses

Los participantes en la Consulta Técnica sobre el examen de las Directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria y los expertos revisores externos de las directrices, en conformidad con los procedimientos de la OMS, notificaron sus intereses pertinentes. Estos fueron examinados ampliamente por el comité. Aunque se consideró que ninguno de esos intereses declarados tenía relevancia directa para las deliberaciones y las recomendaciones de la reunión, los miembros del cuadro de expertos que habían declarado intereses

quedaron excluidos del subcomité de GRADE y de las recomendaciones, así como del subcomité de redacción de directrices. Los intereses declarados, de acuerdo con el Reglamento de la OMS, se sometieron al visto bueno del Departamento Jurídico de la OMS.

El Dr. N. Valecha declaró actividades como investigador en ensayos clínicos financiados por la Operación Medicamentos Antipalúdicos (OMA), la Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (DNDi) y Ranbaxy Laboratories Limited. No había ningún beneficio monetario y ningún conflicto relacionados con el tema de este examen.

El Dr. L. Sluscker declaró haber colaborado con el Instituto de Investigaciones Médicas de Kenya en un estudio de Coartem® pediátrico. Los CDC no recibieron fondos del fabricante (Novartis Pharma AG).

El Prof A. Bjorkman declaró haber participado en un estudio sobre Coartem® pediátrico patrocinado por Novartis Pharma AG.

El Dr. K. Barnes notificó ser coadjudicatario de donaciones del Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria (FMSTM), la Fundación Bill y Melinda Gates (BMGF) y el Departamento para el Desarrollo Internacional del Reino Unido (DfID) para evaluar medicamentos antimaláricos.

El Dr. G. Mokuolu declaró ser coinvestigador en un estudio multicéntrico que compara artesunato intravenoso y quinina para el tratamiento de la malaria grave en niños africanos. El estudio está financiado por la Universidad de Oxford, Reino Unido.

El Dr. F. ter-Kuile notificó ingresos por donaciones de dos productores de medicamentos sin fines de lucro (OMA y DNDi). Anteriormente recibió un subsidio de Novartis Pharma AG y es miembro activo de la junta asesora de Novartis sobre Coartem®.

El Dr. D. Terlouw declaró haber recibido financiamiento para investigaciones de una organización que respalda el desarrollo de medicamentos para enfermedades tropicales, incluida la malaria.

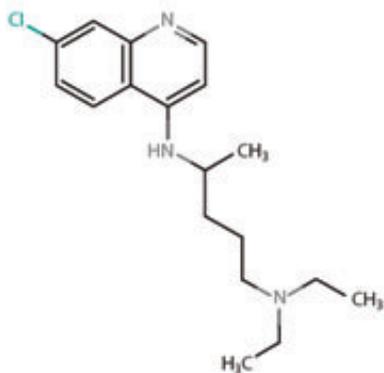
Todos los demás miembros del comité notificaron ausencia de intereses.

Anexo 3

Farmacología de los medicamentos antimaláricos

A3.1 Cloroquina

Peso molecular 436,0



La cloroquina es una 4-aminoquinolina que se ha utilizado ampliamente para el tratamiento y la prevención de la malaria. La resistencia generalizada la ha vuelto ahora prácticamente inútil contra las infecciones por *Plasmodium falciparum* en la mayor parte del mundo, aunque conserva todavía una eficacia considerable contra *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Como otras 4-aminoquinolinas, no produce curación radical.

La cloroquina interfiere en la destoxicación del hemo por el parásito (1, 2). La resistencia se relaciona con cambios genéticos en los transportadores (PfCRT, PfMDR), que reducen las concentraciones de cloroquina en su sitio de acción, la vacuola alimentaria del parásito.

Formas farmacéuticas

- Comprimidos que contienen 100 mg ó 150 mg de cloroquina base como fosfato o sulfato.

Farmacocinética

Tras la administración oral, la cloroquina se absorbe rápida y casi completamente por vía gastrointestinal, pero las concentraciones plasmáticas máximas pueden variar considerablemente. La absorción también es muy rápida después de la administración intramuscular o subcutánea (3–5). La cloroquina se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, con inclusión de la placenta y la leche materna, y tiene un gran volumen total de distribución aparente. Debido al volumen de distribución relativamente pequeño del compartimiento central, tras la administración intravenosa se pueden alcanzar transitoriamente niveles cardiotoxicos si no se controla estrictamente la velocidad de venoclisis. Un 60% de la cloroquina se une a proteínas plasmáticas, y el medicamento se elimina lentamente del cuerpo por los riñones, con una semivida de eliminación terminal de 1–2 meses. La cloroquina se metaboliza en el hígado y su principal metabolito es la monodesetilcloroquina, que tiene una actividad similar contra *P. falciparum*.

Toxicidad

La cloroquina tiene un margen de seguridad estrecho y su sobredosificación es muy peligrosa. Las dosis mayores de cloroquina se utilizan para el tratamiento de la artritis reumatoide antes que para la malaria, y sus efectos adversos se observan con mayor frecuencia en pacientes con artritis reumatoide. El medicamento suele ser bien tolerado. Lo que limita sus efectos adversos en la práctica son el sabor desagradable, que puede disgustar a los niños, y el prurito, que puede ser grave en pacientes de piel oscura (6). Otros efectos colaterales menos comunes son: cefalea, diversas erupciones cutáneas y trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Más rara es la toxicidad para el sistema nervioso central, que se puede manifestar como convulsiones o cambios mentales. El uso crónico (uso continuo durante >5 años como profilaxis) puede generar trastornos oculares, como queratopatía o retinopatía. Otros efectos poco comunes son miopatía, disminución de la capacidad auditiva, fotosensibilidad y alopecia. Los trastornos sanguíneos, como la anemia aplásica, son muy poco comunes (7).

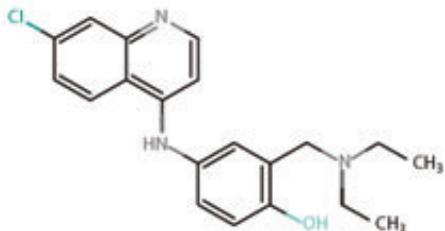
La sobredosificación aguda es extremadamente peligrosa y puede causar la muerte en pocas horas. El paciente puede pasar de sentirse mareado y somnoliento, con cefalea y malestar gastrointestinal, a perder súbitamente la visión, tener convulsiones, hipopotasemia, hipotensión y arritmias cardíacas. No hay ningún tratamiento específico, aunque diazepam y epinefrina (adrenalina) administrado juntos son beneficiosos (8, 9).

Interacciones medicamentosas

Las interacciones importantes son muy frecuentes. Hay un mayor riesgo teórico de arritmias si la cloroquina se administra con halofantrina u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT observado en el electrocardiograma; un posible riesgo mayor de convulsiones si se administra con mefloquina; absorción reducida si se administra con antiácidos; metabolismo y eliminación reducidos si se administra con cimetidina; un mayor riesgo de reacciones distónicas agudas si se administra con metronidazol; reduce la biodisponibilidad de la ampicilina y del praziquantel; reduce el efecto terapéutico de la tiroxina; posible efecto antagonístico de los efectos antiepilépticos de la carbamazepina y del valproato sódico; y mayores concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

A3.2 Amodiaquina

Peso molecular 355,9.



La amodiaquina es una 4-aminoquinolina (base de Mannich) con una modalidad de acción similar a la de la cloroquina (interfiere en la detoxificación del hemo por los parásitos). Es eficaz contra algunas cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, aunque aparece resistencia cruzada.

Formas farmacéuticas

- Comprimidos que contienen 200 mg de amodiaquina base como clorhidrato ó 153,1 mg de base como clorhidrato.

Farmacocinética

El clorhidrato de amodiaquina se absorbe fácilmente por el aparato digestivo. En el hígado se convierte rápidamente en el metabolito activo desetilamodiaquina, que aporta casi todo el efecto antimalárico (10). Hay datos insuficientes sobre la semivida de eliminación plasmática terminal de la desetilamodiaquina. Se han detectado tanto amodiaquina como desetilamodiaquina en la orina de pacientes varios meses después de la administración.

Toxicidad

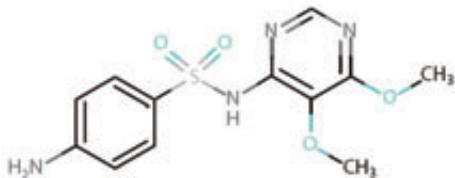
Los efectos adversos de la amodiaquina son similares a los de la cloroquina. En comparación con esta última, la amodiaquina está asociada con mucho menos prurito y su sabor es más agradable, pero su utilización profiláctica va asociada a un riesgo mucho mayor de agranulocitosis y, en menor grado, de hepatitis (11). El riesgo de una reacción adversa grave con el uso profiláctico (que ya no se recomienda) parece estar entre 1 en 1.000 y 1 en 5000. No está claro si la utilización terapéutica de la amodiaquina contra la malaria acarrea menos riesgos. Después de una sobredosis, la cardiotoxicidad parece ser mucho menos frecuente que con la cloroquina. Tras la administración de dosis grandes de amodiaquina se han notificado síncope, espasticidad, convulsiones y movimientos involuntarios.

Interacciones medicamentosas

Hay datos insuficientes.

A3.3 Sulfadoxina

Peso molecular 310,3.



La sulfadoxina es una sulfonamida de eliminación lenta. Es muy poco soluble en agua. Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido *p*-aminobenzoico. Son inhibidores competitivos de la dihidropteroato-sintasa, la enzima bacteriana responsable de la incorporación del ácido *p*-aminobenzoico en la síntesis del ácido fólico.

Formas farmacéuticas

La sulfadoxina se utiliza en una combinación de dosis fijas a razón de 20 partes de sulfadoxina por 1 parte de pirimetamina y se puede administrar por vía oral o intramuscular.

- 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 para uso intramuscular.

Farmacocinética

La sulfadoxina se absorbe fácilmente por el aparato digestivo. Las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan aproximadamente 4 horas después de una dosis oral. La semivida de eliminación terminal es de 4 a 9 días. Alrededor de un 90 o un 95% se une a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, pasa a la circulación fetal y es detectable en la leche materna. El medicamento se excreta muy lentamente en la orina, fundamentalmente inalterado.

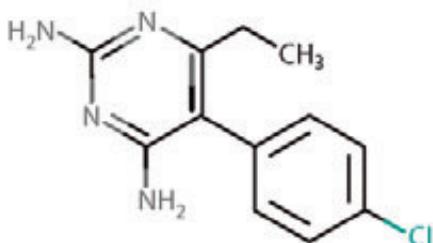
Toxicidad

La sulfadoxina comparte el perfil de efectos adversos de otras sulfonamidas, pero las reacciones alérgicas pueden ser graves debido a su eliminación lenta. Pueden presentarse náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. La cristaluria que causa dolor lumbar, hematuria y oliguria es rara en comparación con la producida por las sulfonamidas de eliminación más rápida. Las reacciones de hipersensibilidad pueden afectar a diferentes órganos. Las manifestaciones cutáneas pueden ser graves y comprenden prurito, fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, eritema nudoso, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (12). El tratamiento con sulfadoxina debe suspenderse en todo paciente que presente una erupción cutánea porque hay riesgo de reacciones alérgicas graves (13). La hipersensibilidad a la sulfadoxina también puede causar nefritis intersticial, dolor lumbar, hematuria y oliguria. Esto se debe a la formación de cristales en la orina (cristaluria) y se

puede evitar manteniendo al paciente bien hidratado para que tenga una producción alta de orina. La alcalinización de la orina también hará que los cristales sean más solubles. Los trastornos sanguíneos notificados son: agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia e hipoprotrombinemia. La anemia hemolítica aguda es una complicación rara, posiblemente mediada por anticuerpos o asociada a deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD). Otros efectos adversos, que pueden ser manifestaciones de una hipersensibilidad generalizada, comprenden fiebre, nefritis intersticial, un síndrome que se asemeja a la enfermedad del suero, hepatitis, miocarditis, eosinofilia pulmonar, alveolitis fibrosa, neuropatía periférica y vasculitis sistémica, incluida poliarteritis nudosa. Solo rara vez se ha notificado anafilaxia. Otras reacciones adversas notificadas son: hipoglucemia, ictericia en recién nacidos, meningitis aséptica, somnolencia, fatiga, cefalea, ataxia, mareos, somnolencia, convulsiones, neuropatías, psicosis y colitis pseudomembranosa.

A3.4 Pirimetamina

Peso molecular 248,7



La pirimetamina es una diaminopirimidina utilizada en combinación con una sulfonamida, generalmente sulfadoxina o dapsona. Ejerce su actividad anti-malárica inhibiendo la dihidrofolato reductasa del plasmodio, bloqueando así indirectamente la síntesis de ácidos nucleicos en el parásito. Es un esquizonticida sanguíneo de acción lenta que posiblemente actúe también contra las formas preeritrocíticas del parásito de la malaria y que inhibe el desarrollo de esporozoítos en el

mosquito vector. Es eficaz contra los cuatro tipos de malaria humana, pero ha surgido rápidamente resistencia. La pirimetamina también se utiliza en el tratamiento de la toxoplasmosis y la isosporosis y como profiláctico contra la neumonía por *Pneumocystis carinii*. La pirimetamina ya no se utiliza sola como antimalárico, sino en combinación sinérgica con sulfonamidas de eliminación lenta (sulfadoxina, sulfaleno) para el tratamiento o con dapsona para la profilaxis.

Formas farmacéuticas

En la actualidad la pirimetamina se utiliza principalmente en una combinación de dosis fijas con sulfonamidas de eliminación lenta, a razón de 20 partes de sulfadoxina por 1 parte de pirimetamina (Fansidar®), combinación de la cual existen formas farmacéuticas orales y parenterales.

- 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 para uso intramuscular.

Farmacocinética

La pirimetamina se absorbe casi completamente por el aparato digestivo y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 a 6 horas después de una dosis oral. Se concentra principalmente en los riñones, pulmones, hígado y bazo, y aproximadamente un 80 a un 90% se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado y se excreta lentamente por los riñones. La semivida en el plasma es de aproximadamente 4 días. La pirimetamina atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria y es detectable en la leche materna. La absorción de la preparación intramuscular es incompleta e insuficientemente fiable para recomendar esta forma farmacéutica (14).

Toxicidad

La pirimetamina en general se tolera muy bien. La administración durante períodos prolongados puede causar depresión de la hematopoyesis porque inhibe el metabolismo del ácido fólico. También se presentan erupciones cutáneas y reacciones de hipersensibilidad. Las dosis altas pueden causar síntomas gastrointestinales como glositis atrófica, dolores abdominales y vómitos, efectos hematológicos tales como anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia, y efectos en el sistema nervioso central como cefalea y mareos.

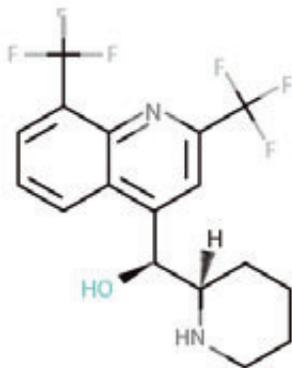
La sobredosificación aguda de pirimetamina puede causar efectos gastrointestinales y estimulación del sistema nervioso central, con vómitos, excitabilidad y convulsiones. Puede ir seguida de taquicardia, depresión respiratoria, colapso circulatorio y muerte. El tratamiento de la sobredosificación es de apoyo.

Interacciones medicamentosas

La administración de pirimetamina con otros antagonistas del folato, como cotrimoxazol, trimetoprima, metotrexato o fenitoína, puede exacerbar la depresión de la médula ósea. Si se administra con algunas benzodiazepinas, hay riesgo de hepatotoxicidad.

A3.5 Mefloquina

Peso molecular 378,3



La mefloquina es una 4-metanolquinolina relacionada con la quinina. Es soluble en alcohol pero muy poco soluble en agua. Debe mantenerse protegida de la luz. Es eficaz contra todas las formas de malaria.

Formas farmacéuticas

La mefloquina se administra por vía oral como clorhidrato (250 mg de base equivalen a 274 mg de clorhidrato).

- Comprimidos que contienen 250 mg de sal (Estados Unidos de América) ó 250 mg de base (en otros países).

Farmacocinética

La mefloquina se absorbe razonablemente bien por el aparato digestivo, pero hay marcadas variaciones interindividuales en cuanto al tiempo requerido para lograr concentraciones plasmáticas máximas. Si la dosis de 25 mg/kg se divide para ser administrada en dos tomas espaciadas por un intervalo de 6 a 24 horas, aumenta la absorción y mejora la tolerancia (15). La mefloquina se recicla a nivel enterohepático. Aproximadamente un 98% se une a proteínas plasmáticas, y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. La infección palúdica puede alterar la farmacocinética de la mefloquina reduciendo su absorción y acelerando su depuración (16, 17). Si se administra con artesunato aumentan las concentraciones sanguíneas, probablemente como efecto indirecto de una mayor absorción resultante de una resolución rápida de los síntomas (15). La mefloquina se excreta en cantidades pequeñas en la leche materna. Tiene una semivida de eliminación larga, de alrededor de 21 días, que en la malaria se reduce a unos 14 días, posiblemente debido a la interrupción del ciclo enterohepático (18–20). La mefloquina se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por la bilis y las heces. Su farmacocinética muestra enantioselectividad después de la administración de la mezcla racémica, con concentraciones plasmáticas máximas más altas y mayores valores de superficie bajo la curva, y menor volumen de distribución y de eliminación total del enantiómero levógiro en comparación con el dextrógiro (21–23).

Toxicidad

Los efectos adversos menores son frecuentes tras el tratamiento con mefloquina, sobre todo náuseas, vómitos, dolores abdominales, anorexia, diarrea, cefaleas, mareos, pérdida del equilibrio, disforia, somnolencia y trastornos del sueño, en particular insomnio y sueños anormales. Los trastornos neuropsiquiátricos (crisis convulsivas, encefalopatía, psicosis) se presentan en aproximadamente 1 de cada 10.000 viajeros que reciben profilaxis de mefloquina, 1 de cada 1.000 pacientes tratados en Asia, 1 de cada 200 pacientes tratados en África y 1 de cada 20 pacientes después de una malaria grave (24–27). Otros efectos colaterales notificados rara vez son: erupciones cutáneas, prurito y urticaria, alopecia, debilidad muscular, trastornos de la función hepática y muy raramente trombocitopenia y leucopenia. Los efectos cardiovasculares son: hipotensión postural, bradicardia y, rara vez, hipertensión, taquicardia o palpitaciones y cambios electrocardiográficos menores. No se han notificado muertes después de la sobredosificación, a pesar de que puede haber síntomas cardíacos, hepáticos y neurológicos. La mefloquina no debe administrarse con halofantrina porque exacerba la prolongación del intervalo QT. No hay indicios de interacciones adversas con la quinina (28).

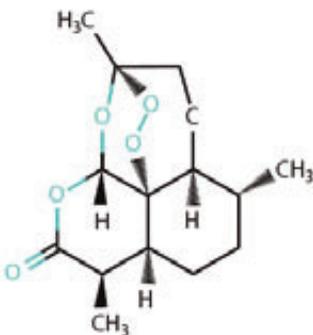
Interacciones medicamentosas

Hay un posible aumento del riesgo de arritmias si la mefloquina se administra junto con betabloqueantes, antagonistas del calcio, amiodarona, pimozida, digoxina o antidepresivos; con cloroquina y quinina hay un aumento posible del riesgo de convulsiones. Las concentraciones de mefloquina aumentan cuando se administra con ampicilina, tetraciclina y metoclopramida. Se requiere prudencia con el alcohol.

A3.6 Artemisinina y sus derivados

A3.6.1 Artemisinina

Peso molecular 282,3



La artemisinina, también conocida como qinghaosu, es una lactona sesquiterpénica extraída de las hojas de *Artemisia annua* (ajenjo dulce). Se utiliza en China para el tratamiento de la fiebre desde hace más de mil años. Es un esquizotocida sanguíneo potente y rápida-mente activo contra toda la especie *Plasmodium*. Tiene una actividad excepcionalmente amplia contra los parásitos asexuados y mata todas sus formas, desde las anulares jóvenes hasta los esquizontes. En la malaria por *P. falciparum*, la artemisinina también mata los gameto-citos, incluidos los de fase 4 que por lo demás solo son sensibles a la primaquina.

La artemisinina y sus derivados inhiben una calcio-adenosinatrifosfatasa esencial, la PfATPasa 6 (29).

La artemisinina ha sido en gran parte sustituida por la dihidroartemisinina y sus derivados, artemeter, artemotilo y artesunato, que son más potentes. Los tres derivados últimos se convierten in vivo en dihidroartemisinina. Estos medicamentos se deben administrar en tratamiento combinado para que queden protegidos de la resistencia.

Formas farmacéuticas

Existe una amplia variedad de formas farmacéuticas para uso oral, parenteral y rectal. Incluyen las siguientes:

- Comprimidos y cápsulas que contienen 250 mg de artemisinina.
- Supositorios que contienen 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg ó 500 mg de artemisinina.

Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 3 horas de la administración oral y a las 11 horas de la administración rectal (30). La artemisinina se convierte en metabolitos inactivos por intermedio de la enzima citocromo P450 2B6 (CYP2B6) y otras enzimas. La artemisinina es un inductor potente de su propio metabolismo. La semivida de eliminación es de aproximadamente una hora (31).

Toxicidad

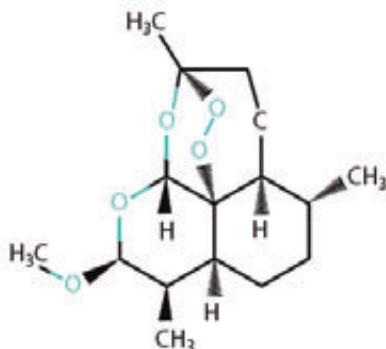
La artemisinina y sus derivados son seguros y se toleran notablemente bien (32, 33). Se han notificado trastornos gastrointestinales leves, mareos, tinnitus, reticulocitopenia, neutropenia, niveles elevados de enzimas hepáticas y anomalías electrocardiográficas, como bradicardia y prolongación del intervalo QT, pero en la mayoría de los estudios no se han encontrado anomalías electrocardiográficas. El único efecto adverso potencialmente grave notificado con esta clase de medicamentos consiste en reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 en aproximadamente 1 de 3000 pacientes (34). Se ha notificado neurotoxicidad en estudios en animales, en particular con dosis intramusculares muy altas de artemotilo o de artemeter, pero no se ha comprobado este efecto en seres humanos (35–37). De manera análoga, los datos probatorios de muerte de embriones y anomalías morfológicas a comienzos del embarazo se han demostrado en estudios realizados en animales (37a). La artemisinina no se ha evaluado en el primer trimestre del embarazo por lo que, mientras no se disponga de más información, se debe evitar en mujeres con malaria sin complicaciones en esa fase del embarazo.

Interacciones medicamentosas

Ninguna conocida.

A3.6.2 Artemeter

Peso molecular 298,4



El artemeter es el éter metílico de la dihidroartemisina. Es más soluble en lípidos que la artemisinina y el artesunato. Se puede administrar por inyección intramuscular oleosa o por vía oral. También existe en coformulación con lumefantrina (anteriormente denominada benflumetol) para el tratamiento combinado.

Formas farmacéuticas

- Cápsulas que contienen 40 mg de artemeter.
- Comprimidos que contienen 50 mg de artemeter.
- Ampollas de solución inyectable por vía intramuscular que contienen 80 mg de artemeter en 1 ml para adultos, ó 40 mg de artemeter en 1 ml para uso pediátrico.

En coformulación con lumefantrina:

- Comprimidos que contienen 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina.

Farmacocinética

Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 2 a 3 horas después de la administración oral (38). Después de la inyección intramuscular la absorción es muy variable, especialmente en niños con perfusión periférica deficiente: las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en general aproximadamente a las 6 horas, pero la absorción es lenta e imprevisible, y en algunos casos se puede demorar 18 horas o más en alcanzar los valores máximos (39–41). El artemeter se metaboliza produciendo dihidroartemisina, el metabolito activo. Después de la administración intramuscular predomina el artemeter, mientras que después de la administración oral predomina la dihidroartemisina. La biotransformación está mediada por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Su autoinducción del metabolismo es menor que la de la artemisinina. El artemeter está ligado en un 95 % a proteínas plasmáticas. La semivida de eliminación es de aproximadamente una hora, pero después de la administración intramuscular la fase de eliminación se prolonga debido a una absorción continua. No se requiere ninguna modificación de dosis en caso de deterioro de la función renal o de la función hepática.

Toxicidad

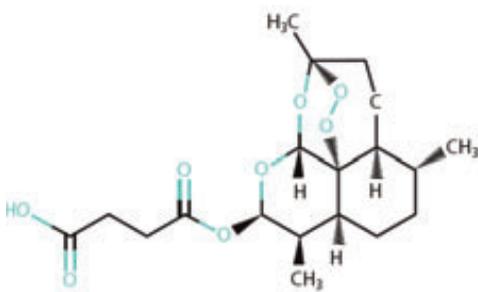
En todas las especies de animales estudiadas en ensayos, el artemeter y el artemotilo intramusculares causan un tipo raro de lesiones neuronales selectivas en ciertos núcleos del tronco encefálico. La neurotoxicidad en animales de laboratorio está asociada con las concentraciones sanguíneas sostenidas que siguen la administración intramuscular (42), ya que es mucho menos frecuente si se administran las mismas dosis por vía oral o si se administran dosis similares de medicamentos solubles en agua, como artesunato. Los estudios clínicos, neurofisiológicos y de patología en seres humanos no han mostrado resultados similares con un uso terapéutico de estos compuestos (40). La toxicidad es por lo demás similar a la de la artemisinina.

Interacciones medicamentosas

Ninguna conocida.

A3.6.3 Artesunato

Peso molecular 384,4



El artesunato es la sal sódica del hemisuccinato (éster) de artemisinina. Es soluble en agua, pero poco estable en soluciones acuosas de pH neutro o ácido. En la forma inyectable, el ácido artesúnicico se prepara en una solución de bicarbonato de sodio para formar artesunato de sodio inmediatamente antes de la inyección. El artesunato se puede administrar por vía oral, rectal, intramuscular o intravenosa. No hay ninguna coformulación actualmente disponible.

Formas farmacéuticas

- Comprimidos que contienen 50 mg ó 200 mg de artesunato de sodio.
- Ampollas para inyección intramuscular o intravenosa que contienen 60 mg de ácido artesúnicico anhidro, con ampollas separadas de solución de bicarbonato de sodio al 5%.
- Supositorios que contienen 100 mg ó 400 mg de artesunato de sodio.

Farmacocinética

El artesunato se absorbe rápidamente, y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 1,5 horas, 2 horas y 0,5 horas, respectivamente, después de la administración oral, rectal e intramuscular (43–47). Se convierte casi totalmente en dihidroartemisinina, el metabolito activo (30). La eliminación del artesunato es muy rápida, y la actividad antimalárica está determinada por la eliminación de la dihidroartemisinina (semivida de aproximadamente 45 minutos) (40). Se desconoce el grado de unión a proteínas. No es necesaria ninguna modificación de dosis en caso de deterioro de las funciones renal o hepática.

Toxicidad

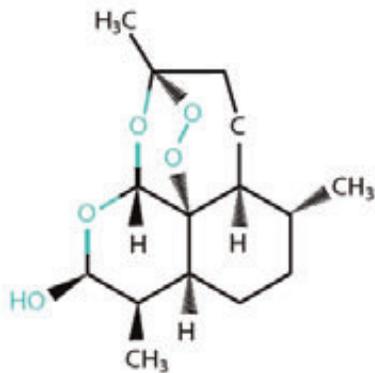
Semejante a la de la artemisinina.

Interacciones medicamentosas

Ninguna conocida.

A3.6.4 Dihidroartemisinina

Peso molecular 284,4



La dihidroartemisinina es el principal metabolito activo de los derivados de la artemisinina, pero también se puede administrar por vía oral o rectal como medicamento propiamente dicho. Es relativamente insoluble en agua, y la formulación farmacéutica requiere excipientes apropiados para garantizar una absorción adecuada. Consigue tasas de curación similares a las del artesunato oral. Se está evaluando una formulación farmacéutica de dosis fijas con piperaquina como nuevo y prometedor tratamiento combinado con derivados de la artemisinina (TCA).

Formas farmacéuticas

- Comprimidos que contienen 20 mg, 60 mg ó 80 mg de dihidroartemisinina.
- Supositorios que contienen 80 mg de dihidroartemisinina.

Farmacocinética

La dihidroartemisinina se absorbe rápidamente después de la administración oral, y los niveles máximos se alcanzan al cabo de aproximadamente 2,5 horas. La absorción rectal es algo más lenta, con niveles máximos alrededor de 4 horas después de la administración. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor de un 55%. Metabolizada por glucuronidación intestinal y hepática, su semivida de eliminación es de aproximadamente 45 minutos (48).

Toxicidad

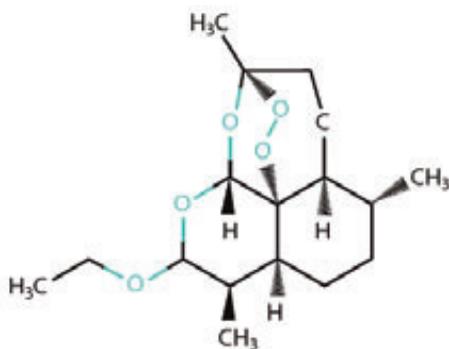
Semejante a la de la artemisinina.

Interacciones medicamentosas

Ninguna conocida.

A3.6.5 Artemotilo

Peso molecular 312,4



Artemotilo es el éter etílico de artemisinina y está estrechamente relacionado con el artemeter, que se utiliza más ampliamente. Está formulado en aceite, por lo que es insoluble en agua. Se administra solamente por inyección intramuscular.

Formas farmacéuticas

- Ampollas que contienen 150 mg de artemotilo en 2 ml de solución inyectable.

Farmacocinética

Hay menos información publicada sobre el artemotilo que sobre el artemeter. La absorción es más lenta y más imprevisible; en algunos pacientes no se detecta artemotilo en plasma hasta más de 24 horas después de la administración.

Toxicidad

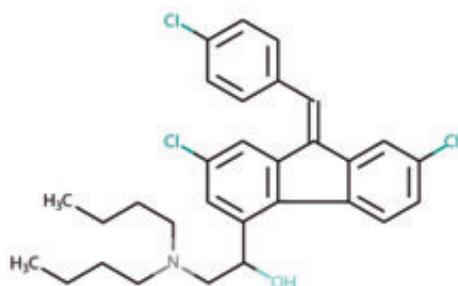
Semejante a la de la artemisinina.

Interacciones medicamentosas

Ninguna conocida.

A3.7 Lumefantrina (benflumetol)

Peso molecular 528,9



La lumefantrina pertenece al grupo de los arilaminoalcoholes antimaláricos, que también abarca la quinina, la mefloquina y la halofantrina. Tiene un mecanismo de acción similar a estas. La lumefantrina es un derivado racémico del flúor, desarrollado en China. Está disponible solamente en una preparación oral coformulada con artemeter. Este TCA es sumamente eficaz contra *P. falciparum* polifarmacorresistente.

Formas farmacéuticas

Disponible solo en una preparación oral coformulada con artemeter.

- Comprimidos que contienen 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina.

Farmacocinética

Su biodisponibilidad oral es variable y depende mucho de que se administre con alimentos grasos (38, 49). La absorción aumenta un 108% después de una comida, y en los pacientes con malaria aguda es menor que en los convalescentes. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente 10 horas después de la administración. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 3 días.

Toxicidad

A pesar de las semejanzas con la estructura y las propiedades farmacocinéticas de la halofantrina, la lumefantrina no prolonga significativamente el intervalo QT electrocardiográfico y no tiene ninguna otra toxicidad significativa (50.) De hecho, el medicamento parece ser notablemente bien tolerado. Los efectos colaterales notificados

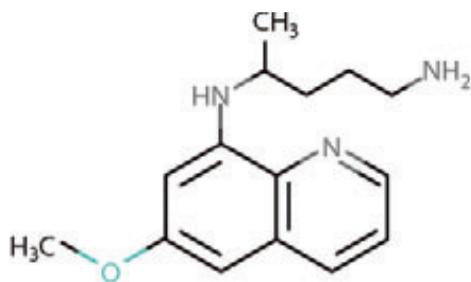
son generalmente leves: náuseas, malestar abdominal, cefalea y mareos, y no pueden distinguirse de los síntomas de la malaria aguda.

Interacciones medicamentosas

El fabricante de artemeter-lumefantrina recomienda evitar lo siguiente: jugo de toronja; antiarrítmicos, como amiodarona, disopiramida, flecainida, procainamida y quinidina; antibacterianos, como macrólidos y quinolonas; todos los antidepresivos; antifúngicos como imidazoles y triazoles; terfenadina; otros antimaláricos; todos los medicamentos antipsicóticos; y los betabloqueantes, como metoprolol y sotalol. Sin embargo, no hay datos probatorios de que la administración junto con estos medicamentos sea perjudicial.

A3.8 Primaquina

Peso molecular 259,4



La primaquina es una 8-aminoquinolina eficaz contra las formas intrahepáticas de todos los tipos de parásitos de la malaria. Se utiliza para la curación radical de la malaria por *P. vivax* y *P. ovale*, en combinación con un esquizotocida sanguíneo para los parásitos eritrocíticos. La primaquina es también gametocitocida contra *P. falciparum* y tiene considerable actividad contra las fases sanguíneas de *P. vivax* (y contra las fases asexuadas de *P. falciparum*). Se desconoce el mecanismo de acción.

Formas farmacéuticas

- Comprimidos que contienen 5,0 mg, 7,5 mg ó 15,0 mg de primaquina base como difosfato.

Farmacocinética

La primaquina se absorbe fácilmente por el aparato digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 1 a 2 horas después de la administración, y luego descienden; tiene una semivida notificada de eliminación de 3 a 6 horas (51). La primaquina se distribuye ampliamente en los tejidos corporales. Se metaboliza rápidamente en el hígado. El metabolito principal es la carboxiprimaquina, que puede acumularse en el plasma tras una administración repetida.

Toxicidad

Los efectos adversos más importantes son: anemia hemolítica en los pacientes con deficiencia de G6PD, otros defectos de la ruta de los fosfatos de pentosa del metabolismo de la glucosa en los eritrocitos y algunos otros tipos de hemoglobinopatía (52). En pacientes con la variante africana de deficiencia G6PD, el ciclo estándar de tratamiento con primaquina suele producir una anemia benigna que desaparece espontáneamente. En las variantes mediterráneas y asiáticas, la hemólisis puede ser mucho más grave. Las dosis terapéuticas también pueden causar dolor abdominal si se administran con el estómago vacío. Las dosis mayores pueden causar náuseas y vómitos. Se puede presentar metahemoglobinemia. Otros efectos poco comunes son anemia leve y leucocitosis.

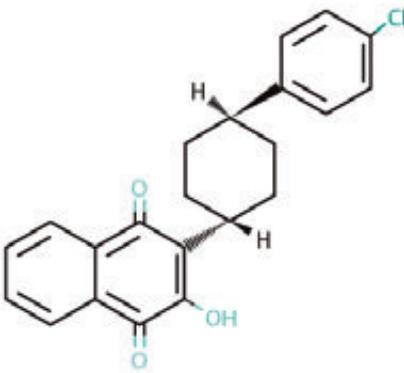
La sobredosificación puede dar lugar a leucopenia, agranulocitosis, síntomas digestivos, anemia hemolítica y metahemoglobinemia con cianosis.

Interacciones medicamentosas

Deben evitarse los medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemólisis o supresión de la actividad de la médula ósea.

A3.9 Atovacuona

Peso molecular 366,8



La atovacuona es una hidroxinaftoquinona antiparasitaria activa contra todas las especies de *Plasmodium*. También inhibe el desarrollo preeritrocítico en el hígado, y el desarrollo de oocistos en el mosquito. Se combina con proguanil, con el que actúa sinérgicamente, para el tratamiento de la malaria. La atovacuona dificulta el transporte de electrones por el citocromo.

Formas farmacéuticas

La atovacuona está disponible para el tratamiento de la malaria en una coformulación con proguanil.

- Comprimidos recubiertos que contienen 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanil, para adultos.
- Comprimidos que contienen 62,5 mg de atovacuona y 25 mg de clorhidrato de proguanil, para uso pediátrico.

Farmacocinética

La atovacuona se absorbe mal por el aparato digestivo, pero su biodisponibilidad después de la administración oral puede mejorar si el medicamento se toma con alimentos grasos. La biodisponibilidad se reduce en los pacientes con sida. La atovacuona se liga en un 99 % a proteínas plasmáticas y tiene una semivida en plasma de alrededor de 66–70 horas debido al reciclaje enterohepático. Se excreta casi exclusivamente por las heces como medicamento inalterado. Las concentraciones en plasma se reducen significativamente en la última etapa del embarazo (53).

Toxicidad

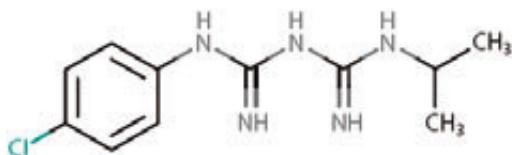
La atovacuona en general se tolera muy bien (54). Se han notificado erupciones cutáneas, cefalea, fiebre, insomnio, náuseas, diarrea, vómitos, aumento de las enzimas hepáticas, hiponatremia y, muy raramente, trastornos hematológicos tales como anemia y neutropenia.

Interacciones medicamentosas

Puede haber concentraciones plasmáticas reducidas con la administración concomitante de metoclopramida, tetraciclina y posiblemente también aciclovir, medicamentos antidiarreicos, benzodiazepinas, cefalosporinas, laxantes, opioides y paracetamol. La atovacuona reduce el metabolismo de la zidovudina y del cotrimoxazol. Teóricamente, puede desplazar otros medicamentos muy unidos a proteínas de sus sitios de unión a proteínas plasmáticas.

A3.10 Proguanil

Peso molecular 253,7



El proguanil es una biguanida que, por intermedio de la enzima polimórfica CYP2C19 del sistema del citocromo P450, se transforma en el cuerpo en su metabolito activo, cicloguanil. Aproximadamente un 3% de las poblaciones blancas y africanas

y un 20% de las orientales son “metabolizadores deficientes” y muestran una biotransformación considerablemente reducida del proguanil en cicloguanil (55, 56).

El cicloguanil inhibe la dihidrofolato reductasa del plasmodio. El proguanil tiene una actividad antimalárica intrínseca débil cuyo mecanismo es desconocido. Posiblemente actúe contra las formas preeritrocíticas del parásito; es un esquizonticida sanguíneo de acción lenta. También tiene actividad esporonticida, convirtiendo los gametocitos en no infectivos para el mosquito vector. El proguanil se administra como clorhidrato en combinación con atovacuona. No se utiliza solo para el tratamiento porque la resistencia al proguanil se presenta muy rápidamente. Anteriormente el cicloguanil se administraba por inyección intramuscular del embonato en suspensión oleosa.

Formas farmacéuticas

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

En coformulación con atovacuona:

- Comprimidos recubiertos que contienen 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanil, para adultos.
- Comprimidos que contienen 62,5 mg de atovacuona y 25 mg de clorhidrato de proguanil, para uso pediátrico.

Farmacocinética

El proguanil se absorbe fácilmente por el aparato digestivo después de la administración oral. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan al cabo de unas 4 horas, y son más reducidos en el tercer trimestre del embarazo. Alrededor de un 75% se une a proteínas plasmáticas. El proguanil se metaboliza en el hígado y se convierte en su metabolito activo antifolato, el cicloguanil; los niveles plasmáticos máximos de cicloguanil se alcanzan una hora después de los de proguanil. Las semividas de eliminación del proguanil y del cicloguanil son de aproximadamente 20 horas (57, 58). Un 50% aproximadamente se elimina por orina; un 60% de este porcentaje es proguanil inalterado y un 30% es cicloguanil;

otra cantidad se excreta con las heces. Se encuentran cantidades pequeñas presentes en la leche materna. La eliminación del cicloguanil está determinada por la del compuesto de origen. La biotransformación del proguanil en cicloguanil por intermedio de la CYP2C19 se reduce en las embarazadas y las mujeres que toman anticonceptivos orales (59, 60, 61).

Toxicidad

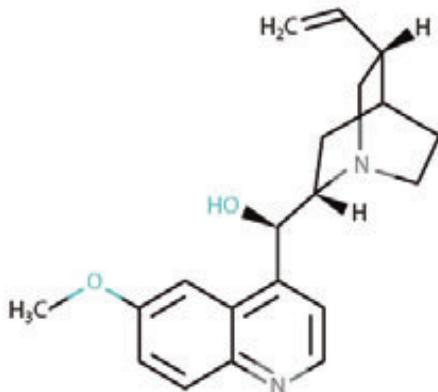
Aparte de intolerancia gástrica leve, diarrea y, ocasionalmente, ulceración aftósica y pérdida de cabello, hay pocos efectos adversos asociados con las dosis usuales de clorhidrato de proguanil. Se han notificado cambios hematológicos (anemia megaloblástica y pancitopenia) en pacientes con deterioro grave de la función renal. La sobredosificación puede producir malestar epigástrico, vómitos y hematuria. El proguanil se debe utilizar cautelosamente en los pacientes con deterioro de la función renal, en cuyo caso se debe reducir la dosis según el grado de deficiencia.

Interacciones medicamentosas

Puede haber interacciones si se administra junto con warfarina. La absorción del proguanil se reduce si se administra junto con trisilicato de magnesio.

A3.11 Quinina

Peso molecular 324,4



La quinina es un alcaloide derivado de la corteza del quino. De esta corteza (llamada quina) se pueden extraer cuatro alcaloides antimaláricos: quinina (el alcaloide principal), quinidina, cinconina y cinconidina. La quinina es el *Lestereoisómero* de la quinidina.

La quinina actúa principalmente sobre los trofozoítos maduros y no impide el secuestro ni el desarrollo ulterior de las formas anulares circulantes de *P. falciparum*. Como otros antimaláricos estructuralmente similares, la quinina también mata las formas sexuales de *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, pero no los gametocitos maduros de *P. falciparum*. No mata las formas preeritrocíticas de los parásitos de la malaria. Se cree que los mecanismos de acción antimalárica conllevan una inhibición de la destoxicación del hemo por el parásito en la vacuola alimentaria, pero no se conocen bien.

Formas farmacéuticas

- Comprimidos de clorhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina, sulfato de quinina y bisulfato de quinina que contienen, respectivamente, un 82%, un 82%, un 82,6% y un 59,2% de quinina base.
- Soluciones inyectables de clorhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina y sulfato de quinina que contienen, respectivamente, un 82%, un 82% y un 82,6% de quinina base.

Farmacocinética

La infección palúdica altera significativamente las propiedades farmacocinéticas de la quinina, reduciendo su volumen aparente de distribución y eliminación en proporción a la gravedad de la dolencia (16, 62). En los niños menores de 2 años con malaria grave se alcanzan concentraciones algo superiores a las alcanzadas en niños mayores y adultos (63). No hay datos probatorios sobre una cinética dependiente de la dosis. La quinina se absorbe rápida y casi completamente por el aparato digestivo y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1 a 3 horas después de la administración oral del sulfato o del bisulfato (64). Se absorbe bien después de la inyección intramuscular en caso de malaria grave (65, 66). La unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida alfa 1, es de un 70% en sujetos sanos, pero asciende a un 90% aproximadamente en pacientes con malaria (67–69).

La quinina se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, inclusive el líquido cefalorraquídeo (2–7% de los valores plasmáticos), la leche materna (un 30% aproximadamente de las concentraciones en el plasma materno) y la placenta (70). Se metaboliza en el hígado por intermedio de la enzima CYP3A4, del sistema del citocromo P450, y la eliminación de metabolitos más polares es principalmente renal (71, 72). El metabolito inicial 3-hidroxiquinina contribuye aproximadamente un 10% de la actividad antimalárica del compuesto de origen, pero se puede acumular en caso de insuficiencia renal (73). La excreción aumenta en orina ácida. La media de la semivida de eliminación es de unas 11 horas en sujetos sanos, 16 horas en casos de malaria sin complicaciones y 18 horas en casos de malaria grave (62). Aparecen cantidades pequeñas en la bilis y la saliva.

Toxicidad

La administración regular de quinina o sus sales causa un complejo de síntomas conocido como cinchonismo y caracterizado en su forma leve por tinnitus, deficiencia de la audición de sonidos agudos, cefalea, náuseas, mareos y disforia, y a veces trastornos visuales (7). Manifestaciones más graves son: vómitos, dolores abdominales, diarrea y vértigo grave. Las

reacciones de hipersensibilidad a la quinina comprenden desde urticaria, broncoespasmos, rubor y fiebre, pasando por trombocitopenia y anemia hemolítica mediada por anticuerpos, hasta un síndrome urémico hemolítico potencialmente mortal. La hemólisis masiva con insuficiencia renal (fiebre hemoglobinúrica) se ha vinculado epidemiológica e históricamente a la quinina, pero su etiología sigue siendo incierta (74). El efecto adverso más importante en el tratamiento de la malaria grave es la hipoglucemia hiperinsulinémica (75). Esta es particularmente común en el embarazo (el 50% de las mujeres con malaria grave tratadas con quinina en la última etapa del embarazo). Las inyecciones intramusculares de diclorhidrato de quinina son ácidas (pH 2) y causan dolor, necrosis focal y, en algunos casos, formación de abscesos; en zonas endémicas son una causa común de parálisis del nervio ciático. Una inyección intravenosa rápida puede provocar hipotensión y paro cardíaco. La quinina intravenosa se debe administrar exclusivamente por venoclisis, nunca en inyección. La quinina causa una prolongación de aproximadamente un 10% en el intervalo QT, principalmente como resultado de un leve aumento de la amplitud del complejo QRS (75). Su efecto sobre la repolarización ventricular es mucho menor que el de la quinidina. La quinina se ha utilizado como abortivo, pero no hay datos probatorios de que su uso terapéutico cause aborto, trabajo de parto prematuro o anomalías fetales.

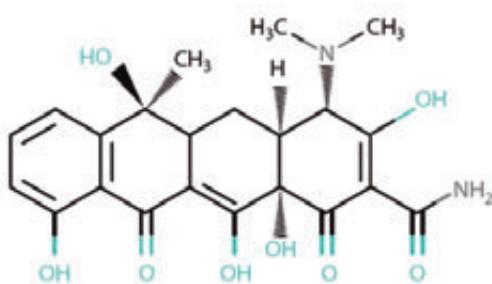
La sobredosificación de quinina puede causar oculotoxicidad, inclusive ceguera resultante de una toxicidad retiniana directa, y cardiotoxicidad, y puede ser mortal (76). Los efectos cardiotoxicos son menos frecuentes que los de la quinidina y abarcan trastornos de la conducción, arritmias, angina, hipotensión conducente a paro cardíaco e insuficiencia circulatoria. El tratamiento es en gran parte de apoyo, prestando atención al mantenimiento de la presión arterial, la glucosa y la función renal y a tratar las arritmias.

Interacciones medicamentosas

Por razones teóricas los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT no se deben administrar con quinina, pero no se ha establecido si la quinina aumenta el riesgo de taquiarritmia ventricular iatrogénica. Probablemente deban evitarse los antiarrítmicos, como flecainida y amiodarona. Quizá haya un mayor riesgo de arritmias ventriculares con antihistamínicos como terfenadina y con antipsicóticos como pimozida y tioridazina. Se debe evitar la halofantrina, que causa una prolongación marcada del intervalo QT, pero la combinación con otros antimaláricos, como lumefantrina y mefloquina es segura. La quinina hace aumentar la concentración de digoxina en plasma. La cimetidina inhibe el metabolismo de la quinina y hace aumentar los niveles de esta última, mientras que la rifampicina aumenta la eliminación metabólica y da lugar a concentraciones bajas en plasma y a una mayor tasa de fracaso terapéutico (77).

A3.12 Tetraciclina

Peso molecular 444,4



Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos originalmente derivados de ciertas especies de *Streptomyces*, pero utilizadas principalmente en su forma sintética. La tetraciclina misma se puede administrar por vía oral o intravenosa como clorhidrato o como fosfato complejo. Ambos son solubles en agua, pero la preparación intravenosa sólo es estable durante pocas horas. Las tetraciclinas inhiben el acoplamiento del aminoacil-ARNt durante

la síntesis proteica. Tienen una amplia variedad de usos, como el tratamiento de infecciones bacterianas por *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Brucella*, así como de la enfermedad de Lyme, la tularemia, la peste y el cólera. La doxiciclina es una tetraciclina sintética con una semivida más larga, lo que facilita la posología.

Formas farmacéuticas

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

Farmacocinética

Aproximadamente un 60 a un 80% de la tetraciclina se absorbe por el aparato digestivo tras la administración oral. La presencia de iones metálicos divalentes o trivalentes con los cuales forma complejos estables insolubles reduce la absorción. Por lo tanto, la ingestión de alimentos o leche puede disminuir la absorción. La formulación con un fosfato puede mejorar la absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1 a 3 horas después de la ingestión. La tetraciclina se liga en un 20–65% a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, aunque menos que la doxiciclina que es más lipofílica. Se encuentran concentraciones altas en la leche materna (alrededor de un 60% de los niveles plasmáticos); atraviesa fácilmente la barrera placentaria y se deposita en los huesos y dientes en formación. La semivida de la tetraciclina es de unas 8 horas; un 40–70% se excreta por orina previa filtración glomerular. El resto se excreta por las heces y la bilis. El reciclaje enterohepático desacelera la eliminación completa.

Toxicidad

Todas las tetraciclinas tienen perfiles similares de efectos adversos. Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, son comunes, especialmente con dosis altas, y se deben a la irritación de las mucosas. También se han notificado sensación de

sequedad en la boca, glositis, estomatitis, disfagia y ulceración esofágica. Causa proliferación de *Candida* y de ciertas bacterias debido probablemente a trastornos en la flora gastrointestinal como resultado de una absorción incompleta del medicamento. Este efecto se observa con menor frecuencia con la doxiciclina, que se absorbe mejor. También se han notificado colitis pseudomembranosa, hepatotoxicidad y pancreatitis.

Las tetraciclinas se acumulan en los pacientes con deterioro de la función renal y esto puede causar insuficiencia renal. En cambio, la doxiciclina se acumula menos y por eso se prefiere en pacientes con deterioro de la función renal. El uso de tetraciclina caducada puede causar un cuadro clínico reversible parecido al síndrome de Fanconi, caracterizado por poliuria y polidipsia con náuseas, glucosuria, aminoaciduria, hipofosfatemia, hipopotasemia e hiperuricemia con acidosis y proteinuria. Estos efectos se han atribuido a la presencia de productos de la degradación, en particular anhidroepitetraciclina.

Las tetraciclinas se depositan en los dientes primarios y permanentes durante su formación y causan discromía dentaria e hipoplasia del esmalte. También se depositan en las zonas de calcificación de huesos y uñas y dificultan el crecimiento óseo en los lactantes pequeños y las embarazadas. Además, se ha documentado aumento de la presión intracraneal en adultos y lactantes. El uso de tetraciclinas en el embarazo se ha asociado a hígado graso agudo. Por consiguiente, las tetraciclinas no se deben administrar a las embarazadas ni a las mujeres que amamantan, como tampoco a niños hasta los 8 años de edad.

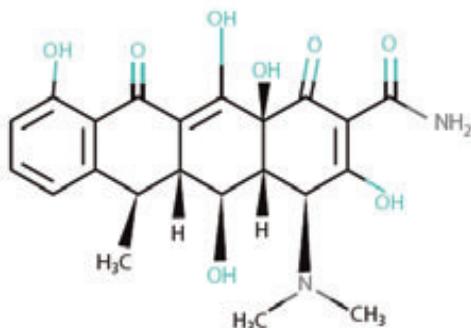
Las reacciones de hipersensibilidad son menos frecuentes que las causadas por los antibióticos betalactámicos. Se han notificado erupciones cutáneas, reacciones medicamentosas fijas, fiebre medicamentosa, angioedema, urticaria, pericarditis y asma. Puede desarrollarse fotosensibilidad, y, rara vez, anemia hemolítica, eosinofilia, neutropenia y trombocitopenia. Un lupus eritematoso sistémico preexistente puede empeorar, por lo que las tetraciclinas están contraindicadas en pacientes con esa enfermedad establecida.

Interacciones medicamentosas

La absorción de tetraciclinas se reduce con la administración concomitante de cationes como aluminio, bismuto, calcio, hierro, cinc y magnesio. Por consiguiente, se debe evitar la administración con antiácidos, preparados con hierro, productos lácteos y algunos otros alimentos. La nefrotoxicidad puede exacerbarse con diuréticos, metoxiflurano u otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Deben evitarse los medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Las tetraciclinas hacen aumentar las concentraciones de digoxina, litio y teofilina y disminuir las concentraciones de atovacuna en plasma, y reducen la eficacia de los anticonceptivos orales. Pueden antagonizar la acción de las penicilinas, por lo que no se deben administrar de forma concomitante.

A3.13 Doxiciclina (Véase también tetraciclina)

Peso molecular 444,4



La doxiciclina es un derivado de tetraciclina con aplicaciones similares a esta. Se puede preferir a la tetraciclina porque tiene una semivida más larga, absorción más fiable y mejor perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal, en quienes se puede utilizar con cautela. Es relativamente insoluble en agua, pero muy liposoluble. Se puede administrar por vía oral o intravenosa.

Está disponible como clorhidrato, como fosfato complejo, o bien como un complejo preparado con el clorhidrato y cloruro de calcio.

Formas farmacéuticas

- Cápsulas y comprimidos que contienen 100 mg de clorhidrato de doxiciclina.

Farmacocinética

La doxiciclina se absorbe fácil y casi completamente por el aparato digestivo y su absorción no se ve afectada significativamente por la presencia de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración. Aproximadamente un 80–95% se liga a proteínas y su semivida es de 10–24 horas (78). Se distribuye ampliamente por los tejidos y líquidos corporales. En pacientes con función renal normal, el 40% de la doxiciclina se excreta por orina, pero si la orina se alcaliniza esa proporción es mayor. Puede acumularse y causar insuficiencia renal. Sin embargo, la mayor parte de la dosis se excreta por las heces.

Toxicidad

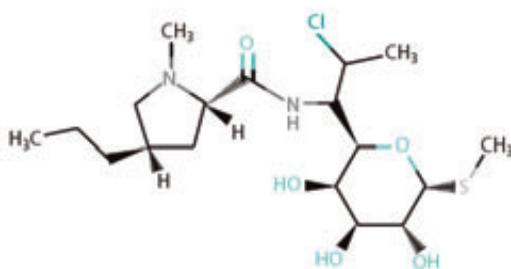
Semejante a la tetraciclina. Tiene menos efectos gastrointestinales que la tetraciclina, pero la ulceración esofágica puede ser un problema si no se toma agua suficiente con los comprimidos o cápsulas. Hay menos acumulación en los pacientes con deterioro de la función renal. La doxiciclina no se debe dar a embarazadas ni a mujeres que amamantan, como tampoco a niños hasta los 8 años de edad.

Interacciones medicamentosas

La doxiciclina tiene menos afinidad para unirse al calcio que otras tetraciclinas, por lo que se puede tomar con leche y otros alimentos. Sin embargo, los antiácidos y el hierro pueden afectar a la absorción. Su metabolismo puede ser activado por inductores de enzimas hepáticas, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y rifampicina y por el consumo crónico de alcohol.

A3.14 Clindamicina

Peso molecular 425,0



La clindamicina es una lincosamida, es decir un derivado clorado de la lincomicina. Es muy soluble en agua. Inhibe las fases iniciales de la síntesis proteica por un mecanismo similar al de los macrólidos. Puede ser administrada por vía oral en cápsulas que contienen el clorhidrato o en preparaciones líquidas orales que contienen el clorhidrato de palmitato.

La clindamicina se administra parenteralmente como fosfato, ya sea por vía intramuscular o intravenosa. Se utiliza para el tratamiento de infecciones por bacterias anaerobias y grampositivas, babesiosis, toxoplasmosis y neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Formas farmacéuticas

- Cápsulas que contienen 75 mg, 150 mg ó 300 mg de clindamicina base como clorhidrato.

Farmacocinética

Cerca del 90% de una dosis se absorbe después de la administración oral. Los alimentos no impiden la absorción, pero pueden retrasarla. El fosfato de clindamicina y el clorhidrato de palmitato de clindamicina se hidrolizan rápidamente para formar clindamicina libre. Las concentraciones máximas pueden alcanzarse en 1 hora en niños y 3 horas en adultos. Se distribuye ampliamente, pero no en el líquido cefalorraquídeo. Atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna. Un 90% se liga a proteínas plasmáticas y se acumula en los leucocitos, los macrófagos y la bilis. La semivida es de 2–3 horas, pero se puede prolongar en los recién nacidos y los pacientes con deterioro de la función renal. La clindamicina se metaboliza dando lugar a los metabolitos activos N-demetil y sulfóxido y también a metabolitos inactivos. Cerca del 10% de una dosis se excreta por orina como clindamicina o sus metabolitos activos y cerca del 4% por las heces. El resto se excreta como metabolitos inactivos. La excreción

es lenta y se realiza en el transcurso de muchos días. La clindamicina no se extrae eficazmente del cuerpo por diálisis.

Toxicidad

Se produce diarrea en un 2–20% de los pacientes. En algunos puede presentarse durante el tratamiento o después del mismo una colitis pseudomembranosa que puede ser mortal. Otros efectos gastrointestinales notificados son: náuseas, dolores abdominales, vómitos y un sabor desagradable en la boca. Alrededor de un 10% de los pacientes desarrollan una reacción de hipersensibilidad. Esta puede adoptar la forma de erupciones cutáneas, urticaria o anafilaxia. Otros efectos adversos son leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, eritema multiforme, poliartritis, ictericia y lesiones hepáticas. Algunas formulaciones parenterales contienen alcohol bencílico, que puede causar un “síndrome de inspiración espasmódica” mortal en recién nacidos.

Interacciones medicamentosas

La clindamicina puede potenciar los efectos de fármacos que causan bloqueo neuromuscular y hay un posible peligro de depresión respiratoria. Con opioides también se pueden presentar efectos acumulativos depresores de la respiración. La clindamicina puede antagonizar la actividad de los parasimpaticomiméticos.

A3.15 Farmacología de los antimaláricos en grupos y condiciones especiales

A3.15.1 Seguridad y tolerabilidad de los antimaláricos en lactantes

Los lactantes menores de 12 meses de edad constituyen una proporción significativa de los pacientes en los países con malaria endémica. No obstante, pocos estudios se centran específicamente en este grupo etario, en parte debido a dilemas éticos y también a dificultades técnicas con el muestreo. Los niños muy pequeños no pueden informar ellos mismos sobre los efectos adversos, de manera que la detección de estos depende de las observaciones de los padres y profesionales de la salud. Además, en los ensayos clínicos previos a la comercialización de los medicamentos nuevos no están representadas subpoblaciones importantes como los lactantes (79), pero hay diferencias farmacocinéticas potencialmente importantes en los lactantes en comparación con los niños mayores y los adultos (80).

Absorción de los medicamentos

El pH gástrico al nacer está generalmente entre 6 y 8, pero en unas pocas horas baja a 2 y luego sube nuevamente hasta llegar prácticamente a una aclorhidria durante varios días. A

medida que se desarrolla la mucosa gástrica, aumenta nuevamente la acidez hasta los 3 años de edad, cuando se alcanzan los valores adultos. El tiempo de vaciado gástrico se prolonga (hasta 8 horas) en los recién nacidos y se acerca a los valores adultos solo después de los 6 meses. Las inyecciones intramusculares también pueden ser problemáticas en los niños pequeños. En los lactantes con malaria aguda o grave se puede presentar un estado extremo de reducción del riego sanguíneo en vísceras, músculos y piel. Esto puede dar lugar a una absorción lenta, imprevisible o incompleta de los medicamentos y un consiguiente retraso para alcanzar los niveles terapéuticos del medicamento en momentos en que es decisiva la velocidad de liberación adecuada del fármaco.

Distribución

En el lactante los compartimientos líquidos del cuerpo y los volúmenes totales y extracelulares de agua son relativamente grandes, por lo que los volúmenes de distribución aparente son mayores. Los lípidos corporales totales aumentan en forma sostenida desde del nacimiento durante los 9 primeros meses de vida, pero luego disminuyen hasta la adolescencia. Estos cambios en la composición corporal pueden modular el volumen de distribución y eliminación. La masa hepática por peso corporal es mayor en lactantes que en adultos, y el hígado crece rápidamente durante los 2 primeros años. En los niños pequeños el cerebro es desproporcionadamente grande y la barrera hematoencefálica relativamente inmadura, y esto también contribuye al volumen de distribución. Por último, en lactantes la distribución de los medicamentos también se ve afectada por una menor unión a proteínas, por lo que hay más fármaco libre y, por lo tanto, mayor eliminación. Esto también puede conllevar un mayor riesgo de toxicidad.

Metabolismo de los medicamentos

El complejo de oxidasas de función mixta del citocromo P450 es el sistema de biotransformación más importante, que abarca muchas enzimas e isoenzimas. En general, estos sistemas enzimáticos son inmaduros al nacer. Por consiguiente, en los primeros 2 a 3 meses de vida la eliminación de la mayoría de los medicamentos metabolizados es relativamente lenta. Entre los 2 y 6 meses de edad la eliminación es más rápida que en adultos, y entre los 6 meses y 2 años lo es más aún para la mayoría de los medicamentos (la semivida de eliminación de los medicamentos metabolizados por niños de 6 meses a 2 años de edad es 0,6 veces la de adultos).

Depuración renal

La tasa de filtrado glomerular solo alcanza los niveles adultos, ajustados según la superficie corporal, aproximadamente a los 6 meses de edad. Por lo tanto, en los lactantes muy pequeños las semividas de eliminación de los medicamentos de eliminación renal pueden ser hasta 2 ó 3 veces más largas que en adultos. Después de los 2 meses de edad las semividas son más breves (0,35 a 0,5 veces los valores de adultos) hasta los 2 años de edad aproximadamente.

A3.15.2 Desnutrición y antimaláricos

La malaria y la desnutrición coexisten con frecuencia. La compleja relación entre la malaria y el estado de nutrición es objeto de debate desde hace muchos años (81). En vista de que una proporción significativa de los niños desnutridos del mundo vive en países con malaria endémica (82), es importante entender cómo se ve afectada la farmacocinética de los antimaláricos en caso de desnutrición grave. En esta sección se describen los cambios fisiológicos que ocurren en los pacientes desnutridos y la influencia de esos cambios en las propiedades farmacocinéticas de los antimaláricos, sobre la base de los pocos estudios disponibles sobre farmacocinética de antimaláricos en casos de desnutrición.

Nota: Al examinar la bibliografía se observó que muchos estudios se habían realizado en poblaciones y entornos donde cabía prever cierto grado de desnutrición. Sin embargo, esto solo se ha mencionado rara vez como posible factor de confusión relacionado con la eficacia de los medicamentos, aunque ocasionalmente se haya observado que los pacientes obviamente desnutridos parecían responder al tratamiento de manera diferente a otros pacientes (83). En varios estudios en curso se prevé considerar específicamente los resultados del tratamiento en este grupo de pacientes.

Definiciones

Hay diferentes maneras de clasificar la desnutrición. En estudios anteriores se ha empleado la clasificación de Wellcome, en que el peso corporal se expresa como porcentaje del peso normal (percentil 50 de los valores de Harvard): peso inferior al normal 80–60%; marasmo 60%; kwashiorkor 80–60% + edema; kwashiorkor marasmático 60% + edema. Otros estudios se refieren a bajo peso para la talla (emaciación); bajo peso para la edad (peso inferior al normal); o baja talla para la edad (retraso del crecimiento) y utilizan indicadores y valores de referencia antropométricos. La malnutrición proteinoenergética se define como una variedad de afecciones patológicas resultantes de la falta coincidente, en proporciones variables, de proteínas y calorías; es más frecuente en lactantes y niños pequeños y suele ir asociada a infecciones (84).

Farmacocinética

- *Absorción*

La anorexia, la diarrea y los vómitos son comunes. La anorexia afectará a la absorción de los medicamentos que requieran administración concomitante con alimentos grasos, y la biodisponibilidad oral se reducirá en los pacientes que tengan vómitos o un tránsito intestinal rápido. La atrofia de la mucosa intestinal que se presenta en caso de malnutrición proteinoenergética grave también obstaculiza la absorción.

Cabe esperar que en los niños con miembros inferiores edematosos se vea alterada la absorción de las inyecciones intramusculares. Los pacientes con malnutrición proteinoenergética suelen tener mala perfusión periférica debido a la insuficiencia circulatoria asociada a la bradicardia, la hipotensión y el gasto cardíaco reducido. Por lo tanto, es de prever que la absorción de medicamentos intramusculares y posiblemente intrarrectales sea más lenta que en los pacientes sin malnutrición proteinoenergética. La masa muscular reducida puede dificultar la administración repetida de inyecciones intramusculares.

• *Distribución*

La cantidad total de agua corporal aumenta en proporción al grado de desnutrición, principalmente debido a una expansión del líquido extracelular (muy evidente en pacientes edematosos). Por lo tanto, puede esperarse que el volumen de distribución de algunos medicamentos sea mayor y sus concentraciones en plasma menores. La albúmina es la proteína plasmática más importante para la unión de muchos medicamentos, pero en caso de malnutrición proteinoenergética hay hipoalbuminemia resultante de una síntesis reducida por deficiencia alimentaria. En el caso de los medicamentos que se ligan en mayor proporción esto puede conducir en teoría a un aumento de la cantidad de medicamento libre, lo que puede aumentar la eliminación porque hay más medicamento disponible para metabolizar y puede aumentar asimismo la toxicidad potencial. Hay otras proteínas plasmáticas menos afectadas por la síntesis reducida, y si estas se pueden unir a algún fármaco libre el aumento de la fracción libre quizá no sea tan grande como lo previsto.

• *Metabolismo*

Hay infiltración grasa, pero la ictericia es poco común a menos que haya septicemia. Puede haber resultados anormales de las pruebas de la función hepática y reducción de las enzimas del ciclo de la urea. Los niños con kwashiorkor excretaron una proporción mayor de cloroquina inalterada antes del tratamiento nutricional que en la fase de recuperación (85). Esto indica que la función hepática era inadecuada durante la fase aguda del kwashiorkor. En estudios en animales se ha observado que la actividad de algunos sistemas enzimáticos, como el del citocromo P450, se reduce en caso de desnutrición importante.

• *Eliminación*

Debido a la reducción del gasto cardíaco los riñones reciben un flujo sanguíneo menor que el 25% habitual. Se ha observado que la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y la función tubular son insuficientes, y ello se complica debido a una deshidratación concomitante. En esas circunstancias es previsible encontrar elevadas concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se excretan por vía renal. También se ha descrito excreción anormal de los medicamentos por la bilis en casos de malnutrición proteinoenergética grave.

Antimaláricos y malnutrición proteinoenergética

• *Cloroquina*

Hay pocos datos disponibles sobre la cinética de la cloroquina en los pacientes desnutridos. Antes de la rehabilitación nutricional los niños con kwashiorkor excretaron una proporción mayor de cloroquina respecto de sus metabolitos (85). Probablemente el metabolismo de la cloroquina en el hígado se vea afectado negativamente en caso de malnutrición proteinoenergética. En un estudio sobre la farmacocinética de la cloroquina en cinco niños con kwashiorkor (pero sin malaria), las concentraciones plasmáticas máximas del medicamento eran aproximadamente un tercio de los valores registrados en los controles sanos (una media de $40 + 30$ ng/ml en comparación con $134 + 99$ ng/ml), pero los tiempos para alcanzar los niveles máximos y las semividas de eliminación no eran significativamente diferentes, lo cual indica una absorción reducida. También se hallaba reducida la conversión de la cloroquina en su metabolito, desetilcloroquina, lo que indica alguna deficiencia en el metabolismo del medicamento. Sin embargo, en el estudio no se consideró la unión a proteínas plasmáticas ni la distribución de los medicamentos. No hay recomendaciones sobre modificación de las dosis en caso de malnutrición proteinoenergética (86).

• *Quinina*

Se han publicado tres estudios sobre la cinética de la quinina en pacientes desnutridos. En el primero, realizado en Nigeria, se comparó la farmacocinética de una dosis oral de quinina de 10 mg/kg en seis niños con kwashiorkor y siete controles normales que acudían a un consultorio de seguimiento de la malaria (87). Los niños tenían entre 1 y 3 años de edad. Los valores de proteínas plasmáticas totales y albúmina de los niños con kwashiorkor eran, respectivamente, un 74% y un 67% de los de los niños controles. La quinina se absorbió más lentamente en el grupo con kwashiorkor que en el de control; el tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) fue de $2,5 \pm 0,3$ h en comparación con $1,5 \pm 0,6$ h; la concentración plasmática máxima (C_{max}) alcanzada también fue inferior ($1,7 \pm 0,5$ μ mol/l en comparación con $2,4 + 0,3$ μ mol/l). El índice de depuración de quinina en caso de kwashiorkor fue menos de un tercio del valor de los pacientes bien alimentados ($31,5 \pm 8,5$ mg/min en comparación con $108,5 \pm 34,8$ mg/min) y la semivida de eliminación también fue más larga ($15,0 \pm 4,4$ horas en comparación con $8,0 \pm 1,3$ horas). Los autores llegaron a la conclusión de que la causa de las diferencias observadas era una combinación de malabsorción y reducción de la unión a proteínas plasmáticas y del metabolismo hepático. No se sugirió modificar las dosis.

En el segundo estudio, realizado en el Gabón, se comparó a ocho niños en estado de desnutrición general diferente del kwashiorkor (definida como una razón de la circunferencia de la parte media del brazo izquierdo al perímetro cefálico $<0,279$) con siete niños en estado de nutrición normal (88). Los niños tenían entre 9 y 60 meses de edad. Posteriormente se confirmó que sólo dos tenían malaria, aunque todos se habían presentado

con fiebre. La albúmina sérica media en uno y otro grupo era de 28,7 y 31,0 respectivamente. Cada niño recibió una dosis de ataque de 16 mg/kg de quinina base (25 mg/kg de clorhidrato de quinina resorcina, como Quinimax) por inyección intramuscular profunda seguida de 8 mg/kg a las 12 horas. El t_{max} fue significativamente más corto en los niños desnutridos ($1,1 \pm 0,4$ horas en comparación con $2,2 \pm 1,2$ horas). No se observó ninguna diferencia de C_{max} , volumen de distribución ni unión a proteínas. La depuración fue significativamente más rápida en los niños desnutridos ($4,4 \pm 3,6$ ml/min/kg en comparación con $2,3 \pm 1,4$ ml/min/kg), y la semivida fue más corta ($6,3 \pm 1,8$ horas en comparación con $10,1 \pm 3,4$ horas). La concentración a las 12 horas era menor en los niños desnutridos ($3,3 \pm 1,6$ mg/l en comparación con $5,3 \pm 1,6$ mg/l). Había una correlación significativa entre la semivida de eliminación y la relación de la circunferencia de la parte media del brazo izquierdo al perímetro cefálico. La relación del área bajo la curva correspondiente a la hidroxiquinina, el metabolito principal de la quinina, a la correspondiente a la quinina fue significativamente mayor en el grupo desnutrido, y tenía una correlación significativa con la relación de la circunferencia de la parte media del brazo izquierdo al perímetro cefálico, lo cual indica que el metabolismo de la quinina aumenta en los pacientes desnutridos. Los autores sugieren que los intervalos entre dosis se reduzcan a 8 horas en los niños desnutridos para obtener concentraciones de quinina en plasma similares a las encontradas en los niños con nutrición normal.

En el tercer estudio, realizado en el Níger, se clasificó a 40 niños en los siguientes cuatro grupos: niños normalmente nutridos con y sin malaria cerebral y niños desnutridos (>2 DE por debajo del valor de la mediana en al menos dos de las siguientes mediciones: peso para la talla, peso para la edad y talla para la edad) con y sin la malaria cerebral (89). Las edades estudiadas estaban entre 24 y 72 meses. Se excluyó a los pacientes con kwashiorkor. Todos los pacientes recibieron 4,7 mg/kg de quinina base (8 mg/kg de Quinimax) por gota a gota intravenoso administrado en 4 horas. Las venoclisis se repitieron cada 8 horas en los niños con malaria cerebral. Las C_{max} más altas se registraron en los niños desnutridos, y en los no maláricos eran mayores que en los maláricos ($8,5 \pm 4,7$ mg/l en comparación con $7,7 \pm 2,0$ mg/l); las más bajas se registraron en los grupos de control no maláricos y maláricos ($3,0 \pm 2,1$ mg/l y $6,6 \pm 3,0$ mg/l). No había diferencias de área bajo la curva a las 0–8 horas ni de semivida de eliminación entre los dos grupos de niños desnutridos y los controles con malaria, pero todos estos acusaron valores mayores que los controles sin malaria. En cambio, la depuración de quinina en plasma y el volumen de distribución eran menores en estos tres grupos que en los controles sin malaria. Las concentraciones de glucoproteína alfa 1 en plasma y la fracción del medicamento ligada a proteínas aumentaron en los tres grupos. En los niños desnutridos la depuración de parásitos era más lenta, pero la diferencia no era significativa. Los autores llegaron a la conclusión de que la desnutrición general grave y la malaria cerebral tenían efectos similares sobre la farmacocinética de la quinina en los niños y de que las modificaciones de la disposición de quinina mediadas por la malaria cerebral no se potenciaban. Recomiendan que para los niños con desnutrición no se modifique la posología vigente.

- *Sulfadoxina-pirimetamina*

No existe ningún estudio sobre la cinética de la sulfadoxina-pirimetamina en pacientes desnutridos. Sin embargo, los datos procedentes de observaciones de niños rwandeses refugiados mostraron que entre los niños desnutridos (los que tenían un peso para la talla <80% de la mediana de referencia, con o sin edema) había mayores probabilidades de fracaso terapéutico que entre los niños sin desnutrición (86% en comparación con 58%) (83). Los mayores recuentos iniciales de parásitos y la inmunidad de los huéspedes, así como diferencias farmacocinéticas, también pueden haber contribuido a este resultado.

- *Tetraciclina*

Se han realizado varios estudios pequeños sobre la cinética de la tetraciclina en adultos desnutridos de la India. En un estudio se comparó la cinética de la tetraciclina intravenosa con la oral en hombres adultos desnutridos y normales (90). En comparación con el grupo de referencia, en los pacientes desnutridos se observó menor unión a proteínas, semivida de eliminación más corta y menor volumen de distribución. Los autores sugieren que, para mantener los niveles de tetraciclina por encima de la concentración inhibitoria mínima, se reduzcan los intervalos entre dosis. Se llegó a una conclusión similar en otro estudio en que en el grupo desnutrido se había detectado una distribución y una depuración más rápidas de la tetraciclina (91). El mismo autor, en un segundo estudio, también examinó la absorción de la tetraciclina oral en comparación con la intravenosa en diversos tipos de malnutrición. La absorción oral era más lenta en los pacientes con malnutrición proteinoenergética y pelagra que en los pacientes con anemia o deficiencia de vitaminas del complejo B y los controles sanos. En un tercer estudio, en los pacientes con edema nutricional se encontraron valores más altos de C_{max} y área bajo la curva, y menor depuración y menor volumen de distribución en comparación con los controles sanos (a diferencia de los pacientes malnutridos no edematosos) (92).

- *Doxiciclina*

En un solo estudio se ha examinado la cinética de la doxiciclina administrada por vía oral a pacientes adultos en la India (93). El área bajo la curva, la semivida de eliminación y la unión a proteínas plasmáticas eran menores y la depuración mayor en el grupo desnutrido. La depuración renal era similar en los controles y los pacientes desnutridos. Los autores conjeturaron que la mayor depuración corporal total de la doxiciclina quizás obedeciera a una mayor metabolización en los pacientes desnutridos. Los niveles plasmáticos de C_{min} en estado estacionario eran menores que en pacientes sanos, pero se mantenían dentro de los valores terapéuticos. Considerando estos resultados, no parece necesario modificar las recomendaciones posológicas.

• Otros antimaláricos

No hay estudios sobre la cinética de la clindamicina, la amodiaquina, los derivados de la artemisinina (dihidroartemisinina), la combinación artemeter-lumefantrina, la mefloquina ni la primaquina en pacientes desnutridos.

Conclusiones

Hay muchas razones por las cuales la farmacocinética puede ser diferente en los pacientes desnutridos en comparación con los bien nutridos. Sin embargo, con la excepción posible de la quinina, no hay suficientes datos disponible para recomendar modificaciones específicas de la posología.

A3.16 Referencias

1. Krugliak M, Ginsburg H. Studies on the antimalarial mode of action of quinoline-containing drugs: time-dependence and irreversibility of drug action, and interactions with compounds that alter the function of the parasite's food vacuole. *Life Sciences*, 1991, 49:1213–1219.
2. Bray PG et al. Access to hemozoin: the basis of chloroquine resistance. *Molecular Pharmacology*, 1998, 54:170–179.
3. Gustafsson LL et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983, 15:471–479.
4. Walker O et al. Plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in children during and after chloroquine treatment for malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983;16:701–705.
5. White NJ et al. Chloroquine treatment of severe malaria in children. Pharmacokinetics, toxicity, and new dosage recommendations. *New England Journal of Medicine*, 1988, 319:1493–1500.
6. Mnyika KS, Kihamia CM. Chloroquine-induced pruritus: its impact on chloroquine utilization in malaria control in Dar es Salaam. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991, 94:27–31.
7. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety*, 2004, 27:25–61.
8. Riou B et al. Treatment of severe chloroquine poisoning. *New England Journal of Medicine*, 1988, 318:1–6.
9. Clemessy JL et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Critical Care Medicine*, 1996, 24:1189–1195.
10. Winstanley PA et al. The disposition of amodiaquine in Zambians and Nigerians with malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 29:695–701.
11. Hatton CS et al. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet*, 1986, 1:411–414.

12. Miller KD et al. Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 35:451–458.
13. Bjorkman A, Phillips-Howard PA. Adverse reactions to sulfa drugs: implications for malaria chemotherapy. *Bulletin of the World Health Organization*, 1991, 69:297–304.
14. Winstanley PA et al. The disposition of oral and intramuscular pyrimethamine/sulphadoxine in Kenyan children with high parasitaemia but clinically non-severe falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 33:143–148.
15. Price R et al. Pharmacokinetics of mefloquine combined with artesunate in children with acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, 43:341–346.
16. Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 1996, 30:263–299
17. Simpson JA et al. Population pharmacokinetics of mefloquine in patients with acute falciparum malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 66:472–484.
18. Slutsker LM et al. Mefloquine therapy for Plasmodium falciparum malaria in children under 5 years of age in Malawi: in vivo/in vitro efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *Bulletin of the World Health Organization*, 1990, 68:53–59.
19. Karbwang J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mefloquine in Thai patients with acute falciparum malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 1991, 69:207–212.
20. Nosten F et al. Mefloquine pharmacokinetics and resistance in children with acute falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 31:556–559.
21. Svensson US et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of artemisinin and mefloquine enantiomers in patients with falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 58:339–351.
22. Gimenez F et al. Stereoselective pharmacokinetics of mefloquine in healthy Caucasians after multiple doses. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1994, 83:824–827.
23. Bourahla A et al. Stereoselective pharmacokinetics of mefloquine in young children. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 50:241–244.
24. Bem JL, Kerr L, Stuerchler D. Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 95:167–179.
25. ter Kuile FO et al. Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients. *Bulletin of the World Health Organization*, 1995, 73:631–642.
26. Phillips-Howard PA, ter Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. Fact or fiction? *Drug Safety*, 1995, 12:370–383.
27. Mai NTH et al. Post-malaria neurological syndrome. *Lancet*, 1996, 348:917–921.
28. Supanaranond W et al. Lack of a significant adverse cardiovascular effect of combined quinine and mefloquine therapy for uncomplicated malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:694–696.

29. Eckstein-Ludwig U et al. Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 2003, 424:957–961.
30. Navaratnam V et al. Pharmacokinetics of artemisinin-type compounds. *Clinical Pharmacokinetics*, 2000, 39:255–270.
31. Ashton M, Nguyen DS, Nguyen VH, et al. Artemisinin kinetics and dynamics during oral and rectal treatment of uncomplicated malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 63:482–493.
32. Ribeiro IR, Olliaro P. Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. *Médecine Tropical (Mars)*, 1998, 58(3 Suppl.):50–53.
33. Price R et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:547–555.
34. Leonardi E et al. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95:182–183.
35. Van Vugt M et al. A case-control auditory evaluation of patients treated with artemisinin derivatives for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:65–69.
36. Kissinger E et al. Clinical and neurophysiological study of the effects of multiple doses of artemisinin on brain-stem function in Vietnamese patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 63:48–55.
37. Hien TT et al. Neuropathological assessment of artemether-treated severe malaria. *Lancet*, 2003, 362:295–296.
- 37a. Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy. *Geneva, World Health Organization*, 2003 (document WHO/CDS/MAL/2003.1094)
38. Ezzet F, Mull R, Karbwang J. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 46:553–561.
39. Murphy SA et al. The disposition of intramuscular artemether in children with cerebral malaria; a preliminary study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:331–334.
40. Hien TT et al. Comparative pharmacokinetics of intramuscular artesunate and artemether in patients with severe falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:4234–4239.
41. Mithwani S et al. Population pharmacokinetics of artemether and dihydroartemisinin following single intramuscular dosing of artemether in African children with severe falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 57:146–152.
42. Brewer TG et al. Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, 88 (Suppl. 1):S33–36.
43. Bethell DB et al. Pharmacokinetics of oral artesunate in children with moderately severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:195–198.

44. Batty KT et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous vs oral artesunate in uncomplicated falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 45:123–129.
45. Newton PN et al. Antimalarial bioavailability and disposition of artesunate in acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44:972–997.
46. Krishna S et al. Bioavailability and preliminary clinical efficacy of intrarectal artesunate in Ghanaian children with moderate malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:509–516.
47. Ilett KF et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular artesunate and rectal dihydroartemisinin in uncomplicated falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 53:23–30.
48. Newton PN et al. Comparison of oral artesunate and dihydroartemisinin antimalarial bioavailabilities in acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:1125–1127.
49. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clinical Pharmacokinetics*, 1999, 37:105–125.
50. van Vugt M et al. No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61:964–967.
51. Mihaly GW et al. Pharmacokinetics of primaquine in man: identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1984, 17:441–446.
52. Chan TK, Todd D, Tso SC. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *British Medical Journal*, 1976, 2:1227–1229.
53. McGready R et al. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:545–552.
54. Sabchareon A et al. Efficacy and pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in children with multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:201–206.
55. Helsby NA et al. The pharmacokinetics and activation of proguanil in man: consequences of variability in drug metabolism. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 30:593–598.
56. Kaneko A et al. Proguanil disposition and toxicity in malaria patients from Vanuatu with high frequencies of CYP2C19 mutations. *Pharmacogenetics*, 1999, 9:317–326.
57. Wattanagoon Y et al. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1987, 24:775–780.
58. Hussein Z et al. Population pharmacokinetics of proguanil in patients with acute *P. falciparum* malaria after combined therapy with atovaquone. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 42:589–597.
59. Wangboonskul J et al. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in pregnancy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1993, 44:247–251.

60. McGready R et al. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:553–557.
61. Veenendaal JR, Edstein MD, Rieckmann KH. Pharmacokinetics of chlorproguanil in man after a single oral dose of Lapudrine. *Chemotherapy*, 1988, 34:275–283.
62. White NJ et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria. *American Journal of Medicine*, 1982, 73:564–572.
63. van Hensbroek MB et al. Quinine pharmacokinetics in young children with severe malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 54:237–242.
64. Supanaranond W et al. Disposition of oral quinine in acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 40:49–52.
65. Waller D et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular quinine in Gambian children with severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990, 84:488–491.
66. White NJ. Optimal regimens of parenteral quinine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:462–464.
67. Silamut K et al. Binding of quinine to plasma proteins in falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1985, 34:681–686.
68. Silamut K et al. Alpha 1-acid glycoprotein (orosomuroid) and plasma protein binding of quinine in falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 32:311–315.
69. Mansor SM et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria infection on the plasma concentration of alpha 1-acid glycoprotein and the binding of quinine in Malawian children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 32:317–321.
70. Phillips RE et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in pregnant and lactating women with falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1986, 21:677–683.
71. Hall AP et al. Human plasma and urine quinine levels following tablets, capsules, and intravenous infusion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1973, 14:580–585.
72. Pukrittayakamee S et al. A study of the factors affecting the metabolic clearance of quinine in malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, 52:487–493.
73. Newton PN et al. Pharmacokinetics of quinine and 3-hydroxyquinine in severe falciparum malaria with acute renal failure. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 93:69–72.
74. Bruce-Chwatt LJ. Quinine and the mystery of blackwater fever. *Acta Leidensia*, 1987, 55:181–196.
75. White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1983, 5:173–175.
76. Boland ME, Roper SM, Henry JA. Complications of quinine poisoning. *Lancet*, 1985, 1:384–385.

77. Pukrittayakamee S, et al. Adverse effect of rifampicin on quinine efficacy in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47:1509-1513.
78. Newton PN et al. The Pharmacokinetics of oral doxycycline during combination treatment of severe falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49:1622-1625.
79. Atuah KN, Hughes D, Pirmohamed M. Clinical pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. *Drug Safety*, 2004, 27:535-554.
80. Ginsberg G et al. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics*, 2004, 113(4 Suppl.):973-983.
81. Shankar AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 182(Suppl. 1):S37-S53.
82. de Onis M et al. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bulletin of the World Health Organization*, 1993, 71:703-712.
83. Wolday D et al. Sensitivity of Plasmodium falciparum in vivo to chloroquine and pyrimethamine-sulfadoxine in Rwandan patients in a refugee camp in Zaire. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:654-656.
84. Wellcome Trust Working Party. Classification of infantile malnutrition. *Lancet*, 1970, 2:302-303.
85. Wharton BA, McChesney EW. Chloroquine metabolism in kwashiorkor. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1970, 16:130-132.
86. Walker O et al. Single dose disposition of chloroquine in kwashiorkor and normal children - evidence for decreased absorption in kwashiorkor. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1987, 23:467-472.
87. Salako LA, Sowunmi A, Akinbami FO. Pharmacokinetics of quinine in African children suffering from kwashiorkor. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1989, 28:197-201.
88. Treluyer JM et al. Metabolism of quinine in children with global malnutrition. *Pediatric Research*, 1996, 40:558-563.
89. Pussard E et al. Quinine disposition in globally malnourished children with cerebral malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 65:500-510.
90. Shastri RA, Krishnaswamy K. Undernutrition and tetracycline half life. *Clinica Chimica Acta*, 1976 66:157-164.
91. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Tetracycline kinetics in undernourished subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, 1981, 19:409-413.
92. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Tetracycline absorption in malnutrition. *Drug-Nutrition Interactions*, 1981, 1:23-29.
93. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Pharmacokinetics and plasma steady state levels of doxycycline in undernutrition. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1982, 14:785-789.

Anexo 4

Los antimaláricos y la transmisión de la malaria

A4.1 Principios de la transmisión de la malaria

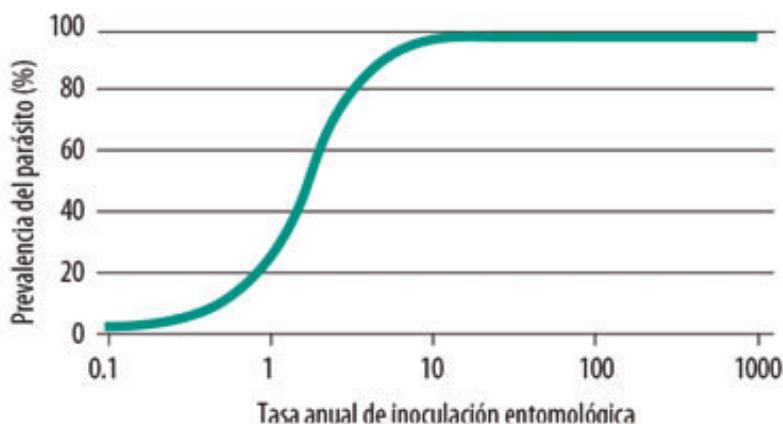
La malaria se propaga entre las personas por intermedio de un mosquito perteneciente al género *Anopheles*. Cuando toma sangre de una persona infectada, el mosquito hembra es infectado por gametocitos, que son formas sexuales del parásito. Los gametocitos prosiguen su desarrollo en el insecto durante un período de 6 a 12 días, después de los cuales los parásitos transformados en esporozoítos pueden infectar a un ser humano mediante la picadura del mosquito infectado.

La intensidad de transmisión de la malaria en una zona es la frecuencia con la cual los mosquitos infectados inoculan parásitos de la malaria en las personas. Se expresa como tasa anual de inoculación entomológica, o TIE, que es el número de picaduras de mosquitos infecciosos recibidas por un individuo en un año. La TIE determina en gran medida la epidemiología y las características de la morbilidad por malaria clínica en un área. En el extremo más alto del espectro de la transmisión de malaria se encuentran algunas partes del África tropical donde pueden alcanzarse TIE de 500–1.000 (1). En el extremo más bajo de ese espectro las TIE son de 0,01 o menos, como en zonas templadas del Cáucaso y Asia central, donde la transmisión de malaria apenas se sostiene. Entre estos dos extremos hay situaciones de malaria estacional inestable, como en gran parte de Asia y América Latina, donde las TIE se encuentran por debajo de 10, y a menudo alrededor de 1 ó 2, y situaciones de malaria estable pero estacional, como en gran parte de África Occidental, donde las TIE se encuentran entre 10 y 100.

La proporción de mosquitos infectados en una localidad está relacionada con el número de seres humanos infectados e infecciosos en esa zona; por consiguiente, la disminución de la infectividad de las personas infectadas por los mosquitos vectores contribuirá a reducir la transmisión de la malaria y, con el tiempo, reducir la incidencia y la prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, la relación entre la TIE y la prevalencia de malaria es compleja, y se ve afectada por el grado de inmunidad a la malaria, la modalidad de su adquisición y desaparición, y si hay farmacoterapia eficaz en el área. En la relación hipotética representada en la figura A4.1 se supone que no hay farmacoterapia. En las zonas de baja transmisión donde las TIE están por debajo de 1 ó 2, una reducción de la tasa de inoculación dará lugar a una reducción casi proporcional de la prevalencia (y la tasa de incidencia) de malaria. En caso de TIE de más de 10, con gran redundancia en el reservorio infeccioso, se necesitan mayores reducciones de la transmisión para tener una influencia significativa sobre la prevalencia de malaria. La experiencia con intervenciones muy importantes, como el uso

de mosquiteros tratados con insecticida y tratamientos combinados con artemisinina, sugiere, sin embargo, que las intervenciones que reducen eficazmente la transmisión serán beneficiosos con respecto a la mortalidad e incluso la morbilidad en la mayor parte de las situaciones (2, 3).

Figura A4.1 Relación entre tasa de inoculación y prevalencia del parásito (se supone que no se trata ninguna infección)



A4.2 Efecto de los medicamentos sobre la transmisión de la malaria

Los medicamentos pueden conducir a una reducción de la transmisión de malaria por dos mecanismos (4), a saber:

1. El tratamiento temprano y eficaz de una infección malárica sanguínea con cualquier antimalárico reducirá el número de gametocitos al eliminar las etapas sanguíneas asexuadas de las cuales provienen los gametocitos. Cuanto más rápida sea la depuración de la parasitemia por formas sanguíneas asexuadas, mayor será el efecto reductor de la infectividad. Así pues, las potentes propiedades antiinfectivas de las artemisininas obedecen en parte a su acción de rápida depuración de la parasitemia. En *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, los gametocitos tienen un período breve de desarrollo (2 a 3 días) y los gametocitos maduros tienen una vida corta. Por consiguiente, el tratamiento eficaz de la infección sanguínea por formas asexuadas será suficiente para suprimir la infectividad para los mosquitos. En *P. falciparum*, los gametocitos tardan más en desarrollarse (cerca de 12 días) y maduran a partir de una forma joven del parásito (merozoíto). En la circulación periférica, los gametocitos maduros pueden seguir siendo infectivos hasta varias semanas. En consecuencia, la infectividad de la infección por *P. falciparum* podría perdurar semanas después de que el paciente haya sido tratado

eficazmente, a menos que se haya usado una medicación gametocida específica (por ejemplo primaquina, véase más abajo).

- La reducción de la infectividad del parásito mediante un efecto directo sobre los gametocitos (efecto gametocitocida) o bien sobre las formas del parásito que se desarrollan en el mosquito (efecto esporonticida) (cuadro A4.1; figura A4.2). La cloroquina, usada ampliamente en el pasado para tratar la enfermedad por *P. falciparum* (parásitos sanguíneos asexuados), actúa contra los gametocitos jóvenes pero no tiene efecto supresor sobre (5) la infectividad de los gametocitos infectivos maduros (6), e incluso puede aumentar esta. Por el contrario, la sulfadoxina-pirimetamina aumenta la carga de gametocitos pero reduce su infectividad (6–8). Las artemisininas son los gametocitocidas más potentes de los utilizados actualmente para tratar la infección sanguínea por formas asexuadas (9–13). Destruyen los gametocitos jóvenes, impidiendo la introducción de nuevos gametocitos infectivos en la circulación, pero tienen menos efecto sobre los gametocitos maduros que pueden estar presentes en la circulación en el momento del tratamiento (12). La primaquina, una 8-aminoquinolina, utilizada ampliamente como hipnozoitocida para la prevención de recaídas por *P. vivax*, actúa sobre los gametocitos maduros y acelera la eliminación de gametocitos (12). El agregado de primaquina a un TCA para el tratamiento de infecciones por *P. falciparum* será beneficioso porque actúa sobre los gametocitos infectivos maduros contra los cuales las artemisininas tienen poco o ningún efecto (14).

Cuadro A4.1 Efectos de algunos antimaláricos generalmente utilizados sobre la infectividad de *P. falciparum* para el mosquito

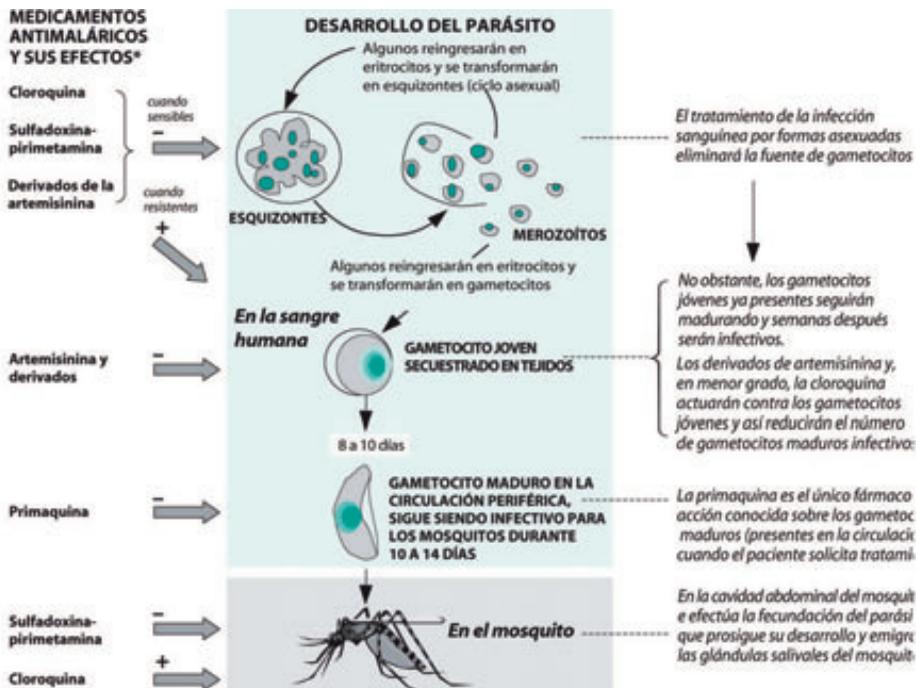
Efectos del tratamiento				
Medicamento	Gametocitocida	Esporonticida		Efecto general sobre la supresión de la infectividad
	Viabilidad de los gametocitos	Viabilidad de los gametocitos	Infectividad de los gametocitos	
Cloroquina	Reduce	Ningún efecto (4)	Aumenta (5)	+
Sulfadoxina-pirimetamina	Ningún efecto	Aumenta (5–7)	Suprime (5–7)	+/-
Derivados de artemisinina	Reduce enormemente (8–11)	Poco efecto (11)	Desconocido	+++
Primaquina	Desconocido	Reduce enormemente (11)	Desconocido	+++
Quinina (4)	Ningún efecto	Ningún efecto	Ningún efecto	Ninguno

A4.2.1 En situaciones de transmisión baja a moderada

Las consecuencias más directas de la reducción de la infectividad del parásito mediante el uso de medicamentos se observarán en las zonas de baja transmisión donde los pacientes sintomáticos constituyen la mayor parte del reservorio infeccioso. En ellas, la aplicación de una estrategia encaminada a acortar el período de infectividad de los pacientes, así como a reducir la infecciosidad de los gametocitos, repercutirá significativamente sobre la transmisión de la malaria. Una reducción de la transmisión en estas situaciones daría lugar a una reducción casi proporcional de la prevalencia de la infección y la incidencia de la enfermedad.

En las zonas de transmisión baja a moderada, por consiguiente, es importante administrar un tratamiento rápido y eficaz a los enfermos de malaria para alcanzar tanto la meta terapéutica de reducir la morbilidad y la mortalidad como la meta de salud pública de reducir la transmisión. Además, el uso de gametocitocidas específicos ayudará a reducir la transmisión.

Figura A4.1 Traducción de las leyendas de la figura A4.2, de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo



*Cuando los parásitos son susceptibles al medicamento, a menos que se indique otra cosa. Las flechas positivas y negativas indican el efecto del medicamento, potenciación (+) y supresión (-), respectivamente, en la forma del parásito o en su desarrollo.

A4.2.2 En situaciones de transmisión intensa

En los entornos de transmisión alta, las personas infectadas pero asintomáticas constituyen una parte importante del reservorio infeccioso. Aunque los casos tratados (principalmente niños) tienen densidades mayores de gametocitos, y la infectividad se relaciona positivamente con la densidad de gametocitos, los niños constituyen solo una proporción del reservorio infeccioso (15). Esto, junto con el hecho de que, en los entornos de transmisión alta se necesita una considerable reducción de las tasas de transmisión para influir en la prevalencia de parásito (y en la incidencia de la enfermedad), es menos imperioso introducir en el régimen de tratamiento un componente que suprima la infectividad. Sin embargo, a medida que se redoblan los esfuerzos de control de la malaria en los países con gran endemividad, las tasas de transmisión bajan y las pautas de tratamiento que reducen la infectividad serán útiles para mantener esos logros. El uso de antimaláricos para reducir la infectividad:

- está justificado en los entornos de baja transmisión;
- será beneficioso en los entornos de transmisión alta cuando las tasas de transmisión hayan bajado gracias a un control eficaz de la malaria.

A4.3 Estrategias para reducir la transmisión de parásitos farmacorresistentes

El uso continuo de un medicamento al cual los parásitos sean parcialmente resistentes conferirá una ventaja selectiva a los parásitos resistentes y favorecerá su transmisión. En presencia del medicamento, las infecciones parcialmente resistentes producen densidades mayores de gametocitos que las susceptibles (6, 7, 10, 11, 16, 17). La farmacorresistencia conduce a recrudescencia, que está asociada a mayores cargas de gametocitos que las infecciones primarias. Por lo tanto, las infecciones acumulativamente farmacorresistentes generan más gametocitos que las susceptibles. En segundo lugar, los gametocitos que portan genes resistentes han demostrado ser más infecciosos para los mosquitos. Producen densidades mayores de parásitos (oocistos) en los mosquitos, e infectan una proporción mayor de mosquitos que los que portan genes susceptibles. (7, 8, 12). Estudios moleculares sobre la transmisión de dos genes de *P. falciparum* (*pfcr1* y *pfmdr*) vinculados a la resistencia a la cloroquina han revelado que los gametocitos que portan estos genes producen más oocistos y son más infecciosos para mosquitos que los gametocitos del genotipo susceptible (17).

Es importante señalar lo siguiente:

- el uso continuo de un medicamento que está perdiendo eficacia aumentará selectivamente la transmisión de parásitos farmacorresistentes y acelerará su propagación;
- el tratamiento temprano de los enfermos de malaria con un antimalárico eficaz tiene mayores probabilidades de limitar la propagación de parásitos farmacorresistentes.

Una disminución de las tasas de transmisión como la lograda, por ejemplo, por el control de vectores reducirá la propagación de parásitos de cepas tanto sensibles como resistentes, pero los datos probatorios sugieren que, sin la presión ejercida por el medicamento, los parásitos resistentes tendrían mayores desventajas para la supervivencia que las cepas sensibles (18, 19). Por consiguiente, las rigurosas condiciones de transmisión resultantes de las medidas de control de mosquitos tenderán a eliminar selectivamente los parásitos farmacorresistentes (20). Esto está apoyado por experiencias sobre el terreno en los siguientes lugares:

- Zimbabwe, donde el rociamiento de viviendas con insecticidas para reducir la transmisión de la malaria ha estado asociado con una disminución de la farmacorresistencia (21);
- regiones focales de la India y Sri Lanka, donde una combinación de intensas medidas de control de vectores y un cambio a un medicamento eficaz dieron lugar en esos focos a una reducción significativa y, en algunos casos, incluso a la eliminación de *P. falciparum* resistente a la cloroquina; y
- Tailandia occidental, donde en los años noventa prevalecían altos niveles de resistencia a la mefloquina y donde tras el despliegue de mosquiteros tratados con insecticida y de un TCA para el tratamiento de la malaria se registró un aumento de la susceptibilidad *in vitro* de *P. falciparum* a la mefloquina (22).

Cuando los parásitos se vuelven resistentes a un medicamento utilizado para fines curativos, las propiedades antiinfectivas de ese medicamento probablemente no ayudarán a reducir la propagación de parásitos resistentes al mismo sino que, por el contrario, favorecerán la propagación de parásitos resistentes porque darán una ventaja de supervivencia a los gametocitos que portan genes resistentes (23). Sin embargo, si un medicamento se combina con otro cuya actividad bloquea la transmisión y que tiene dianas bioquímicas diferentes en el parásito, el segundo bloqueará la transmisión de parásitos resistentes al primero. Así pues, en un TCA el derivado de artemisinina reducirá la probabilidad de aparición y propagación de parásitos resistentes al medicamento asociado porque elimina rápidamente la parasitemia y tiene propiedades antiinfectivas (11, 17, 24). Asimismo, la primaquina en combinación con un medicamento curativo reducirá la transmisión de mutantes resistentes a este último.

Mientras que los métodos de control de vectores, como el rociamiento con insecticidas de acción residual y el uso de mosquiteros tratados con insecticida, pueden tener y tendrán un efecto sobre la población de parásitos en su conjunto, los medicamentos antimaláricos que bloquean la transmisión solo tendrán efecto sobre los parásitos presentes en la infección que se está tratando. En los entornos de transmisión alta ese efecto será aun menor, habida cuenta del número de personas infectadas que están enfermas, porque el tratamiento llegará a una pequeña proporción de los reservorios del parásito; por consiguiente, para reducir la propagación de parásitos resistentes la farmacoterapia antiinfectiva será menos eficaz que los métodos de control de vectores.

Otros puntos importantes son los siguientes:

- la reducción de la transmisión mediante el control de mosquitos contribuirá a reducir la propagación de farmacorresistencia;
- una estrategia terapéutica para reducir la propagación de mutantes farmacorresistentes requerirá una combinación de medicamentos curativos con otro que tenga efectos supresores de la infectividad del parásito; las dianas de ambos medicamentos deben ser diferentes. Si esas dos propiedades residen en un mismo medicamento, este tendrá pocas probabilidades de proteger contra la propagación de parásitos resistentes;
- esa estrategia terapéutica será sinérgica con los métodos de control de mosquitos para prevenir la propagación de farmacorresistencia.

A4.4 Resumen y conclusiones

Los medicamentos antimaláricos tienen un papel importante que desempeñar para reducir la transmisión de malaria y la propagación de parásitos farmacorresistentes. La curación temprana de las infecciones sanguíneas, gracias a un buen acceso al diagnóstico y al tratamiento, será por sí misma eficaz para reducir la transmisión de malaria. Los medicamentos antimaláricos con acción específica supresiva de la infectividad (por ejemplo, derivados de artemisinina, primaquina) reducirán aun más la transmisión de malaria en casi todo el espectro de la intensidad de transmisión, pero en particular en las zonas de baja transmisión.

El control de mosquitos será la estrategia de bloqueo de la transmisión más eficaz actualmente disponibles para reducir la propagación de farmacorresistencia. Las estrategias terapéuticas para reducir la propagación de parásitos farmacorresistentes requerirán el uso de medicamentos combinados con otro medicamento asociado que tenga efectos supresores de la infectividad. Esto debe considerarse en la formulación de políticas nacionales de tratamiento. La supresión de la infectividad de la malaria debe considerarse como un componente importante en el desarrollo de medicamentos antimaláricos.

A4.5 Referencias

1. Hay SI et al. Annual *Plasmodium falciparum* entomological inoculation rates (TIE) across Africa: literature survey, internet access and review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000. 94:113–127.
2. Lengeler C, Smith TA, Armstrong-Schellenberg J. Focus on the effect of bed nets on malaria morbidity and mortality. *Parasitology Today*, 1997. 13:123–124.
3. Molineaux L. Malaria and mortality: some epidemiological considerations. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1997, 91:811–825.

4. White NJ. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. *Malaria Journal*, 2008, 7(Suppl 1):S8.
5. Bruce-Chwatt L. *Chemotherapy of malaria*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1981.
6. Hogg B. The differing impact of chloroquine and pyrimethamine/sulfadoxine upon the infectivity of malaria species to the mosquito vector. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 58:176–182.
7. Robert V et al. Gametocytemia and infectivity to mosquitoes of patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria attacks treated with chloroquine or sulfadoxine plus pyrimethamine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 62:210–216.
8. von Seidlein L et al. Risk factors for gametocyte carriage in Gambian children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 65:523–527.
9. von Seidlein L et al. A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in African children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 58:638–644.
10. Targett G et al. Artesunate reduces but does not prevent post treatment transmission of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183:1254–1259.
11. Drakeley CJ et al. Addition of artesunate to chloroquine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Gambian children causes a significant but short-lived reduction in infectiousness for mosquitoes. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:53–61.
12. Pukrittayakamee S et al. Activities of artesunate and primaquine against asexual- and sexual-stage parasites in *falciparum* malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:1329–1334.
13. Chotivanich K et al. Transmission-blocking activities of quinine, primaquine, and artesunate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50:1927–1930.
14. Shekalaghe S et al. Primaquine clears submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine and artesunate. *PLoS ONE*, 2007, 2:e1023.
15. Githeko, AK et al. The reservoir of *Plasmodium falciparum* malaria in a holoendemic area of western Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 86:355–358.
16. Handunnetti et al. Features of recrudescence chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infections confer a survival advantage on parasites, and have implications for disease control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:563–567.
17. Hallett RL et al. Combination therapy counteracts the enhanced transmission of drug-resistant malaria parasites to mosquitoes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:3940–3943.

18. De Roode JC et al. Host heterogeneity is a determinant of competitive exclusion or coexistence in genetically diverse malaria infections. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 2004, 271:1073–1080.
19. De Roode JC et al. Competitive release of drug resistance following drug treatment of mixed *Plasmodium chabaudi* infections. *Malaria Journal*, 2004, 3:33–42.
20. Molyneux DH et al. Transmission control and drug resistance in malaria: a crucial interaction. *Parasitology Today*, 1999, 15:238–240.
21. Mharakurwa S et al. Association of house spraying with suppressed levels of drug resistance in Zimbabwe. *Malaria Journal*, 2004, 3:35.
22. Nosten F et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet*, 2000, 356:297–302.
23. Hastings IM. Gametocytocidal activity in antimalarial drugs speeds the spread of drug resistance, *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11:1206–1217.
24. White NJ, Olliaro PL. Strategies for the prevention of antimalarial drug resistance: Rationale for combination chemotherapy for malaria, *Parasitology Today*, 1996, 12:399–401.

Anexo 6

Resistencia a los antimaláricos

A6.1 Introducción

Actualmente no hay pruebas realizables a la cabecera del paciente para determinar la susceptibilidad del parásito de la malaria a los antimaláricos. Por consiguiente, se requieren actividades de vigilancia para determinar las tendencias geográficas de la susceptibilidad de los plasmodios, así como la aparición y la propagación de farmacorresistencia. La información obtenida servirá de orientación respecto de las opciones de tratamiento y ayudará a predecir los perfiles de resistencia futuros.

Los mayores problemas de farmacorresistencia se plantean con *Plasmodium falciparum*. La resistencia de *P. falciparum* es de especial interés debido a la enorme carga de morbilidad causada por esta especie, su potencial letalidad, su propensión a generar epidemias y los costos de los medicamentos candidatos al reemplazo en las áreas con farmacorresistencia establecida. Hay resistencia a la cloroquina en *P. vivax*, especialmente en Oceanía occidental, pero muy pocos informes sobre la resistencia de *P. malariae* y *P. ovale* (los estudios han sido escasos).

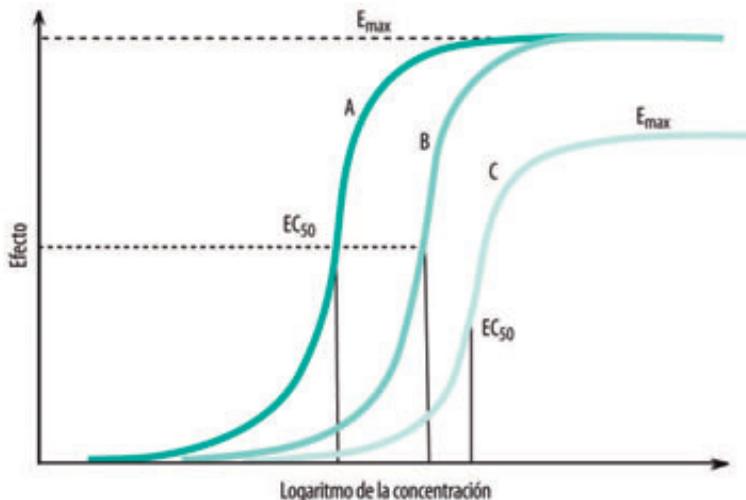
En este anexo se define la resistencia, se examina cómo surge y cómo se propaga esta, y se describen modalidades de vigilancia.

A6.2 Definición

La resistencia a un antimalárico se define como la capacidad de una cepa de plasmodios de sobrevivir o multiplicarse a pesar de la administración y la absorción adecuadas de un medicamento antimalárico en las dosis normalmente recomendadas. La farmacorresistencia a un compuesto antimalárico da lugar a un cambio hacia la derecha en la relación entre concentración y efecto (dosis y respuesta) (figura A6.1). Como las propiedades farmacocinéticas de los antimaláricos varían mucho según los individuos, en la definición de resistencia probablemente se deba incluir también un perfil de concentración plasmática “normal” del medicamento activo en cuestión o, en el caso de un profármaco (un medicamento que no es activo en la forma ingerida y requiere conversión química mediante procesos metabólicos para convertirse en farmacológicamente activo), un perfil “normal” del metabolito biológicamente activo.

La resistencia a un antimalárico no es necesariamente idéntica a un “fracaso terapéutico”; en el caso de la malaria este último consiste en no eliminar la parasitemia malárica o no resolver los síntomas clínicos a pesar de la administración de un antimalárico. Así pues, mientras que la farmacorresistencia puede conducir al fracaso terapéutico, no todos los fracasos terapéuticos están causados por una farmacorresistencia. El fracaso terapéutico también puede ser resultado de una dosificación incorrecta, problemas de observancia del tratamiento (incumplimiento), calidad deficiente de los medicamentos, interacciones medicamentosas, problemas con la absorción de medicamentos, o diagnóstico erróneo del paciente. Además de conducir a un manejo de casos inapropiado, todos estos factores también pueden acelerar la propagación de una verdadera farmacorresistencia al exponer a los parásitos a niveles inadecuados del medicamento.

Figura A6.1 Farmacorresistencia a un compuesto antimalárico y desplazamiento hacia la derecha de la curva concentración–efecto (dosis–respuesta)



Nota: La resistencia acusa un desplazamiento hacia la derecha de la curva que representa la relación entre la concentración y el efecto en una población determinada de plasmodios. Puede consistir en un cambio paralelo (B) respecto del perfil "normal" (A) o, en algunas circunstancias, en un cambio en la pendiente de la curva, o bien en una reducción del máximo efecto alcanzable (C).

A6.3 Aparición y propagación de resistencia a los antimaláricos

La aparición de resistencia puede considerarse en dos partes, a saber: el evento genético inicial que produce un mutante resistente, y el proceso posterior de selección en el cual la ventaja para la supervivencia en presencia del medicamento conduce a la transmisión preferente de los mutantes resistentes y, por lo tanto, a la propagación de resistencia. Si están expuestos al antimalárico los mutantes resistentes pueden tener una desventaja para la supervivencia. Este “costo de la aptitud” del mecanismo de resistencia puede dar lugar a una disminución de la prevalencia de resistencia una vez eliminada la presión ejercida por el medicamento.

La resistencia a un medicamento puede seleccionar resistencia a otro por mecanismos de resistencia similares (resistencia cruzada). Hay muchos paralelismos con la resistencia a los antibióticos, en particular a los antituberculosos, en cuyo caso, como ocurre con la resistencia a los antimaláricos, los genes portadores de resistencia transferible no intervienen en la aparición de resistencia (1–3). En modelos experimentales pueden seleccionarse mutaciones farmacorresistentes sin pasar por el mosquito (es decir, sin recombinación meiótica) mediante la exposición de un gran número de parásitos de la malaria a concentraciones subterapéuticas de medicamentos (sea *in vitro*, sea en animales o, como en el pasado, en voluntarios) (4).

Diversos factores determinan la propensión al desarrollo de resistencia a los antimaláricos (5), a saber:

- la frecuencia intrínseca con la cual ocurren los cambios genéticos;
- el grado de resistencia (el desplazamiento de la relación concentración–efecto, figura A6.1) conferida por el cambio genético;
- el costo de aptitud del mecanismo de resistencia;
- la proporción de todas las infecciones transmisibles expuestas al medicamento (presión de selección);
- el número de parásitos expuestos al medicamento;
- las concentraciones del medicamento a las cuales están expuestos esos parásitos;
- las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del antimalárico;
- las modalidades individuales (dosificación, duración, observancia) y comunitarias (calidad, disponibilidad, distribución) del consumo del medicamento;
- el perfil de inmunidad de la comunidad y de los individuos;
- la presencia simultánea en la sangre de otros antimaláricos o sustancias a las cuales el parásito no es resistente.

La aparición de resistencia puede considerarse como producto de las probabilidades de la aparición de novo (un fenómeno raro) y de su posterior propagación. Los parásitos resistentes que estén presentes serán seleccionados si están expuestos a concentraciones “selectivas” (subterapéuticas) de medicamentos. “Selectiva” en este contexto significa una concentración de medicamentos que eliminará parásitos susceptibles pero permitirá el crecimiento de la población de parásitos resistentes

que, con el tiempo, se transmitirán a otras personas. Dado que la resistencia de novo surge aleatoriamente entre los plasmodios, los pacientes no inmunes infectados por un gran número de parásitos que reciban tratamiento inadecuado (sea por calidad deficiente de los medicamentos, observancia deficiente, vómitos de un tratamiento oral, etc.) son una poderosa fuente de resistencia de novo. Esto pone de relieve la importancia de una prescripción correcta, la buena observancia de las pautas medicamentosas prescriptas, y regímenes de tratamiento sumamente eficaces para pacientes hiperparasitéticos. La respuesta inmunitaria específica básica que controla la infección primaria sintomática en la malaria falciparum está dirigida por el antígeno de superficie polimorfo PfEMP1. La población de parásitos elude esta respuesta inmunitaria al modificar su antígeno de superficie en una secuencia específica de cambios. La probabilidad de selección de un parásito resistente en la infección primaria es el producto de la tasa de cambio por la tasa de formación de parásitos viables resistentes.

La propagación ulterior de los plasmodios mutantes resistentes se ve facilitada por el uso generalizado de medicamentos con fases de eliminación largas. Estos proporcionan un “filtro selectivo”, permitiendo la infección por parásitos resistentes mientras la actividad antimalárica residual impide la infección por parásitos susceptibles. Los medicamentos de eliminación lenta, como la mefloquina (semivida de eliminación terminal $[T_{1/2}\beta]$ de 2 a 3 semanas) o la cloroquina ($T_{1/2}\beta$ de 1 a 2 meses), permanecen en la sangre y proporcionan un filtro selectivo durante meses después de haber cesado la administración del medicamento.

A6.3.1 Intensidad de la transmisión, selección y propagación de la resistencia

La recrudescencia y la transmisión ulterior de una infección que ha generado de novo un plasmodio resistente son esenciales para la propagación de resistencia (5). Los gametocitos que portan genes de resistencia solo alcanzarán densidades transmisibles cuando la biomasa resistente se haya expandido hasta aproximarse a los números que producen enfermedad (>107 parásitos) (6). Por lo tanto, para prevenir la propagación de resistencia a partir de una infección que haya generado resistencia de novo, se debe impedir la producción de gametocitos procedentes de la infección resistente recrudesciente. Se ha debatido si la resistencia surge más rápidamente en entornos de transmisión baja o alta (7, 8), pero además de los cálculos teóricos los estudios epidemiológicos indican claramente que los entornos de baja transmisión son la fuente de farmacoresistencia. La resistencia a la cloroquina y la resistencia de alto nivel de *P. falciparum* a la sulfadoxina-pirimetamina se originaron ambas en Asia Sudoriental y posteriormente se propagaron al África (9).

En las zonas de baja transmisión la mayoría de las infecciones palúdicas son sintomáticas y, por consiguiente, la selección tiene lugar en el contexto del tratamiento. Números relativamente grandes de parásitos en un individuo encuentran generalmente antimaláricos en concentraciones máximamente eficaces. Pero en una proporción variable de pacientes, por las razones antes mencionadas, las concentraciones sanguíneas son bajas y pueden ejercer una presión selectiva favorable a la resistencia.

En las zonas de transmisión alta la mayoría de las infecciones son asintomáticas y las infecciones se contraen repetidamente a lo largo de la vida. En los primeros años de vida la malaria es sintomática y a veces mortal, pero posteriormente resulta cada vez más probable que sea asintomática. Esto refleja un estado de inmunidad imperfecta (premunición) en el cual la infección está controlada, generalmente en niveles inferiores a los que causan síntomas. La tasa de adquisición de premunición depende de la intensidad de transmisión. En lugares de transmisión intensa de malaria, las personas todavía reciben tratamientos antimaláricos a lo largo de su vida (a menudo inapropiadamente para otras infecciones febriles); pero gran parte de estos “tratamientos” no están relacionados con picos máximos de parasitemia, lo que reduce la probabilidad de selección de resistencia.

La inmunidad reduce considerablemente la aparición de resistencia (9). Las defensas del huésped contribuyen a un efecto antiparasitario muy importante, y todo plasmodio mutante farmacorresistente generado espontáneamente deberá hacer frente no solo a las concentraciones del antimalárico presente, sino también a la inmunidad del huésped. Esta elimina los plasmodios independientemente de su resistencia a los antimaláricos y reduce la probabilidad de supervivencia de los plasmodios (independientemente de los medicamentos) en todas las etapas del ciclo de transmisión. En la etapa sanguínea de la infección la inmunidad actúa de manera similar a los antimaláricos, tanto para eliminar los raros mutantes resistentes que hayan aparecido de novo como para impedir que estos se transmitan (es decir, actúa de manera similar a un tratamiento combinado). También mejora las tasas de curación de los medicamentos que están perdiendo eficacia (es decir, los que están cediendo a la resistencia), y de ese modo reduce las ventajas relativas de la transmisión de parásitos resistentes. Aunque un mutante resistente sobreviva la farmacoterapia inicial y se multiplique, las posibilidades de que se generen gametocitos suficientes para la transmisión se reducen como resultado de la inmunidad a las formas asexuadas (lo que reduce la tasa de multiplicación y la densidad a la cual se controla la infección) y de la inmunidad que bloquea la transmisión. Además, puede haber otros genotipos de parásitos presentes que compitan con los resistentes para invadir los glóbulos rojos, lo que aumenta las posibilidades de apareamiento aleatorio de los mecanismos multigénicos de resistencia, o que compitan en el mosquito anofelino hematófago (10).

Los fenómenos genéticos que confieren resistencia a los antimaláricos (manteniendo al mismo tiempo la viabilidad de los parásitos) son espontáneos y raros. Se cree que son independientes del medicamento. Los mecanismos de resistencia descritos son mutaciones en genes o cambios en el número de copias de genes relacionados con los medicamentos diana o bombas que afectan a las concentraciones intraparasitarias del medicamento. Un único evento genético puede ser todo lo que se requiera, o pueden ser necesarios sucesos múltiples no vinculados (epistasia). Los parásitos de la especie *P. falciparum* de Asia Sudoriental parecen tener constitucionalmente mayor propensión a desarrollar farmacorresistencia.

A6.3.2 Farmacocinética antimalárica y selección de resistencia

A6.3.2.1 Absorción y disposición

La probabilidad de seleccionar una mutación de novo que sea resistente a los antimaláricos durante la fase inicial del tratamiento depende de la frecuencia del evento genético por parásito, del número de parásitos presentes, de la inmunidad del individuo infectado y de la relación entre los niveles de medicamento alcanzados y el grado de resistencia conferida por el parásito mutante. Si las concentraciones sanguíneas alcanzadas en el paciente exceden considerablemente las concentraciones que confieren una inhibición del 90% de la multiplicación (IC90) en el mutante más resistente (IC90R), la resistencia no se podrá seleccionar en la fase aguda del tratamiento porque se impide la multiplicación hasta de los mutantes resistentes. En cambio, si el grado de resistencia conferida por el evento genético es muy pequeño, la posibilidad de selección puede ser insignificante. Siempre que exista esa posibilidad, cuando más amplia sea la variedad de concentraciones máximas de antimalárico y cuanto más se acerque el valor de la mediana a IC90R, mayor será la probabilidad de seleccionar un mutante resistente en un paciente.

Las concentraciones máximas de un medicamento están determinadas por la absorción, el volumen de distribución y la dosis. Algunos antimaláricos (en particular lumefantrina, halofantrina, atovacuona y, en menor grado, mefloquina) son lipofílicos, hidrofóbicos y de absorción muy variable (la variación interindividual de la biodisponibilidad puede llegar hasta un factor de 20) (11, 12). La variación interindividual de los volúmenes de distribución tiende a ser menor (generalmente menos de cinco veces), pero combinada con la variabilidad de la absorción da como resultado una considerable variación interindividual en las concentraciones sanguíneas máximas de antimaláricos. Las principales causas de subdosificación a nivel mundial son una automedicación incorrecta, observancia deficiente de la posología correctamente prescrita, medicamentos de calidad deficiente, disponibilidad de medicamentos no controlados y compra de regímenes en dosis incorrectas, uso de medicamentos de mala calidad adquiridos en tiendas o mercados y administración incorrecta en el hogar. La infección aguda es la principal fuente de selección de resistencia de novo. Los medicamentos de calidad garantizada, la educación, la prescripción correcta, la buena observancia y un envasado y formas farmacéuticas optimizados, por consiguiente, desempeñan funciones centrales para prevenir la aparición de resistencia a los antimaláricos.

A6.3.2.2 Tasas de eliminación de los medicamentos

En algunas partes del mundo la intensidad de transmisión puede ser tan alta como tres picaduras infecciosas por persona por día. En este contexto, el tratamiento antimalárico que tome una persona contra la malaria sintomática expone al medicamento a los parásitos causantes de esa infección y de otras infecciones recientes que surjan del hígado durante la fase de eliminación del medicamento; cuanto más larga sea la semivida de eliminación terminal, mayor será la exposición. La duración de la semivida de eliminación terminal es

un determinante importante de la propensión de un antimalárico a seleccionar resistencia (13–15). Algunos antimaláricos de eliminación rápida (por ejemplo, los derivados de la artemisinina) nunca presentan una concentración intermedia del medicamento a los plasmodios infectantes porque se eliminan completamente dentro del ciclo de vida de dos días del parásito asexual. Otros (por ejemplo, mefloquina, cloroquina) tienen semividas de eliminación de semanas o meses, y ofrecen prolongadas oportunidades de selección.

Con excepción de los derivados de la artemisinina, las razones máximas de reducción de parásitos por los antimaláricos (tasas de eliminación) no pasan de 1.000 veces por ciclo (16). Después de la esquizogonia hepática, la exposición durante al menos dos ciclos asexuados (4 días) a concentraciones terapéuticas de medicamentos es un requisito para erradicar las formas eritrocíticas de los parásitos que surgen del hígado. Aun con tasas máximas de eliminación de los parásitos susceptibles y tasas máximas de crecimiento de los resistentes, estos últimos solo “superan” los susceptibles en el tercer ciclo asexual. Por lo tanto, los medicamentos de eliminación rápida (como los derivados de la artemisinina o quinina) no pueden seleccionar durante la fase de eliminación. Obviamente, cuanto mayor sea el grado de resistencia conferida por la mutación portadora de resistencia (es decir, cuanto mayor sea la IC_{90R} en relación con la IC₉₀ para los parásitos susceptibles, IC_{90S}), mayores serán las posibilidades de selección.

La gametocitemia patente es más probable en las infecciones recrudescentes que en las primarias. Por consiguiente, si la resistencia de novo surgió de una infección sintomática aguda tratada, la probabilidad de transmisión de la subsiguiente infección recrudescente (con los nuevos genes portadores de resistencia) será mayor que la de una infección recién contraída durante la fase de eliminación del antimalárico administrado para una infección anterior. Esto es válido aunque se alcancen las mismas densidades de parásitos (17).

A6.3.3 Propagación de resistencia

Se han ideado varios modelos matemáticos para examinar la propagación de resistencia a los antimaláricos (10, 15, 18, 19). La misma está determinada por la ventaja reproductiva que confiere el mecanismo de resistencia. Este es resultado de una mayor carga de gametocitos (que desempeñan el papel de “donantes” y provienen tanto de la infección primaria como de las recrudesencias posteriores) asociada con un fracaso terapéutico, y de la presión selectiva ejercida por las concentraciones residuales de antimalárico de eliminación lenta en los receptores potenciales. Una semivida de eliminación larga da lugar a períodos largos de quimioprofilaxis postratamiento.

Una resistencia codificada por múltiples mutaciones en un solo locus se articula en dos fases imbricadas, a saber: una primera fase durante la cual el medicamento es mejor tolerado por los parásitos, pero las dosis terapéuticas todavía eliminan generalmente la

infección; y una segunda fase en la cual comienzan a ocurrir fracasos clínicos. Esta segunda fase es muy rápida, y es esencial que haya programas de vigilancia capaces de monitorear el paso de la primera a la segunda fase. En zonas de transmisión alta la primera fase puede ser más rápida, pero la siguiente será más lenta. El tratamiento combinado desacelera considerablemente la evolución de la resistencia, pero se debe adoptar antes de que haya una resistencia significativa a alguno de sus componentes.

A6.4 Prevención de la resistencia mediante el tratamiento combinado

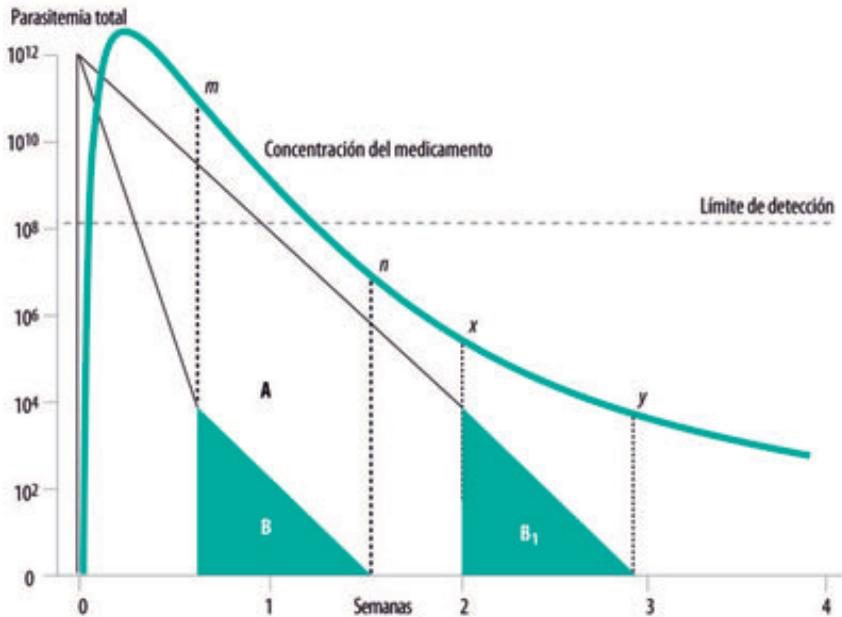
La teoría en que se basa el tratamiento combinado de la tuberculosis, la lepra y la infección por VIH es conocida y se ha aplicado recientemente a la malaria (4, 5, 18, 20–23). Si se utilizan en combinación dos fármacos con diferentes modalidades de acción y, por consiguiente, diferentes mecanismos de resistencia, la probabilidad de desarrollo de resistencia a ambos medicamentos por parásito es el producto de sus probabilidades respectivas por parásito.

Por ejemplo, si las probabilidades por parásito de desarrollo de farmacoresistencia al medicamento A y al medicamento B son cada una de 1 en 1012, un mutante resistente a ambos medicamentos surgirá espontáneamente en 1 de cada 1024 parásitos. Como se postula que hay aproximadamente 1017 parásitos en todo el mundo y un total acumulado de menos de 1020 en un año, un parásito simultáneamente resistente a ambos medicamentos surgiría de forma espontánea aproximadamente una vez cada 10.000 años, a condición de que esos medicamentos contra los parásitos se utilicen siempre en combinación. Así pues, cuanto menor sea la probabilidad de desarrollo de resistencia de novo por parásito, más se retrasará la aparición de resistencia.

Todavía no se ha identificado resistencia estable a los derivados de la artemisinina y tampoco se la puede inducir siquiera en laboratorio, lo que sugiere que puede ser muy rara en realidad. La resistencia de novo a la cloroquina también es muy rara, y parece haber surgido y haberse propagado solo dos veces en el mundo, durante el primer decenio de uso intensivo, en los años cincuenta (24). Por otro lado, la resistencia a los antifolatos y a la atovacuona surge con relativa frecuencia (por ejemplo, aparecieron altos niveles de resistencia a los antifolatos dentro de los dos años de utilización inicial de proguanil en la Península Malaya en 1947) y se la puede inducir fácilmente en modelos experimentales (14, 21). Con un telón de fondo de resistencia a la cloroquina, en el transcurso de seis años surgió resistencia a la mefloquina en la frontera noroccidental de Tailandia (25). Los derivados de la artemisinina son particularmente eficaces en combinación con otros antimaláricos debido a sus tasas muy elevadas de eliminación de plasmodios (tasa de reducción de la parasitemia de aproximadamente 10.000 veces por ciclo), ausencia de efectos adversos y ausencia de una resistencia significativa (5).

Se ha debatido mucho acerca de las propiedades farmacocinéticas ideales de un antimalárico. La eliminación rápida permite que no haya concentraciones residuales que proporcionen un filtro selectivo a los parásitos resistentes, pero los medicamentos con esta propiedad (si se utilizan solos) se deben administrar durante al menos 7 días y la observancia de regímenes de 7 días es deficiente. Para resultar eficaces en regímenes de 3 días, sus semividas de eliminación tienen que ser generalmente de más de 24 horas. Administradas durante 3 días, las combinaciones de derivados de la artemisinina (que se eliminan muy rápidamente) con un medicamento de eliminación lenta, como la mefloquina, protegen completamente contra la aparición de resistencia a los derivados de la artemisinina si la observancia es buena, pero dejan sin protección la “cola” de mefloquina de eliminación lenta. Podría surgir resistencia en los parásitos residuales no eliminados todavía por el derivado de la artemisinina. Sin embargo, el número de parásitos expuestos a la mefloquina sola es una fracción ínfima (menos del 0,00001%) de los presentes en la infección sintomática aguda. Además, esos parásitos residuales, aunque tengan una susceptibilidad reducida, se encuentran ante niveles relativamente altos de mefloquina que pueden ser suficientes para eliminar la infección (figura A6.2). La cola prolongada de mefloquina, sin embargo, proporciona un filtro selectivo favorable a los parásitos resistentes adquiridos por otro lado y, por consiguiente, contribuye a la propagación de la resistencia que se haya desarrollado. En la frontera noroccidental de Tailandia, una zona de baja transmisión donde se había desarrollado resistencia a la mefloquina, la utilización sistemática de la combinación artesunato-mefloquina resultó extraordinariamente eficaz para detener la resistencia y también para reducir la incidencia de malaria (25, 26). Esta estrategia se considera eficaz para prevenir la aparición de novo de resistencia donde haya niveles más altos de transmisión y donde la gran biomasa de infecciones constituya todavía la principal fuente de resistencia de novo.

Figura A6.2 Eficacia de una combinación de artesunate más mefloquina sobre los niveles de parásitos y de resistencia



Nota: Combinación de artesunato con mefloquina. Si no se administra con artesunato, el número de plasmodios expuestos a la mefloquina sola está indicado por el área A; si se administra la combinación durante 3 días, el número de plasmodios expuestos a la mefloquina sola está indicado por el área B (100 millones de veces menos). Además, los niveles de mefloquina son mayores (m a n) frente a B que frente al mismo número de parásitos (B_1) presentes sin administración de artesunato (x a y). Si surgiera un plasmodio con una mutación de novo resistente a la mefloquina, ese plasmodio debería seguir siendo susceptible al artesunato. Por lo tanto, la probabilidad de seleccionar un mutante resistente se reduce 1 00 millones de veces; sólo un máximo de 100.000 plasmodios estarán expuestos a la mefloquina sola después del cuarto día (es decir, en el tercer ciclo) y todo plasmodio resistente al artesunato seleccionado inicialmente por el artesunato será siempre eliminado por la mefloquina acompañante. Como resultado, la combinación es más eficaz porque reduce la transmisión y previene la aparición de resistencia a ambos medicamentos.

A6.5 Vigilancia de la resistencia a los antimaláricos

A6.5.1 Métodos de vigilancia

La propagación rápida de resistencia a los antimaláricos durante los últimos decenios ha aumentado la necesidad de vigilancia para garantizar el manejo adecuado de los casos clínicos, permitir la detección temprana de cambios en los tipos de resistencia y sugerir dónde se deben revisar las políticas nacionales de tratamiento de la malaria. Los procedimientos de vigilancia disponibles comprenden la puesta a prueba de la eficacia terapéutica (también conocida como puesta a prueba in vivo). Esta conlleva la evaluación repetida de los resultados clínicos y parasitológicos del tratamiento durante un período determinado de seguimiento para detectar cualquier reaparición de síntomas y signos de malaria clínica o la presencia de parásitos en sangre, lo que indicaría susceptibilidad reducida del parásito al medicamento en cuestión. Otros métodos consisten en estudios in vitro de la susceptibilidad de los parásitos a los medicamentos en medio de cultivo y estudios moleculares de las mutaciones puntuales o las duplicaciones de genes portadores de resistencia en los parásitos, así como la determinación de las concentraciones sanguíneas de los antimaláricos.

A6.5.2 Notificación de los fracasos terapéuticos

Los informes sobre casos de fracaso terapéutico y susceptibilidad reducida a los medicamentos a menudo han aportado los primeros indicios importantes de una resistencia más generalizada en un área. Aunque estén sujetos a sesgos, esos indicios se pueden obtener sin mucho esfuerzo en los centros de salud periféricos. Si se estandarizan y se registran, esa clase de informes pueden aportar una contribución valiosa a los sistemas nacionales de alerta temprana; esto facilita una vigilancia costoeficaz por los programas nacionales.

A6.6 Criterios para modificar políticas sobre medicamentos antimaláricos

En las directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria se recomienda que las políticas de tratamiento antimalárico se modifiquen en caso de tasas de fracaso terapéutico considerablemente inferiores a las recomendadas anteriormente. Esta modificación importante obedece a la disponibilidad de medicamentos sumamente eficaces y al reconocimiento de las consecuencias de la farmacoresistencia en la morbilidad y la mortalidad, así como a la importancia de lograr elevadas tasas de curación para el control de la malaria.

Ahora se recomienda cambiar el tratamiento de primera línea si la proporción total de fracaso excede del 10%. Sin embargo, se reconoce que en la decisión de cambiar pueden

internenir otros factores, por ejemplo la prevalencia y la distribución geográfica de los fracasos terapéuticos notificados; la insatisfacción de los proveedores de servicios de salud o de los pacientes con el tratamiento; el contexto político y económico; y la disponibilidad de opciones asequibles al tratamiento generalmente utilizado.

A6.7 Referencias

1. Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1997, 94:12106–12111.
2. Lipsitch M, Levin BR. The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:363–373.
3. Austin DJ, Anderson RM. Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 1999, 354:721–738.
4. Peters W. *Chemotherapy and drug resistance in malaria*, 2nd ed. London, *Academic Press*, 1987.
5. White NJ. Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 1999, 354:739–749.
6. Jeffery GM, Eyles DE. Infectivity to mosquitoes of *Plasmodium falciparum* as related to gametocyte density and duration of infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1955, 4:781–789.
7. Mackinnon MJ, Hastings IM. The evolution of multiple drug resistance in malaria parasites. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:188–195.
8. Hastings IM, Mackinnon MJ. The emergence of drug-resistant malaria. *Parasitology*, 1998, 117:411–417.
9. Roper C et al. Intercontinental spread of pyrimethamine-resistant malaria. *Science*, 2004, 305:1124.
10. Dye C, Williams BG. Multigenic drug resistance among inbred malaria parasites. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 1997, 264:61–67.
11. White NJ. Antimalarial pharmacokinetics and treatment regimens. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 34:1–10.
12. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clinical Pharmacokinetics*, 1999, 37:105–125.
13. Watkins WM, Mosobo M. Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulphadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1973, 87:75–78.

14. Nzila AM et al. Molecular evidence of greater selective pressure for drug resistance exerted by the long-acting antifolate pyrimethamine/sulfadoxine compared with the shorter-acting chlorproguanil/dapsone on Kenyan Plasmodium falciparum. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181:2023–2028.
15. Hastings I, Watkins WM, White NJ. The evolution of drug-resistance in malaria: the role of the terminal elimination half-life. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 2002, 357:505–519.
16. White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:1413–1422.
17. Price RN et al. Risk factors for gametocyte carriage in uncomplicated falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:1019–1023.
18. Curtis CF, Otoo LN. A simple model of the build-up of resistance to mixtures of antimalarial drugs. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 80:889–892.
19. Hastings IM. The origins of antimalarial drug resistance. *Trends in Parasitology*, 2004, 20:512–518.
20. Peters W. Drug resistance – a perspective. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1969, 63:25–45.
21. Peters W. The prevention of antimalarial drug resistance. *Pharmacology and Therapeutics*, 1990, 47:499–508.
22. Chawira AN et al. The effect of combinations of qinghaosu (artemisinin) with standard antimalarial drugs in the suppressive treatment of malaria in mice. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, 81:554–558.
23. White NJ et al. Averting a malaria disaster. *Lancet*, 1999, 353:1965–1967.
24. Su X et al. Complex polymorphisms in an approximately 330 kDa protein are linked to chloroquine-resistant *P. falciparum* in Southeast Asia and Africa. *Cell*, 1997, 91:593–603.
25. Nosten F et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of Plasmodium falciparum malaria and mefloquine resistance in western Thailand; a prospective study. *Lancet*, 2000, 356:297–302.
26. Brockman A et al. Plasmodium falciparum antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive artesunate-mefloquine use. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94:537–544.

ÍNDICE

A

Acetaminofen *ix*

Acido acetil salicílico (aspirina) 26

Acidosis 5, 39-40, 50-51, 53

Administración masiva de medicamentos (AMM) 68

Adrenalina 49, 51, 82

Adversos 6, 11, 29, 30-1, 37, 48, 83-5, 88, 96, 99, 102, 106, 135

Efectos 6, 11, 26, 29, 30, 37, 48, 75, 82-6, 88, 94, 96, 99, 104, 111, 125, 135

Reacciones 21, 29, 82, 84-5, 89, 101

Aguda *vii*, 5, 26, 29, 48, 51-2, 60, 62, 82, 85-6, 94-95, 107, 109, 133-34

Edema pulmonar 5, 39, 52-3, 60

Malaria por *P. Vivax* *xi*, *xii*, 3, 14, 54-6, 59, 60, 73, 95

Amodiaquina *ix*, *xi*, 3, 7, 15-20, 31, 37-8, 44, 55, 65, 73, 83, 113

Más sulfadoxina – pirimetamina 17, 19, 23, 47, 56, 64, 73

Anemia 5, 7, 9, 11, 39, 40, 52, 59, 60, 82, 85, 96, 99, 101, 103, 112

Antibiótico 51

Anticonvulsivos 26, 53

Antieméticos 26

Antimalárico (s) 27, 32, 35-6, 38, 40-44, 60-2, 65, 83, 85, 120, 123, 128, 130, 132-34

Combinaciones *ix*, 9, 14-7, 21, 24, 28, 136

Susceptibilidad *v*, 1, 8-9, 51, 55, 59, 61, 124, 128, 136

Antipiréticos 25, 49

Artemeter *ix*, *x*, 16-19, 21-22, 30, 35, 41-48, 63-5, 89, 90-91, 94-95

Más lumefantrina 17-19, 21-22, 30, 35, 38, 44, 47, 65

Artemisinina (s) *v*, *ix*, *xi*, 14-17, 20, 24, 28, 30, 45, 47, 54, 88-90, 134-36

Derivados *v*, *ix*, 7, 14-16, 20, 28-29, 30, 32, 38, 41, 47, 52, 88-89, 92, 102, 121, 125, 135-36

Artemotil 41, 47-48

Artesunato *ix*, *x*, 3, 17-19, 20-24, 30-31, 37, 40-44, 54, 64-65, 73, 87, 90, 136

Más amodiaquina 17-19, 21, 23, 37, 44, 47

Atovacuna *x*, 35-36, 38, 96-98, 103, 135

Más mefloquina 17-19, 21, 23, 65, 75, 137

Más sulfadoxina-pirimetamina 17-19, 23, 47, 56, 64, 73

Más tetraciclina 20, 22, 24

B

Buloquina 55

C

Cardiotoxicidad 83, 101

Cicloguanil 98-99

Ciclosporina 82

Clindamicina *ix, x, 16, 20, 22, 30-31, 35, 44, 47, 105-06*

Clínico 2, 6, 25, 40, 49, 55, 103

 Diagnóstico *vi, x, ix, 10-14, 34, 41, 46, 55, 62, 125, 129*

 Manejo *ix, 2, 10-12, 21, 25-27, 49, 51, 60, 62, 64, 129, 138*

Cloroquina *xi, xii, 1, 3, 7, 15, 23, 30, 38, 41, 55-58, 61, 73, 81-83, 88, 109-10, 121, 123, 128, 131, 134-35*

Clorproguanil 55

Cochrane 58, 71-74

Coma *v, 5, 39, 40-42, 49, 50*

Combinación (terapia) 46, 60, 66, 72, 84, 95, 98, 101, 110, 113, 124, 136

Cotrimoxazol 24, 37-38, 86, 97

D

Datos de laboratorio 39

Deferoxamina 51

de novo 130-36

Desnutrición 38, 62, 108-110

Diagnóstico *vi, x, ix, 10-14, 34, 41, 46, 55, 62, 125, 129*

Diagnóstico parasitológico 10, 11, 13, 15, 63

Diarrea 38, 82, 84, 88, 97, 99, 102, 106, 108

Dicloroacetato 51

Dihidroartemisinina 65, 73, 89, 90, 92-93

 más piperaquina 17-19, 21, 24, 35, 44, 47, 65, 73

Dolor 85, 97, 101

 Abdominal 95, 97

Dosis estándar 32

Doxiciclina *ix, x, 20, 22, 24, 35, 38, 44, 102-05, 112*

E

Edema 5, 39, 53, 61, 109, 113

Educación 26, 64, 68, 133

Efavirenz 29, 37-38

Eliminación (pre-) 38, 51, 61, 66, 81-85, 89, 90, 92-95, 99, 100-10, 121, 124, 131, 133-36

Embarazo 5, 7, 29, 31, 37, 53, 55, 89, 97, 99, 103

F

Farmacovigilancia 29, 31
Fenobarbital 53, 105

G

Deficiencia de G6PD 32, 59, 66, 96
GRADE (clasificación por el grupo de trabajo sobre evaluación, desarrollo y valoración de recomendaciones) 2-4, 16-19, 5759, 71-79

H

Halofantrina 82, 88, 94, 101, 133
Hemodiálisis 48, 50
Hemofiltración 48, 50-51
Heparina 49, 51
Hiperinmune 51
Hiperparasitemia 40
Hipnozoítos 54-55, 57, 61
Hipoalbuminemia 38, 109

I

Infección *vi, vii, 4, 6-7, 13, 20, 33, 37, 51, 53-58, 62, 68, 87, 100, 120-22, 131-36*
 Adquirida 5
 Bacteriana 40, 53, 84
 Mixta 107
 Salmonella 51, 53
 Sangre *v, vi, 4, 9, 10, 40, 49, 50, 61, 119, 130, 138*
 VIH 2, 13, 37, 135
 Vivax 54-59, 60-62, 68, 73, 81, 95, 99, 120, 128
Intramuscular 26, 41, 45-48, 53, 64, 81, 84, 90-93, 98, 105, 111
Intravenoso 43, 48-49, 64, 79, 111

L

Lactantes *x, 32-34, 60, 62, 66, 103, 106-108*
Lumefantrina 44, 47, 63, 65, 90, 94, 101, 133

M

Malaria
 Diagnóstico *vi, x, ix, 10-14, 34, 41, 46, 55, 62, 125, 129*
 Infección *vi, vii, 4, 6-7, 13, 20, 33, 37, 51, 53-58, 62, 68, 87, 100, 120-22, 131-36*
 Infecciones mixtas 62
 Parásito *v-viii, 9, 11, 15, 52, 67-68- 81, 85, 98, 119-125, 130-135*

- Por falciparum *ix, xi, 15, 17, 19, 21, 30, 32, 34, 37, 39, 45, 49, 55, 57, 61, 65, 89, 121*
 - Complicada *2, 60*
 - Sin complicaciones *vii, ix, xi, 1, 3, 6, 10, 14, 17-19, 25, 31, 35, 37, 45, 55, 57, 63, 69, 73, 101*
 - Grave *vii, 5-7, 12, 25, 27, 33, 38, 40, 45-49, 59, 61, 63, 65, 69, 75, 83, 89, 99, 101, 109, 111*
- Por vivax *57, 59, 61, 63, 65*
 - Sin complicaciones *vii, ix, xi, 1, 3, 6, 10, 14, 17-19, 21, 30, 33, 37, 45, 55, 57, 60, 69, 73, 89, 101*
 - Grave *vii, 5-7, 12, 25, 27, 33, 38, 40, 45-49, 59, 61, 63, 65, 69, 75, 83, 89, 99, 101, 109, 111*
- Malaria cerebral *v, 5, 40, 44, 49, 53, 60, 111*
- Malaria inestable *5*
- Manejo domiciliario *26-27*
- Marcadores moleculares *8, 55, 61*
- Mefloquina *viii, 3, 9, 17, 19, 21, 23, 29, 31, 33, 38, 44, 57, 64, 72, 82, 86, 88, 94, 101, 113, 124, 130, 134, 136*
- Microscopía *xi*
- Monoterapia *vi, viii, 15, 19, 21, 24, 31, 36, 56*
- Muerte fetal *52*

N

- Neumonía *41, 51, 85, 101*
- Neutropenia *29, 37, 89, 97, 103*
- Neurotoxicidad *29, 89, 91*
- Niños pequeños *xi, 5, 11, 13, 23, 25, 33, 35, 37, 45, 107, 109*

O

- Oral *xi, 11, 17, 19, 25, 44, 47, 56, 58, 64, 84, 87, 89, 91, 93, 95, 98, 100, 113, 131*
- Orina *51, 53, 83, 85, 89, 99, 103*

P

- P. knowlesi* *viii, 5*
- P. malariae* *7, 15, 35, 55, 57, 61, 81, 99, 129*
- P. ovale* *vii, 5, 15, 35, 55, 57, 61, 63, 69, 81, 93, 99, 121, 129*
- Pediátrico *71, 91, 97, 99*
- Parasitemia *vii, 17, 19, 31, 41, 61, 67, 121, 125, 129, 133, 135*
- Parenteral *xi, 27, 33, 35, 41, 45, 47, 49, 55, 65, 89, 105*
 - Artesunato *xi, 3, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 31, 33, 35, 37, 41, 43, 45, 47, 55, 57, 65, 73, 89, 91, 97, 131*
 - Benzodiazepinas *27, 53, 87, 97*

Cloroquina *ix, xi, 1, 3, 7, 15, 23, 32, 33, 37, 39, 41, 55, 57, 59, 61, 65, 73, 81, 83, 111, 121, 123, 129, 131, 135*
 Clindamicina *ix, xi, 17, 21, 25, 31, 35, 37, 39, 45, 47, 105, 107*
 Pentoxifilina *51*
 Piperaquina *xi, 3, 9, 17, 19, 21, 25, 33, 35, 37, 45, 47, 57, 65, 73, 93*
 Pirimetamina (sulfadoxina) *ix, xi, 1, 7, 15, 17, 19, 21, 29, 31, 33, 39, 41, 47, 55, 65, 73, 85, 87, 113, 121,*
 Plasma *41, 43, 55, 87, 93, 95, 97, 101, 109, 113, 119*
 Primaquina *55, 57, 59, 61, 65, 67, 89, 95, 121, 125*
 Proguanil *xi, 31, 35, 37, 39, 55, 97, 125, 135*
 Prostaciclina *51*
 Pruebas de diagnóstico rápido (PDR) *13, 55, 63*

Q

Quinidina *35, 41, 45, 47, 49, 95, 99, 101*
 Quinina *viii, x, 2, 6, 20, 30, 35, 38, 40-44, 48, 54, 56, 64, 73, 87, 89, 95, 99, 101, 110, 113, 121, 134*

R

Recrudescencia *vi, 6, 8, 18, 20, 41, 55, 61, 123, 131*
 Resistência
 Amodiaquina *xi, 3, 7, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 37, 45, 55, 57, 65, 73, 83, 113*
 Aparición *7, 9, 15, 27, 35, 43, 53, 56, 60, 62, 124, 128, 130, 135, 137*
 Mefloquina *viii, 3, 7, 9, 17, 19, 21, 23, 25, 29, 31, 33, 38, 44, 55, 57, 64, 72, 82, 86, 88, 94, 100, 113, 124, 130, 132, 134, 136*
 Proguanil *xi, 31, 35, 37, 39, 55, 96-99, 135*
 Sulfadoxina-pirimetamina *xi, 1, 7, 15, 18, 20, 22, 24, 28, 30, 32, 38, 40, 46, 54, 56, 64, 72, 112, 120, 130*
 Artemisinina *xi, 1, 7, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 24, 28, 32, 38, 40, 41, 45, 47, 49, 53, 55, 57, 88, 89, 91, 93, 113, 125, 134*
 Cloroquina *xi, xii, 1, 3, 7, 15, 23, 30, 38, 41, 55-58, 61, 73, 81-83, 88, 109-10, 121, 123, 128, 131, 134-35*

S

Salmonella *50, 52*
 Sangre *v, vi, 4, 9, 10, 40, 49, 50, 61, 119, 130, 138*
 Transfusión *41, 52*
 Semiinmunes *24*
 Septicemia *40, 52, 54, 108*
 Síndrome de Reye *26*
 Sobredosificación *83, 86, 88, 99, 101*

Sulfadoxina *viii*, *x*, *xii*, 2, 6, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 30, 32, 38, 40, 46, 54, 60, 64, 72, 84, 112, 120, 130
Pirimetamina *viii*, *x*, *xii*, 6, 14, 16, 18, 20, 22, 28, 30, 32, 38, 40, 54, 56, 64, 72, 84, 86, 112, 120, 130
Supositorios 26, 44, 64, 88, 92

T

Tafenoquina 54
Teratogenicidad 28
Tetraciclina (s) *viii*, 20, 24, 32, 38, 88, 96, 102, 104, 112
Transfusión 40, 50, 52
Transmisión (lugares) *vi*, 4, 6, 8, 12, 26, 28, 34, 42, 52, 58, 62, 68, 118, 120, 122, 124, 130, 134, 136
Alta *x*, 2, 8, 10, 12, 18, 20, 28, 34, 40, 42, 48, 52, 58, 62, 68, 72, 74, 84, 122, 124, 130
Baja (a moderada) *xii*, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 28, 40, 42, 48, 50, 58, 60, 62, 74, 106, 108, 118, 122, 124, 130, 136
Estable/inestable 12, 40, 90, 102, 118, 134
Tratamiento de segunda línea 20
Tratamiento de primera línea *x*, *xi*, 18, 21, 30, 34, 60, 138,
Tratamiento masivo de la fiebre 62-63
Tratamiento *x*, *xi*, 18, 21, 30, 34, 60, 138
Derivación *x*, 20, 26, 32, 34, 36, 44, 46
Políticas *xii*, 8, 76, 124, 138
Primera línea *x*, 18, 20, 26, 30, 34, 36, 60, 138
Recomendaciones *viii*, *x*, *xii*, 2, 4, 8, 10, 12, 20, 24, 27, 31, 34, 35-37, 44, 46, 48, 50, 52, 64, 70, 72, 79, 111
Segunda línea *viii*, 20, 21, 23

V

Ventilación 53
Viajeros *x*, 2, 6, 34, 36, 88
Vía rectal (intra-) 32, 44, 46
Artemisinina/artesunato *viii*, *x*, *xii*, 6, 12, 14, 16, 18, 22, 24, 28, 30, 32, 38, 40, 44, 48, 52, 56, 88, 90, 92, 94, 120, 124, 134, 136
VIH 2, 13, 37, 135
Vómitos 3, 5, 19, 21, 23, 25, 73, 75, 83, 85, 87, 89, 97, 99, 101, 103, 109, 131

Z

Zidovudina 29 37, 39, 97



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

