



La salud
es de todos

Minsalud

Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico y tratamiento de la malaria

Guía 2020

© World Health Organization 2015

® Ministerio de Salud y Protección Social

**Adopción Parcial de Guía de Práctica Clínica
Diagnóstico y tratamiento de la malaria OMS
Guia para Colombia 2020
Guia OMS 2015**

Bogotá – Colombia

Agosto de 2020



La salud
es de todos

Minsalud

FERNANDO RUIZ GÓMEZ

Ministro de Salud y Protección Social

LUIS ALEXANDER MOSCOSO OSORIO

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

MARÍA ANDREA GODOY CASADIEGO

Viceministra de Protección Social

GERARDO LUBIN BURGOS BERNAL

Secretario General

CLAUDIA MILENA CUELLAR SEGURA

Directora de Promoción y Prevención (e)

JULIÁN ALFREDO FERNÁNDEZ NIÑO

Director de Epidemiología y Demografía (e)



La salud
es de todos

Minsalud

Equipo técnico encargado de la Adopción

Iván Mauricio Cárdenas Cañón
Ministerio de Salud y Protección Social
Grupo Enfermedades Endemoepidemicas
Enfermero, especialista en Epidemiología, magister en Salud Pública

Eduin Pachon Abril
Ministerio de Salud y Protección Social
Dirección de Epidemiología y Demografía
Medico Veterinario, especialista en epidemiologia, magister en Salud Publica

Fredy Eberto Lizarazo Lozano
Ministerio de Salud y Protección Social
Grupo Enfermedades Endemoepidemicas
Medico Cirujano, especialista en Epidemiología General y Epidemiologia Clinica

Karina Rodriguez Hernandez
Ministerio de Salud y Protección Social
Dirección de Epidemiología y Demografía
Medica veterinaria, especialista en epidemiologia general y estadística aplicada

Liliana Jazmín Cortés Cortés
Instituto Nacional de Salud
Grupo de Parasitología-LNR-DRSP
Bacterióloga y laboratorista clínico, especialista en gerencia de laboratorios, magister en infecciones y salud en el tropico

Angela Patricia Guerra Vega
Instituto Nacional de Salud
Dirección de Redes en Salud Pública
Bacterióloga maestría en ciencias con énfasis en bioquímica y doctorado en ciencias en química.

Carolina Ferro Mendez
Instituto Nacional de Salud
Dirección de Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública
Bacterióloga, magister en epidemiologia

Mario Javier Olivera Rivero
Instituto Nacional de Salud
Grupo de parasitología, Dirección de Investigación en Salud Pública
Médico Cirujano, maestría en epidemiología y en economía de la salud

Jonathan Novoa Cain
Organización panamericana de la salud
Consultor nacional
Médico Cirujano, especialista en medicina tropical y epidemiología, maestría en salud internacional

Daniela Salas Botero
Banco Interamericano de Desarrollo
STH - UC
Médica veterinaria, especialista en epidemiología general y candidata a magister en salud pública

Exclusión de responsabilidad

El presente documento es una traducción adoptada parcialmente del contenido del documento “[Guidelines for the treatment of malaria. Third edition; 2015](#)” de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta traducción adoptada no ha sido revisada o aprobada por OMS para asegurar que refleje de manera precisa la publicación original de OMS y no se establece garantía por parte de OMS en relación a la precisión de la traducción adoptada.

La adopción fue realizada por el equipo técnico del grupo funcional de malaria del nivel nacional.

Declaración de independencia editorial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) autorizó al Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, para publicar una versión adoptada en español, del documento *Guidelines for the treatment of malaria*, para su uso a nivel nacional.

La autorización para adopción otorgada se dio acorde al cumplimiento de las siguientes condiciones:

- (...) la guía como lo dice en su acápite 1.3. puede ser utilizada y adaptada en los países (sic), por ello pueden seguir con el procedimiento mencionado para el desarrollo de la guía de manejo clínico de Colombia adoptando las secciones correspondientes de la guía de manejo clínico de la OMS junto con las especificidades del país (epidemiología de la malaria, esquemas de tratamiento según patrones de resistencia, etc.) lo que si deberán referenciar es la fuente de la información”.
- Por otra parte, se deben seguir las indicaciones de la OMS sobre derechos de autor de los documentos de la OMS en donde indican que los mismos son públicos y que solo en caso de ser utilizados para fines comerciales y/o educativos, deberá solicitarse autorización para su uso. <https://www.who.int/about/copyright/es/>

Esta autorización se realizó el día 24 de abril por parte de la OMS y se confirmó con la OPS.

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Guía para el tratamiento de la malaria 3^a edición

1. Malaria – farmacoterapia. 2. Malaria – diagnóstico. 3. Antimaláricos – administración y dosis 4. Farmacoterapia, combinación. 5. Guía Organización Mundial de la Salud

ISBN 978 92 4 154912 7 (NLM classification: WC 770)

© **World Health Organization 2015**

El documento original está disponible en el siguiente enlace:

<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>

CONTENIDO

Glosario	4
Abreviaturas	8
Resumen ejecutivo	9
Recomendaciones	10
1. ANTECEDENTES, OBJETIVOS Y ALCANCE DE LA GUIA	14
1.1 ANTECEDENTES	14
1.2 OBJETIVOS	14
1.3 ALCANCE	14
2. CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALARIA	15
2.1 ETIOLOGÍA Y SÍNTOMAS	15
2.2 CLASIFICACION DE LA ENDEMICIDAD	15
3. DIAGNOSTICO DE MALARIA	17
3.1 SOSPECHA DE MALARIA	17
3.2 DIAGNOSTICO PARASITOLÓGICO	18
4. TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA POR <i>P. FALCIPARUM</i>	19
4.1 DEFINICIÓN DE MALARIA NO COMPLICADA	19
4.2 OBJETIVOS TERAPEUTICOS	19
4.3 TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR <i>P. falciparum</i>	20
4.3.1 TERAPIA COMBINADA BASADA EN ARTEMISININA	20
4.3.2 DURACION DEL TRATAMIENTO	20
4.3.3 DOSIFICACION DE TCA	21
4.4 MALARIA RECURRENTE POR <i>P.falciparum</i>	22
4.4.1 FRACASO DENTRO DE LOS 28 DIAS POST-TRATAMIENTO	23
4.5 CONSIDERACIONES ADICIONALES PARA EL MANEJO CLÍNICO	24
4.5.1 ¿PUEDE EL PACIENTE TOMAR MEDICACIÓN ORAL?	24
4.5.2 USO DE ANTIPIRETICOS	25
4.5.3 USO DE ANTIEMETICOS	25
4.5.4 MANEJO DE CONVULSIONES	25
5. TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA POR <i>P. FALCIPARUM</i> EN GRUPOS ESPECIALES DE RIESGO	26
5.1 EMBARAZADAS Y MUJERES EN LACTANCIA	27
5.1.1 PRIMER TRIMESTRE	27

5.1.2	SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE	28
5.1.3	DOSIFICACION EN EL EMBARAZO.....	28
5.1.4	MUJERES EN PERIODO DE LACTANCIA	29
5.2	LOS NIÑOS PEQUEÑOS E INFANTES (INCLUYENDO LOS QUE ESTÁN DESNUTRIDOS).....	29
5.2.1	DOSIFICACION ÓPTIMA DE ANTIMALÁRICOS EN NIÑOS PEQUEÑOS	30
5.2.2	DOSIFICACION ÓPTIMA DE ANTIMALÁRICOS EN BEBES.....	30
5.2.3	DOSIFICACIÓN ÓPTIMA DE ANTIMALÁRICOS EN NIÑOS PEQUEÑOS DESNUTRIDOS.....	31
5.3	ADULTOS OBESOS Y GRANDES.....	31
5.4	PACIENTES CON COINFECCIÓN CON VIH.....	32
5.5	PACIENTES CON COINFECCIÓN CON TUBERCULOSIS	33
6.	TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA CAUSADA POR <i>P. VIVAX</i> , <i>P.</i> <i>OVALE</i> , <i>P. MALARIAE</i> O <i>P. KNOWLESII</i>	33
6.1	OBJETIVO TERAPEUTICO.....	34
6.2	TRATAMIENTO DE LA ETAPA SANGUÍNEA DE LA INFECCIÓN.....	34
6.2.1	MALARIA NO COMPLICADA POR PLASMODIUM VIVAX	35
6.2.2	MALARIA NO COMPLICADA POR <i>P. OVALE</i> , <i>P. MALARIAE</i> O <i>P.</i> <i>KNOWLESII</i>	35
6.2.3	INFECCIONES DE MALARIA MIXTAS.....	35
6.3	TRATAMIENTO DE LAS ETAPAS DEL HÍGADO (HIPNOZOITOS) DE <i>P. VIVAX</i> Y <i>P. OVALE</i>	36
6.3.1	PRIMAQUINA PARA LA PREVENCIÓN DE RECAÍDAS.....	37
6.3.2	PRIMAQUINA Y DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA.....	37
6.3.3	PREVENCIÓN DE RECAÍDAS EN EMBARAZADAS O MUJERES LACTANTES E INFANTES.....	39
7.	TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA	40
7.1	DEFINICIONES	41
7.1.1	MALARIA FALCIPARUM COMPLICADA.....	41
7.1.2	MALARIA VIVAX Y KNOWLESII COMPLICADA.....	42
7.2	OBJETIVOS TERAPEUTICOS.....	42
7.3	VALORACION CLINICA	42
7.4	TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA	43
7.4.1	ARTESUNATO	43
7.5	OPCIONES DE TRATAMIENTO PRE-REFERENCIA	45

7.6	AJUSTE DE LA DOSIFICACIÓN PARENTERAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL O DISFUNCIÓN HEPÁTICA	46
7.7	SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO	46
7.8	CONTINUACION DEL CUIDADO DE APOYO	47
7.9	MANEJO DE LAS COMPLICACIONES	47
7.10	ASPECTOS ADICIONALES DEL MANEJO	48
7.10.1	TERAPIA DE FLUIDOS	48
7.10.2	TRANFUSION SANGUINEA	48
7.10.3	EXANGUINOTRANSFUSIÓN.....	49
7.10.4	CONCOMITANTE USO DE ANTIBIOTICOS	49
7.10.5	USO DE ANTICONVULSIVANTES	50
7.10.6	TRATAMIENTOS QUE NO SE RECOMIENDAN	50
7.11	TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA DURANTE EL EMBARAZO .	50
7.12	TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA POR <i>P. VIVAX</i>	51
8.	TRATAMIENTO DE CASOS DE MALARIA EN SITUACIONES ESPECIALES.....	52
8.1	ENTORNOS DE ELIMINACIÓN DE LA MALARIA.....	52
8.1.1	USO DE DROGAS GAMETOCIDICAS PARA REDUCIR LA TRANSMISIÓN	52
9.	MONITOREO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS Y RESISTENCIA	52
13.1	VIGILANCIA DE RUTINA	53
13.2	EFICACIA TERAPEUTICA	53
13.3	RESISTENCIA.....	54
13.4	FARMACOVIGILANCIA.....	54
10.	ADAPTACIÓN NACIONAL DEL MARCO GENÉRICO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MALARIA E IMPLEMENTACIÓN	57
10.1	OPORTUNIDADES Y RIESGOS	57
10.1.1	GESTIÓN DE CASOS DE MALARIA EN LA COMUNIDAD	57
10.1.2	EDUCACIÓN EN SALUD	58
10.1.3	ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	58
Anexo 1	MÉTODOS UTILIZADOS PARA HACER LAS RECOMENDACIONES	59
A1.1	FUENTES DE EVIDENCIA.....	59
A1.2	CALIDAD DE LA EVIDENCIA.....	59
A1.3	TIPOS DE RECOMENDACIONES	61
A1.4	FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES	61
A1.5	PRESENTACIÓN DE EVIDENCIA, RECOMENDACIONES.....	61

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 MÉTODOS UTILIZADOS PARA HACER LAS RECOMENDACIONES	59
Anexo 2 FARMACOLOGÍA DE LAS DROGAS ANTIMALÁRICAS	63
Anexo 3 LA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS	99

Glosario

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

Capacidad vectorial. Número de infecciones potenciales que la población de un vector mosquito anofelino determinado distribuiría por casos de malaria por día en un lugar y tiempo determinados.

Ciclo asexual. Ciclo de vida del parásito de la malaria en el huésped desde la invasión de los glóbulos rojos por merozoítos hasta la ruptura de los esquizontes (merozoíto → fase anular o anillo → trofozoíto → esquizonte → merozoítos). La duración es de aproximadamente 24 horas en *Plasmodium knowlesi*, 48 horas en *P. falciparum*, *P. Ovale* y *P. vivax* y 72 horas en *P. malariae*.

Combinación de dosis fija. Una combinación en la que dos fármacos antimaláricos son formulados juntos en la misma tableta, cápsula, polvo, suspensión o gránulo.

Cura radical. Este término se refiere a ambos, curación de la infección de la sangre y prevención de las recaídas matando hipnozoítos (en infecciones solo de *P. vivax* y *P. ovale*).

Curación. Eliminación de los parásitos de la malaria debido al tratamiento recibido para tratar la enfermedad.

Desarrollo preeritrocítico. Desarrollo del parásito de la malaria cuando entra en el huésped. Después de la inoculación en un ser humano por un mosquito anofeles hembra, los esporozoítos invaden los hepatocitos del hígado huésped y se multiplican allí por 5-12 días, formando esquizontes. Estos luego estallan, liberando merozoítos en el torrente sanguíneo que posteriormente invaden las células rojas de la sangre.

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

Esquizontes. Formas maduras del parásito de la malaria en las células del hígado del huésped (esquizonte hepático) o glóbulos rojos (esquizonte eritrocitario) que se someten a un proceso de división nuclear llamada esquizogonia.

Etapa anular o anillo. Es la forma joven intraeritrocítica de parásitos de la malaria, generalmente anulares, antes de que el pigmento malárico se pueda detectar por microscopia.

Farmacorresistencia. La capacidad de una cepa de parásitos de sobrevivir o de multiplicarse a pesar de la administración y absorción de un fármaco administrado en dosis iguales o superiores a las que generalmente se

recomiendan, siempre que la exposición sea adecuada. La resistencia a los agentes antimaláricos surge debido a la selección de parásitos con cambios genéticos (mutaciones o amplificaciones de genes) que confieren reducción de la susceptibilidad.

Gametocitos. Las etapas sexuales de parásitos de la malaria que infectan mosquitos anofelinos cuando se alimentan de sangre.

Hipnozoítos. Fases hepáticas persistentes de malaria por *P. vivax* y *P. ovale* que permanecen latentes en los hepatocitos del huésped por 3 - 45 semanas antes de madurar para formar esquizontes hepáticos, que luego estallan y liberan merozoítos que infectan los glóbulos rojos. Esta es la causa de las recaídas.

Intensidad de la transmisión. Es la frecuencia con que las personas que viven en un área son picadas por mosquitos *Anopheles* que llevan esporozoitos de la malaria al humano. A menudo se expresa como la tasa de inoculación entomológica anual, que es el promedio del número de inoculaciones con parásitos de la malaria que recibe una persona en 1 año.

Malaria cerebral. Malaria complicada por *P. falciparum* con coma (escala de coma de Glasgow <11, Escala de coma de Blantyre <3); la malaria con coma persiste durante > 30 minutos después de una convulsión.

Malaria complicada por *P. falciparum*. Malaria aguda por *P. falciparum* con signos de complicación y / o evidencia de disfunción de órganos vitales.

Malaria no complicada. Malaria sintomática con parasitemia, sin signos de complicación y/o evidencia de disfunción de órganos vitales.

Merozoíto. Parásito liberado en el torrente sanguíneo del huésped cuando estallan esquizontes hepáticos o eritrocíticos. Los merozoítos a continuación, invaden los glóbulos rojos.

Monoterapia. Tratamiento contra la malaria con un solo medicamento: tiene un sólo compuesto activo o una combinación sinérgica de dos compuestos con mecanismos relacionados de acción.

Parasitemia asexuala. La presencia de formas asexuadas de parásitos en los glóbulos rojos del huésped. El nivel de la parasitemia por formas asexuadas determinada por microscopía 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 un campo mediante un microscopio al examinar un frotis de sangre, o número de parásitos observados en 200 –1.000 glóbulos blancos al examinar una gota gruesa a alta resolución.

Parasitemia asintomática. La presencia de parásitos asexuales en la sangre sin síntomas de enfermedad.

Pigmento malárico o hemozoína. Un material granular de color marrón oscuro formado por los parásitos de malaria como un subproducto de digestión de la hemoglobina. Es visible en los trofozoítos maduros y los esquizontes. También puede ser fagocitado por monocitos, macrófagos y neutrófilos polimorfonucleares.

Plasmodium. Género de protozoo que parasita la sangre de vertebrados, este incluye los agentes causales de la malaria en seres humanos: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* (dos especies) y *P. vivax*. Las infecciones humanas con el parásito *P. knowlesi* y muy de vez en cuando con otras especies de malaria de simios pueden ocurrir en regiones boscosas del sureste asiático.

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.

Prueba de diagnóstico rápido (PDR). Tiras reactivas, cartuchos o tarjetas de prueba que se basan en la detección de antígenos plasmodiales. El anticuerpo presente en el dispositivo al reaccionar con el antígeno plasmodial produce una línea de color indicando la presencia de antígenos de plasmodios.

Recaída. La recurrencia de parasitemia asexual en malaria por *P. vivax* y *P. ovale* derivados de la persistencia de las etapas hepáticas; ocurre cuando la etapa sanguínea de la infección ha sido eliminada, pero los hipnozoítos persisten en el hígado y maduran para formar esquizontes hepáticos. Después de un intervalo de semanas o meses, los esquizontes hepáticos estallan y liberan merozoítos en el torrente sanguíneo.

Recidiva. La recurrencia de parasitemia asexual después del tratamiento, debido al recrudescimiento, recaída (sólo infecciones en *P. vivax* y *P. ovale*) o una nueva infección.

Recrudescencia. La recurrencia de parasitemia asexual después del tratamiento antimalárico que comprende el mismo genotipo (s) que causó la enfermedad inicial. Es resultado de una eliminación incompleta de la parasitemia por un tratamiento inadecuado o ineficaz. Debe ser distinguido de reinfección (determinada generalmente por genotipificación molecular en áreas endémicas). Recrudescencia es diferente de recaídas por infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*.

Terapia combinada con artemisinina (TCA). Una combinación de un derivado de la artemisina con un antimalárico de acción prolongada que tiene un modo de acción diferente.

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

Trofozoíto. 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.

Abreviaturas

TCA	Terapia combinada con artemisinina
PC	Peso corporal
IC	Intervalo de confianza
GRADE	Clasificación de las Recomendaciones de Evaluación, Desarrollo y Evaluación
G6PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PfHRP2	Proteína II rica en histidina de <i>Plasmodium falciparum</i>
LDH p	Lactato deshidrogenasa del parásito
PDR	Prueba de diagnóstico rápido
RR	Riesgo relativo o razón de riesgo
SP	Sulfadoxina-pirimetamina
h	Hora

Resumen ejecutivo

El manejo de casos de malaria, que consiste en el diagnóstico precoz y tratamiento eficaz inmediato, sigue siendo un componente vital de las estrategias de control y eliminación de la malaria. Esta guía contiene recomendaciones actualizadas basadas en nueva evidencia, especialmente relacionado con la dosis en niños y también incluye recomendaciones sobre el uso de fármacos para prevenir la malaria en grupos de alto riesgo.

Principios básicos

Los siguientes principios básicos fueron utilizados por el Grupo de Desarrollo de la Guía para la elaboración de esta.

1. Diagnóstico temprano y tratamiento rápido y eficaz de la malaria

La malaria no complicada por *P. falciparum* puede progresar rápidamente a formas complicadas de la enfermedad, especialmente en personas sin o con baja inmunidad y ésta es casi siempre fatal sin tratamiento. Por lo tanto, los programas deben garantizar el acceso al diagnóstico temprano y tratamiento rápido y eficaz dentro de las 24-48 h del inicio de los síntomas de malaria.

2. Uso racional de agentes antimaláricos

Para reducir la propagación de la farmacorresistencia, limitar el uso innecesario de medicamentos antimaláricos e identificar otras enfermedades febriles en el contexto de la cambiante epidemiología de la malaria, medicamentos antimaláricos deben ser administrados sólo a pacientes que verdaderamente tienen malaria. Debe promoverse la adherencia completa al tratamiento. El acceso universal al diagnóstico parasitológico de malaria es ahora posible con el uso de pruebas de diagnóstico rápido (PDR), de calidad, que también son apropiadas para uso en atención primaria de salud y entornos comunitarios.

3. Terapia combinada

Prevenir o retrasar la resistencia es esencial para el éxito de las estrategias nacionales y mundiales para el control y eventual eliminación de la malaria. Para ayudar a proteger los medicamentos antimaláricos actuales y futuros, todos los episodios de malaria deben tratarse con al menos dos medicamentos antimaláricos eficaces con diferentes mecanismos de acción (terapia combinada).

4. Apropiaada dosificación basada en el peso

Para prolongar su vida terapéutica útil y asegurar que todos los pacientes tienen la misma oportunidad de ser curados, debe garantizarse la calidad de los medicamentos antimaláricos y deben darse en dosis óptimas. El tratamiento debería maximizar la probabilidad de curación clínica y parasitológica rápida y minimizar la transmisión de la infección tratada. Para lograr esto, los regímenes

de dosificación deben basarse en el peso del paciente y deben proporcionar concentraciones eficaces de fármacos antimaláricos por un tiempo suficiente para eliminar la infección en todas las poblaciones objetivo.

Recomendaciones

Diagnóstico de malaria

En todos los casos presuntivos de malaria debe hacerse una prueba parasitológica (microscopía o prueba de diagnóstico rápido (PDR)) para confirmar el diagnóstico.

Tanto la microscopía como las PDR deben ser apoyadas por un programa de garantía de calidad.

Declaración de buenas prácticas

Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*

Tratar a niños y adultos con malaria por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones. (excepto mujeres embarazadas en su primer trimestre) con la siguiente terapia combinada basada en artemisinina (TCA):

Artemeter + lumefantrina: 1,7 mg/Kg de Artemeter y 12 mg/Kg de Lumefantrina, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 20 mg+120mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis a las 0 horas, luego a las 8 horas se repite dosis y se continúa a las 24 horas, 36 horas 48 horas y 60 horas de inicio de tratamiento.

Nota: no superar los 4 comprimidos por dosis.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Duración del tratamiento con TCA

Los regímenes de TCA son tratamientos que deben administrarse durante 3 días

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Reducir la transmisibilidad de las infecciones tratadas de *P. falciparum*

En áreas de baja transmisión, dar una dosis única de 0,25 mg/kg de peso corporal de primaquina con TCA a pacientes con malaria por *P. falciparum* (excepto mujeres embarazadas, niños < 6 meses y las mujeres amamantando bebés < 6 meses de edad) para reducir la transmisión. No se requiere prueba de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en grupos especiales de riesgo

Primer trimestre del embarazo

Tratar a mujeres embarazadas con malaria no complicada por *P. falciparum* durante el primer trimestre con 7 días de quinina + clindamicina.

Sulfato de quinina: 10 mg/Kg de peso, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 300 mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis cada 8 horas por 7 días

Nota: máximo 600 mg de clindamicina por dosis. es aceptada la monoterapia con quinina, si clindamicina no está disponible

Clindamicina: 10 mg/Kg de peso, por dosis, la presentación para Colombia son comprimidos de 300 mg.

Dosis: el número de comprimidos calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis cada 8 horas por 7 días

Nota: máximo 900 mg de clindamicina por dosis

Recomendación fuerte

Niños de menos de 5 kg de peso corporal

Tratar a niños que pesen < 5 kg con malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* con TCA en la misma dosis mg/kg de peso que niños de 5 kg de peso.

Artemeter + lumefantrina: 1,7 mg/Kg de Artemeter y 12 mg/Kg de Lumefantrina, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 20 mg+120mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis a las 0 horas, luego a las 8 horas se repite dosis y se continúa a las 24 horas, 36 horas 48 horas y 60 horas de inicio de tratamiento.

Recomendación fuerte

Tratamiento de malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*

Fase de infección sanguínea

Si no se sabe con certeza la especie de *Plasmodium*, dar tratamiento como si fuese malaria no complicada por *P. falciparum*.

Declaración de buenas prácticas

En zonas con infecciones sensibles a cloroquina, tratar a adultos y niños con malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* (revisar excepciones en mujeres embarazadas en su primer trimestre).

Cloroquina fosfato: 25 mg/Kg dosis total, la presentación para Colombia son tabletas de 250 mg, base 150 mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, en una sola toma por día por 3 días.

Primaquina: 0,25 mg/Kg por día, la presentación para Colombia son tabletas de 5 y 15 mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, en una sola toma por día por 14 días.

Nota: no superar los 30 mg de primaquina al día

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Tratar a las mujeres embarazadas en su primer trimestre con malaria por *P. vivax* resistentes a la cloroquina con quinina.

Recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad

Prevención de las recaídas de malaria por *P. vivax* o *P. ovale*

Cuando se desconoce si existe deficiencia de G6PD en un paciente y no hay posibilidades de realizar la prueba, la decisión de prescribir primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios de añadir primaquina.

Declaración de buenas prácticas

Tratamiento de malaria complicada

Tratar a los adultos y niños con malaria complicada (incluyendo niños, mujeres embarazadas en todos los trimestres y las mujeres lactantes) con artesunato intravenoso o intramuscular durante al menos 24 h y hasta que pueden tolerar la medicación oral. Una vez que un paciente ha recibido al menos 24 h de terapia parenteral y puede tolerar el tratamiento oral, dar tratamiento con TCA Artemeter + lumefantrine a dosis ya mencionadas por 3 días completos (Añadir primaquina dosis única en áreas de baja transmisión). Así:

Artesunato: 2,4 mg/Kg/dosis, la presentación para Colombia son ampollas por 60mg.

Dosis: la dosis calculada por peso corporal del paciente, a las 0 horas, a las 12 horas después de primera dosis y a las 24 horas.

Nota: Si hay mejoría iniciar artemeter + lumefantrine desde las 48 horas, si no hay mejoría: continuar con artesunato desde las 48 horas por 5 días mas. Nunca superar 180mg de artesunato por dosis.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Recomendación revisada dosis de artesunato parenteral en niños

Los niños con < 20 kg de peso deben recibir una dosis mayor de **artesunato (3 mg/kg de peso por dosis)** que niños y adultos (2.4 mg/kg pc por dosis) para asegurar la exposición equivalente a la droga

Recomendación fuerte basada en modelos farmacocinéticos

Tratamiento de casos con sospecha de malaria complicada previo a transferencia a un nivel mayor (tratamiento pre-referencia)

Opciones de tratamiento previo a la remisión

Donde no es posible completar el tratamiento de la malaria complicada pero las inyecciones son disponibles, dar a niños y adultos una sola dosis de artesunato intramuscular y se remiten a una instalación adecuada para recibir cuidado adicional.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

Si la inyección intramuscular de artesunato no está disponible, tratar a niños < 6 años con una sola dosis rectal (10mg/kg pc) de artesunato y remitir inmediatamente a una instalación apropiada para el cuidado adicional. No utilice artesunato rectal en niños mayores y adultos.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

Adaptación nacional e implementación

La elección de los TCA en un país o región debe basarse en la óptima eficacia, seguridad y adherencia.

Declaración de buenas prácticas

Cuando sea posible, use:

- Combinaciones en dosis fijas en lugar de coblisters o sueltas, o formulaciones de un agente único; y
- Para niños pequeños e infantes, las formulaciones pediátricas, con preferencia las formulaciones sólidas (p.ej. tabletas dispersables) en lugar de formulaciones líquidas.

Declaración de buenas prácticas

1. ANTECEDENTES, OBJETIVOS Y ALCANCE DE LA GUIA

1.1 ANTECEDENTES

La malaria sigue siendo una causa importante de enfermedad y muerte en los niños y adultos de países en los que es endémica. El control de la malaria requiere un enfoque integrado, incluyendo la prevención (principalmente el control de vectores) y el tratamiento oportuno con efectivos agentes antimaláricos. Esta guía es una adopción de la última Guía de Tratamiento de malaria de la OMS. Las recomendaciones de tratamiento en esta edición de las Guías tienen una firme base de evidencias para la mayoría de los medicamentos contra la malaria, pero, inevitablemente, todavía hay brechas en la información. Las recomendaciones de tratamiento en el documento principal son breves; para aquellos que desean estudiar la base de la evidencia con más detalle, se ofrece consultar la Guía de Práctica Clínica de la OMS en su tercera edición y sus anexos, con referencias a las secciones pertinentes del documento principal.

1.2 OBJETIVOS

Los objetivos de la Guía son:

- Ayudar a los responsables políticos a diseñar y perfeccionar las políticas nacionales de tratamiento efectivas sobre la base de la mejor evidencia disponible;
- Ayudar a hospitales y a los proveedores de cuidado clínico a diseñar y perfeccionar los protocolos de tratamiento efectivo sobre la base de la mejor evidencia disponible;
- Promover el uso de tratamiento seguro y eficaz de la malaria; y
- Proteger el tratamiento de la malaria actualmente eficaz contra el desarrollo de la resistencia.

1.3 ALCANCE

La Guía proporciona recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de la malaria no complicada y severa en todas las edades y situaciones, incluso en niños pequeños, mujeres embarazadas, viajeros de regiones no endémicas de malaria, epidemias y situaciones de emergencia complejas. En el Anexo 1 se pueden consultar los métodos utilizados para hacer las recomendaciones de la presente Guía

2. CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALARIA

2.1 ETIOLOGÍA Y SÍNTOMAS

La malaria es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium* que infectan las células rojas de la sangre y que son inoculados en el huésped humano durante la alimentación de un mosquito anofelino hembra. Las cinco especies de *Plasmodium* que causan malaria en los seres humanos son *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale* (dos especies).

Los primeros síntomas de la malaria son inespecíficos y similares a los de una enfermedad viral sistémica menor. Comprenden dolor de cabeza, cansancio, fatiga, malestar abdominal y dolores musculares y articulares, generalmente seguidos por fiebre, escalofríos, transpiración, pérdida de peso, vómitos y malestar general. En niños pequeños, la malaria puede también presentarse con letargia, falta de apetito y tos. En esta primera etapa de progresión de la enfermedad, sin evidencia de disfunción de órgano vital, se espera una recuperación rápida y completa, siempre que se administre tratamiento antimalárico rápido y eficaz. Si se administran medicamentos ineficaces o de mala calidad o si se retrasa el tratamiento, particularmente en malaria por *P. falciparum*, a menudo la carga de parásitos sigue aumentando y el paciente puede desarrollar malaria complicada potencialmente mortal.

La malaria complicada se manifiesta generalmente con uno o más de los siguientes síntomas: coma (malaria cerebral), acidosis metabólica, anemia complicada, hipoglucemia, insuficiencia renal aguda o edema pulmonar agudo. Si no se trata, la malaria complicada es fatal en la mayoría de los casos.

2.2 CLASIFICACION DE LA ENDEMICIDAD

La naturaleza de la enfermedad clínica depende en gran medida de los niveles de inmunidad protectora adquirida, que es una consecuencia del patrón y de la intensidad de la transmisión de malaria en la zona de residencia.¹

En áreas de transmisión inestable de malaria, que prevalecen en gran parte de Asia y América Latina y las restantes partes del mundo donde la malaria es endémica, la intensidad de la transmisión de la malaria fluctúa ampliamente por temporada y año y a distancias relativamente pequeñas. *P. vivax* es una causa importante de la malaria en estas regiones. La tasa de inoculación entomológica

¹ Área de alta transmisión: área hiperendémica u holoendémicas en que la tasa de prevalencia de parasitemia por *P. falciparum* en niños de 2-9 años es > 50% todo el año. En estas áreas, casi todos los individuos expuestos se han infectado en la infancia tardía o temprana niñez.

Área de moderada transmisión: área mesoendémicas, en la que la tasa de prevalencia de parasitemia por *P. falciparum* en los niños de 2-9 años es de 11 – 50% durante la mayor parte del año. La máxima prevalencia de la malaria se produce en la infancia y adolescencia.

Área de baja transmisión: área hipoendémicas en la que la tasa de prevalencia de parasitemia por *P. falciparum* en los niños de 2-9 años es ≤ 10% durante todo el año. La infección y enfermedad de malaria puede ocurrir en una baja frecuencia a cualquier edad, debido al bajo desarrollo de inmunidad.

suele ser < 5 al año y a menudo < 1 al año, aunque hay generalmente pequeños focos de transmisión mayor en las zonas en que la parasitemia asintomática es común. La transmisión generalmente baja, retarda la adquisición de inmunidad, así las personas de todas las edades, niños y adultos sufren de malaria clínica aguda, con un riesgo significativo de progresión a la malaria complicada si no se trata. Las epidemias pueden ocurrir en áreas de transmisión de la malaria inestable cuando la tasa de inoculación aumenta rápidamente debido a un repentino aumento en la capacidad vectorial. Las epidemias se manifiestan como una muy alta incidencia de malaria en todos los grupos de edad y pueden sobrecargar los servicios de salud. En las epidemias, la malaria complicada es común si el tratamiento rápido y eficaz no está ampliamente disponible. Los viajeros no inmunes a un área endémica de malaria están en alto riesgo para la malaria complicada si sus infecciones no son detectadas oportunamente y se tratan con eficacia.

Con efectivo control de la malaria, como la cobertura de toda la población con control eficaz de vectores y despliegue a gran escala de TCA, el número de inoculaciones generalmente se reduce. Esto será seguido en el tiempo por un cambio correspondiente en la epidemiología clínica de la malaria en la zona y un riesgo creciente para una epidemia si las medidas de control no se sostienen

3. DIAGNOSTICO DE MALARIA

Diagnóstico de malaria

En todos los casos presuntivos de malaria debe hacerse una prueba parasitológica (microscopía o prueba de diagnóstico rápido (PDR)) para confirmar el diagnóstico. Tanto la microscopía como las PDR deben ser apoyadas por un programa de garantía de calidad.

Declaración de buenas prácticas

El diagnóstico rápido y preciso de la malaria es parte del control eficaz de la enfermedad. Todos los pacientes con sospecha de malaria deben tratarse sobre la base de un diagnóstico confirmado por examen de microscopía o PDR de una muestra de sangre. El diagnóstico correcto en zonas endémicas de malaria es particularmente importante para los grupos de población más vulnerables, como niños pequeños y las poblaciones no inmunes, en los cuales la malaria por *Plasmodium falciparum* puede ser rápidamente fatal. Una alta especificidad reducirá el tratamiento innecesario con fármacos antimaláricos y mejora el diagnóstico de otras enfermedades febriles en todos los contextos. Se aboga fuertemente por una política de "examinar, tratar e investigar" para mejorar la calidad de la atención y vigilancia (sección 13).

3.1 SOSPECHA DE MALARIA

Los signos y síntomas de la malaria son inespecíficos. La malaria se sospecha principalmente por la clínica sobre la base de fiebre o antecedentes de fiebre. No hay ninguna combinación de signos o síntomas que confiablemente distinga la malaria de otras causas de fiebre; el diagnóstico basado sólo en las características clínicas tiene muy baja especificidad y resulta en excesivos tratamientos. Otras posibles causas de fiebre y si es necesario tratamiento alternativo o adicional siempre deben ser considerados cuidadosamente. El enfoque del diagnóstico de la malaria debe ser identificar a los pacientes que verdaderamente tienen malaria, para orientar el uso racional de los medicamentos antimaláricos.

En zonas endémicas, la malaria debe ser sospechada en cualquier paciente que se presenta con una historia de fiebre o temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ y sin ninguna otra causa evidente. En áreas en las que la transmisión de malaria es estable (o durante el período de alta transmisión de malaria estacional), ésta debe ser sospechada en niños con palidez palmar o una concentración de hemoglobina de 8 g / dL.

En lugares donde la incidencia de malaria es muy baja, el diagnóstico parasitológico de los casos de fiebre puede resultar en considerables gastos para detectar a sólo algunos pacientes con malaria. En estos contextos, los trabajadores de salud deben ser entrenados para identificar pacientes que han estado expuestos a la malaria (ej. viajes recientes a una zona endémica de

malaria sin medidas de protección) y con fiebre o antecedentes de fiebre sin otra causa obvia, antes de realizar un examen parasitológico.

En todos los entornos, la sospecha de malaria debe confirmarse con un examen parasitológico. Los resultados del diagnóstico parasitológico deben estar disponibles dentro de poco tiempo (< 2 h) desde que se presenta el paciente. En entornos donde no es posible el diagnóstico parasitológico, una decisión para proveer tratamientos antimaláricos debe basarse en la probabilidad de que la enfermedad es la malaria.

3.2 DIAGNOSTICO PARASITOLÓGICO

El beneficio del diagnóstico parasitológico depende enteramente de una adecuada gestión de los proveedores de salud. Los dos métodos habitualmente utilizados para el diagnóstico parasitológico de malaria son la microscopía y las PDR. Estos últimos detectan antígenos específicos del parásito o enzimas que son específicas de género o especie.

Microscopía y PDR deben ir acompañadas de un programa de garantía de calidad. El tratamiento antimalárico debe limitarse a casos con pruebas positivas, y pacientes con resultados negativos deben reevaluarse para otras causas comunes de fiebre y tratar adecuadamente.

En casi todos los casos de malaria sintomática, el exámen de sangre de las láminas de gota gruesa y frotis realizado por un microscopista competente revelará parásitos de malaria. Las PDR pueden usarse si no se puede garantizar un sistema de aseguramiento de la calidad de microscopía. Las PDR para la detección de PfHRP2 pueden ser útiles para pacientes que han recibido tratamiento antimalárico incompleto, en los cuales las láminas de sangre pueden ser negativas. Esto es particularmente probable si el paciente recibió una dosis reciente de un derivado de la artemisinina. Si el examen de la lámina de sangre inicial es negativo en pacientes con manifestaciones compatibles con malaria complicada, una serie de láminas de sangre debe examinarse a intervalos de 6-12 h, o debe realizarse una PDR (preferiblemente una detección PfHRP2). Si el examen de la lámina y los resultados de la PDR son negativos, la malaria es muy poco probable y se debe buscar y tratar otras causas de la enfermedad.

En pacientes con sospecha de malaria complicada y en otros grupos de alto riesgo, como pacientes con VIH/SIDA, la ausencia o retraso de diagnóstico parasitológico no debe retrasar el inicio inmediato del tratamiento antimalárico.

Actualmente herramientas de diagnóstico molecular, basadas en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, (Ej.: PCR o amplificación isotérmica mediada por lazo) no tienen un papel en el manejo clínico de la malaria.

Donde la malaria por *P. vivax* es común y la microscopía no está disponible, se recomienda utilizar una combinación de PDR que permiten la detección de *P. vivax* (antígeno pLDH de *P. vivax*) o los antígenos pan-malaria (Pan pLDH o aldolasa).

4. TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA POR *P. FALCIPARUM*

Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*

Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*

Tratar a niños y adultos con malaria por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones. (excepto mujeres embarazadas en su primer trimestre) con la siguiente terapia combinada basada en artemisinina (TCA):

Artemeter + lumefantrina: 1,7 mg/Kg de Artemeter y 12 mg/Kg de Lumefantrina, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 20 mg+120mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis a las 0 horas, luego a las 8 horas se repite dosis y se continúa a las 24 horas, 36 horas, 48 horas y 60 horas de inicio de tratamiento.

Nota: no superar los 4 comprimidos por dosis.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Duración del tratamiento con TCA

Los regímenes de TCA (Artemeter + lumefantrina) deben proporcionar tratamiento de 3 días con un derivado de la artemisinina.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Reducir la transmisibilidad de las infecciones tratadas de *P. falciparum*

En áreas de baja transmisión, **adicionalmente dar una dosis única de primaquina, de 0,25 mg/kg de peso corporal** a pacientes con malaria por *P. falciparum* (excepto mujeres embarazadas, niños < 6 meses y mujeres amamantando bebés < 6 meses de edad) para reducir la transmisión. No se requiere prueba de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

4.1 DEFINICIÓN DE MALARIA NO COMPLICADA

Un paciente que se presenta con los síntomas de la malaria y un examen parasitológico (microscopía o PDR) positivo, pero sin características de malaria complicada se define como la malaria no complicada (ver sección 7.1 definición de malaria complicada).

4.2 OBJETIVOS TERAPEUTICOS

Los objetivos clínicos del tratamiento de la malaria no complicada son curar la infección lo antes posible y prevenir la progresión a la enfermedad complicada. "Cura" se define como la eliminación de los parásitos del cuerpo. Los objetivos del tratamiento en Salud Pública son prevenir la transmisión progresiva de la infección a otras personas y prevenir la aparición y propagación de resistencia a medicamentos antimaláricos.

4.3 TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. falciparum*

4.3.1 TERAPIA COMBINADA BASADA EN ARTEMISININA

Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en Colombia

Tratar a niños y adultos con malaria por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones. (excepto mujeres embarazadas en su primer trimestre) con la TCA Artemeter + Lumefantrina.

Artemeter + lumefantrina: 1,7 mg/Kg de Artemeter y 12 mg/Kg de Lumefantrina, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 20 mg+120mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis a las 0 horas, luego a las 8 horas se repite dosis y se continúa a las 24 horas, 36 horas 48 horas y 60 horas de inicio de tratamiento.

Nota: no superar los 4 comprimidos por dosis.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro PL, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database Systemat Rev 2009; 3:CD007483. doi: 10.1002/14651858.CD007483.pub2.

TCA es una combinación de un derivado de la artemisinina (de acción rápida) con un fármaco de acción prolongada (más lentamente eliminado). El componente artemisinina rápidamente elimina parásitos de la sangre (reduciendo el número de parásitos por un factor de aproximadamente 10.000 en cada 48-h de ciclo asexual), y también es activo contra las formas sexuadas del parásito que median la transmisión posterior a los mosquitos. La droga asociada de acción prolongada elimina los parásitos restantes y proporciona protección contra el desarrollo de resistencia a derivados de la artemisinina. Drogas asociadas con una vida media de eliminación más larga también proporcionan un período de profilaxis después del tratamiento.

La TCA recomendada para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en Colombia es:

- Artemeter + lumefantrina

4.3.2 DURACION DEL TRATAMIENTO

Duración del tratamiento con TCA

Los regímenes de TCA deben proporcionar tratamiento de 3 días con un derivado de la artemisinina.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Otras consideraciones

El grupo de desarrollo de la guía considera que 3 días de un derivado de la artemisinina son necesarios para proporcionar la suficiente eficacia, promover la buena adherencia y minimizar el riesgo de resistencia a los medicamentos, resultantes del tratamiento incompleto.

Un curso de 3 días del componente artemisinina de la TCA cubre dos ciclos asexuales, asegurando que sólo quedará una pequeña fracción de parásitos remanentes, los cuales serán eliminados por la droga asociada, reduciendo así el potencial desarrollo de resistencia a la droga asociada. Cursos más cortos (1 – 2 días) por lo tanto no son recomendables, ya que son menos eficaces, tienen menos efecto sobre los gametocitos y proporcionan menos protección para la droga asociada de eliminación lenta.

4.3.3 DOSIFICACION DE TCA

Los regímenes de TCA deben garantizar la dosificación óptima para prolongar su vida útil terapéutica, es decir, para maximizar la probabilidad de rápida curación clínica y parasitológica, minimizar la transmisión y retardar la resistencia a los medicamentos.

Es esencial alcanzar concentraciones eficaces de medicamentos antimaláricos durante el tiempo suficiente (exposición) en todas las poblaciones objetivo a fin de garantizar altas tasas de curación. Las siguientes dosis recomendadas se derivan de entender la relación entre la dosis y los perfiles de exposición al fármaco (farmacocinética) y la eficacia terapéutica resultante (farmacodinamia) y la seguridad. Algunos grupos de pacientes, en particular los niños más pequeños, no se dosifican de manera óptima con los "regímenes de dosificación recomendado por los fabricantes", lo que compromete la eficacia y estimulan la resistencia. En esta guía cuando hubo evidencia farmacológica que ciertos grupos de pacientes no están recibiendo la dosis óptima, los regímenes de dosificación se ajustaron para garantizar una exposición similar en todos los grupos de pacientes.

A continuación, se resumen las recomendaciones de dosificación basadas en el peso. La dosificación según la edad puede ser más práctica en los niños, la relación entre la edad y el peso varía en diferentes poblaciones. La dosificación según la edad por lo tanto puede resultar en infra dosificación o exceso de dosificación de algunos pacientes.

Factores distintos del régimen de dosificación también pueden afectar la exposición a un fármaco y así la eficacia del tratamiento. La exposición de un paciente individual depende de factores como la calidad del medicamento, la formulación, cumplimiento y, para algunos fármacos, administración concomitante con alimentos grasos. La mala adherencia es una causa importante de fracaso del tratamiento y conduce a la aparición y propagación de la farmacoresistencia. Combinaciones de dosis fijas fomentan la adherencia y son preferibles a tabletas sueltas (individuales). Los prescriptores deben tomarse el tiempo necesario para explicar a los pacientes por qué deben completar el tratamiento antimalárico.

Artemeter + lumefantrina

Formulaciones disponibles actualmente: tabletas que contiene 20 mg artemeter y 120 mg lumefantrina.

Rango objetivo de dosis: una dosis total de 5-24 mg/kg pc de artemeter y 29-144 mg/kg pc de lumefantrina

Régimen de dosificación recomendado de: Artemeter + lumefantrina se da dos veces al día durante 3 días (total 6 dosis). Las dos primeras dosis, idealmente, se debe dar con 8 horas de diferencia.

Peso corporal (kg)	Dosis de artemeter + lumefantrina (mg) dado dos veces al día por 3 días
5 a < 15	20 + 120
15 a < 25	40 + 240
25 a < 35	60 + 360
≥ 35	80+ 480

Factores asociados con la alteración de la exposición a la droga y respuesta al tratamiento:

- Disminución de la exposición a lumefantrina ha sido documentada en niños pequeños (< 3 años) así como en mujeres embarazadas, adultos mayores, pacientes que están tomando mefloquina, rifampicina o efavirenz y en fumadores. Estas poblaciones pueden estar en mayor riesgo de fracaso del tratamiento, su respuesta al tratamiento debe vigilarse más de cerca y asegurar su plena adhesión.
- Mayor exposición a lumefantrina se ha observado en pacientes que toman concomitantemente antirretrovirales, como lopinavir - lopinavir/ritonavir, pero sin aumento de toxicidad; por lo tanto, no se indica ningún ajuste de dosis.

Comentarios adicionales:

- Una ventaja de esta TCA es que lumefantrina no está disponible como monoterapia y nunca se ha utilizado sola para el tratamiento de la malaria.
- La absorción de lumefantrina es mejorada por la administración concomitante de alimentos grasos. A los pacientes o a los cuidadores se les debe indicar que esta TCA se debe ingerir inmediatamente después de consumir alimentos o una grasa contenida en la bebida (por ejemplo, leche), particularmente en el segundo y tercer día de tratamiento.

4.4 MALARIA RECURRENTE POR *P.falciparum*

Repetición de malaria por *P. falciparum* puede resultar de una reinfección o recrudescencia (fracaso del tratamiento). El fracaso del tratamiento puede resultar de la resistencia del parásito a los medicamentos o inadecuada exposición al fármaco debido a dosificación subóptima, mala adherencia, vómitos, inusual farmacocinética en un individuo o mala calidad de los medicamentos. Es importante determinar a partir de la historia del paciente si él o ella vomitaron el tratamiento previo o no completaron un curso completo del tratamiento.

Cuando sea posible, se debe confirmar parasitológicamente el fracaso del tratamiento. Esto podría requerir que se refiera al paciente a un centro con microscopía o PDR basadas en LDH, ya que las PDR basadas en PfHRP2 pueden permanecer positivas durante semanas después de la infección inicial, incluso sin recrudescimiento. La necesidad de un nuevo diagnóstico es esencial para obtener tratamiento de segunda línea, si el caso lo amerita. En los pacientes, puede no ser posible distinguir recrudescimiento de reinfección, aunque la falta de resolución de la fiebre y la parasitemia o su recurrencia dentro de las 4 semanas del tratamiento son considerados fracasos del tratamiento con la TCA actualmente usada. En muchos casos, los fracasos del tratamiento se pierden porque a los pacientes no se les preguntó si han recibido tratamiento contra la malaria dentro de los 1-2 meses precedentes. A los pacientes que se presenten con malaria se les debe hacer esta pregunta de forma rutinaria y consignar esta respuesta en la ficha de notificación del evento malaria en el numeral recrudescencia.

4.4.1 FRACASO DENTRO DE LOS 28 DIAS POST-TRATAMIENTO

Recurrencia de la fiebre y la parasitemia > 4 semanas después del tratamiento puede ser debido a la recrudescencia o una nueva infección. La distinción es posible solamente por genotipificación de parásitos por PCR de la infección inicial y las infecciones recurrentes. Como la PCR no se utiliza rutinariamente en el manejo de los pacientes, todo presunto fracaso terapéutico después de 4 semanas del tratamiento inicial, desde un punto de vista operacional, debe considerarse nueva infección y ser tratado con la TCA de primera línea.

REDUCIENDO LA TRANSMISIBILIDAD DE LAS INFECCIONES TRATADAS *P. falciparum* EN ZONAS CON BAJA INTENSIDAD DE TRANSMISIÓN

Reduciendo la transmisibilidad de las infecciones *P. falciparum*

En áreas de baja transmisión, dar una dosis única de 0,25 mg/kg pc primaquina con TCA a pacientes con malaria por *P. falciparum* (excepto mujeres embarazadas, lactantes < 6 meses y las mujeres amamantando bebés < 6 meses de edad) para reducir la transmisión. No se requiere prueba de G6PD.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

Complicada s PM, Gelband H, Garner P. Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing *P. falciparum* transmission. Cochrane Database Systemat Rev 2014; 6:CD008152. doi: 10.1002/14651858.CD008152.pub3.

White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a *Plasmodium falciparum* gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. Malar J 2012; 11:418.

Los beneficios en la población de reducir la transmisión de la malaria con drogas gametocidas como la primaquina requieren que una elevada proporción de pacientes tratados reciban estos medicamentos y que no haya ningún reservorio grande de transmisión de los portadores asintomáticos del parásito. Esta estrategia por lo tanto probablemente es eficaz sólo en áreas de transmisión de la malaria de baja intensidad, como un componente de los programas de pre-eliminación o eliminación.

A la luz de la preocupación por la seguridad de la dosis anteriormente recomendada de 0,75 mg/kg pc en individuos con deficiencia de G6PD, un panel de la OMS examinó la seguridad de la primaquina como gametocida de *P. falciparum* y concluyó que una dosis única de 0,25 mg/kg pc de primaquina base es poco probable que cause toxicidad complicada, incluso en personas con deficiencia de G6PD². Por lo tanto, donde se indica una dosis única de 0,25 mg/kg pc de primaquina base se debe dar en el primer día de tratamiento, además de un TCA, a todos los pacientes con malaria por *P.falciparum* confirmado parasitológicamente, excepto mujeres embarazadas, bebés < 6 meses de edad y las mujeres amamantando bebés < 6 meses de edad, ya que hay insuficientes datos sobre la seguridad de su uso en estos grupos.

Tabla de dosificación basada en la concentración de la tableta más ampliamente disponible en la actualidad (7,5 mg base).

Peso corporal (kg)	Dosis única de primaquina (mg base)
10 to < 25	3.75
25 to < 50	7.5
50 to 100	15

Dosificación de los niños < 10 kg de peso es limitada por los tamaños de tableta actualmente disponibles.

4.5 CONSIDERACIONES ADICIONALES PARA EL MANEJO CLÍNICO

4.5.1 ¿PUEDE EL PACIENTE TOMAR MEDICACIÓN ORAL?

Algunos pacientes no pueden tolerar el tratamiento oral y requieren administración parenteral o rectal durante 1 – 2 días, hasta que puedan tolerar la vía oral. Aunque estos pacientes no muestren otros signos de malaria

² Recht J, Ashley E, White N. Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://who.int/malaria/publications/atoz/9789241506977/en/>).

complicada, deberían recibir los mismos tratamientos antimaláricos iniciales recomendados para la malaria complicada (ver capítulo 7, 7.4.). El tratamiento parenteral o rectal inicial siempre debe ir seguido de un curso completo de 3 días de TCA.

4.5.2 USO DE ANTIPIRETIICOS

En niños pequeños, fiebres altas a menudo se asocian a vómitos, regurgitación de los medicamentos y convulsiones. Por lo tanto, son tratados con antipiréticos y, si es necesario, refrescantes y una esponja tibia. Deben utilizarse antipiréticos si la temperatura central es $> 38.5^{\circ}\text{C}$. Paracetamol (acetaminofén) en dosis de 15 mg/kg pc cada 4 h es ampliamente utilizado; es seguro y bien tolerado y puede administrarse por vía oral o como supositorio. Ibuprofeno (5 mg/kg pc) ha sido usado con éxito como alternativa en el tratamiento de la malaria y otras fiebres infantiles, pero, como la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, ya no se recomienda debido a los riesgos de sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal y síndrome de Reye.

4.5.3 USO DE ANTIEMETICOS

El vómito es común en la malaria aguda y puede presentarse en la malaria complicada. Por lo tanto, se puede requerir el tratamiento antimalárico parenteral hasta que la administración oral se tolere. Luego se debe dar un curso completo de 3 días de TCA. Los antieméticos son potencialmente sedantes y pueden tener efectos adversos neuropsiquiátricos, que podrían enmascarar o confundir el diagnóstico de la malaria complicada. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución.

4.5.4 MANEJO DE CONVULSIONES

Las convulsiones generalizadas son más comunes en niños con malaria por *P. falciparum*, que en aquellos con malaria por otras especies. Esto sugiere una superposición entre la patología cerebral resultante de malaria por *Plasmodium falciparum* y convulsiones febriles. Como las convulsiones pueden ser un pródromo de la malaria cerebral, pacientes que tienen más de dos ataques en un plazo de 24 horas deben ser tratados como malaria complicada. Si las convulsiones continúan, se deben mantener las vías respiratorias y dar anticonvulsivantes (benzodiazepinas parenterales o rectales o paraldehído intramuscular). Cuando las convulsiones han parado, el niño debe tratarse como se indica en la sección 7.10.5, si la temperatura central es $> 38.5^{\circ}\text{C}$. No existe evidencia que los anticonvulsivantes profilácticos son beneficiosos en la malaria sin complicaciones y no se recomiendan.

5. TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA POR *P. FALCIPARUM* EN GRUPOS ESPECIALES DE RIESGO

Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* en grupos especiales de riesgo

Primer trimestre del embarazo

Tratar a mujeres embarazadas con malaria no complicada por *P. falciparum* durante el primer trimestre con 7 días de quinina + clindamicina.

Sulfato de quinina: 10 mg/Kg de peso, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 300 mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis cada 8 horas por 7 días

Nota: máximo 600 mg de clindamicina por dosis. es aceptada la monoterapia con quinina, si clindamicina no está disponible

Clindamicina: 10 mg/Kg de peso, por dosis, la presentación para Colombia son comprimidos de 300 mg.

Dosis: el número de comprimidos calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis cada 8 horas por 7 días

Nota: máximo 900 mg de clindamicina por dosis

Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia

Niños de menos de 5 kg de peso corporal

Tratar a niños que pesen < 5 kg con malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* con TCA en la misma dosis mg/kg de peso que niños de 5 kg de peso.

Artemeter + lumefantrina: 1,7 mg/Kg de Artemeter y 12 mg/Kg de Lumefantrina, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 20 mg+120mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis a las 0 horas, luego a las 8 horas se repite dosis y se continúa a las 24 horas, 36 horas 48 horas y 60 horas de inicio de tratamiento.

Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia

Varias subpoblaciones de pacientes, incluyendo niños, mujeres embarazadas y pacientes que toman potentes inductores enzimáticos (p. ej. rifampicina, efavirenz), tienen alterada la farmacocinética, resultando en una subóptima exposición a los fármacos antimaláricos. Esto aumenta la tasa de fracaso del tratamiento con los regímenes de dosificación actual. Las tasas de fracaso del

tratamiento son sustancialmente mayores en pacientes con hiperparasitemia y en pacientes en áreas con malaria por *Plasmodium falciparum* resistente a la artemisinina, y estos grupos requieren mayor exposición a fármacos antimaláricos (mayor duración de concentraciones terapéuticas) que la que se consigue con las recomendaciones actuales de dosis de TCA.

Las opciones incluyen incrementar la dosis individual, aumentar la frecuencia o duración de la dosificación, o la adición de un fármaco antimalárico adicional. El aumento de dosis individuales, sin embargo, puede no lograr la exposición deseada (por ejemplo: absorción de lumefantrina saturada), o la dosis puede ser tóxica por altas concentraciones transitorias en el plasma. Una ventaja adicional de alargar la duración del tratamiento (por dar un régimen de 5 días) es que proporciona una exposición adicional del ciclo asexual el componente artemisinina, así como el aumento de la exposición a la droga asociada. La aceptabilidad, tolerabilidad, seguridad y efectividad de los regímenes de TCA aumentados en estas circunstancias especiales deben ser evaluadas con urgencia.

5.1 EMBARAZADAS Y MUJERES EN LACTANCIA

La malaria en el embarazo se asocia con bajo peso al nacer, aumento de la anemia y en áreas de baja transmisión, aumento de los riesgos de la malaria complicada, la pérdida del embarazo y muerte. En entornos de alta transmisión, a pesar de los efectos adversos sobre el crecimiento fetal, la malaria es generalmente asintomática en el embarazo o se asocia con sólo síntomas leves no específicos. Hay información insuficiente sobre la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de los agentes más antimaláricos durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

5.1.1 PRIMER TRIMESTRE

Primer trimestre del embarazo

Tratar a las mujeres embarazadas con malaria por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones durante el primer trimestre con 7 días de quinina + clindamicina.

Sulfato de quinina: 10 mg/Kg de peso, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 300 mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis cada 8 horas por 7 días

Nota: máximo 600 mg de clindamicina por dosis. es aceptada la monoterapia con quinina, si clindamicina no está disponible

Clindamicina: 10 mg/Kg de peso, por dosis, la presentación para Colombia son comprimidos de 300 mg.

Dosis: el número de comprimidos calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis cada 8 horas por 7 días

Nota: máximo 900 mg de clindamicina por dosis

Recomendación fuerte

McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12:388-96.

Mosha D, Mazuguni F, Mrema S, et al. Safety of artemether-lumefantrine exposure in first trimester of pregnancy: an observational cohort. *Malar J.* 2014; 13: 197e.

Debido a que la organogénesis ocurre principalmente en el primer trimestre, este es el momento de mayor preocupación por la potencial teratogenicidad, aunque el desarrollo del sistema nervioso continúa durante todo el embarazo. Los medicamentos antimaláricos considerados seguros en el primer trimestre del embarazo son clindamicina, quinina, cloroquina y proguanil. El régimen de tratamiento más seguro para las mujeres embarazadas en el primer trimestre con malaria por *P. falciparum* no complicada es quinina + clindamicina (10mg/kg pc dos veces al día) por 7 días (o monoterapia con quinina si clindamicina no está disponible). **Un TCA o artesunato oral + clindamicina es una alternativa si la quinina + clindamicina no está disponible o falla.**

En realidad, las mujeres a menudo no declaran su embarazo en el primer trimestre o todavía no son conscientes de que están embarazadas. Por lo tanto, a todas las mujeres en edad fértil se les deben preguntar sobre la posibilidad de que están embarazadas antes de recibir agentes antimaláricos; esto es una práctica estándar para la administración de algún medicamento a las mujeres potencialmente embarazadas. Sin embargo, las mujeres en el embarazo temprano a menudo son expuestas inadvertidamente al tratamiento de primera línea disponible, sobre todo TCA. Datos prospectivos publicados en 700 mujeres expuestas durante el primer trimestre de embarazo no indican efectos adversos de la artemisinina (o las drogas asociadas) en el embarazo o en la salud de fetos o recién nacidos.

5.1.2 SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE

En el segundo y tercer trimestre se pueden administrar derivados de artemisinina (más de 4000 embarazos documentados) ya que no se ha reportado ningún efecto nocivo sobre la madre o el feto.

Quinina se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia en la última etapa del embarazo, y debe ser utilizado (con clindamicina) sólo si no hay alternativas efectivas.

La primaquina y tetraciclinas no deberían utilizarse durante el embarazo.

5.1.3 DOSIFICACION EN EL EMBARAZO

Los datos sobre la farmacocinética de agentes antimaláricos durante el embarazo son limitados. Los disponibles indican que las propiedades farmacocinéticas se alteran a menudo durante el embarazo, pero que las alteraciones son insuficientes para justificar la modificación de la dosis en este momento. Con la quinina, se han visto diferencias significativas en la exposición durante el embarazo. Estudios de la farmacocinética de SP que se utilizó en TPIe en muchos sitios muestran significativamente disminución de la exposición a sulfadoxina, pero los resultados en la exposición a la pirimetamina son inconsistentes. Por lo tanto, ninguna modificación de la dosis está garantizada en este momento.

Los estudios están disponibles de la farmacocinética de artemeter + lumefantrina, artesunato + mefloquina y dihidroartemisinina + piperquina. La mayoría de los datos son para artemeter + lumefantrina; estos sugieren disminuida exposición general durante los trimestres segundo y tercero. Simulaciones indican que un régimen de 6 dosis estándar de lumefantrina dado durante 5 días, en lugar de 3 días, mejora la exposición, pero los datos son insuficientes para recomendar este régimen alternativo en la actualidad. No existen datos sobre la farmacocinética de artesunato + amodiaquina en mujeres embarazadas con malaria por *P. falciparum*, aunque la exposición fue similar en mujeres embarazadas y no embarazadas con malaria por *P. vivax*.

5.1.4 MUJERES EN PERIODO DE LACTANCIA

Las cantidades de medicamentos antimaláricos que ingresan en la leche materna y son consumidos por los bebés de la lactancia materna son relativamente pequeñas. La tetraciclina está contraindicada en las madres que amamantan, debido a su efecto potencial en huesos y dientes de los bebés. Se espera más información sobre la excreción en la leche materna, la primaquina no puede usarse para mujeres lactantes, a menos que el bebé amamantado este revisado para la deficiencia de G6PD.

5.2 LOS NIÑOS PEQUEÑOS E INFANTES (INCLUYENDO LOS QUE ESTÁN DESNUTRIDOS)

Los derivados de la artemisinina son seguros y bien tolerados por los niños; por lo tanto, la elección de TCA está determinada en gran medida por la seguridad y la tolerabilidad del fármaco asociado.

El retraso en el tratamiento de *P. falciparum* en lactantes y niños pequeños puede tener consecuencias fatales, particularmente para infecciones más complicadas. Las incertidumbres mencionadas no deben retrasar el tratamiento con los fármacos más eficaces disponibles. En el tratamiento de los niños pequeños, es importante asegurar la exacta dosificación y retención de la dosis administrada, como los bebés son más propensos a vomitar o regurgitar el tratamiento antimalárico que los niños mayores o adultos. Sabor, volumen, consistencia y tolerabilidad gastrointestinal son importantes determinantes de la adherencia en niños. A menudo, las madres necesitan asesoramiento en técnicas de administración de drogas y la importancia de administrar la droga otra vez si es regurgitada dentro de 1 h de la administración. Porque el deterioro

en los bebés puede ser rápido, el umbral para el uso de tratamiento parenteral debe ser mucho menor.

5.2.1 DOSIFICACION ÓPTIMA DE ANTIMALÁRICOS EN NIÑOS PEQUEÑOS

Aunque la dosificación sobre la base corporal es recomendable para muchas drogas en los niños pequeños, por simplicidad, los antimaláricos se han administrado como una dosis estándar por kg pc para todos los pacientes, incluyendo niños y bebés. Este enfoque no toma en cuenta los cambios en la disposición de drogas que se producen con el desarrollo. Las dosis actualmente recomendadas de lumefantrina, piperaquina, SP, artesunato y la cloroquina se traduce en menores concentraciones de drogas en niños y lactantes que en pacientes de edad avanzada. Las pruebas disponibles de artemeter + lumefantrina, SP y cloroquina no indican modificación de dosis en este momento, pero los niños pequeños deben ser supervisados estrechamente, debido a que la reducida exposición a la droga puede aumentar el riesgo de fracaso del tratamiento.

En situaciones de la comunidad donde se requiere tratamiento parenteral, pero no puede ser dado, como para los bebés y niños pequeños que vomitan los medicamentos antimaláricos repetidamente o son demasiado débiles para tragar o están muy enfermos, dar artesunato rectal y trasladar al paciente a un centro en el que el tratamiento parenteral es posible. La administración rectal de una dosis única de artesunato como tratamiento pre-remisión reduce los riesgos de muerte y discapacidad neurológica, siempre y cuando este tratamiento inicial sea seguido por un tratamiento antimalárico parenteral adecuado en el hospital. Promover pruebas de pre-referencia a la administración rectal de artesunato y otras drogas antipalúdicas se da en el apartado 7.5.

5.2.2 DOSIFICACION ÓPTIMA DE ANTIMALÁRICOS EN BEBES

Los bebés de menos de 5 kg de peso corporal

Tratar a bebés que pesen < 5 kg con malaria no complicada por *P. falciparum* con un TCA en la misma dosis objetivo mg/kg que para niños con 5 kg de peso.

Artemeter + lumefantrina: 1,7 mg/Kg de Artemeter y 12 mg/Kg de Lumefantrina, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 20 mg+120mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis a las 0 horas, luego a las 8 horas se repite dosis y se continúa a las 24 horas, 36 horas 48 horas y 60 horas de inicio de tratamiento.

Recomendación fuerte

Las propiedades farmacocinéticas de muchos medicamentos en niños difieren marcadamente de los adultos debido a los cambios fisiológicos que ocurren en el primer año de vida. La dosificación exacta es particularmente importante para

los niños. El único agente antimalárico que actualmente está contraindicado en neonatos (< 6 meses) es la primaquina.

TCA se recomienda y se debe dar según el peso del cuerpo en la misma dosis mg / kg de pc para todos los niños, incluidos los de peso < 5 kg, con seguimiento cercano de la respuesta al tratamiento. La falta de formulaciones pediátricas de medicamentos antimaláricos más a menudo exige la división de comprimidos de adultos, que pueden conducir a una dosificación inexacta. Cuando estén disponibles, formulaciones pediátricas y graduadas son preferibles, ya que mejoran la eficacia y la exactitud de la dosificación de la TCA.

5.2.3 DOSIFICACIÓN ÓPTIMA DE ANTIMALÁRICOS EN NIÑOS PEQUEÑOS DESNUTRIDOS

La malaria y la desnutrición coexisten con frecuencia. La desnutrición puede ocasionar dosis inexactas cuando las dosis se basan en la edad (una dosis puede ser demasiado alta para un bebé con bajo peso para la edad) y peso (una dosis puede ser demasiado baja para un bebé con bajo peso para la edad). Aunque se han realizado muchos estudios sobre la eficacia de los medicamentos antimaláricos en poblaciones y ámbitos donde era frecuente la desnutrición, hay pocos estudios de la disposición de los fármacos en individuos desnutridos, y rara vez se distingue entre desnutrición aguda y crónica. La absorción oral de fármacos puede reducirse si hay diarrea, vómito, tránsito intestinal rápido o atrofia de la mucosa del intestino delgado. La absorción de medicamentos intramusculares y posiblemente intrarrectales puede ser más lenta y la disminución de la masa muscular puede dificultar la administración de repetidas inyecciones intramusculares a pacientes desnutridos. El volumen de distribución de algunos fármacos puede ser más grande y las concentraciones plasmáticas inferiores. La hipoalbuminemia puede reducir la unión a proteínas, aumentar el aclaramiento metabólico y producir disfunción hepática concomitante que reduce el metabolismo de algunos fármacos; el resultado es incierto.

Pequeños estudios de la farmacocinética de la quinina y la cloroquina mostraron alteraciones en personas con diferentes grados de desnutrición. Estudios de SP en TPIe y de la monoterapia de amodiaquina y dihidroartemisinina + piperaquina para tratamiento sugieren menor eficacia en niños desnutridos. Un análisis combinado de datos de pacientes individuales mostró que las concentraciones de lumefantrina en el día 7 fueron inferiores en niños < 3 años que eran de bajo peso para la edad que en los niños y adultos adecuadamente nutridos. Aunque estos resultados son relativos, son suficientes para justificar la modificación de la dosis (en mg/kg pc) de cualquier antimalárico en pacientes con desnutrición, sin embargo, su respuesta al tratamiento debe vigilarse más de cerca.

5.3 ADULTOS OBESOS Y GRANDES

Los adultos grandes están en riesgo de dosis bajas cuando ellos son dosificados por edad o basados en el peso adulto estándar. En principio, la dosificación de adultos grandes debe basarse en alcanzar la dosis objetivo mg/kg pc para cada régimen de antimaláricos. La consecuencia práctica es que dos paquetes de un antimalárico podrían tener que ser abiertos para asegurar un tratamiento adecuado. Para los pacientes obesos, a menudo menos droga se distribuye a la

grasa que a otros tejidos, por lo tanto, la dosificación debe ser sobre la base estimada de la masa corporal magra, peso corporal ideal. En pacientes con sobrepeso pero que no son obesos requieren la misma dosis de mg/kg pc como pacientes sin sobrepeso.

En el pasado, se han recomendado dosis máximas, pero no hay evidencia o justificación para esta práctica. Como la evidencia de una asociación entre la dosis, farmacocinética y resultado del tratamiento en adultos con sobrepeso o grandes es limitado y opciones de dosificación alternativas no han sido evaluadas en ensayos de tratamiento, se recomienda que esta brecha en conocimiento deba ser evaluada urgentemente. En ausencia de datos, los proveedores de tratamiento deben intentar seguir los resultados del tratamiento de los adultos grandes siempre que sea posible.

5.4 PACIENTES CON COINFECCIÓN CON VIH

Hay un considerable solapamiento geográfico entre la malaria y la infección por VIH, y muchas personas están coinfectadas. El empeoramiento de la inmunosupresión relacionada con el VIH puede llevar a manifestaciones más complicadas de la malaria. En mujeres embarazadas infectadas por el VIH, se aumentan los efectos adversos de la malaria en el peso al nacer. En zonas de malaria con transmisión estable, pacientes VIH-infectados que son parcialmente inmunes a la malaria pueden tener infecciones más frecuentes, mayor densidad, mientras que, en zonas de transmisión inestable, la infección por VIH se asocia con mayores riesgos de malaria complicada y muertes relacionadas con la malaria. Existe limitada información sobre cómo el VIH modifica la respuesta terapéutica a los TCA. Los primeros estudios sugirieron que aumentar la inmunosupresión relacionada con el VIH se asoció con una disminución de la respuesta a los medicamentos antimaláricos. Existe actualmente suficiente información para modificar las recomendaciones de tratamiento de la malaria general para los pacientes con VIH/SIDA.

Más datos están disponibles sobre el uso de artemeter + lumefantrina con tratamiento antirretroviral. Un estudio en niños con malaria no complicada en una zona de alta transmisión de África mostró una reducción del riesgo de la malaria recurrente después del tratamiento con artemeter + lumefantrina en los niños que reciben tratamiento antirretrovírico basado en lopinavir-ritonavir, en comparación con el tratamiento antirretroviral basado en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa. La evaluación de la farmacocinética en estos niños y en voluntarios sanos demostró significativamente mayor exposición a la lumefantrina y menor exposición a la dihidroartemisinina con tratamiento antirretroviral basado en lopinavir-ritonavir, pero sin consecuencias adversas. Por el contrario, el tratamiento antirretroviral basado en efavirenz se asoció con dos a cuatro veces descenso en la exposición a lumefantrina en voluntarios sanos y adultos y niños infectados con malaria, con aumento de las tasas de malaria recurrente después del tratamiento. Se requiere estrecha vigilancia. Aumento de la dosis de artemeter + lumefantrina con tratamiento antirretroviral basado en efavirenz aún no se ha sido estudiado. La exposición a lumefantrina y otro tratamiento antirretroviral basado en inhibidores no nucleósidos de la

transcriptasa reversa, es decir, nevirapina y etravirina, no mostró cambios constantes que requieran ajuste de dosis.

Estudios de administración de quinina con lopinavir-ritonavir o ritonavir solo en voluntarios sanos dieron resultados contradictorios. Los datos combinados no son suficientes para justificar el ajuste de dosis. Una dosis de atovacuona-proguanil con efavirenz, lopinavir – ritonavir o atazanavir - ritonavir, fueron asociados con una significativamente menor área bajo la curva de concentración – tiempo de atovacuona (dos - hasta cuatro veces) y proguanil (doble), que bien podría comprometer el tratamiento o la eficacia profiláctica. Hay pruebas insuficientes para cambiar las recomendaciones actuales mg/kg pc de dosificación; sin embargo, estos pacientes deben también ser supervisados de cerca.

5.5 PACIENTES CON COINFECCIÓN CON TUBERCULOSIS

Rifampicinas, en particular rifampicina, son potentes inductores de CYP3A4 con débil actividad antimalárica. La administración concomitante de rifampicina durante el tratamiento de la quinina de los adultos con malaria se asoció con una disminución significativa de la exposición a la quinina y una tasa cinco veces mayor de recrudescimiento. Del mismo modo, rifampicina concomitante con mefloquina en adultos sanos se asoció con una disminución de tres veces la exposición a la mefloquina. En adultos coinfectados con VIH y tuberculosis que estaban siendo tratados con rifampicina, administración de artemeter + lumefantrina dio lugar a la menor exposición a artemeter, dihidroartemisinina, y lumefantrina (disminución de nueve-, seis - y tres veces, respectivamente). Existe insuficiente evidencia en este momento para cambiar las actuales recomendaciones de dosificación mg/kg pc; sin embargo, como estos pacientes corren un mayor riesgo de infecciones recrudescientes ellos deben vigilarse estrechamente.

6. TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA CAUSADA POR *P. VIVAX*, *P. OVALE*, *P. MALARIAE* O *P. KNOWLESI*

Tratamiento de malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*

Fase de infección sanguínea

Si no se conocen con certeza las especies de *Plasmodium*, tratar como malaria no complicada por *P. falciparum*.

Declaración de buenas prácticas

Tratar a adultos y niños como malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*, con cloroquina (excepto mujeres embarazadas en su primer trimestre).

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Tratar a las mujeres embarazadas en su primer trimestre con malaria por *P. vivax* resistentes a la cloroquina con quinina.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

Prevenir las recaídas de malaria por *P. vivax* o *P. ovale*

El estado de G6PD de pacientes puede usarse para guiar la administración de primaquina para prevenir las recaídas. *Sin embargo, Declaración de buenas prácticas*

Para prevenir recaídas, el tratamiento de malaria por *P. vivax* o *P. ovale* en niños y adultos (excepto mujeres embarazadas, bebés < 6 meses de edad, mujeres en lactancia materna de niños < 6 meses, mujeres amamantando a bebés mayores a menos que se conozca que no son deficientes de G6PD y las personas con deficiencia de G6PD) con un curso de 14 días (0.25-0.5 mg/kg pc diariamente) de primaquina en todos los escenarios de transmisión

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

En personas con deficiencia de G6PD, considerar la prevención de la recaída suministrando primaquina base a 0.75 mg/kg pc una vez por semana durante 8 semanas, con estrecha supervisión médica por posible hemólisis inducida por primaquina.

Recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia

Cuando se desconoce el estado de G6PD y no hay disponibilidad de pruebas de G6PD, la decisión de prescribir primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios de añadir primaquina.

Declaración de buenas prácticas

Mujeres embarazadas y lactancia

En las mujeres que están embarazadas o amamantando, considerar quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta que se completen el parto y la lactancia, entonces, sobre la base del estado de G6PD, tratar con primaquina para prevenir futuras recaídas.

Recomendación condicional, moderada calidad de la evidencia

6.1 OBJETIVO TERAPEUTICO

El objetivo del tratamiento del paludismo por *P. vivax* y *P. ovale* es para curar la infección en los dos estadios sanguíneo y hepático (llamado curación radical), evitando recrudescimiento y recaída, respectivamente.

6.2 TRATAMIENTO DE LA ETAPA SANGUÍNEA DE LA INFECCIÓN

Tratamiento de malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*

Tratar a adultos y niños con malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*, con:

Cloroquina fosfato: 25 mg/Kg dosis total, la presentación para Colombia son tabletas de 250 mg, base 150 mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, en una sola toma por día por 3 días.

Primaquina: 0,25 mg/Kg por día, la presentación para Colombia son tabletas de 5 y 15 mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, en una sola toma por día por 14 días.

Nota: no superar los 30 mg de primaquina al día

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Systemat Rev* 2013; 10:CD008492. doi: 10.1002/14651858.CD008492.pub3.

6.2.1 MALARIA NO COMPLICADA POR PLASMODIUM VIVAX

En áreas con *P. vivax* sensibles a la cloroquina, como Colombia

Para malaria por vivax sensible a la cloroquina, la cloroquina oral en una dosis total de 25 mg base/kg pc es eficaz y bien tolerada. No se recomiendan dosis totales más bajas, estos fomentan la aparición de resistencias. La cloroquina se administra a una dosis inicial de 10 mg base/kg pc, seguido de 10 mg/kg pc en el segundo día y 5 mg/kg pc en el tercer día. En el pasado, la dosis inicial de 10-mg/kg pc fue seguida por 5 mg/kg pc a 6 h, 24 h y 48 h. Como la cloroquina residual suprime la primera recaída de *P. vivax* tropical (que surge alrededor de 3 semanas después del inicio de la enfermedad primaria), las recaídas comienzan a ocurrir 5-7 semanas después del tratamiento si no se da tratamiento curativo radical con primaquina.

6.2.2 MALARIA NO COMPLICADA POR *P. OVALE*, *P. MALARIAE* O *P. KNOWLESI*

La resistencia de *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* a medicamentos antimaláricos no está bien caracterizada, e infecciones causadas por estas tres especies se consideran generalmente sensibles a la cloroquina. Sólo en un estudio realizado en Indonesia, hubo resistencia a la cloroquina reportada en *P. malariae*.

Por lo tanto, las fases sanguíneas de *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* deben tratarse con el régimen estándar de cloroquina para la malaria vivax.

6.2.3 INFECCIONES DE MALARIA MIXTAS

Tratamiento de malaria Mixta

Tratar a adultos y niños con malaria mixta, con:

Artemeter + lumefantrina: 1,7 mg/Kg de Artemeter y 12 mg/Kg de Lumefantrina, por dosis, la presentación para Colombia son tabletas de 20 mg+120mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, así: número de tabletas para completar la dosis a las 0 horas, luego a las 8 horas se repite dosis y se continúa a las 24 horas, 36 horas 48 horas y 60 horas de inicio de tratamiento.

Nota: no superar los 4 comprimidos por dosis.

Primaquina: 0,25 mg/Kg por día, la presentación para Colombia son tabletas de 5 y 15 mg.

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran, en una sola toma por día por 14 días.

Nota: no superar los 30 mg de primaquina al día

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database Systemat Rev 2013; 10:CD008492. doi: 10.1002/14651858.CD008492.pub3.

Infecciones de malaria mixta son comunes en áreas endémicas. Las infecciones mixtas son mejor detectadas por técnicas de amplificación basados en ácidos nucleicos, como el PCR; puede ser subestimados con microscopía rutinaria. Infecciones crípticas por *P. falciparum* en malaria vivax pueden ser reveladas en aproximadamente el 75% de los casos por PDR basado en el antígeno PfHRP2 y varias PDR no pueden detectar infección mixta o tienen baja sensibilidad para la detección de la malaria vivax críptica. TCA son eficaces contra todas las especies de la malaria y el tratamiento de elección para infecciones mixtas.

6.3 TRATAMIENTO DE LAS ETAPAS DEL HÍGADO (HIPNOZOITOS) DE *P. VIVAX* Y *P. OVALE*

Prevenir las recaídas de malaria por *P. vivax* o *P. ovale*

Para prevenir recaídas, tratar la malaria por *P. vivax* o *P. ovale* en niños y adultos (excepto mujeres embarazadas, bebés < 6 meses de edad, mujeres en lactancia materna de niños < 6 meses, mujeres amamantando a bebés mayores) con un curso de 14 días (0.25 mg/kg pc diariamente) de primaquina en todos los escenarios de transmisión

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

En personas con deficiencia de G6PD, considerar la prevención de la recaída suministrando primaquina base a 0.75 mg/kg pc una vez por semana durante 8 semanas, con estrecha supervisión médica por posible hemólisis inducida por primaquina.

Recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia

Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria treated with chloroquine. Cochrane Database Systemat Rev 2013; 10:CD004389. doi: 10.1002/14651858.CD004389.pub3.

6.3.1 PRIMAQUINA PARA LA PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

Para lograr la curación radical (cura y prevención de recaídas), deben evitarse recaídas procedentes de hipnozoítos hepáticos dando primaquina. La frecuencia y el patrón de recidivas varían geográficamente, con las tasas de recaídas generalmente que van desde 8% hasta el 80%. Cepas de larga latencia, es decir *P. vivax* de zonas templadas son aún prevalentes en muchas áreas. La evidencia reciente sugiere que, en las zonas endémicas donde las personas con frecuencia tienen infecciones con *P. vivax*, una proporción significativa de la población alberga hipnozoítos inactivos, pero "activables". Se desconoce el mecanismo exacto de la activación de hipnozoítos latentes. Hay evidencia que infecciones parasitarias y bacterianas sistémicas, pero no las infecciones virales, pueden activar los hipnozoítos de *P. vivax*, lo que explica por qué *P. vivax* comúnmente se presenta luego de las infecciones con *P. falciparum* en áreas endémicas donde ambos parásitos son frecuentes. Por lo tanto, la eficacia curativa radical de la primaquina se opone a la frecuencia de recaídas frecuentes y la carga probable de hipnozoítos "activables". Estudios experimentales sobre la malaria vivax y la recaída en simios con malaria por *P. cynomolgi* sugieren que dar la dosis total de 8-aminoquinolona es el principal factor determinante de la eficacia curativa radical. En la mayoría de las evaluaciones terapéuticas, se ha dado primaquina durante 14 días. Se requiere una dosis total de 3,5 mg base/kg pc (0,25 mg/kg pc por día) para cepas de clima templado y 7 mg base/kg pc (0,5 mg/kg pc por día) para cepas del trópico (recaídas frecuentes por *P. vivax* prevalecen en Asia Oriental y Oceanía). La primaquina causa malestar abdominal cuando se toma con el estómago vacío; debe tomarse siempre con alimentos.

Formulación de primaquina: Si está disponible, administrar tabletas ranuradas que contienen 7,5 o 15 mg de primaquina. Tabletas con dosis más pequeñas con 2,5 y 5 mg de base están disponibles en algunas zonas y facilitan la dosificación exacta en niños. Cuando las tabletas ranuradas no están disponibles, pueden utilizarse comprimidos de 5 mg.

Dosis terapéutica: 0.25 – 0.5 mg/kg pc por día de primaquina una vez al día durante 14 días.

El uso de primaquina para prevenir recaídas en sitios de alta transmisión no fue recomendado previamente, como era considerado el riesgo de nuevas infecciones mayor que los beneficios de la prevención de la recaída. Esto puede estar basado en subestimaciones de la morbilidad y la mortalidad asociada con múltiples recaídas, especialmente en niños pequeños. Dados los beneficios de la prevención de la recaída y a la luz del cambio epidemiología en todo el mundo y de los objetivos más agresivos para el control y la eliminación de la malaria, el grupo recomienda que primaquina se use en todos los sitios.

6.3.2 PRIMAQUINA Y DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA

Cualquier persona (hombre o mujer) en la cual sus eritrocitos presenten una actividad de la enzima G6PD < 30% de la media normal, tiene deficiencia de G6PD y experimentará hemólisis después de tomar primaquina. Mujeres

heterocigotas con actividad mayor a la media también pueden presentar substancial hemólisis. G6PD es un trastorno genético heredado ligado al sexo, que se asocia con protección contra *P. falciparum* y *P. vivax* pero mayor susceptibilidad a la hemólisis oxidante. La prevalencia de la deficiencia de G6PD varía, pero en áreas tropicales es típicamente 3 – 35%; las frecuencias altas se encuentran sólo en áreas donde la malaria es o ha sido endémica. Hay muchas deficiencias (> 180) de variantes genéticas de G6PD; casi todas las cuales pueden hacer que las células rojas sean susceptibles a hemólisis oxidante, pero puede variar la gravedad de la hemólisis. Primaquina genera metabolitos intermedios reactivos oxidantes que causan diferentes grados de hemólisis en individuos deficientes de G6PD. También causa metahemoglobinemia. La severidad de la anemia hemolítica depende de la dosis de primaquina y la variante de la enzima G6PD. Afortunadamente, la primaquina es eliminada rápidamente por lo que la hemólisis es autolimitada, una vez que la droga se suspende. En ausencia de exposición a primaquina u otro agente oxidante, la deficiencia de G6PD causa raramente manifestaciones clínicas y muchos pacientes no son conscientes de su condición. La detección de la deficiencia de G6PD no está ampliamente disponible fuera de hospitales, pero pruebas de detección rápida que se pueden utilizar en los puestos de atención se encuentran comercialmente disponibles.

- En los pacientes conocidos deficientes de G6PD, puede considerarse la primaquina a dosis de 0,75 mg base/kg pc una vez por semana durante 8 semanas. La decisión de dar o retirar la primaquina debe depender de la posibilidad de que el tratamiento este bajo estrecha supervisión médica, con fácil acceso a los servicios de salud con servicios de transfusión de sangre.
- Algunas mujeres heterocigotas con una prueba normal o sin deficiencia en exámenes cualitativos de G6PD tienen actividad de G6PD intermedia y todavía pueden substancialmente hemolizar. Deficiencia intermedia (30 – 80% de lo normal) y actividad enzimática normal (> 80% de lo normal) puede ser distinguida solamente con una prueba cuantitativa. En la ausencia de una prueba cuantitativa, todas las mujeres se deben considerar que tienen potencialmente actividad intermedia de G6PD y dar el régimen de 14 días de primaquina, con asesoramiento sobre cómo reconocer los síntomas y signos de la anemia hemolítica. A ellas se les debe recomendar suspender la primaquina y saber dónde buscar atención cuando se desarrollan estos síntomas.
- Si no hay disponibilidad de pruebas de G6PD, la decisión de prescribir o retirar la primaquina debe basarse en el equilibrio de la probabilidad y los beneficios de la prevención de la recaída contra los riesgos de la anemia hemolítica inducida por primaquina. Esto depende de la prevalencia en la población de la deficiencia de G6PD, la severidad de los genotipos prevalentes y de la capacidad de los servicios de salud para identificar y manejar las reacciones hemolíticas inducidas por primaquina.

6.3.3 PREVENCIÓN DE RECAÍDAS EN EMBARAZADAS O MUJERES LACTANTES E INFANTES

Prevenición de la recaída en mujeres embarazadas o lactantes

En las mujeres que están embarazadas o amamantando, considerar quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta que se completen el parto y la lactancia, entonces, tratar con primaquina para prevenir futuras recaídas.

Recomendación condicional, moderada calidad de la evidencia

Radeva-Petrova D, ter Kuile FO, Sinclair D, Kayentao K, Garner P. Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo/no treatment. Cochrane Database Systemat Rev 2014; 10:CD000169. doi: 10.1002/14651858.CD000169.pub3.

La primaquina está contraindicada en mujeres embarazadas, en bebés < 6 meses de edad y en mujeres en lactancia (a menos que el infante sea conocido no tener deficiencia de G6PD).

Como alternativa, podría darse profilaxis con cloroquina para suprimir las recurrencias después de la malaria vivax aguda durante el embarazo. Una vez que ha nacido el bebé y la madre ha terminado la lactancia materna, entonces podría darse primaquina para lograr la curación radical.

Pocos datos están disponibles sobre la seguridad de la primaquina en la infancia y en el pasado la primaquina no fue recomendada para los infantes. Sin embargo, no hay razón específica por la que primaquina no debe administrarse a niños de 6 meses a 1 año (siempre y cuando no tengan deficiencia de G6PD), ya que este grupo de edad pueden sufrir múltiples recaídas de la malaria vivax. El grupo de desarrollo de la guía recomienda reducir el límite de edad a los 6 meses.

7. TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA

Tratamiento de malaria complicada

Tratar a los adultos y niños con malaria complicada (incluyendo niños, mujeres embarazadas en todos los trimestres y las mujeres lactantes) **con artesunato intravenoso o intramuscular** durante al menos 24 h y hasta que pueden tolerar la medicación oral. Una vez que un paciente ha recibido al menos 24 h de terapia parenteral y puede tolerar el tratamiento oral, dar tratamiento por 3 días completos con TCA (Añadir primaquina dosis única en áreas de baja transmisión).

Artesunato: 2,4 mg/Kg/dosis, la presentación para Colombia son ampollas por 60mg.

Dosis: la dosis calculada por peso corporal del paciente, a las 0 horas, a las 12 horas después de primera dosis y a las 24 horas.

Nota: Si hay mejoría iniciar artemeter + lumefantrine desde las 48 horas, si no hay mejoría: continuar con artesunato desde las 48 horas por 5 días mas. Nunca superar 180mg de artesunato por dosis.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Recomendación revisada de dosis de artesunato parenteral en niños

Los niños < 20 kg de peso deben recibir una dosis mayor de artesunato (3 mg/kg pc por dosis) que niños y adultos (2.4 mg/kg pc por dosis) para asegurar la exposición equivalente a la droga.

Recomendación fuerte basada en modelos farmacocinéticos

Alternativas parenterales cuando no está disponible artesunato

Si artesunato no está disponible, use Artemeter de preferencia a quinina para el tratamiento de niños y adultos con malaria complicada.

Recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia

Tratamiento de casos con sospecha de malaria complicada previo a transferencia a un nivel mayor (tratamiento pre-referencia)

Opciones de tratamiento previo a la remisión

Donde no es posible completar el tratamiento de la malaria complicada pero las inyecciones están disponibles, dar a niños y adultos una sola dosis de artesunato intramuscular y se refieren a una instalación adecuada para recibir cuidado adicional. Si el artesunato intramuscular no está disponible usar artemeter intramuscular, si no está disponible, usar quinina intramuscular.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

Donde no existe la inyección intramuscular de artesunato, tratar niños < 6 años con una sola dosis rectal (10mg/kg pc) de artesunato y se refiere inmediatamente a una instalación apropiada para el cuidado adicional. No utilice artesunato rectal en niños mayores y adultos.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

La mortalidad de la malaria severa no tratada (particularmente malaria cerebral) se acerca a 100%. Con tratamiento antimalárico oportuno, eficaz y cuidado de apoyo, la tasa cae a 10-20% en general. Dentro de la amplia definición de malaria complicada algunos síndromes se asocian con menores tasas de mortalidad (por ejemplo, la anemia complicada) y otros con mayores tasas de mortalidad (por ejemplo, acidosis). El riesgo de muerte aumenta en presencia de múltiples complicaciones.

Cualquier paciente con malaria que no puede tomar medicamentos por vía oral confiablemente, hay evidencia de disfunción de órgano vital o tiene un recuento alto de parásitos está en mayor riesgo de morir. El riesgo exacto depende de la especie de parásito de la malaria infectante, el número de sistemas afectados, el grado de disfunción de órganos vitales, edad, inmunidad de base, premorbilidad y enfermedades concomitantes y acceso a tratamiento adecuado. Exámenes como recuento de parásitos, hematocrito y glucosa sanguínea deben ser realizados inmediatamente en un puesto de atención, pero los resultados de otras medidas de laboratorio pueden estar disponibles solamente después de horas o días. Como la malaria severa es potencialmente fatal, a cualquier paciente considerado de mayor riesgo se le debe dar el beneficio del primer nivel de atención disponible. El médico tratante no debe preocuparse excesivamente acerca de definiciones: el paciente con complicaciones requiere inmediata atención de apoyo, y, si la malaria severa es una posibilidad, el tratamiento antimalárico parenteral debe iniciarse sin demora.

7.1 DEFINICIONES

7.1.1 MALARIA FALCIPARUM COMPLICADA

Con fines epidemiológicos, la malaria falciparum complicada se define como uno o más de los siguientes signos y síntomas, que ocurre en ausencia de una causa alternativa identificada y en presencia de parasitemia asexual por *P. falciparum*.

- *Alteración de la conciencia*: un estado de coma en la escala de Glasgow < 11 en adultos o una puntuación de coma en la escala de Blantyre < 3 en los niños
- *Postración*: debilidad generalizada, por lo que la persona es incapaz de sentarse, pararse o caminar sin ayuda
- *Convulsiones múltiples*: más de dos episodios en 24 h
- *Acidosis*: un déficit de base > 8 mEq/l o, si no está disponible, un nivel de bicarbonato del plasma de < 15 mmol/L o lactato en plasma venoso \geq 5 mmol/L. Acidosis severa se manifiesta clínicamente como dificultad respiratoria (respiración rápida, profunda y difícil).
- *Hipoglucemia*: glucosa en sangre o plasma < 2.2 mmol/L (< 40 mg / dL).
- *Anemia severa de la malaria*: la concentración de hemoglobina \leq 5 g/dL o un hematocrito de \leq 15% en niños < 12 años de edad (< 7 g / dL y < 20%, respectivamente, en adultos) con un recuento parasitario > 10 000/ μ l
- *Insuficiencia Renal*: Creatinina en plasma o suero > 265 μ mol/L (3 mg/dL) o urea en sangre > 20 mmol/L
- *Ictericia*: Bilirrubina en plasma o suero > 50 μ mol/L (3 mg/dL) con un recuento de parásitos > 100 000 / μ l

- *Edema pulmonar*: confirmado radiológicamente o saturación de oxígeno < 92% en un cuarto aireado con una frecuencia respiratoria > 30/min, a menudo con tiraje costal y crepitantes en la auscultación.
- *Sangrado significativo*: sangrado recurrente o prolongado de la nariz, las encías o sitios de venopunción; hematemesis o melenas
- *Choque*: choque compensado se define como el llenado capilar ≥ 3 s o un gradiente de temperatura en la pierna (de medios a extremidad proximal), pero sin hipotensión. Choque Descompensado se define como presión arterial sistólica < 70 mm Hg en niños o < 80 mm Hg en adultos con evidencia de deterioro de la perfusión (periferie fría o llenado capilar prolongado).

7.1.2 MALARIA VIVAX Y KNOWLESI COMPLICADA

Malaria vivax complicada se define de forma similar a la malaria por *Plasmodium falciparum*, pero sin umbrales de densidad de parásitos.

7.2 OBJETIVOS TERAPEUTICOS

El objetivo principal del tratamiento de la malaria complicada es evitar que el paciente muera. Los objetivos secundarios son la prevención de la discapacidad y prevención de la infección recrudesciente.

La muerte por malaria complicada a menudo se produce dentro de las horas de la admisión a un hospital o clínica, por lo que es esencial lograr concentraciones terapéuticas de una droga antimalárica altamente eficaz tan pronto como sea posible. El manejo de la malaria complicada comprende principalmente la evaluación clínica del paciente, un tratamiento antimalárico específico, tratamiento adicional y cuidados de soporte.

7.3 VALORACION CLINICA

La malaria complicada es una emergencia médica. Se debe asegurar una vía aérea abierta en pacientes inconscientes, la respiración y la circulación deben ser evaluadas. El paciente debe ser pesado o tener el peso corporal estimado, para que los medicamentos, incluyendo antimaláricos y fluidos, puedan administrarse adecuadamente. Una cánula intravenosa debe insertarse y la glucosa en sangre (prueba rápida), hematocrito o hemoglobina, parasitemia, y la función renal deben ser medidos inmediatamente. Debe realizarse un examen clínico detallado, incluyendo un registro de la puntuación del coma. Varias escalas de coma se han definido: la escala de coma de Glasgow es conveniente para los adultos, y la simple modificación de Blantyre es realizada fácilmente en los niños. Los pacientes inconscientes deben someterse a una punción lumbar para análisis del líquido cerebroespinal para excluir meningitis bacteriana.

El grado de acidosis es un factor determinante del resultado; el bicarbonato del plasma o la concentración de lactato venoso se deben medir, si es posible. Si las instalaciones están disponibles para medición de pH en la sangre arterial o capilar y gases deben medirse en los pacientes que están inconscientes, hiperventilando o en estado de shock. Debe tomarse sangre para pruebas cruzadas, un hemograma completo, un recuento de plaquetas, estudios de coagulación, cultivo de sangre y bioquímica completa (si es posible). Debe

prestarse atención cuidadosa al balance hídrico del paciente en la malaria complicada para evitar sobre- o baja-hidratación. Las necesidades individuales varían mucho y dependen de las pérdidas de líquido antes de la admisión.

El diagnóstico diferencial de la fiebre en un paciente complicado es amplio. Coma y fiebre pueden ser debidos a meningoencefalitis o a malaria. La malaria cerebral no se asocia con signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, fotofobia o signo de Kernig), pero el paciente puede estar opistótono. Como la meningitis bacteriana no tratada es casi invariablemente fatal, debe realizarse un diagnóstico por punción lumbar para excluir esta condición. También hay un considerable solapamiento clínico entre septicemia, neumonía y malaria complicada, y estas condiciones pueden coexistir. Cuando sea posible, se debe tomar una muestra de sangre siempre en la admisión para el cultivo bacteriano. En zonas endémicas de malaria, particularmente donde la parasitemia es común en los grupos de edad joven, es difícil descartar la septicemia inmediatamente en un niño en choque o en un niño obnubilado.

En todos los casos, antibióticos empíricos parenterales de amplio espectro deben iniciarse inmediatamente, junto con el tratamiento antimalárico.

7.4 TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA

Es esencial dar dosis completas de tratamiento antimalárico parenteral (o rectal) eficaz sin demora en el tratamiento inicial de la malaria complicada. Esto debe ser seguido de una dosis completa de TCA eficaz por vía oral. Dos clases de medicina están disponibles para el tratamiento parenteral de la malaria complicada: derivados de la artemisinina (artesanato o artemeter) y los alcaloides de la quina (quinina). El artesunato parenteral es el tratamiento de elección para toda malaria complicada. Los ensayos clínicos aleatorizados más grandes siempre realizados en malaria complicada por falciparum demuestran una reducción substancial de la mortalidad con artesunato intravenoso o intramuscular en comparación con la quinina parenteral. La reducción en la mortalidad no se asoció con un aumento de secuelas neurológicas en los supervivientes tratados con artesunato. Además, el artesunato es más simple y más seguro de utilizar.

7.4.1 ARTESUNATO

Tratamiento de malaria complicada

Tratar a los adultos y niños con malaria complicada (incluyendo niños, mujeres embarazadas en todos los trimestres y las mujeres en lactancia) con artesunato intravenoso o intramuscular durante al menos 24 h y hasta que pueden tolerar la medicación oral. Una vez que un paciente ha recibido al menos 24 h de terapia parenteral y puede tolerar el tratamiento oral, dar tratamiento por 3 días completos con TCA.

Artesunato: 2,4 mg/Kg/dosis, la presentación para Colombia son ampollas por 60mg.

Dosis: la dosis calculada por peso corporal del paciente, a las 0 horas, a las 12 horas después de primera dosis y a las 24 horas.

Nota: Si hay mejoría iniciar artemeter + lumefantrine desde las 48 horas, si no hay mejoría: continuar con artesunato desde las 48 horas por 5 días mas. Nunca superar 180mg de artesunato por dosis.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Database Systemat Rev 2012; 6:CD005967. doi: 10.1002/14651858.CD005967.pub4.

Recomendación revisada de dosis de artesunato parenteral en niños con malaria complicada

Los niños de menos de 20 kg de peso deben recibir una mayor dosis parenteral de artesunato (3 mg/kg/dosis) que niños mayores y adultos (2.4 mg/kg/dosis) para asegurar la exposición equivalente.

Recomendación fuerte basada en modelos farmacocinéticos

Hendriksen IC, Mtove G, Kent A, Gesase S, Reyburn H, Lemnge MM, et al. Population pharmacokinetics of intramuscular artesunate in African children with severe malaria: implications for a practical dosing regimen. Clin Pharmacol Ther 2013; 93:443–50.

Zaloumis SG, Tarning J, Krishna S, Price RN, White NJ, Davis TM, McCaw JM, Olliaro P, Maude RJ, Kremsner P, Dondorp A, Gomes M, Barnes K, Simpson JA. Population pharmacokinetics of intravenous artesunate: a pooled analysis of individual data from patients with severe malaria. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2014; 3:e145.

El artesunato se dispensa como un polvo de ácido artesunico, que se disuelve en bicarbonato de sodio (5%) para formar artesunato de sodio. La solución es diluida en aproximadamente 5 mL de dextrosa al 5% y aplicada por inyección intravenosa o por inyección intramuscular en el muslo anterior. La solución debe prepararse antes de cada administración y no se debe guardar. El artesunato es rápidamente hidrolizado *in vivo* a dihidroartemisinina, que proporciona el principal efecto antimalárico. Estudios de la farmacocinética de artesunato parenteral en niños con malaria complicada indican que tienen menos exposición que los niños mayores y adultos a artesunato y a su metabolito biológicamente activo, la dihidroartemisinina.

Artesunato y hemolisis después del tratamiento

Hemolisis tardía después de > 1 semana del tratamiento con artesunato para la malaria complicada se ha reportado en hiperparasitemia en viajeros no inmunes. Entre 2010 y 2012, se recibieron seis informes con un total de 19 viajeros europeos con malaria complicada que fueron tratados con artesunato inyectable y desarrollaron hemolisis tardía. Todos excepto uno eran adultos (edad promedio, 50 años; rango, 5-71 años). En un estudio prospectivo que involucra a los niños africanos, el mismo fenómeno fue reportado en 5 (7%) de los 72 niños con hiperparasitemia estudiados. El artesunato rápidamente mata los parásitos en etapa de anillo, que luego son sacados de los eritrocitos por el bazo; estos infectan eritrocitos, luego retornan a la circulación, pero con una vida útil acortada, dando por resultado la hemolisis observada. Así, después del tratamiento la hemolisis es un evento previsible relacionado con el efecto de

salvamento del artesunato. Pacientes con hiperparasitemia deben tener seguimiento cuidadoso para identificar anemia tardía.

7.5 OPCIONES DE TRATAMIENTO PRE-REFERENCIA

Tratamiento de casos con sospecha de malaria complicada previo a referencia a un nivel mayor (tratamiento pre-referencia)

Donde no es posible completar el tratamiento de la malaria complicada pero las inyecciones están disponibles, dar a niños y adultos una sola dosis de artesunato intramuscular y se trasladan a una instalación adecuada para recibir cuidado adicional. Si el artesunato intramuscular no está disponible usar artemeter intramuscular, si no está disponible, usar quinina intramuscular.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

Donde no esté disponible inyección intramuscular de artesunato, tratar niños < 6 años con una sola dosis rectal (10mg/kg pc) de artesunato y refiera inmediatamente a una instalación apropiada para el cuidado adicional. No utilice artesunato rectal en niños mayores y adultos.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

Okebe J, Eisenhut M. Pre-referral rectal artesunate for severe malaria. Cochrane Database Systemat Rev 2014; 5:CD009964. doi: 10.1002/14651858.CD009964.pub2.

El riesgo de muerte por malaria complicada es mayor en las primeras 24 h, sin embargo, en la mayoría de los países donde la malaria es endémica, el tiempo de tránsito entre remisión y llegada a un centro de salud donde se puede administrar el tratamiento intravenoso es generalmente largo, por lo tanto, se retrasa el inicio del tratamiento antimalárico apropiado. Durante este tiempo, el paciente puede deteriorarse o morir. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes, particularmente niños, sean tratados con una primera dosis de uno de los tratamientos recomendados antes de la remisión (a menos que el tiempo de remisión sea < 6 h).

Las opciones de tratamiento previa remisión recomendada para los niños < 6 años, en orden decreciente de preferencia, son artesunato intramuscular; artesunato rectal; artemeter intramuscular; y quinina intramuscular. Para los niños mayores y adultos, las opciones de tratamiento recomendadas previa referencia, en orden decreciente de preferencia, son las inyecciones intramusculares de artesunato; artemeter; y quinina.

Administración de un derivado de la artemisinina por vía rectal como tratamiento de pre-referencia es factible y aceptable incluso a nivel comunitario. Solo una dosis de artesunato rectal como tratamiento de pre-referencia mostró reducción en la mortalidad en los niños pequeños, pero inesperadamente encontró mayor mortalidad en los niños mayores y adultos. Como consecuencia, el artesunato rectal es recomendado para uso sólo en niños de < 6 años y sólo cuando el artesunato intramuscular no esté disponible.

Cuando se utiliza el artesunato rectal, los pacientes deben transportarse inmediatamente a un centro de nivel superior en el que esté disponible el tratamiento intramuscular o intravenoso. Si la referencia es imposible, se podría continuar tratamiento rectal hasta que el paciente pueda tolerar la medicación oral. En este punto, se debe administrar un curso completo de TCA recomendado para malaria no complicada.

La dosis única de 10 mg/kg pc de artesunato cuando se administra en forma de supositorio debe ser administrado por vía rectal tan pronto como se hace un diagnóstico presuntivo de malaria complicada. Si el supositorio es expulsado del recto dentro de 30 minutos de la inserción, se debe insertar un segundo supositorio y los glúteos se mantienen unidos por 10 min para asegurar la retención de la dosis.

7.6 AJUSTE DE LA DOSIFICACIÓN PARENTERAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL O DISFUNCIÓN HEPÁTICA

La dosis de derivados de la artemisinina no debe ajustarse en pacientes con disfunción de órgano vital. Sin embargo, la quinina se acumula en la disfunción complicada de órgano vital. Si un paciente con malaria complicada tiene lesión renal aguda que persiste o no hay ninguna mejora clínica en 48 h, debe reducirse un tercio la dosis de quinina, 10 mg sal/kg de pc cada 12 h. Ajustes de dosis no son necesarios si los pacientes reciben hemodiálisis o hemofiltración.

7.7 SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

La actual recomendación de expertos es dar medicamentos antimaláricos parenterales para el tratamiento de la malaria complicada por un mínimo de 24 h una vez iniciado (independientemente de la capacidad del paciente para tolerar la medicación oral anterior) o hasta que el paciente pueda tolerar la medicación oral, antes de dar el tratamiento oral de seguimiento.

Después del tratamiento inicial parenteral, una vez que el paciente puede tolerar el tratamiento oral, es fundamental continuar y completar el tratamiento con un fármaco antimalárico oral efectivo dando un curso completo de un TCA eficaz (artesunato + amodiaquina, artemeter + lumefantrina o dihidroartemisinina + piperquina). Si el paciente se presenta inicialmente con alteración de la conciencia, TCA que contiene mefloquina debe evitarse debido a un aumento de la incidencia de las complicaciones neuropsiquiátricas. Cuando un TCA no está disponible, artesunato + clindamicina, artesunato + doxiciclina, quinina + clindamicina o quinina + doxiciclina puede utilizarse para el tratamiento de seguimiento. Doxiciclina es preferible a otras tetraciclinas porque puede administrarse una vez al día y no se acumula en casos de insuficiencia renal, pero no se debe administrar a niños < 8 años o mujeres embarazadas. Como el tratamiento con doxiciclina se inicia sólo cuando el paciente se ha recuperado suficientemente, el curso de 7 días de doxiciclina acaba después del curso de artesunato, artemeter o quinina. Cuando estén disponibles, se prefiere clindamicina en niños y mujeres embarazadas.

7.8 CONTINUACION DEL CUIDADO DE APOYO

Los pacientes con malaria complicada requieren cuidados de enfermería intensivos, preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos siempre que sea posible. Observaciones clínicas deben realizarse tan frecuentemente como sea posible y deberían incluir monitoreo de signos vitales, escala de coma y diuresis. La glucosa en sangre debe vigilarse cada 4 h, si es posible, particularmente en pacientes inconscientes.

7.9 MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

La malaria complicada se asocia con una variedad de manifestaciones y complicaciones, que deben ser reconocidas inmediatamente y tratadas como se muestra a continuación.

Manejo clínico inmediato de manifestaciones y complicaciones de malaria por *P. falciparum*

Manifestación o complicación	Manejo Inmediato ^a
Coma (malaria cerebral)	Asegurar la vía aérea, coloque el paciente de lado, excluir otras causas tratables de coma (hipoglucemia, meningitis bacteriana); evitar tratamientos auxiliares perjudiciales, intubar si es necesario.
Hiperpirexia	Administrar paños tibios, ventilar, una manta fría y paracetamol.
Convulsiones	Asegurar las vías respiratorias; tratar puntualmente con diazepam intravenoso o rectal, lorazepam, midazolam o paraldehído intramuscular. Chequear la glucosa sanguínea
Hipoglicemia	Chequear la glucosa sanguínea, corregir la hipoglucemia y mantener con infusión que contenga glucosa. Aunque la hipoglucemia se define como glucosa < 2.2 mmol/L, el umbral de intervención es < 3 mmol/L para niños < 5 años y < 2.2 mmol/L para los niños mayores y adultos.
Anemia Complicada	Transfundir con sangre entera fresca filtrada.
Edema agudo pulmonar ^b	Colocar al paciente en un ángulo de 45°, dar oxígeno, dar un diurético, parar líquidos intravenosos, intubar y añadir presión positiva -expiratoria final o presión positiva continua de la vía aérea en hipoxemia potencialmente mortal.
Lesión renal aguda	Excluir causas pre-renales, verificar el equilibrio de líquidos y sodio urinario; si hay insuficiencia renal establecida, añadir hemofiltración o hemodiálisis, o si no está disponible, diálisis peritoneal.
Sangrado espontáneo y coagulopatías	Transfundir con sangre entera fresca filtrada (crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, si está disponible); administrar inyección de vitamina K.

Acidosis metabólica	Excluir o tratar la hipoglucemia, hipovolemia y septicemia. Si es complicada, agregar hemofiltración o hemodiálisis.
Choque	Sospechar septicemia, tomar sangre para cultivos; dar antimicrobianos parenterales de amplio espectro, corregir los disturbios hemodinámicos.

^a Se supone que habrá empezado tratamiento antimalárico adecuado en todos los casos.

^b prevenir evitando hidratación excesiva

7.10 ASPECTOS ADICIONALES DEL MANEJO

7.10.1 TERAPIA DE FLUIDOS

Los requerimientos de fluidos deben ser evaluados individualmente. Adultos con malaria complicada son muy vulnerables a la sobrecarga de líquido, mientras que los niños son más propensos a deshidratarse. El régimen de líquidos también debe adaptarse a la infusión de los medicamentos antimaláricos. Infusión de bolo rápido de coloides o cristaloides está contraindicada. Si está disponible, hemofiltración debe iniciar temprano para la lesión renal aguda o acidosis metabólica complicada, que no responden a la rehidratación. Como el grado de depleción de fluidos varía considerablemente en los pacientes con malaria complicada, no es posible dar recomendaciones generales sobre reposición de líquidos; cada paciente debe evaluarse individualmente y la reanimación con líquidos se basa en el déficit estimado. En entornos de alta transmisión, los niños comúnmente presentan anemia complicada e hiperventilación (a veces llamada "dificultad respiratoria") resultante de una acidosis metabólica complicada y anemia; deben ser tratados con transfusión de sangre. En los adultos, existe una línea divisoria muy delgada entre hiperhidratación, que puede producir edema pulmonar y la hidratación insuficiente, que contribuye al shock, empeoramiento de la acidosis y la debilitación renal. Debe hacerse una evaluación cuidadosa y frecuente de la presión venosa yugular, la perfusión periférica, llenado venoso, turgencia de la piel y diuresis.

7.10.2 TRANFUSION SANGUINEA

La malaria complicada se asocia con rápido desarrollo de anemia, ya que eritrocitos infectados y no infectados son hemolizados y/o retirados de la circulación por el bazo. Idealmente, debe ser transfundida sangre fresca, una vez realizadas las pruebas; sin embargo, en la mayoría de los entornos, sangre sin virus escasea. En cuanto a reanimación con líquidos, no hay suficientes estudios para realizar recomendaciones basadas en fuertes evidencias sobre las indicaciones para la transfusión; las recomendaciones aquí dadas se basan en opinión de los expertos. En entornos de alta transmisión, la transfusión de sangre se recomienda para niños con un nivel de hemoglobina de < 5 g / 100 mL (hematocrito < 15%). En entornos de baja transmisión, se recomienda un umbral de 20% (hemoglobina, 7 g/100 mL). Estas recomendaciones generales, sin embargo, deben adaptarse a la persona, ya que las consecuencias patológicas del rápido desarrollo de la anemia son peores que las de la anemia crónica o

anemia aguda, cuando ha habido adaptación y un cambio compensatorio hacia la derecha en la curva de disociación de oxígeno.

7.10.3 EXANGUINOTRANSFUSIÓN

Muchos informes anecdóticos y varias series han reclamado el beneficio del intercambio de transfusión de sangre en la malaria complicada, pero no ha habido ensayos comparativos, y no hay consenso sobre si se reduce la mortalidad o la forma en que podría funcionar.

Se han propuesto varias razones:

- Eliminación de las células rojas de la sangre infectadas de la circulación y por lo tanto baja la carga parasitaria (aunque sólo las circulantes, relativamente no se retiran etapas del patógeno, y esto también se logra rápidamente con derivados de la artemisinina);
- Reducción rápida de la carga de antígenos y la carga de toxinas derivadas de los parásitos, metabolitos y mediadores tóxicos producidos por el anfitrión; y
- Reemplazar los glóbulos rojos parasitados rígidos por las células más fácilmente deformables, por lo tanto, el alivio de la obstrucción de la microcirculación.

Exanguínotransfusión requiere cuidados intensivos, un volumen relativamente grande de sangre, y conlleva riesgos importantes. No existe ningún consenso sobre las indicaciones, beneficios y peligros involucrados o en detalles prácticos tales como el volumen de sangre que debe intercambiarse. Por tanto, no es posible hacer ninguna recomendación con respecto al uso de exanguínotransfusiones.

7.10.4 CONCOMITANTE USO DE ANTIBIOTICOS

El umbral para la administración de tratamiento antibiótico debe ser bajo en malaria complicada. Septicemia y malaria complicada se asocian, y hay substancial solapamiento diagnóstico, particularmente en niños en áreas de moderada y alta de transmisión. Por lo tanto, tratamiento antibiótico de amplio espectro se debería dar con fármacos antimaláricos a todos los niños con sospecha de malaria complicada en zonas de moderada y alta de transmisión hasta que se excluye una infección bacteriana. Después del inicio del tratamiento antimalárico, el deterioro inexplicable puede resultar de una infección bacteriana subsiguiente. Bacterias entéricas (especialmente *Salmonella*) predominaron en muchas series de ensayos en África, pero una variedad de bacterias ha sido cultivada de la sangre de pacientes con diagnóstico de malaria complicada.

A pacientes con neumonía secundaria o con evidencia clara de aspiración se debe dar tratamiento empírico con un antibiótico de amplio espectro apropiado. En niños con fiebre persistente a pesar de la eliminación del parásito, se debe excluir otras causas posibles de fiebre, como infecciones sistémicas por salmonelosis e infecciones del tracto urinario, especialmente en pacientes cateterizados. En la mayoría de los casos de fiebre persistente, sin embargo, ningún otro patógeno se identifica después de la eliminación del parásito. El tratamiento antibiótico debe basarse en resultados de cultivos y sensibilidad o, si no está disponible, los patrones de sensibilidad antibiótica local.

7.10.5 USO DE ANTICONVULSIVANTES

El tratamiento de las convulsiones en la malaria cerebral con benzodiazepinas intravenosas (o, si esto no es posible, rectal) o paraldehído intramuscular es similar a la de las convulsiones repetidas por cualquier causa. En una evaluación grande, con control de placebo, doble ciego, de una sola inyección intramuscular profiláctica de 20 mg/kg pc de fenobarbital a los niños con malaria cerebral, la frecuencia de las convulsiones se redujo, pero la tasa de mortalidad aumentó significativamente. Esto resultó de paro respiratorio y se asoció con el uso adicional de la benzodiazepina.

No se debe administrar una dosis de 20 mg/kg pc de fenobarbital sin asistencia respiratoria. No se sabe si sería una dosis más baja efectiva y más segura o si la mortalidad no aumentaría si se administra ventilación. A falta de más información, no se recomiendan anticonvulsivantes profilácticos.

7.10.6 TRATAMIENTOS QUE NO SE RECOMIENDAN

En un intento por reducir la alta mortalidad de la malaria complicada, se han evaluado diferentes tratamientos adyuvantes, pero ninguno ha demostrado ser eficaz y muchos han demostrado ser perjudiciales. Heparina, prostaciclina, desferroxamina, pentoxifilina, dextrano de bajo peso molecular, urea, altas dosis de corticoesteroides, aspirina, anticuerpo anti-TNF, ciclosporina A, dicloroacetato, adrenalina, suero hiperinmune, N-acetilcisteína y administración de bolo de albúmina no son recomendados. Además, el uso de corticoesteroides aumenta el riesgo de hemorragia digestiva y convulsiones y se ha asociado con coma prolongado con mayor tiempo de resolución en comparación con placebo.

7.11 TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA DURANTE EL EMBARAZO

Las mujeres en el segundo y tercer trimestre del embarazo tienen más probabilidades de tener malaria complicada que los otros adultos, y en entornos de baja transmisión, esto es a menudo complicado por hipoglucemia y edema pulmonar. La mortalidad materna es aproximadamente de 50%, que es mayor que en adultas no embarazadas. Muerte fetal y parto prematuro son comunes.

Los medicamentos antimaláricos parenterales deben darse a las mujeres embarazadas con malaria complicada en dosis completas sin demora. El artesunato parenteral es el tratamiento de elección en todos los trimestres. El tratamiento no debe retrasarse. Si no está disponible el artesunato, el artemeter intramuscular debería darse, y si esto no está disponible entonces quinina parenteral debe iniciarse inmediatamente hasta obtener el artesunato.

Se debe buscar consejo obstétrico en una etapa temprana y controlar frecuentemente la glucosa en la sangre. La hipoglucemia es esperada, y a menudo es recurrente si la paciente está recibiendo quinina. La Malaria complicada también puede presentarse inmediatamente después del parto.

Después del parto la infección bacteriana es una complicación frecuente y debe ser tratada adecuadamente.

7.12 TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA POR *P. VIVAX*

Aunque la malaria por *P. vivax* es considerada benigna, con una tasa de letalidad baja, puede causar una enfermedad febril debilitante con anemia progresiva y ocasionalmente puede causar una enfermedad complicada, similar a la malaria por *Plasmodium falciparum*. Manifestaciones reportadas de la malaria complicada por *P. vivax* incluyen trombocitopenia, anemia severa, edema pulmonar agudo y, menos comúnmente, malaria cerebral, pancitopenia, ictericia, ruptura esplénica, hemoglobinuria, insuficiencia renal aguda y shock. El tratamiento eficaz y manejo de casos deben ser el mismo que el de la malaria complicada por *P. falciparum*. Después de artesunato parenteral, el tratamiento se debe completar con un curso de tratamiento completo de TCA oral o cloroquina (en países donde la cloroquina es el tratamiento de elección). Un curso completo del tratamiento radical con primaquina debe administrarse después de la recuperación.

8. TRATAMIENTO DE CASOS DE MALARIA EN SITUACIONES ESPECIALES

8.1 ENTORNOS DE ELIMINACIÓN DE LA MALARIA

8.1.1 USO DE DROGAS GAMETOCIDICAS PARA REDUCIR LA TRANSMISIÓN

TCA reduce la carga de gametocitos de *P. falciparum* y la transmisión notablemente, pero este efecto es incompleto, y los pacientes que se presentan con gametocitemia pueden ser infecciosos durante días o semanas, en ocasiones a pesar de TCA. La estrategia de usar una dosis única de primaquina para reducir la infectividad y por lo tanto la transmisión de *P. falciparum* ha sido ampliamente utilizado en entornos de baja transmisión

El uso de primaquina como gametocida de *P. falciparum* tiene un papel particular en los programas de eliminación de la malaria por *P. falciparum*. Los beneficios de la población en la reducción de la transmisión de la malaria por las drogas gametocitocidas requiere que una alta proporción de pacientes reciban estos medicamentos. La OMS recomienda la adición de una dosis única de primaquina (0,25 mg base/kg pc) a la TCA como medicina gametocitocida de malaria no complicada por *P. falciparum*, particularmente como un componente de los programas de pre-eliminación o eliminación. Una reciente revisión de la evidencia sobre la seguridad y eficacia de la primaquina como gametocitocida de *P. falciparum* indican que una dosis única de 0,25 mg base/kg pc es eficaz en el bloqueo de infectividad para los mosquitos y es poco probable causar toxicidad complicada en las personas con cualquiera de las variantes de G6PD. Así, el estado del paciente de G6PD no debe ser conocido antes de utilizar la primaquina para esta indicación.

9. MONITOREO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS Y RESISTENCIA

Monitoreo de resistencia, seguridad y eficacia de los medicamentos antimaláricos

Todos los programas de malaria deberían monitorear regularmente la eficacia terapéutica de antimaláricos utilizando los protocolos estándar de OMS.

Declaración de buenas prácticas

Cuando se adapta e implementa esta guía, los países también deben fortalecer sus sistemas para monitorear y evaluar sus programas nacionales. Los sistemas deberían permitir a los países realizar un seguimiento de la implementación y el impacto de las nuevas recomendaciones, orientar mejor sus programas a las zonas y poblaciones en mayor necesidad y detectar la disminución de la eficacia de los medicamentos antimaláricos y la resistencia

de los parásitos a los medicamentos tan rápido como sea posible. Véase también el anexo 2.

13.1 VIGILANCIA DE RUTINA

La OMS promueve la cobertura universal con pruebas de diagnóstico y tratamiento antimalárico y sistemas de vigilancia de la malaria fortalecidos. En la iniciativa TTT por sus siglas en inglés "pruebas diagnósticas (*test*), vigilancia (*track*) y tratamiento (*treat*)", se recomienda que cada caso sospechoso de malaria sea diagnosticado, que cada caso confirmado sea tratado con un medicamento antipalúdico de calidad garantizada y que se realice un seguimiento oportuno y preciso de la enfermedad por los sistemas de vigilancia. La vigilancia y tratamiento basados en casos de malaria confirmados conducen a una mejor comprensión de la carga de la enfermedad y capacita a los programas nacionales de control de la malaria para dirigir mejor los recursos a donde más se necesitan.

13.2 EFICACIA TERAPEUTICA

El monitoreo de la eficacia terapéutica en la malaria falciparum implica evaluar los resultados clínicos y parasitológicos del tratamiento durante al menos 28 días después del comienzo de un tratamiento adecuado y el monitoreo de la reaparición de parásitos en sangre. La duración exacta del seguimiento después del tratamiento se basa en el período de eliminación de la droga asociada en la TCA que está siendo evaluada.

La genotipificación por PCR debe ser usada como parte del seguimiento terapéutico de la eficacia de antimaláricos contra *P. falciparum* para distinguir entre recrudescimiento (fracaso verdadero del tratamiento) y una nueva infección.

Un medicamento antipalúdico que se recomienda en la política nacional para el tratamiento de malaria debe cambiarse si la proporción de fracaso total del tratamiento es $\geq 10\%$, luego de evaluarlo en vivo en los estudios de eficacia terapéutica. Una tendencia significativamente descendente en la eficacia del tratamiento con el tiempo, incluso si las tasas de fracaso aún no han caído al límite $\geq 10\%$, debe alertar a los programas para realizar el monitoreo más frecuente y prepararse para un posible cambio de política.

Evaluar la respuesta terapéutica es más difícil en la malaria vivax que en la malaria falciparum, ya que las recaídas no pueden distinguirse de recrudescimiento o reinfección. La recaída de la infección por *P. vivax* ubicado una zona tropical puede ocurrir aproximadamente 3 semanas después del tratamiento. Sin embargo, estas recaídas tempranas (o cualquier infección adquirida recientemente) deben ser eliminadas por las dosis terapéuticas de los antipalúdicos que se eliminan lentamente como la cloroquina. La reaparición de parasitemia dentro de los 28 días de tratamiento (por recaída, recrudescimiento o reinfección) puede, por lo tanto, ser utilizada todavía como una medida aproximada de la resistencia.

13.3 RESISTENCIA

La resistencia a los medicamentos antimaláricos es la capacidad de una cepa del parásito para sobrevivir o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de un fármaco antipalúdico administrado en dosis iguales o superiores a las recomendadas habitualmente, siempre que la exposición al fármaco sea adecuada. La resistencia a los antimaláricos surge debido a la selección de parásitos con cambios genéticos (mutaciones o amplificaciones de genes) que confieren susceptibilidad reducida. Se ha documentado resistencia a todas las clases de medicamentos antipalúdicos, incluyendo los derivados de la artemisinina, y es una gran amenaza para el control de la malaria. El extensivo uso inapropiado de los medicamentos antimaláricos ejerce una fuerte presión selectiva sobre los parásitos de la malaria para desarrollar altos niveles de resistencia. La resistencia puede prevenirse, o su aparición puede reducirse considerablemente, usando combinaciones de medicamentos antimaláricos con diferentes mecanismos de acción y asegurando altas tasas de curación a través de la adherencia o cumplimiento completo de los regímenes de dosis correctas. Si en conjunto se utilizan diferentes fármacos con diferentes mecanismos de resistencia, la aparición y propagación de la resistencia debería ser retardada.

La evaluación clínica y parasitológica de la eficacia terapéutica debe incluir:

- confirmación de la calidad de los medicamentos antimaláricos usados;
- genotipificación molecular para distinguir entre reinfecciones y recrudescencia y para identificar marcadores genéticos de resistencia a los medicamentos;
- estudios de susceptibilidad del parásito a los medicamentos antimaláricos en cultivos; y
- medición de niveles de medicamentos antimaláricos para evaluar exposición en los casos de lenta respuesta terapéutica o falla del tratamiento.

13.4 FARMACOVIGILANCIA

Los gobiernos deben tener sistemas de farmacovigilancia eficaces para supervisar la seguridad de todos los medicamentos, incluyendo los medicamentos contra la malaria. Los perfiles de seguridad de los medicamentos antipalúdicos actualmente recomendados, están razonablemente bien descritos y apoyados sobre una base de evidencia de varios miles de participantes (principalmente de ensayos clínicos); sin embargo, raras pero graves reacciones adversas no serán detectadas en ensayos clínicos de este tamaño, particularmente si ocurren principalmente en niños pequeños, mujeres embarazadas o personas con enfermedad concurrente, que son generalmente sub-representados en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas graves, las cuales no son frecuentes, son detectadas únicamente en estudios prospectivos fase IV post-comercialización o sistemas de farmacovigilancia basados en la población. En particular, se requiere urgentemente más información sobre la seguridad de los TCA durante el primer trimestre del embarazo y sobre las interacciones potenciales entre antipalúdicos y otros medicamentos comúnmente utilizados.

En Colombia, la notificación sistemática de efectos adversos constituye un insumo importante para el Ministerio de Salud y Protección Social para orientar

la política de antimaláricos. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) ha establecido en el país un sistema para de farmacovigilancia que incluye procedimientos y herramientas para la notificación de efectos adversos a los medicamentos. En el anexo X se presenta el formato para la notificación de reacciones adversas, en el cual se hace el reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos (FOREAM). Toda la información solicitada por el reporte de evento adverso es utilizada para llevar a cabo la investigación de los casos y para establecer la relación de causalidad entre el evento y el medicamento sospechoso. El diligenciamiento del formato de notificación es el mecanismo oficial para reportar cualquier reacción o evento adverso a medicamentos en nuestro país y está disponible en la página del INVIMA, en el link: <https://www.invima.gov.co/c%C3%B3mo-reportar-eventos-adversos-a-medicamentos>

13.5 CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS CONTRA LA MALARIA

Calidad de los antimaláricos

Las autoridades nacionales de medicamentos y de reglamentación deben garantizar que los medicamentos antimaláricos proporcionados en los sectores tanto público como privado son de calidad aceptable, a través de la regulación, inspección y aplicación de la ley.

Declaración de buenas prácticas

Hay dos clases generales de medicamentos de baja calidad, los *falsificados* (falsificación), en los que existe la intención criminal de engañar y el medicamento contiene poco o ningún ingrediente activo (y a menudo contienen otras sustancias potencialmente nocivas), y los de *calidad inferior a la estándar*, en los que un productor legítimo ha incluido cantidades erróneas de principio activo y/o excipientes en el medicamento o el fármaco se ha almacenado de forma incorrecta o por mucho tiempo y se ha degradado. Antimaláricos falsificados en tabletas y ampollas que contienen poco o nada de ingredientes farmacéuticos activos son un problema importante en algunas áreas. Puede ser imposible distinguir, en los puntos de atención, el producto genuino del falsificado y puede conducir a dosis menores y altos niveles de fracaso del tratamiento, dando una impresión equivocada de resistencia, o fomentar el desarrollo de resistencia al proporcionar niveles sub-terapéuticos del medicamento en sangre. Estos también pueden contener ingredientes tóxicos.

Los medicamentos de calidad inferior a la estándar son el resultado de malas prácticas de manufactura y formulación, la inestabilidad química o el inadecuado o prolongado almacenamiento. La artemisinina y sus derivados en particular tienen inestabilidad química intrínseca, aspecto que es necesario para su acción biológica, pero que causa problemas farmacéuticos, tanto en su fabricación como en su co-formulación con otros compuestos. Los problemas de inestabilidad se aceleran bajo condiciones tropicales. La exigencia de normas rigurosas de calidad es particularmente importante para esta clase de compuestos. Muchos medicamentos antimaláricos se almacenan en condiciones de mucho calor y humedad y se venden más allá de sus fechas de caducidad. Se están desarrollando herramientas para evaluar la calidad de los medicamentos en los puntos de venta, pero la capacidad de las agencias

reguladoras de medicamentos para monitorear la calidad del medicamento sigue siendo limitada en la mayoría de los países. Los marcos legales y regulatorios deben reforzarse, y debe ser mayor la colaboración entre las agencias de policía, aduanas e impuestos y agencias reguladoras de medicamentos. OMS, en colaboración con otros organismos de las Naciones Unidas, ha establecido un mecanismo internacional de precalificación de fabricantes de TCA conforme a recomendaciones estándar internacionales de fabricación y calidad. Fabricantes de medicamentos antimaláricos con estatus precalificado están listados en el sitio web de precalificación.³

³ Prequalification programme: A United Nations programme managed by WHO. Geneva: World Health Organization;2009 (<http://apps.who.int/prequal/>).

10. ADAPTACIÓN NACIONAL DEL MARCO GENÉRICO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MALARIA E IMPLEMENTACIÓN

Adaptación Nacional e implementación

La elección de un TCA en un país o región debe basarse en la óptima eficacia, seguridad y adherencia.

Declaración de buenas prácticas,

Cuando sea posible:

- usar combinaciones de dosis fijas en lugar de coblisters o sueltos, formulaciones de un agente único; y
- para los niños pequeños y lactantes, utilizar formulaciones pediátricas, con preferencia formulaciones sólidas (p.ej. tabletas dispersables) en lugar de formulaciones líquidas.

Declaración de buenas prácticas

Esta guía proporciona un marco genérico para las políticas de diagnóstico y tratamiento de malaria en todo el mundo; sin embargo, los legisladores nacionales deberán adaptar las recomendaciones sobre la base de las prioridades locales, epidemiología de la malaria, resistencia de los parásitos y los recursos nacionales.

10.1 OPORTUNIDADES Y RIESGOS

Las recomendaciones formuladas en la presente guía proporcionan una oportunidad para mejorar el manejo de casos malaria, para reducir la mortalidad y la morbilidad innecesaria y contribuir a los esfuerzos continuos hacia la eliminación. El riesgo del incumplimiento de los principios básicos de la terapia combinada y el uso racional de medicamentos antimaláricos promueve la aparición y propagación de resistencia a los medicamentos, que podría deshacer todos los logros recientes en el control de la malaria y la eliminación.

10.1.1 GESTIÓN DE CASOS DE MALARIA EN LA COMUNIDAD

El manejo de casos en la comunidad es recomendado por la OMS, para mejorar el acceso oportuno y eficaz al tratamiento de los episodios de malaria, por los miembros de la comunidad entrenados que viven tan cerca como sea posible a los pacientes. Uso de TCA en este contexto es factible, aceptable y eficaz. En este contexto también se recomienda tratamiento pre-referencia para malaria complicada con artesunato rectal y el uso de PDR. El manejo de casos comunitarios debe integrarse en la gestión comunitaria de enfermedades de la

infancia, que garantiza la cobertura prioritaria de enfermedades de la infancia fuera de los establecimientos de salud.⁴

10.1.2 EDUCACIÓN EN SALUD

Desde el hospital a la comunidad, la educación es vital para la optimización de los tratamientos antimaláricos. Guías claras en el idioma entendido por los usuarios locales, carteles, afiches, videos educativos y otros materiales de enseñanza, campañas públicas de concienciación, educación y provisión de materiales de información a comerciantes y otros dispensadores que puedan mejorar la comprensión de la malaria. Esto aumentará la probabilidad de mejorar la prescripción y adherencia, la referencia apropiada y el uso innecesario de medicamentos antimaláricos.

10.1.3 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La adherencia de los pacientes es un determinante de la respuesta a fármacos antimaláricos, debido a que la mayoría de los tratamientos se toman en casa sin supervisión médica. Estudios sobre la adherencia sugieren que los regímenes de 3 días de medicamentos como las TCA se completan razonablemente bien, siempre que los pacientes o cuidadores reciban una explicación adecuada en el momento de la prescripción o dispensación. Prescriptores, comerciantes y vendedores, por tanto, deben dar explicaciones claras y comprensibles de cómo usar las medicinas. La formulación conjunta probablemente contribuye de manera importante a la adhesión. Envasado fácil de usar (por ejemplo, los blister) también alientan a la finalización de un curso de tratamiento y dosificación correcta de TCA.

⁴ Ajayi IO, Browne EN, Bateganya F, Yar D, Happi C, Falade CO, 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. *Malar J* 2008;7:190.

Anexo 1 | MÉTODOS UTILIZADOS PARA HACER LAS RECOMENDACIONES

Esta guía fue preparada de conformidad con los últimos métodos estándar de la OMS para el desarrollo de guías⁵. Esto implica planificación, alcance y necesidad de evaluación, establecimiento de un grupo de desarrollo de la guía, formulación de preguntas clave (población, participantes o pacientes; intervención o indicador; comparador o control; resultado: "PICO"), revisiones, aplicando el método GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la valoración de la calidad de la evidencia y la formulación de recomendaciones⁶. Este método garantiza un vínculo transparente entre la evidencia y las recomendaciones.

A1.1 FUENTES DE EVIDENCIA

Después de la reunión de evaluación, el Grupo Cochrane de enfermedades infecciosas en la escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Inglaterra, fue el encargado de llevar a cabo revisiones sistemáticas y evaluar la calidad de la evidencia para cada pregunta de prioridad. Toda la revisión involucra una búsqueda extensiva de ensayos publicados y no publicados, y búsquedas altamente sensibles de los ensayos de enfermedades infecciosas del Grupo Cochrane, el Registro Cochrane Central de ensayos controlados, MEDLINE®, Embase y LILACS. Todos los comentarios se publican en línea en la Biblioteca Cochrane. Cuando la evidencia disponible de estudios clínicos aleatorizados fue insuficiente, el Grupo consideró publicaciones de estudios no aleatorios.

Un subgrupo de trabajo sobre dosificación revisó estudios publicados en MEDLINE y Embase sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos contra la malaria. También se utilizaron datos de la red mundial de resistencia a antimaláricos, un repositorio de datos clínicos y de laboratorio sobre farmacocinética y simulaciones de dosificación en pacientes individuales, incluyendo mediciones utilizando ensayos validados de las concentraciones de medicamentos antimaláricos en el plasma o sangre total. Los datos vinieron de publicaciones revisadas por pares o se presentaron a las autoridades de reglamentación para registro de medicamentos. Se construyeron modelos de farmacocinética de población, y los perfiles de concentración de medicamentos antimaláricos en plasma o sangre entera se simularon (típicamente 1000 veces) para que cada categoría de peso para las recomendaciones de dosis.

A1.2 CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La calidad de la evidencia de revisiones sistemáticas fue evaluada para cada resultado y clasificada en una escala de cuatro puntos, después de considerar el

⁵ WHO handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://www.who.int/kms/guidelines_review_committee/en/).

⁶ Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations 2008. *BMJ* 336:924-926.

riesgo de sesgo (incluyendo sesgo de publicación) y la consistencia, carácter indirecto y precisión de los efectos estimados. Los términos utilizados en las evaluaciones de calidad se refieren a la confianza que el grupo de desarrollo de la guía tuvo en la estimación y no a la calidad científica de las investigaciones revisadas:

Calidad de las pruebas	Interpretación
Alta	El grupo está muy confiado en las estimaciones de efecto y considera que una mayor investigación es muy poco probable que cambie esta confianza.
Moderada	El grupo cuenta con la confianza moderada en la estimación del efecto, pero considera que con más investigación es probable que tenga un impacto importante en su confianza y pueden cambiar la estimación.
Baja	El grupo tiene una baja confianza en la estimación del efecto y considera que una mayor investigación es muy probable que tenga un impacto importante en su confianza y es probable que cambien la estimación.
Muy baja	El grupo está muy inseguro sobre la estimación del efecto.

Las revisiones sistemáticas, GRADE y otros materiales relevantes fueron proveídos a todos los miembros del grupo de desarrollo de la guía. Las recomendaciones fueron formuladas después de considerar la calidad de la evidencia, el balance de beneficios y daños y la viabilidad de la intervención basada en los cuatro principios fundamentales listados en el Resumen Ejecutivo. Aunque el costo es un factor crítico en el ajuste de las políticas nacionales de tratamiento antimalárico, el costo no fue considerado formalmente. Las recomendaciones de dosis fueron diseñadas para asegurar una exposición equivalente a la droga en todos los grupos de pacientes. Un régimen revisado de dosis se recomienda cuando hay evidencia suficiente que debe cambiarse la dosis para lograr el efecto deseado. El Grupo de Desarrollo de la Guía discutió tanto la redacción propuesta de las recomendaciones como la clasificación de su fuerza. Áreas de desacuerdo se resolvieron a través de amplias discusiones en reuniones, correo electrónico y teleconferencias. El proyecto final se distribuyó al grupo de desarrollo de la guía y revisores externos. Se abordaron los comentarios externos en cuando fue posible y se incorporaron en las Guía revisada. Se logró consenso de todas las recomendaciones, la fuerza de la evidencia y la redacción de la guía. La votación no fue requerida en ningún momento.

Factor considerado	Razón fundamental
Balance entre beneficios y daños	Cuando los beneficios esperados superan los riesgos esperados, lo más probable es que se haga una recomendación fuerte. Cuando el equilibrio entre los beneficios y perjuicios, probablemente varían en entornos o tiene un fino balance una recomendación condicional es más probable.
Valores y preferencias	Si la recomendación es probable que vaya a ser ampliamente aceptada o valorada, una recomendación fuerte es más probable.
Factibilidad	Si una intervención es factible en los entornos en los cuales se espera el mayor impacto, es más probable una recomendación fuerte.

A1.3 TIPOS DE RECOMENDACIONES

Hay tres tipos de recomendaciones que se presentan en la Guía:

- *Las recomendaciones de tratamiento:* estas recomendaciones se formularon mediante la graduación de calidad de GRADE, apoyadas por revisiones sistemáticas de la evidencia, con formales valoraciones de la calidad de la evidencia, que fueron utilizadas por el panel para hacer las recomendaciones. Sin embargo, un pequeño número de recomendaciones de tratamiento no están acompañadas por tablas de GRADE, y éstas han sido etiquetadas como "evidencia no calificada". Estas recomendaciones fueron hechas cuando el panel consideró que hay limitada evidencia disponible o alternativas a las prácticas actuales que podrían hacer poco, pero recomiendan el statu quo pendiente de más investigación.
- *Recomendaciones de dosificación:* estas recomendaciones fueron formuladas mediante modelos matemáticos, basados en resúmenes de los datos farmacocinéticos sistemáticamente recogidos, para predecir la exposición de drogas en las personas de diferentes pesos corporales, particularmente aquellos que son generalmente poco representados en los ensayos clínicos como los niños pequeños.
- *Declaración de buena práctica:* los enunciados reflejan un consenso entre el panel, que los beneficios netos de la adhesión a estos, son grandes, inequívocas y las implicaciones de los enunciados son de sentido común. Estas declaraciones se hacen para volver a insistir en los principios básicos de una buena atención, o aplicación de buenas prácticas de gestión, tales como la garantía de calidad de medicamentos antimaláricos.

A1.4 FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones fueron clasificadas como fuerte o condicional:

Fuerza de la recomendación	Interpretación		
	Para los responsables políticos	Para los médicos	Para los pacientes
Fuerte	Esta recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de situaciones.	La mayoría de los individuos debe recibir el procedimiento recomendado	La mayoría de las personas en su situación quisieran el procedimiento recomendado.
Condicional	Importante debate se debe realizar a nivel nacional, con la participación de diversos actores.	Estar preparado para ayudar a las personas en la toma de una decisión que sea coherente con sus propios valores	La mayoría de las personas en su situación quisieran el procedimiento recomendado, pero muchos no lo querrían.

A1.5 PRESENTACIÓN DE EVIDENCIA, RECOMENDACIONES

Para mayor claridad, la guía se presenta en una forma simple y descriptiva en el documento principal, con las recomendaciones. Las recomendaciones se resumen en cuadros al inicio de cada sección (verde), una caja de evidencia (azul) se presenta para cada una de las recomendaciones con un enlace a los perfiles de GRADE y tablas de decisión. Las tablas de GRADE completas, la farmacocinética subyacente, las revisiones de dosis y referencias adicionales se proporcionan en la guía de práctica clínica de la OMS y sus anexos

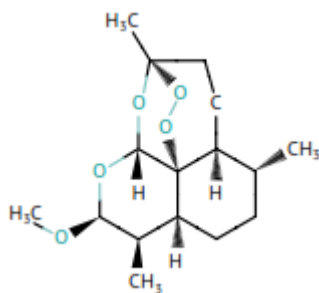
Anexo 2 | FARMACOLOGÍA DE LAS DROGAS ANTIMALÁRICAS

A 2.1 ARTEMETER

Indicaciones Terapéuticas

- Artemeter intramuscular es una alternativa para el tratamiento de la malaria severa cuando artesunato parenteral no está disponible. Aunque el artemeter es superior a la quinina en el tratamiento del paludismo grave en los adultos (pero no en niños), su absorción es impredecible, lo que puede afectar las respuestas al tratamiento en la mayoría de los pacientes gravemente enfermos.
- Artemeter es una alternativa para el tratamiento de la malaria severa pre-emisión en adultos cuando artesunato parenteral no está disponible y en niños cuando no se dispone de artesunato rectal ni parenteral.
- Artemeter también se utiliza en una combinación de dosis fija oral con lumefantrina para el tratamiento de malaria no complicada por parásitos de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*.

Estructura y mecanismo de acción



Masa molecular 298.4

Artemeter es el metil éter derivado de la dihidroartemisinina. Es de dos a tres veces menos activo que la dihidroartemisinina, su metabolito activo. Los éteres son metabolizados a dihidroartemisinina en menor medida que el artesunato. Como otros derivados de la artemisinina, artemeter tiene amplia especificidad contra los estadios sanguíneos del parásito, desde la forma de anillo hasta los esquizontes tempranos. También reduce la circulación de gametocitos, limitando la transmisión de malaria desde que la infección es tratada. (1,2)

Farmacocinética.

La Tabla A2.1 muestra los parámetros farmacocinéticos de artemeter cuando se administra por inyección intramuscular para el tratamiento de la malaria severa. La farmacocinética de artemeter oral cuando se administra en combinación de dosis fija con lumefantrina para el tratamiento de malaria no complicada se muestra en la sección A2.2.

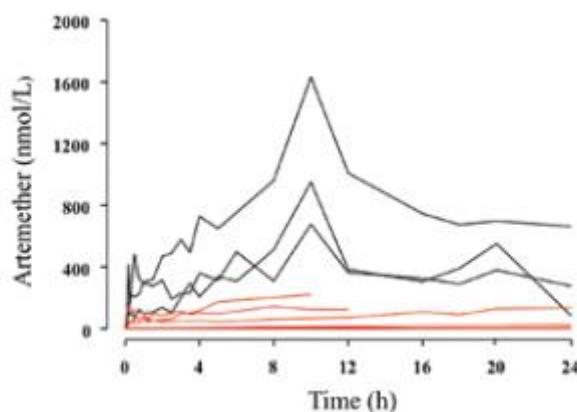
Tabla A2.1. Parámetros farmacocinéticos estimados para el artemeter y su metabolito activo la dihidroartemisinina en estudios de dosis actualmente recomendadas de artemeter intramuscular para el tratamiento del paludismo grave (rango de valores promedios o mediana).

Parámetro	Artemeter	Dihidroartemisinina
C _{max} (ng/mL)	171–540	15–405
T _{max} (h)	1.5–10.0	1.3–7.4
Elimination T _{1/2} (h)	5.7–7.0	5.1
AUC _{0–infinity} (ng.h/mL)	0.81–5.8	0.19–5.04
Vd (L/kg)	3.5–8.6	2.05
Cl(L/h per kg)	0.44–1.38	7.16–8.99
K _a (/h)	0.031–0.044	–

Tenga en cuenta que las estimaciones de Vd y Cl asumen completa biodisponibilidad.

Artemeter es un compuesto soluble en lípidos, insoluble en agua y por lo tanto se da ya sea como una inyección intramuscular a base de aceite o por vía oral. Se absorbe lenta y erráticamente después de la administración intramuscular en la malaria severa (Figura A1.2) (3,4). Artemeter se liga a proteínas plasmáticas aproximadamente 95%. Se convierte, principalmente por el CYP3A4 y en menor medida por CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19, en dihidroartemisinina. Mientras dihidroartemisinina es responsable de la mayor parte de la acción antimalárica después de la administración oral, las concentraciones del compuesto original artemeter predominan después de la administración intramuscular en la malaria grave falciparum. Artemeter también sufre autoinducción, pero en menor medida que la artemisinina. Tanto artemeter y dihidroartemisinina se eliminan dentro de 7 h de la administración (3, 5-10).

Figura A2.1. Perfiles individuales de concentración – tiempo de artemeter después de la primera dosis intramuscular de 3,2 mg/kg a 10 pacientes vietnamitas adultos con malaria falciparum severa (2).



Seguridad

Efectos Adversos

Artemeter generalmente se tolera muy bien después de administración oral o intramuscular. Tiene efectos secundarios similares a otros derivados de la artemisinina, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (estimación del riesgo, 1 en 3000), trastorno gastrointestinal leve, mareos, reticulocitopenia, neutropenia y actividad de enzimas hepáticas elevadas. Aunque alteraciones electrocardiográficas no han sido encontradas en la mayoría de los estudios, se ha reportado bradicardia y una muy ligera prolongación del intervalo QT. Mientras que estudios en animales de experimentación muestran neurotoxicidad después de artemeter parenteral, estudios clínicos, neurofisiológicos y patológicos en los seres humanos no han mostrado resultados similares.

Contraindicaciones

Artemeter está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier derivado de la artemisinina.

Precauciones.

Se observó un marcado aumento en la concentración de artemeter en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis, por lo que los investigadores aconsejan precaución en el tratamiento de pacientes con signos de meningitis (2, 10, 11). Los pacientes con insuficiencia renal aguda tienen concentraciones máximas más altas, mayor exposición, menor volumen de distribución y una vida media de eliminación más larga de artemeter que personas sin insuficiencia renal (6).

Interacciones con las drogas.

Ver Tabla A2.8.

REFERENCIAS.

1. Golenser J, Waknine JH, Krugliak M, Hunt NH, Grau GE. Current perspectives on the mechanism of action of artemisinins. *Int J Parasitol* 2006; 36:1427–41.
2. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. Hien TT, Davis TM, Chuong LV, Ilett KF, Sinh DX, Phu NH, et al. Comparative pharmacokinetics of intramuscular artesunate and artemether in patients with severe falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4234–9.
4. Murphy SA, Mberu E, Muhia D, English M, Crawley J, Waruiru C, et al. The disposition of intramuscular artemether in children with cerebral malaria; a preliminary study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91:331–4.
5. Karbwang J, Na-Bangchang K, Congpuong K, Molunto P, Thanavibul A. Pharmacokinetics and bioavailability of oral and intramuscular artemether. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:307–10.
6. Karbwang J, Na-Bangchang K, Tin T, Sukontason K, Rimchala W, Harinasuta T. Pharmacokinetics of intramuscular artemether in patients with severe falciparum malaria with or without acute renal failure. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:597–600.
7. Karunajeewa HA, Reeder J, Lorry K, Dabod E, Hamzah J, Page-Sharp M, et al. Artesunate suppositories versus intramuscular artemether for treatment of severe

- malaria in children in Papua New Guinea. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:968–74.
8. Looareesuwan S, Oosterhuis B, Schilizzi BM, Sollie FA, Wilairatana P, Krudsood S, et al. Dose-finding and efficacy study for i.m. artemotil (betaarteether) and comparison with i.m. artemether in acute uncomplicated *P. falciparum* malaria. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:492–500.
 9. Mithwani S, Aarons L, Kokwaro GO, Majid O, Muchohi S, Edwards G, et al. Population pharmacokinetics of artemether and dihydroartemisinin following single intramuscular dosing of artemether in African children with severe falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:146–52.
 10. Silamut K, Newton PN, Teja-Isavadharm P, Suputtamongkol Y, Siriyanonda D, Rasameesoraj M, et al. Artemether bioavailability after oral or intramuscular administration in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3795–8.
 11. Manning L, Laman M, Page-Sharp M, Salman S, Hwaiwhanje I, Morep N, et al. Meningeal inflammation increases artemether concentrations in cerebrospinal fluid in Papua New Guinean children treated with intramuscular artemether. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5027–33.
 12. Leonardi E, Gilvary G, White NJ, Nosten F. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95:182–3.

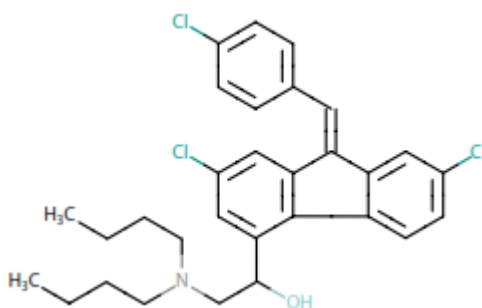
A2.2 | ARTEMETER–LUMEFANTRINA

Indicaciones terapéuticas.

- Artemeter-lumefantrina está indicado para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum* o *P. vivax* y es considerado eficaz contra *P. ovale*, *P. knowlesi* y *P. malariae*.
- Artemeter-lumefantrina también puede ser utilizado para el seguimiento, pero no para el tratamiento inicial, en el paludismo grave, cuando el paciente está lo suficientemente bien como para tomar la medicación oral.
- Artemeter-lumefantrina no está indicado para la profilaxis de la malaria.

Estructura y mecanismo de acción

Para artemetero: Ver A5.2



Masa molecular 528.9

Lumefantrina (benflumetol) es un derivado del fluoreno perteneciente al grupo de los antimaláricos aril aminoalcoholes, el cual incluye quinina, halofantrina y mefloquina (1). Se cree que trabaja de la misma forma que los demás miembros del grupo evitando la detoxificación del hemo dentro de la vacuola alimenticia del parásito, causando así la acumulación de complejos hemo tóxicos (2). Lumefantrina no está disponible sola y tampoco se ha utilizado como monoterapia, lo que debe reducir la selección y propagación de resistencia a este fármaco.

Farmacocinética.

Los parámetros farmacocinéticos de artemeter – lumefantrina se presentan en la tabla A1.2 (6-29).

Tabla A2.2. Los parámetros farmacocinéticos estimados para Artemeter, lumefantrina y sus respectivos metabolitos activos, dihidroartemisinina y desbutil-lumefantrina en los estudios de dosis actualmente recomendadas de artemeter-lumefantrina utilizado para el tratamiento de la malaria aguda (rango de la media o valores medios reportados).

Parámetro	Artemeter	Dihidroartemisinina	Lumefantrina	Desbutil-lumefantrina
C _{max} (ng/mL)	5.2–190	26–205	4456–28	19.3-89

			300	
Day 7 concentration (ng/mL)	–	–	156–1310	4
T _{max} (h)	0.5–2.13	0.8–3.0	2–66.3	8–62.7
K _a (/h)	–	–	0.06–0.82	–
AUC	40–385 (ng.h/mL)	90–382 ng.h/mL	207–2730 µg.h/mL	5.4 µg.h/mL (h)
Elimination T _½ (h)	0.86–5.16	1–2.3	32.7–275	137–141
Cl/f (L/h per kg)	1.46–41.26	3.48–13.61	0.077–0.104	10.0
Vd/f (L/kg)	9.85–143.5	1.038–35.6	0.4–8.9	730–977

Artemeter es más lipofílico que otros derivados de la artemisinina y es fácilmente absorbido por el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas dentro de 2 h de la administración oral. A continuación, se convierte, principalmente por la enzima CYP3A4 y en menor medida, por las enzimas CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19, en dihidroartemisinina, la cual es responsable de la mayor parte de la acción antipalúdica. Artemeter también sufre autoinducción (3). Tanto artemeter como dihidroartemisinina se eliminan rápidamente.

Lumefantrina es altamente lipofílica y es más fácilmente absorbida cuando se administra con alimentos grasos o leche (4, 5, 7). Su biodisponibilidad y el tiempo para alcanzar las máximas concentraciones varían dentro y entre los individuos, principalmente debido a la absorción dependiente de la grasa. La absorción de lumefantrina está cerca de la saturación en las dosis recomendadas en la actualidad, por lo que el aumento de la dosis no da lugar a un aumento proporcional de la exposición (6, 11); las relaciones no lineales similares entre la dosis y la biodisponibilidad están bien descritas para otros fármacos altamente lipofílicos. Lumefantrina presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (99,7%) y tiene una vida media de eliminación de 3 días. Se metaboliza extensamente en el hígado, principalmente por las enzimas CYP3A4 (2, 30). Su metabolito activo es desbutil-lumefantrina (31).

Seguridad.

Eventos adversos.

Artemeter-lumefantrina tiene un amplio índice terapéutico y es generalmente bien tolerado, con efectos secundarios reportados como náuseas, mareos y dolor de cabeza que no son fácilmente distinguibles de los síntomas de la malaria aguda (13, 28, 32-35). Artemeter-lumefantrina no prolonga significativamente el intervalo QTc (36).

Contraindicaciones.

Artemeter-lumefantrina no debe ser administrado a pacientes con conocida hipersensibilidad a cualquiera de los dos artemeter o lumefantrina.

Precauciones.

Artemeter-lumefantrina no ha sido ampliamente estudiado en pacientes > 65 años o niños de <5 kg peso, por lo que estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados cuando toman este medicamento.

El fabricante no aconseja la administración a pacientes con condiciones clínicas resultantes de prolongación del intervalo QTc o antecedentes familiares congénitos de síndrome de QT largo o muerte súbita o aquellos con alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia, que puede afectar la conductividad cardíaca, Aunque no hay evidencia de toxicidad iatrogénica en estos grupos (37).

Interacciones medicamentosas

Ver Tabla A2.8.

Referencias.

1. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. German PI, Aweeka FT. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. *Clin Pharmacokin* 2008; 47:91–102.
3. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics and pharmacodynamics of artemether–lumefantrine. *Clin Pharmacokin* 1999; 37:105–25.
4. Ashley EA, Stepniewska K, Lindegardh N, Annerberg A, Kham A, Brockman A, et al. How much fat is necessary to optimize lumefantrine oral bioavailability? *Trop Med Int Health* 2007; 12:195–200.
5. Mwebaza N, Jerling M, Gustafsson LL, Obua C, Waako P, Mahindi M, et al. Comparable lumefantrine oral bioavailability when co-administered with oilfortified maize porridge or milk in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013; 113:66–72.
6. Ashley EA, Stepniewska K, Lindegardh N, McGready R, Annerberg A, Hutagalung R, et al. Pharmacokinetic study of artemether–lumefantrine given once daily for the treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 2007; 12:201–8.
7. Borrmann S, Sallas WM, Machevo S, Gonzalez R, Bjorkman A, Martensson A, et al. The effect of food consumption on lumefantrine bioavailability in African children receiving artemether–lumefantrine crushed or dispersible tablets (Coartem) for acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 2010; 15:434–41.
8. Checchi F, Piola P, Fogg C, Bajunirwe F, Biraro S, Grandesso F, et al.
1. Supervised versus unsupervised antimalarial treatment with six-dose artemether–lumefantrine: pharmacokinetic and dosage-related findings from a clinical trial in Uganda. *Malar J* 2006; 5:59.
9. Djimde AA, Tekete M, Abdulla S, Lyimo J, Bassat Q, Mandomando I, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new pediatric formulation of artemether–lumefantrine in African children with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3994–9.
10. Ezzet F, Mull R, Karbwang J. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:553–61.
11. Ezzet F, van Vugt M, Nosten F, Looareesuwan S, White NJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumefantrine (benflumetol) in acute falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:697–704.
12. Hietala SF, Martensson A, Ngasala B, Dahlstrom S, Lindegardh N, Annerberg A, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether and lumefantrine during combination treatment in children with uncomplicated falciparum malaria in Tanzania. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4780–8.
13. Lefevre G, Looareesuwan S, Treeprasertsuk S, Krudsood S, Silachamroon U, Gathmann I, et al. A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether–lumefantrine for

- multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64:247–56 A5
217
14. Minzi OM, Marealle IA, Shekalaghe S, Juma O, Ngaimisi E, Chemba M, et al. Comparison of bioavailability between the most available generic tablet formulation containing artemether and lumefantrine on the Tanzanian market and the innovator's product. *Malar J* 2013; 12:174.
 15. Na-Bangchang K, Karbwang J, Tasanor U, Thanavibul A, Farkad E, Mull R. Pharmacokinetics of benflumetol given as a fixed combination artemether–benflumetol (CGP 56697) in Thai patients with uncomplicated falciparum malaria. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999; 19:41–6.
 16. Salman S, Page-Sharp M, Griffin S, Kose K, Siba PM, Ilett KF, et al. Population pharmacokinetics of artemether, lumefantrine, and their respective metabolites in Papua New Guinean children with uncomplicated malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5306–13.
 17. Staehli Hodel EM, Csajka C, Arieu F, Guidi M, Kabanywanyi AM, Duong S, et al. Effect of single nucleotide polymorphisms in cytochrome P450 isoenzyme and N-acetyltransferase 2 genes on the metabolism of artemisinin-based combination therapies in malaria patients from Cambodia and Tanzania. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:950–8.
 18. Staehli Hodel EM, Guidi M, Zanolari B, Mercier T, Duong S, Kabanywanyi AM, et al. Population pharmacokinetics of mefloquine, piperazine and artemether–lumefantrine in Cambodian and Tanzanian malaria patients. *Malar J* 2013; 12:235.
 19. van Aghtmael MA, Cheng-Qi S, Qing JX, Mull R, van Boxtel CJ. Multiple dose pharmacokinetics of artemether in Chinese patients with uncomplicated falciparum malaria. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12:151–8.
 20. Mwesigwa J, Parikh S, McGee B, German P, Drysdale T, Kalyango JN, et al. Pharmacokinetics of artemether–lumefantrine and artesunate–amodiaquine in children in Kampala, Uganda. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:52–9.
 21. McGready R, Stepniewska K, Lindegardh N, Ashley EA, La Y, Singhasivanon P, et al. The pharmacokinetics of artemether and lumefantrine in pregnant women with uncomplicated falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:1021–31.
 22. McGready R, Tan SO, Ashley EA, Pimanpanarak M, Viladpai-Nguen J, Phaiphun L, et al. A randomised controlled trial of artemether–lumefantrine versus artesunate for uncomplicated plasmodium falciparum treatment in pregnancy. *PLoS Med* 2008; 5:e253.
 23. Tarning J, Kloprogge F, Dhorda M, Jullien V, Nosten F, White NJ, et al. Pharmacokinetic properties of artemether, dihydroartemisinin, lumefantrine, and quinine in pregnant women with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:5096–103.
 24. Tarning J, Kloprogge F, Piola P, Dhorda M, Muwanga S, Turyakira E, et al. Population pharmacokinetics of artemether and dihydroartemisinin in pregnant women with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda. *Malar J* 2012; 11:293.
 25. Tarning J, McGready R, Lindegardh N, Ashley EA, Pimanpanarak M, Kamanikom B, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant women treated with artemether–lumefantrine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3837–46.
 26. Price RN, Uhlemann AC, van Vugt M, Brockman A, Hutagalung R, Nair S, et al. Molecular and pharmacological determinants of the therapeutic response to artemether–lumefantrine in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1570–7.
 27. Valecha N, Mohanty S, Srivastava P, Sharma S, Tyagi P, Bergqvist Y, et al. Efficacy of artemether–lumefantrine in area of high malaria endemicity in India and its correlation with blood concentration of lumefantrine. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86:395–7.
 28. Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel T, Loutan L, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether–lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78:241–7.
 29. Kloprogge F, Piola P, Dhorda M, Muwanga S, Turyakira E, Apinan S, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant and nonpregnant women with

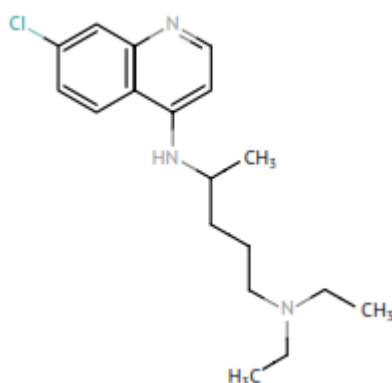
- uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013; 13:e83.
30. Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayanja-Kizza H, Merry C, Colebunders B, Van Geertruyden JP. Update on the efficacy, effectiveness and safety of artemether–lumefantrine combination therapy for treatment of uncomplicated malaria. *Ther Clin Risk Manage* 2010; 6:11–20.
 31. Wong RP, Salman S, Ilett KF, Siba PM, Mueller I, Davis TM. Desbutyl–lumefantrine is a metabolite of lumefantrine with potent in vitro antimalarial activity that may influence artemether–lumefantrine treatment outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1194–8.
 32. Ngasala BE, Malmberg M, Carlsson AM, Ferreira PE, Petzold MG, Blessborn D, et al. Efficacy and effectiveness of artemether–lumefantrine after initial and repeated treatment in children < 5 years of age with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in rural Tanzania: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:873–82
 33. Stohrer JM, Dittrich S, Thongpaseuth V, Vanisaveth V, Phetsouvanh R, Phompida S, et al. Therapeutic efficacy of artemether–lumefantrine and artesunate–mefloquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Luang Namtha Province, Lao People’s Democratic Republic. *Trop Med Int Health* 2004; 9:1175–83.
 34. Ursing J, Kofoed PE, Rodrigues A, Blessborn D, Thoft-Nielsen R, Bjorkman A, et al. Similar efficacy and tolerability of double-dose chloroquine and artemether–lumefantrine for treatment of *Plasmodium falciparum* infection in Guinea-Bissau: a randomized trial. *J Infect Dis* 2011; 203:109–16.
 35. Abdulla S, Sagara I, Borrmann S, D’Alessandro U, Gonzalez R, Hamel M, et al. Efficacy and safety of artemether–lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* 2008; 372:1819–27.
 36. Bindschedler M, Lefevre G, Degen P, Sioufi A. Comparison of the cardiac effects of the antimalarials co-artemether and halofantrine in healthy participants. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66:293–8.
 37. Novartis. Coartem product information. 2009.

A 2.3 CLOROQUINA

Indicaciones terapéuticas

- La cloroquina está indicada para el tratamiento de la malaria no complicada debido a *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi* (1).
- La cloroquina ya no se recomienda para la profilaxis contra *P. falciparum* (excepto en algunas partes de América Central), pero puede ser usada para prevenir infecciones por *P. vivax*.

Estructura y mecanismo de acción.



Masa molecular 319.9

La cloroquina es una 4-aminoquinolina que inhibe la detoxificación del grupo hemo intraparásitario (2); también puede interferir con la biosíntesis de ácidos nucleicos. La cloroquina alcanza altas concentraciones en la vacuola alimenticia de los parásitos. La resistencia a la cloroquina está asociada con mutaciones genéticas en genes que codifican proteínas transmembrana de la vacuola alimentaria del parásito (PfCRT y PfMDR) (3).

Farmacocinética

La tabla A2.3 resume las propiedades farmacocinéticas de la cloroquina (4-15). La cloroquina es rápida y casi completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal después de la administración oral (16). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente de 55%. La cloroquina se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales, incluyendo la placenta y la leche materna. Se metaboliza en el hígado por las enzimas CYP2C8 y CYP3A4, principalmente a monodesetilcloroquina, la cual tiene actividad similar antimalárica (17). El fármaco se elimina lentamente del cuerpo, con ~ 55% eliminado a través de los riñones.

Tabla A2.3. Propiedades farmacocinéticas de la cloroquina y desetilcloroquina en los estudios de dosis actualmente recomendadas para la profilaxis del paludismo o tratamiento (rango de valores medios o medianos reportados).

Parameter	Chloroquine	Desethylchloroquine
C _{max} (ng/mL)	283-1430	89-220
T _{max} (h)	2.7-6.9	-
AUC (µg.h/mL)	8.2-140	23.1-64.3
Elimination T _{1/2} (h)	108-291	175-290
Cl/f (L/h per kg)	0.23-0.80	0.1-0.16
Vd/f (L/kg)	31.8-262	12.6

Seguridad

Embarazo

A las dosis utilizadas para el tratamiento o la profilaxis de *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae*, cloroquina se considera segura en el embarazo (18, 19). Las concentraciones de cloroquina según los informes obtenidos son más bajas durante el embarazo, especialmente en el segundo y tercer trimestre (11,21), aunque un estudio no mostro tal diferencia (20). La respuesta de las pacientes embarazadas al tratamiento debe vigilarse estrechamente.

Efectos adversos

La cloroquina es generalmente bien tolerada a dosis terapéuticas. Grandes dosis utilizadas para el tratamiento de la artritis reumatoide se asocian con una mayor frecuencia de eventos adversos que las dosis más bajas utilizadas en la malaria. El prurito es un efecto secundario común y es más severa en personas de piel oscura. Otros efectos menos comunes incluyen dolor de cabeza, hepatitis, enzimas hepáticas elevadas, varias erupciones de la piel trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Tomando cloroquina con la comida ayuda a evitar la intolerancia gastrointestinal. La cloroquina provoca ligero ensanchamiento del complejo QRS y en el intervalo QT en el electrocardiograma, pero no se ha asociado con trastornos de la conducción o arritmia en dosis terapéuticas. Más raro, toxicidad del sistema nervioso central, incluyendo convulsiones y cambios mentales, pueden ocurrir. Uso crónico (> 5 años de uso continuo como profilaxis) puede conducir a trastornos oculares, incluyendo la queratopatía y retinopatía. Otros efectos raros incluyen miopatía, audición reducida, fotosensibilidad y pérdida del cabello. Trastornos en la sangre, tales como anemia aplásica, son extremadamente infrecuentes. La sobredosis aguda es muy peligrosa, y la muerte puede ocurrir dentro de unas pocas horas. El paciente puede pasar de sentirse mareado y con dolor de cabeza y somnolencia, malestar gastrointestinal, a la pérdida visual súbita, convulsiones, hipokalemia, hipotensión y arritmia cardíaca. Pacientes con sobredosis requieren cuidados intensivos.

Contraindicaciones

La cloroquina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a cloroquina o cualquier compuesto de aminoquinolina.

Precauciones

Utilizar con precaución en pacientes con psoriasis, trastornos neurológicos (por ejemplo, epilepsia), de la retina, o gastrointestinales, debido a que la cloroquina puede exacerbar estas condiciones. La droga también se debe administrar con precaución en pacientes con deterioro de la retina o visual o insuficiencia hepática.

Interacciones con las drogas.

Ver Tabla A2.8.

Referencias

1. Krafts K, Hempelmann E, Skorska-Stania A. De azul de metileno para cloroquina: una breve revisión del desarrollo de una terapia contra la malaria. *Parasitol Res* 2012; 111: 1-6.
2. Tito EO. Los acontecimientos recientes en la comprensión de la farmacocinética y mecanismo de acción de la cloroquina. *Ther Drogas Monit* 1989; 11: 369-79.
3. Bray PG, Mungthin M, Ridley RG, Ward, SA. El acceso a la hematina: la base de resistencia a la cloroquina. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 170-9.
4. Bustos DG, Lázaro JE, Gay F, Pottier A, Laracas CJ, Traore B, et al. Farmacocinética de tratamiento secuencial y simultáneo con el cloroquina combinación y la sulfadoxina-pirimetamina en aguda paludismo no complicado en las Filipinas. *Trop Med Int Salud* 2002; 7: 584 a 91.
5. Bustos MD, Gay F, Diquet B, Thomare P, Warot D. La farmacocinética y efectos electrocardiográficos de cloroquina en sujetos sanos. *Trop Med Parasitol* 1994; 45: 83-6.
6. Ette IE, Essien EE, Brown-Awala EE. Farmacocinética de cloroquina: saliva y plasma relación niveles. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1986; 11: 275 hasta 81.
7. Krishna S, White NJ. Farmacocinética de la quinina, cloroquina y amodiaquina. Implicaciones clínicas. *Pharmacokin Clin* 1996; 30: 263-99.
8. Na-K Bangchang, Limpibul L, Thanavibul A, Tan-Ariya P, Karbwang J. El farmacocinética de la cloroquina en sujetos sanos y pacientes de Tailandia con Malaria por *Plasmodium vivax*. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 278 hasta 81.
9. Wetsteyn JC, De Vries PJ, Oosterhuis B, Van Boxtel CJ. La farmacocinética de tres múltiples regímenes de dosis de cloroquina: implicaciones para la malaria quimioprolifaxis. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 696 a 9.
10. Karunajeewa HA, Ilett KF, Mueller I, Siba P, Law I, Page-Sharp M, et al. Pharmacokinetics and efficacy of piperazine and chloroquine in Melanesian children with uncomplicated malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:237-43.
11. Karunajeewa HA, Salman S, Mueller I, Baiwog F, Gomorra S, Law I, et al. Pharmacokinetics of chloroquine and monodesethylchloroquine in pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1186-92.
12. Obua C, Hellgren U, Ntale M, Gustafsson LL, Ogwai-Okeng JW, Gordi T, et al. Population pharmacokinetics of chloroquine and sulfadoxine and treatment response in children with malaria: suggestions for an improved dose regimen. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:493-501.
13. Okonkwo CA, Coker HA, Agomo PU, Ogunbanwo JA, Mafe AG, Agomo CO, et al. Effect of chlorpheniramine on the pharmacokinetics of and response to chloroquine of Nigerian children with falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93:306-11.

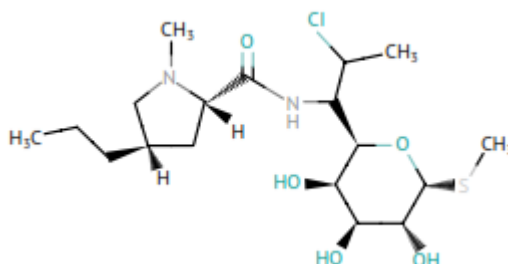
14. Raina RK, Bano G, Amla V, Kapoor V, Gupta KL. The effect of aspirin, paracetamol and analgin on pharmacokinetics of chloroquine. *Indian J Physiol Pharmacol* 1993; 37:229–31.
15. Salako LA, Walker O, Iyem AO. Pharmacokinetics of chloroquine in renal insufficiency. *Afr J Med Med Sci* 1984; 13:177–82.
16. Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. *Clin Pharmacokin* 1996; 31:257–74.
17. Kim KA, Park JY, Lee JS, Lim S. Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. *Arch Pharmacol Res* 2003; 26:631–7.
18. McGready R, Thwai KL, Cho T, Samuel, Looareesuwan S, White NJ, et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:180–4.
19. Levy M, Buskila D, Gladman DD, Urowitz MB, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol* 1991; 8:174–8
20. Lee SJ, McGready R, Fernandez C, Stepniewska K, Paw MK, Viladpai-nguen SJ, et al. Chloroquine pharmacokinetics in pregnant and nonpregnant women with vivax malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:987–92.
21. Massele AY, Kilewo C, Aden Abdi Y, Tomson G, Diwan VK, Ericsson O, et al. Chloroquine blood concentrations and malaria prophylaxis in Tanzanian women during the second and third trimesters of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:299–305.

A 2.4 CLINDAMICINA

Indicaciones terapéuticas

La clindamicina se utiliza en combinación con artesunato o quinina para malaria no complicada.

Estructura y mecanismo de acción.



Masa molecular 425.0

La clindamicina es un antibiótico lincosamida derivado de la lincomicina. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de proteínas microbianas por la unión preferencial a la sub unidad ribosomal 50S y la interferencia con la iniciación de la cadena peptídica (1, 2).

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos reportados para la clindamicina se resumen en la Tabla A1.4. La clindamicina se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una biodisponibilidad oral de aproximadamente 90% (3). Se distribuye ampliamente en los fluidos corporales y tejidos, incluyendo el hueso, pero niveles insignificantes se alcanzan en el líquido cefalorraquídeo. La clindamicina también cruza la placenta y aparece en la leche materna (4). Se liga 90% a las proteínas plasmáticas y se acumula en los leucocitos, macrófagos y la bilis (3). La vida media de la clindamicina puede ser prolongada y el aclaramiento reducido en neonatos y pacientes con insuficiencia renal (5, 6). La clindamicina es metabolizada por enzimas CYP3A4 en el hígado en los metabolitos activos N-desmetil y sulfóxido y algunos metabolitos inactivos (7). Alrededor del 10% de la dosis se excreta en la orina como fármaco activo o metabolitos y alrededor del 4% en las heces; el resto se excreta como metabolitos inactivos. La excreción es lenta y se lleva a cabo durante muchos días. Pese a que el aclaramiento se reduce ligeramente en pacientes con función renal marcadamente reducida, modificación de la dosis no se considera necesario (3). La clindamicina no es eficazmente eliminada del cuerpo por diálisis.

Tabla A2.4. Los parámetros farmacocinéticos de clindamicina (rango de media o valores medios reportado)

Parameter	Clindamycin
C_{max} (ng/mL)	2.5–14
T_{max} (h)	0.75–3.0
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	24.63–26.87
Elimination $T_{elimination}$ (h)	1.9–3.57
CL/f (L/h)	10.0–26.52
Vd/f (L)	49.1–132.6
Ka	0.967

Seguridad

Los estudios de toxicidad reproductiva con clindamicina en animales experimentales revelaron que no hay evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Aunque los datos sobre su uso durante el embarazo en humanos son limitados, clindamicina es considerada segura para su uso en el embarazo.

Eventos adversos

La clindamicina es generalmente bien tolerada después de la administración oral. Su mayor desventaja es su potencial de causar diarrea asociada a antibióticos, lo que lleva a sobre crecimiento de *Clostridium difficile* y la colitis pseudomembranosa (3). Otros efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal o calambres, erupción o prurito. Las altas dosis de clindamicina pueden causar un sabor metálico en la boca. En raras ocasiones, la terapia de clindamicina se ha asociado con anafilaxia, discrasia sanguínea (leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia), eritema multiforme, poliartritis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad. Algunas formulaciones parenterales contienen alcohol bencílico, que puede causar "síndrome de jadeo" fatal en los recién nacidos.

Contraindicaciones

La clindamicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a clindamicina o lincomicina.

Precauciones

La clindamicina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades gastrointestinales ya que pueden estar en mayor riesgo de colitis pseudomembranosa. La precaución es también advertida con la administración de clindamicina a pacientes ancianos gravemente enfermos, que puede ser más propensos que los pacientes más jóvenes para desarrollar diarrea. La eliminación más prolongada por la vida media de la clindamicina en los recién nacidos significa que su concentración plasmática puede ser significativamente mayor que en los niños mayores (5, 6). Por esta razón, una estrecha vigilancia de la función de los órganos se requiere cuando se administra clindamicina a los

recién nacidos, sobre todo si son prematuros. El aclaramiento de la clindamicina se reduce en pacientes con moderada a severa enfermedad hepática, por lo que la modificación de la dosis (aumentar el intervalo entre dosis) puede ser necesaria.

Mayor biodisponibilidad, mayor unión a proteínas del suero, menor aclaramiento en plasma del fármaco y un menor volumen de distribución se han encontrado en pacientes con VIH/ SIDA que en voluntarios sanos (10, 13). Aunque todavía no se ha establecido la significación clínica de estos hallazgos, se recomienda la vigilancia estrecha de estos pacientes (interacciones farmacológicas. Ver Tabla A2.8).

Referencias.

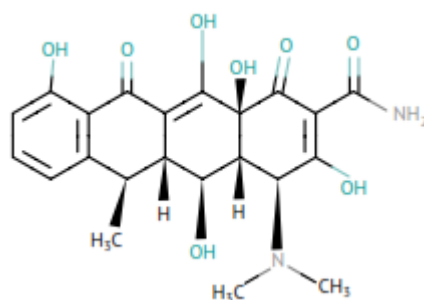
1. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol* 2003; 330:1005–14.
2. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. Pfizer. Dalacin C product information. 2012.
4. Weinstein AJ, Gibbs RS, Gallagher M. Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124:688–91
5. Bell MJ, Shackelford P, Smith R, Schroeder K. Pharmacokinetics of clindamycin phosphate in the first year of life. *J Pediatrics* 1984; 105:482–6.
6. Koren G, Zarfin Y, Maresky D, Spiro TE, MacLeod SM. Pharmacokinetics of intravenous clindamycin in newborn infants. *Pediatric Pharmacol (New York)* 1986; 5:287–92.
7. del Carmen Carrasco-Portugal M, Lujan M, Flores-Murrieta FJ. Evaluation of gender in the oral pharmacokinetics of clindamycin in humans. *Biopharm Drug Dispos* 2008; 29:427–30.
8. Bouazza N, Pestre V, Jullien V, Curis E, Urien S, Salmon D, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74:971–7.
9. Flaherty JF, Rodondi LC, Guglielmo BJ, Fleishaker JC, Townsend RJ, Gambertoglio JG. Comparative pharmacokinetics and serum inhibitory activity of clindamycin in different dosing regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1825–9.
10. Gatti G, Flaherty J, Bulp J, White J, Borin M, Gambertoglio J. Comparative study of bioavailabilities and pharmacokinetics of clindamycin in healthy volunteers and patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1137–43.
11. Muller AE, Mouton JW, Oostvogel PM, Dorr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2175–81.
12. Ruangweera-yut R, Looareesuwan S, Hutchinson D, Chauemung A, Banmairuroi V, Na-Bangchang K. Assessment of the pharmacokinetics and dynamics of two combination regimens of fosmidomycin–clindamycin in patients with acute uncomplicated falciparum malaria. *Malar J* 2008; 7:225.
13. Flaherty JF Jr, Gatti G, White J, Bulp J, Borin M, Gambertoglio JG. Protein binding of clindamycin in sera of patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1134–8.

A 2.5 DOXICICLINA

Indicaciones terapéuticas

La doxiciclina está indicada para la profilaxis de la malaria. También se utiliza como co-tratamiento con quinina o artesunato como tratamiento de seguimiento para la malaria severa o en combinación para la malaria falciparum no complicada.

Estructura y mecanismo de acción



Masa molecular 444.4

La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro sintéticamente derivada de la oxitetraciclina, con usos similares a los de tetraciclina. Se prefiere a la tetraciclina debido a su vida media más larga, la absorción más fiable y mejor perfil de seguridad en la insuficiencia renal. Es un medicamento antipalúdico de acción lenta que funciona mediante la inhibición de la síntesis de proteínas a través de la interrupción de la función normal del apicoplasto en parásitos de malaria (1, 2).

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos reportados de doxiciclina se resumen en la Tabla A1.5. La doxiciclina es altamente lipofílica y es rápida y casi completamente absorbida después de la administración oral. Mientras que la absorción de las tetraciclinas se sabe que es afectada por la ingestión de alimentos, doxiciclina no se cambia notablemente. Como la leche reduce significativamente la absorción y las concentraciones plasmáticas máximas de doxiciclina, no se debe administrar con leche u otros productos lácteos.

La doxiciclina se distribuye ampliamente en los fluidos y tejidos del cuerpo, incluyendo la médula ósea, la leche materna, el hígado y el bazo, y atraviesa la placenta. Esta aproximadamente 90% unida a las proteínas plasmáticas. Al igual que otros compuestos de tetraciclina, se somete a la recirculación entero hepática, lo que entorpece el aclaramiento. La excreción se produce principalmente a través de la quelación en el tracto gastrointestinal, y en mucha menor medida a través de la eliminación renal (3-22). La vida media de eliminación de doxiciclina no se ve afectada por insuficiencia renal o hemodiálisis. Por lo tanto, el ajuste de dosis no se justifica en pacientes con insuficiencia renal.

Tabla A2.5. Los parámetros farmacocinéticos de doxiciclina en los estudios de su uso para la profilaxis o el tratamiento de la malaria (rango de valores de media o mediana reportados)

Parameter	Doxycycline
C_{max} (µg/mL)	3.06–6.90
T_{max} (h)	1.5–6.0
AUC (µg.h/mL)	39.0–108.4
Elimination $T_{1/2}$ (h)	8.8–22.4
Cl/f (mL/h per kg)	29.5–112.0
Vd/f (L/kg)	0.75–1.83
K_e (per h)	0.26–1.03

En los pacientes con desnutrición, el aclaramiento de la doxiciclina se incrementa y la exposición total a la droga se reduce; sin embargo, la concentración en plasma permanece dentro del rango terapéutico (16). Por lo tanto, el ajuste de dosis no se justifica.

Seguridad

Efectos adversos

La doxiciclina tiene efectos secundarios similares a los de otras tetraciclinas (4). Efectos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea, son comunes, sobre todo con una mayor dosis, y se deben a la mucosa irritada. Doxiciclina oral debe administrarse con comida si le produce malestar gastrointestinal. Sequedad en la boca, glositis, estomatitis, disfagia y úlcera esofágica también se ha reportado. La incidencia de irritación del esófago se puede reducir mediante la administración de doxiciclina con un vaso lleno de agua.

Tetraciclinas, incluyendo doxiciclina, decoloran los dientes y causan hipoplasia del esmalte en los niños pequeños. Las tetraciclinas son depositadas en los dientes temporales y permanentes durante su formación y calcificación en las zonas de los huesos y uñas; interfiriendo con el crecimiento óseo en los fetos y los niños pequeños.

Otros efectos secundarios reportados son enterocolitis y lesiones inflamatorias en la región anogenital, vaginitis por *Cándida*, reacciones cutáneas como erupciones maculopapulares y eritematosas, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad. Los pacientes deben tener cuidado de evitar la exposición excesiva al sol mientras está tomando doxiciclina.

Las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, angioedema, anafilaxia, púrpura anafilactoide, pericarditis y exacerbación del lupus eritematoso sistémico pueden ocurrir. Efectos adversos graves son poco frecuentes; que incluyen hipertensión intracraneal benigna en adultos y alteraciones hematológicas como anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia. Tromboflebitis se han reportado con la administración intravenosa prolongada.

Contraindicaciones

La doxiciclina está contraindicada en personas con hipersensibilidad conocida a tetraciclinas. También está contraindicado en el embarazo y en niños < 8 años (2,4, 23). Necrosis hepática fatal ha sido reportada con el uso de doxiciclina en el embarazo. Además, la doxiciclina atraviesa la placenta y puede causar decoloración de los dientes y posible retraso en el crecimiento del hueso en el feto. La doxiciclina no es usada en niños < 8 años en los que los dientes están en desarrollo debido de la posibilidad de decoloración de los dientes permanentes y retraso en el crecimiento óseo.

Precaución

La doxiciclina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad gástrica o intestinal como la colitis, que pueden estar en mayor riesgo de la colitis pseudomembranosa. Se recomienda precaución en la administración de doxiciclina a los pacientes con lupus eritematoso sistémico, ya que podría empeorar su condición. Interacciones con las drogas Ver Tabla A2.8.

Referencias

1. Dahl EL, Shock JL, Shenai BR, Gut J, DeRisi JL, Rosenthal PJ. Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3124–31.
2. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. Cunha BA, Sibley CM, Ristuccia AM. Doxycycline. *Ther Drug Monit* 1982; 4:115–35.
4. Tan KR, Magill AJ, Parise ME, Arguin PM. Doxycycline for malaria chemoprophylaxis and treatment: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84:517–31
5. Welling PG, Koch PA, Lau CC, Craig WA. Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11:462–9.
6. Meyer FP, Specht H, Quednow B, Walther H. Influence of milk on the bioavailability of doxycycline—new aspects. *Infection* 1989; 17:245–6.
7. Beringer PM, Owens H, Nguyen A, Benitez D, Rao A, D’Argenio DZ. Pharmacokinetics of doxycycline in adults with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:70–4.
8. Binh VQ, Chinh NT, Thanh NX, Cuong BT, Quang NN, Dai B, et al. Sex affects the steady-state pharmacokinetics of primaquine but not doxycycline in healthy subjects. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81:747–53
9. Bocker R, Muhlberg W, Platt D, Estler CJ. Serum level, half-life and apparent volume of distribution of doxycycline in geriatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30:105–8.
10. Couet W, Laroche R, Floch JJ, Istin B, Fourtillan JB, Saunier JF. Pharmacokinetics of quinine and doxycycline in patients with acute *falciparum* malaria: a study in Africa. *Ther Drug Monit* 1991; 13:496–501.
11. Garraffo A, Dellamonica P, Fournier JP, Lapalus P, Bernard E. The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of doxycycline. *Infection* 1988; 16:297–8.
12. Gschwend MH, Martin W, Erenmemisoglu A, Scherm M, Dilger C, Tamur U, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of doxycycline capsules in healthy male subjects. *Arzneimittelforschung* 2007; 57:347–51.
13. Houin G, Brunner F, Nebout T, Cherfaoui M, Lagrue G, Tillement JP. The effects of chronic renal insufficiency on the pharmacokinetics of doxycycline in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:245–52.

14. Nayak VK, Desai NK, Kshirsagar NA, Bhandarkar SD, Satoskar RS. Antipyrine and doxycycline pharmacokinetics in patients with thyroid disorders. *J Postgrad Med* 1991; 37:5–8.
15. Newton PN, Chaulet JF, Brockman A, Chierakul W, Dondorp A, Ruangveerayuth R, et al. Pharmacokinetics of oral doxycycline during combination treatment of severe falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1622–5.
16. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Pharmacokinetics and plasma steady state levels of doxycycline in undernutrition. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:785–9.
17. Saano V, Paronen P, Peura P. Bioavailability of doxycycline from dissolved doxycycline hydrochloride tablets—comparison to solid form hydrochloride tablets and dissolved monohydrate tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28:471–4.
18. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokin* 1988; 15:355–66.
19. Saux MC, Mosser J, Pontagnier H, Leng B. Pharmacokinetics of doxycycline polyphosphate after oral multiple dosing in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1982; 7:123–30.
20. Shmuklarsky MJ, Boudreau EF, Pang LW, Smith JI, Schneider I, Fleckenstein L, et al. Failure of doxycycline as a causal prophylactic agent against *Plasmodium falciparum* malaria in healthy nonimmune volunteers. *Ann Intern Med* 1994; 120:294–9.
21. Venho VM, Salonen RO, Mattila MJ. Modification of the pharmacokinetics of doxycycline in man by ferrous sulphate or charcoal. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 14:277–80.
22. Whelton A, Schach von Wittenau M, Twomey TM, Walker WG, Bianchine JR. Doxycycline pharmacokinetics in the absence of renal function. *Kidney Int* 1974; 5:365–71.
23. Wenk RE, Gebhardt FC, Bhagavan BS, Lustgarten JA, McCarthy EF. Tetracycline-associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline. *J Reprod Med* 1981; 26:135–41. 9

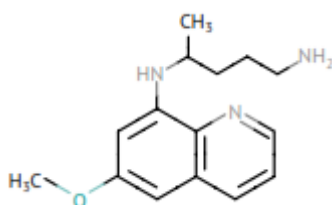
A 2.6 PRIMAQUINA

Indicaciones terapéuticas

La primaquina está indicada para la curación radical de malaria por *P. vivax* o *P. ovale*; para terapia anti-recaídas presuntiva (profilaxis terminal) en personas ampliamente expuestas a *P. vivax* o *P. ovale*; para reducir la transmisión de malaria por *P. falciparum* en los programas de eliminación de la malaria por *P. falciparum* y en zonas amenazadas por la resistencia de *P. falciparum* a las artemisininas; y como alternativa para la profilaxis primaria contra toda la malaria.

Excepto en la profilaxis primaria, la primaquina se utiliza en conjunto con un eficaz esquizonticida sanguíneo: un TCA, o cloroquina para malaria vivax u ovale.

Estructura y mecanismo de acción



Masa molecular 259.4

La primaquina es una 8-aminoquinolina, que es altamente activa contra las formas exoeritrocíticas (hipnozoítos) y las etapas sexuales de parásitos de la malaria (gametocitos). Tiene débil actividad contra las fases sanguíneas asexuales de *P. vivax* y tiene actividad insignificante frente a *P. falciparum*. Aunque el aclaramiento de gametocitos de *P. falciparum* toma días, los gametocitos se esterilizan en cuestión de horas; por lo tanto, el efecto de la primaquina en la formación de oocistos y esporozoitos (y por lo tanto sobre la transmisión de la infección tratada) precede a su efecto sobre el transporte de gametocitos (1). El metabolismo hepático de primaquina produce metabolitos intermedios reactivos que generan especies oxidativas intracelulares tóxicas. El compuesto en sí es relativamente inactivo. El preciso mecanismo de acción de la primaquina no es totalmente entendido, pero se cree que el reactivo intermedio interrumpe los procesos metabólicos de la mitocondria plasmodial e interfiere con el transporte de electrones en el parásito (2, 3). No hay evidencia de resistencia adquirida a su actividad hipnozoitocida o gametocitocida.

Farmacocinética

La primaquina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones dentro de 1- 4 h, con una biodisponibilidad de aproximadamente 96% (4). La primaquina es biotransformada por dos vías principales: por la monoaminoxidasa predominante, pero inactiva, metabolito carboxiprimaquina, que relativamente se elimina lentamente; y la vía de CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 en el hígado, lo que generará reactivos intermedios responsables de

los efectos antipalúdicos y toxicidad hemolítica (5-7). Los polimorfismos genéticos que disminuyen la actividad de la enzima CYP2D6 reducen la bioactivación de primaquina y puede resultar en el fracaso del tratamiento. La primaquina es ampliamente distribuida en el cuerpo. Alrededor del 75% de la primaquina en el plasma se une a proteínas, y altas concentraciones se producen en los eritrocitos. La primaquina atraviesa la placenta, pero no se sabe si se producen importantes cantidades en la leche materna (8).

Tanto primaquina y carboxiprimaquina se excretan principalmente a través de la vía biliar y se pueden encontrar en las heces dentro de las 24 h de la administración (8). La primaquina es también excretada en la orina como fármaco inalterado. Resultados contradictorios se han reportado sobre los efectos del género sobre la disposición de la primaquina, reportando algunos estudios aumento de la exposición y por lo tanto mayores efectos secundarios en las mujeres y otros informes ningún efecto del sexo (9-11). En vista de las muestras relativamente pequeñas en cada uno de estos estudios, los resultados deben interpretarse con cautela. La farmacocinética de una dosis oral única de 15 mg no parece estar alterada en los pacientes con deterioro severo de la función y disfunción renales en etapa terminal (12).

Los parámetros farmacocinéticos de la primaquina se resumen en la Tabla A1.6 (4, 7, 9-18).

Tabla A2.6. Parámetros farmacocinéticos de primaquina y carboxiprimaquina en estudios en voluntarios sanos y pacientes (rango de valores medios o medianos reportados)

Parameter	Primaquine	Carboxyprimaquine
C _{max} (ng/mL)	65-295	343-2409
T _{max} (h)	1.8-4.0	4-8
Elimination T (h)	3.5-8.0	15.7-16.9
AUC (ng.h/mL)	443-1978	3831-47 085
CL/f (L/h per kg)	0.31-1.19	-
Vd/f (L/kg)	2.92-7.94	-

Seguridad

Eventos adversos

Mientras que la primaquina es generalmente bien tolerada, puede causar dosis relacionada molestias gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, náuseas y vómitos (19-22). La administración con alimentos mejora la tolerabilidad. La hipertensión y arritmia cardíaca se han reportado en raras ocasiones. El efecto adverso más importante es hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), y el grado de hemólisis es proporcional a la dosis, duración de la exposición, y el grado de deficiencia de G6PD. Leucopenia, metahemoglobinemia con cianosis y granulocitopenia también puede ocurrir. Afortunadamente, la primaquina se elimina rápidamente, de manera que la hemólisis se detiene una vez que se suspende el medicamento. Los pacientes

deben interrumpir la primaquina si presentan orina de color rojo o negro, o tienen anemia sintomática.

Contraindicaciones

La primaquina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la primaquina o relativa a sus compuestos y en pacientes con deficiencia severa de G6PD o deficiencia grave de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) -metahemoglobina reductasa. La primaquina atraviesa la placenta y puede causar hemólisis en una deficiencia de G6PD del feto; por lo tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo o durante la lactancia materna, a menos que se conozca el estado de G6PD del infante. El uso de primaquina en lactantes < 6 meses no se aconseja debido a la falta de datos sobre su seguridad.

Precaución

Las diferentes variantes de la deficiencia de G6PD se asocian con significativamente diferentes riesgos para la hemólisis. La variante A- africana está en el extremo menos grave del espectro, y la variante mediterránea (que predomina en el sur de Europa, Oriente Medio y Asia Central) está en el extremo más grave (23). La administración de una dosis única de 0,25 mg de base / kg de peso corporal como gametocitocida se considera que no confiere ningún riesgo hemolítico significativo en las personas con cualquiera de las variantes; por lo tanto, las pruebas para la deficiencia GDPD no se requieren antes de la administración de esta dosis única. Los regímenes necesarios para la curación radical en ocasiones pueden, sin embargo, causar significativa hemolisis, potencialmente mortal en pacientes con deficiencia de G6PD, por lo tanto, las pruebas de deficiencia de G6PD se recomiendan antes de regímenes de curación radical. Desafortunadamente, la prueba no está ampliamente disponible, por lo que una decisión individual sobre la conveniencia de prescribir el régimen curativo radical depende de una evaluación de los riesgos potenciales de toxicidad hemolítica y los beneficios de la prevención de recaídas. Esta evaluación debe basarse en el conocimiento de la prevalencia y la gravedad de la deficiencia de G6PD en el paciente, del grupo étnico y los riesgos y el impacto de la recaída por vivax en la zona. También se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedades sistémicas asociadas con un mayor riesgo de granulocitopenia, tales como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.

Interacciones con las drogas

Ver Tabla A2.8.

Referencias

1. Recht J, Ashley EA, White NJ. Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241506977/en/>).

2. Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75:402–15.
3. Hiebsch RR, Raub TJ, Wattenberg BW. Primaquine blocks transport by inhibiting the formation of functional transport vesicles. Studies in a cellfree assay of protein transport through the Golgi apparatus. *J Biol Chem* 1991; 266:20323–8.
4. Mihaly GW, Ward SA, Edwards G, Nicholl DD, Orme ML, Breckenridge AM. Pharmacokinetics of primaquine in man. I. Studies of the absolute bioavailability and effects of dose size. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:745–50.
5. Ganesan S, Tekwani BL, Sahu R, Tripathi LM, Walker LA. Cytochrome P (450) - dependent toxic effects of primaquine on human erythrocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 241:14–22.
6. Pybus BS, Marcsisin SR, Jin X, Deye G, Sousa JC, Li Q, et al. The metabolism of primaquine to its active metabolite is dependent on CYP 2D6. *Malar J* 2013; 12:212.
7. Hanboonkunupakarn B, Ashley EA, Jittamala P, Tarning J, Pukrittayakamee S, Hanpithakpong W, et al. An open-label crossover study of primaquine and dihydroartemisinin–piperaquine pharmacokinetics in healthy adult Thai subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:7340–6.
8. Clark AM, Baker JK, McChesney JD. Excretion, distribution, and metabolism of primaquine in rats. *J Pharm Sci* 1984; 73:502–6.
9. Binh VQ, Chinh NT, Thanh NX, Cuong BT, Quang NN, Dai B, et al. Sex affects the steady-state pharmacokinetics of primaquine but not doxycycline in healthy subjects. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81:747–53
10. Cuong BT, Binh VQ, Dai B, Duy DN, Lovell CM, Rieckmann KH, et al. Does gender, food or grapefruit juice alter the pharmacokinetics of primaquine in healthy subjects? *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61:682–9.
11. Elmes NJ, Bennett SM, Abdalla H, Carthew TL, Edstein MD. Lack of sex effect on the pharmacokinetics of primaquine. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74:951–2
12. Kulkarni SP, Shah SR, Kadam PP, Sridharan K, Hase NK, Shetty PP, et al. Pharmacokinetics of single-dose primaquine in patients with chronic kidney dysfunction. *Indian J Pharmacol* 2013; 45:330–3.
13. Edwards G, McGrath CS, Ward SA, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, Davis TM, et al. Interactions among primaquine, malaria infection and other antimalarials in Thai subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35:193–8. 260 Guidelines for the treatment of malaria 3 R D E D I T I O N
14. Fletcher KA, Evans DA, Gilles HM, Greaves J, Bunnag D, Harinasuta T. Studies on the pharmacokinetics of primaquine. *Bull World Health Organ* 1981; 59:407–12.
15. Kim YR, Kuh HJ, Kim MY, Kim YS, Chung WC, Kim SI, et al. Pharmacokinetics of primaquine and carboxyprimaquine in Korean patients with vivax malaria. *Arch Pharm Res* 2004; 27:576–80.
16. Ward SA, Mihaly GW, Edwards G, Looareesuwan S, Phillips RE, Chanthavanich P, et al. Pharmacokinetics of primaquine in man. II. Comparison of acute vs chronic dosage in Thai subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:751–5.
17. Pukrittayakamee S, Tarning J, Jittamala P, Charunwatthana P, Lawpoolsri S, Lee SJ, et al. Pharmacokinetic interactions between primaquine and chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58:3354–9.
18. Moore BR, Salman S, Benjamin J, Page-Sharp M, Robinson LJ, Waita E, et al. Pharmacokinetic properties of single-dose primaquine in Papua New Guinean children: feasibility of abbreviated high-dose regimens for radical cure of vivax malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:432–9.
19. Betuela I, Bassat Q, Kiniboro B, Robinson LJ, Rosanas-Urgell A, Stanisic D, et al. Tolerability and safety of primaquine in Papua New Guinean children 1 to 10 years of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2146–9.
20. Ebringer A, Heathcote G, Baker J, Waller M, Shanks GD, Edstein MD. Evaluation of the safety and tolerability of a short higher-dose primaquine regimen for presumptive anti-relapse therapy in healthy subjects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011; 105:568–73.
21. Silachamroon U, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Wilairatana P, Chalearmrult K, Mint HY, et al. Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of vivax malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69:14–8

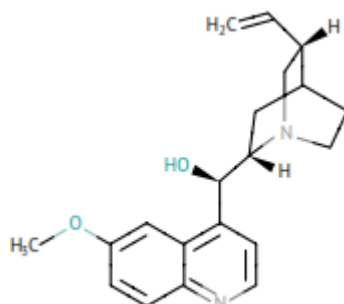
22. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a Plasmodium falciparum gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. *Malar J* 2012; 11:418.
23. Howes RE, Battle KE, Satyagraha AW, Baird JK, Hay SI. G6PD deficiency: global distribution, genetic variants and primaquine therapy. *Adv Parasitol* 2013; 81:133–201.
24. Single dose primaquine as a gametocytocide in Plasmodium falciparum malaria; updated WHO policy recommendation. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_pq_policy_recommendation/en/).
25. White NJ. Primaquine to prevent transmission of falciparum malaria. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:175–81.
26. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a Plasmodium falciparum gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. *Malar J* 2012; 11:e418.
27. Ashley EA, Recht J, White NJ. Primaquine; the risks and the benefits. *Malar J* 2014; 13:418.

A 2.7 QUININA

Indicaciones terapéuticas

Quinina parenteral está indicada para el tratamiento de la malaria severa. Quinina oral se utiliza en el tratamiento de la malaria no complicada, en particular en el primer trimestre del embarazo, o como un tratamiento alternativo efectivo cuando TCA no está prontamente disponible.

Estructura y mecanismo de acción



Masa molecular 324.4

La quinina es un alcaloide derivado de la corteza del árbol de la quina que pertenece al grupo de antimaláricos aril amino alcoholes (1). Es uno de los cuatro alcaloides antipalúdicos de la chinchona y es el L-estereoisómero de quinidina. La quinina mata anillos grandes y trofozoítos asexuales de los parásitos y es gametocitocida contra malaria por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* pero no *P. falciparum* (2). El mecanismo de acción de la quinina no es claramente entendido, aunque se piensa que involucra la inhibición de la detoxicación del hemo en interior de la vacuola alimenticia de los parásitos.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de la quinina se presentan en la Tabla A1.7 (2-33). La quinina se absorbe rápidamente después de la administración tanto oral como parenteral. Es ampliamente distribuido por todo el cuerpo y es detectable en el líquido cefalorraquídeo, la leche materna y la placenta (2). La quinina se somete a extensa biotransformación hepática, principalmente a través de las enzimas CYP3A4, así como CYP2C9, CYP1A2 y CYP2D6, en varios metabolitos. La quinina es tanto un sustrato y un inhibidor de CYP2D6. El metabolito inicial, 3-hidroxiquinina, aporta aproximadamente el 10% de la actividad antimalárica del compuesto original. Hasta 20% de fármaco administrado se excreta sin cambios por los riñones, y pequeñas cantidades pueden aparecer en la bilis y saliva (34, 35).

Tabla A2.7. Los parámetros farmacocinéticos de la quinina reportados en con las dosis actualmente recomendadas utilizadas para el tratamiento de pacientes con malaria severa no complicada (rango de valores medios o medianos reportados)

Parameter	Quinine
C _{max} (µg/mL)	5.27–17.9
AUC (µg.h/mL)	9.20–449
T _{max} (h)	1.0–5.9
Elimination T (h)	3.21–26
Cl (mL/min per kg)	0.22–4.99
Vd (L/kg)	0.45–4.24

La farmacocinética de la quinina se altera significativamente por la infección de la malaria (2-4). Tanto el volumen aparente de distribución y el aclaramiento sistémico se reducen en proporción con la gravedad de la enfermedad, lo que resulta en mayores niveles de quinina en plasma en pacientes con malaria grave. Como resultado, la quinina se acumula con los regímenes estándar de dosis de mantenimiento (10 mg de sal / kg de peso corporal cada 8 h), a menos que el paciente comience a recuperarse. Como consecuencia, si no hay recuperación clínica dentro de las 48 h, la dosis se reduce en un tercio (de 10 mg de sal / kg de peso corporal cada 12 h). El aclaramiento de la quinina se determina por la gravedad de la enfermedad en general y función hepática. Además, la unión de proteínas del plasma, principalmente a la proteína de fase aguda α 1-glicoproteína ácida, aumenta de un 80% en sujetos sanos alrededor de 90% en los pacientes con malaria (36).

La exposición de las mujeres embarazadas a la quinina es generalmente más bajas y la eliminación más rápida que en pacientes no embarazadas (23, 28). La disposición de la quinina cambia con la edad, con concentraciones ligeramente más altas observadas en niños < 2 años (24). En los niños con desnutrición proteica energética, el aclaramiento se redujo significativamente, la vida media de eliminación es significativamente más larga, pero la concentración máxima significativamente menor que en los controles (20, 31, 32). La farmacocinética de la quinina, incluyendo el aclaramiento total normalizado al peso corporal ideal, no se altera significativamente en pacientes obesos; Por lo tanto, la dosis de mantenimiento de la quinina en estos pacientes debe basarse en el peso corporal ideal en lugar de en el peso total del cuerpo (6, 33). El aclaramiento de la quinina es significativamente menor en los pacientes de edad avanzada, lo que representa un riesgo potencial para la acumulación y toxicidad de la droga (26).

Seguridad

Eventos adversos

Debido a su estrecho índice terapéutico, la quinina tiene efectos adversos frecuentes (2, 6, 8, 28, 37). Los efectos secundarios vistos comúnmente después de la administración de dosis de tratamiento se refieren como "cinchonismo". Las formas leves se caracterizan por tinnitus, ligero deterioro de la audición, dolor de cabeza, náuseas, mareos, disforia y, a veces visión perturbada. Deterioro de la audición de tono alto es generalmente dependiente de la concentración y es reversible. Manifestaciones más graves incluyen vértigo, vómitos, dolor

abdominal, diarrea, marcada pérdida auditiva y síntomas visuales, incluyendo la pérdida de la visión. Un efecto secundario importante de la quinina es la hipoglucemia hiperinsulinémica, que es particularmente común en niños pequeños, mujeres embarazadas y personas de edad avanzada. La quinina también causa la prolongación del intervalo QTc (normalmente en cerca de 10%), aunque los efectos cardiotoxicos son mucho menos frecuentes que los de quinidina. La hipotensión y el paro cardíaco puede ocurrir si el fármaco se administra con demasiada rapidez (tal como en un bolo intravenoso); por lo tanto, las formulaciones intravenosas deben administrarse por infusión no superior a un ritmo de 5 mg/kg de peso corporal por hora. La trombosis venosa puede ocurrir después de la administración intravenosa, mientras que el dolor, necrosis y formación de abscesos puede ocurrir con las inyecciones intramusculares ácidas. Reacciones de hipersensibilidad a quinina también han sido reportadas, urticaria, broncoespasmo, enrojecimiento de la piel, fiebre, trombocitopenia mediada por anticuerpos, anemia hemolítica y síndrome urémico hemolítico. Lesión hepática y psicosis se producen muy raramente.

La quinina se ha utilizado como abortivo, pero no hay pruebas de que provoque aborto, parto prematuro o anomalías fetales (28, 34). Por lo tanto, la quinina sigue siendo el fármaco de elección en el primer trimestre del embarazo. También se puede utilizar de forma segura en el segundo y tercer trimestres del embarazo, aunque mala adherencia al tratamiento de 7 días y baja tolerabilidad puede comprometer su eficacia, y hay una tasa alta de hipoglucemia hiperinsulinémica.

La sobredosis de quinina puede causar óculo toxicidad, incluyendo la ceguera por toxicidad directa retiniana, y cardiotoxicidad, y puede ser fatal (38). Efectos cardiotoxicos incluyen trastornos de la conducción, angina e hipotensión que conduce a un paro cardíaco. El tratamiento es principalmente de apoyo, con especial atención en el mantenimiento de la presión sanguínea, la glucosa y la función renal y para el tratamiento de cualquier arritmia.

Contraindicaciones

La quinina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la quinina o cualquiera de los alcaloides de la chinchona.

Precaución

Aunque se debe tener precaución al administrar la quinina a pacientes que tienen trastornos del ritmo cardíaco o enfermedad cardíaca, hay poca evidencia de cardiotoxicidad en pacientes con malaria. Metabolitos de la quinina puede causar hemólisis oxidativa en personas con deficiencia de G6PD. También se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal o hepática, debido a que la droga puede acumularse (10, 18, 19, 39-41).

Interacciones medicamentosas

Ver Tabla A2.8.

Referencias

1. Cinchona bark. <http://historyofmalaria.com/2010/02/cinchona-bark/>.
2. Achan, JT, Erhart A, Yeka A, Tibenderana JK, Baliraine FN, Rosenthal PJ, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J* 2011; 10:144.
3. Supanaranond W, Davis TM, Pukrittayakamee S, Silamut K, Karbwang J, Molunto P, et al. Disposition of oral quinine in acute falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:49–52.
4. Sowunmi A. Disposition of oral quinine in African patients suffering from acute uncomplicated falciparum malaria. *East Afr Med J* 1996; 73:519–23.
5. Babalola CP, Bolaji OO, Ogunbona FA, Sowunmi A, Walker O. Pharmacokinetics of quinine in African patients with acute falciparum malaria. *Pharm World Sci* 1998; 20:118–22.
6. Claessen FA, van Boxtel CJ, Perenboom RM, Tange RA, Wetsteijn JC, Kager PA. Quinine pharmacokinetics: ototoxic and cardiotoxic effects in healthy Caucasian subjects and in patients with falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 1998; 3:482–9.
7. Davis TM, White NJ, Looareesuwan S, Silamut K, Warrell DA. Quinine pharmacokinetics in cerebral malaria: predicted plasma concentrations after rapid intravenous loading using a two-compartment model. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82:542–7.
8. Dyer JR, Davis TM, Giele C, Annus T, Garcia-Webb P, Robson J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinine in the diabetic and nondiabetic elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:205–12.
9. Hendriksen IC, Maiga D, Lemnge MM, Mtove G, Gesase S, Reyburn H, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of intramuscular quinine in Tanzanian children with severe falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:775–83.
10. Karbwang J, Thanavibul A, Molunto P, Na Bangchang K. The pharmacokinetics of quinine in patients with hepatitis. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35:444–6.
11. Krishna S, Nagaraja NV, Planche T, Agbenyega T, Bedo-Addo G, Ansong D, et al. Population pharmacokinetics of intramuscular quinine in children with severe malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1803–9.
12. Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin Pharmacokin* 1996; 30:263–99.
13. Le Jouan M, Jullien V, Tetanye E, Tran A, Rey E, Treluyer JM, et al. Quinine pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with malaria caused by *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3658–62.
14. Na-Bangchang K, Tan-Ariya P, Thanavibul A, Riengchainam S, Shrestha SB, Karbwang J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of mefloquine and quinine. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999; 19:73–82.
15. Newton P, Keeratithakul D, Teja-Isavadharm P, Pukrittayakamee S, Kyle D, White N. Pharmacokinetics of quinine and 3-hydroxyquinine in severe falciparum malaria with acute renal failure. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93:69–72.
16. Nyunt MM, Lu Y, El-Gasim M, Parsons TL, Petty BG, Hendrix CW. Effects of ritonavir-boosted lopinavir on the pharmacokinetics of quinine. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:889–95.
17. Pukrittayakamee S, Wanwimolruk S, Stepniewska K, Jantra A, Huyakorn S, Looareesuwan S, et al. Quinine pharmacokinetic–pharmacodynamics relationships in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3458–63.
18. Rimchala P, Karbwang J, Sukontason K, Banmairuroi V, Molunto P, Na-Bangchang K. Pharmacokinetics of quinine in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49:497–501.
19. Roy L, Bannon P, Villeneuve JP. Quinine pharmacokinetics in chronic haemodialysis patients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:604–9.
20. Salako LA, Sowunmi A, Akinbami FO. Pharmacokinetics of quinine in African children suffering from kwashiorkor. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:197–201.
21. Soyinka JO, Onyeji CO, Omoruyi SI, Owolabi AR, Sarma PV, Cook JM. Effects of concurrent administration of nevirapine on the disposition of quinine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61:439–43.
22. Soyinka JO, Onyeji CO, Omoruyi SI, Owolabi AR, Sarma PV, Cook JM. Pharmacokinetic interactions between ritonavir and quinine in healthy volunteers following concurrent administration. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69:262–70.

23. Tarning J, Kloprogge F, Dhorda M, Jullien V, Nosten F, White NJ, et al. Pharmacokinetic properties of artemether, dihydroartemisinin, lumefantrine, and quinine in pregnant women with uncomplicated asmodium falciparum malaria in Uganda. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:5096–103.
24. van Hensbroek MB, Kwiatkowski D, van den Berg B, Hoek FJ, van Boxtel CJ, Kager PA. Quinine pharmacokinetics in young children with severe malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54:237–42
25. Waller D, Krishna S, Craddock C, Brewster D, Jammeh A, Kwiatkowski D, et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular quinine in Gambian children with severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84:488–91.
26. Wanwimolruk S, Chalcraft S, Coville PF, Campbell AJ. Pharmacokinetics of quinine in young and elderly subjects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85:714–7.
27. White NJ, Chanthavanich P, Krishna S, Bunch C, Silamut K. Quinine disposition kinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:399–403.
28. Phillips RE, Looareesuwan S, White NJ, Silamut K, Kietinun S, Warrell DA. Quinine pharmacokinetics and toxicity in pregnant and lactating women with falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21:677–83.
29. Wanwimolruk S, Kang W, Coville PF, Viriyayudhakorn S, Thitiarchakul S. Marked enhancement by rifampicin and lack of effect of isoniazid on the elimination of quinine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40:87–91.
30. Couet W, Laroche R, Floch JJ, Istin B, Fourtillan JB, Saunier JF. Pharmacokinetics of quinine and doxycycline in patients with acute falciparum malaria: a study in Africa. *Ther Drug Monit* 1991; 13:496–501.
31. Pussard E, Barennes H, Daouda H, Clavier F, Sani AM, Osse M, et al. Quinine disposition in globally malnourished children with cerebral malaria. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:500–10.
32. Treluyer JM, Roux A, Mugnier C, Flouvat B, Lagardere B. Metabolism of quinine in children with global malnutrition. *Pediatr Res* 1996; 40:558–63.
33. Viriyayudhakorn S, Thitiarchakul S, Nachaisit S, Ho PC, Wanwimolruk S. Pharmacokinetics of quinine in obesity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94:425–8.
34. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
35. Zhao XJ, Ishizaki T. A further interaction study of quinine with clinically important drugs by human liver microsomes: determinations of inhibition constant (Ki) and type of inhibition. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1999; 24:272–8.
36. Wanwimolruk S, Denton JR. Plasma protein binding of quinine: binding to human serum albumin, alpha 1-acid glycoprotein and plasma from patients with malaria. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44:806–11.
37. Karbwang J, Bangchang KN, Thanavibul A, Wattanakoon Y, Harinasuta T. Quinine toxicity when given with doxycycline and mefloquine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994; 25:397–400.
38. Boland ME, Roper SM, Henry JA. Complications of quinine poisoning. *Lancet* 1985; i (8425):384–5.
39. Auprayoon P, Sukontason K, Na-Bangchang K, Banmairuroi V, Molunto P, Karbwang J. Pharmacokinetics of quinine in chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40:494–7.
40. Jacobs F, Nicolaos G, Prieur S, Brivet F. Quinine dosage may not need to be reduced during continuous venovenous hemodiafiltration in severe anuric malaria. *Clin Infect Dis* 2004; 39:288–9.
41. Liotier J, Richard D, Deteix P, Coudore F, Souweine B. Quinine clearance during continuous veno-venous high-volume hemofiltration. *Intensive Care Med* 2008; 34:1925–6.

Tabla A 2.8 INTERACCIONES DE FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS ACTUALMENTE RECOMENDADOS

Droga antimalárica	Interacciones Demostradas	Interacciones Potenciales
--------------------	---------------------------	---------------------------

Artemeter	<p><i>Incremento de la concentración en el plasma con ketoconazol (8)</i></p> <p><i>Disminución plasmática con darunavir + ritonavir (9), lopinavir + ritonavir (10, 11), nevirapina (12, 13), efavirenz (12, 14), etravirina (9) y rifampicina (15)</i></p>	<p>Precaución con inhibidores e inductores de CYP3A4 (16, 17), aunque estos probablemente no tendrán un efecto grande en la actividad antimalárica como el principal efecto es cambiar la proporción de artemeter a dihidroartemisinina</p>
Lumefantrina	<p><i>Aumento de la concentración plasmática con darunavir, lopinavir + ritonavir (9), ritonavir (11) y ketoconazol (8)</i></p> <p><i>Disminución de la concentración plasmática con mefloquina (17), rifampicina (15), efavirenz (12, 14) y etravirina (9)</i></p>	<p>Prolongación del intervalo QTc con la quinina (52)</p> <p>Precaución con fuertes inductores de CYP3A4 y fármacos con efectos cardíacos que son metabolizados por la CYP2D6 (debido a la inhibición de la CYP2D6 por la lumefantrina)</p>
Cloroquina	<p><i>Aumenta la concentración en el plasma con paracetamol (24)</i></p> <p><i>Reduce el metabolismo y el aclaramiento con cimetidina (25)</i></p> <p><i>Reducida absorción con antiácidos y caolín (26)</i></p> <p><i>Reducida biodisponibilidad de ampicilina (27) y praziquantel (28); reduce el efecto terapéutico de tiroxina (29)</i></p> <p><i>Incrementa la concentración plasmática de ciclosporina (30)</i></p> <p><i>Reduce la concentración de plasma de metotrexato (31)</i></p> <p><i>Reduce la respuesta de los anticuerpos a la inmunización primaria con la vacuna humana intradérmica de la rabia de células diploides (32)</i></p>	<p>Aumento de convulsiones con mefloquina (33)</p> <p>Mayor riesgo de sufrir reacciones de distonía aguda con metronidazol (34)</p> <p>Efectos antagonistas de anti-epilépticos (35)</p>
Droga antimalárica	Interacciones Demostradas	Interacciones Potenciales
Clindamicina	<p><i>Absorción retardada con sales de aluminio y caolín (36)</i></p> <p><i>Prolonga los efectos de agentes bloqueadores neuromusculares y puede conducir a depresión respiratoria (37)</i></p>	<p>Possible antagonismo y resistencia cruzadas con macrólidos y cloranfenicol (38)</p> <p>Antagonistas parasimpaticomiméticos como la neostigmina (39),</p>
Doxiciclina	<p><i>Disminuye la absorción con antiácidos, subsalicilato de bismuto (42), inhibidores de la bomba de protones (43) y preparaciones de hierro oral (44)</i></p> <p><i>Aumenta el metabolismo por inductores de enzimas hepáticas como antiepilépticos (45-47) (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), rifampicina (48) y uso crónico de alcohol (49)</i></p>	<p>Puede potenciar el efecto de oral anticoagulantes (50)</p> <p>Pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales (51)</p>
Droga antimalárica	Interacciones Demostradas	Interacciones Potenciales

Primaquina	<p><i>Disminución de la concentración plasmática de carboxyprimaquine con quinina (61)</i></p> <p><i>Aumento de las concentraciones plasmáticas de primaquina y carboxyprimaquine con la dihidroartemisinina-piperaquina, artesunato – pironaridina y cloroquina (62, 63)</i></p>	<p>Efectos adversos hematológicos con mielosupresión</p> <p>Fuertes inhibidores o inductores CYP2D6 se predice que reducen la eficacia (64)</p> <p>Inhibe el metabolismo del alcohol, lo que conduce a la acumulación de alcohol (65).</p>
Quinina	<p><i>Aumento concentraciones plasmáticas con cimetidina (74) y ketoconazol (75) r</i></p> <p>Reduce las concentraciones plasmáticas con nevirapina (76), rifampicina (77, 78) y ritonavir (79)</p> <p>Incrementa la concentración del plasma de digoxina (80)</p>	<p>Omeprazol, nifedipina troleandomicina, y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de quinina, conduciendo a su acumulación (81).</p> <p>El Intervalo QTc puede ser prolongado con agentes antiarrítmicos tales como flecainida y amiodarona</p> <p>Arritmias ventriculares puede ocurrir con antihistamínicos como terfenadina y fármacos antipsicóticos como tioridazina.^a</p>

Principales efectos de probablemente relevancia clínica se destacan en negrita.

^a Información obtenida del inserto de producto

REFERENCIAS

1. German P, Greenhouse B, Coates C, Dorsey G, Rosenthal PJ, Charlebois E, et al. Hepatotoxicity due to a drug interaction between amodiaquine plus artesunate and efavirenz. *Clin Infect Dis* 2007; 44:889–91.
2. Scarsi KK, Fehintola FA, Ma Q, Aweeka FT, Darin KM, Morse GD, et al. Disposition of amodiaquine and desethylamodiaquine in HIV-infected Nigerian subjects on nevirapine-containing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1370–6.
3. Gasasira AF, Kanya MR, Achan J, Mebrahtu T, Kalyango JN, Ruel T, et al. High risk of neutropenia in HIV-infected children following treatment with artesunate plus amodiaquine for uncomplicated malaria in Uganda. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:985–91.
4. Ngouesse B, Basco LK, Ringwald P, Keundjian A, Blackett KN. Cardiac effects of amodiaquine and sulfadoxine–pyrimethamine in malaria-infected African patients. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:711–6.
5. Adjei GO, Oduro-Boatey C, Rodrigues OP, Hoegberg LC, Alifrangis M, Kurtzhals JA, et al. Electrocardiographic study in Ghanaian children with uncomplicated malaria, treated with artesunate–amodiaquine or artemether–lumefantrine. *Malar J* 2012; 11:420.
6. Adjei GO, Adabayeri VM, Annobil SH. Reversible binocular visual loss in temporal association with artesunate–amodiaquine treatment in a child on mefloquine chemoprophylaxis. *Ghana Med J* 2012; 46:171–3.
7. Wennerholm A, Nordmark A, Pihlsgard M, Mahindi M, Bertilsson L, Gustafsson LL. Amodiaquine, its desethylated metabolite, or both, inhibit the metabolism of debrisoquine (CYP2D6) and losartan (CYP2C9) in vivo. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:539–46.
8. Lefevre G, Carpenter P, Soupart C, Schmidli H, McClean M, Stypinski D. Pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of artemether–lumefantrine (Riamet) with concomitant administration of ketoconazole in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:485–92.
9. Kakuda TN, DeMasi R, van Delft Y, Mohammed P. Pharmacokinetic interaction between etravirine or darunavir/ritonavir and artemether/lumefantrine in healthy volunteers: a two-panel, two-way, two-period, randomized trial. *HIV Med* 2013; 14:421–9.
10. Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Okaba-Kayom V, Mayanja-Kizza H, Katabira E, Hanpithakpong W, et al. Lopinavir/ritonavir significantly influences pharmacokinetic exposure of artemether/lumefantrine in HIV-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1217–23.
11. German P, Parikh S, Lawrence J, Dorsey G, Rosenthal PJ, Havlir D, et al. Lopinavir/ritonavir affects pharmacokinetic exposure of artemether/ lumefantrine in HIV-uninfected healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:424–9.
12. Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayito J, Nabukeera L, Namakula R, Mayanja-Kizza H, et al. Significant pharmacokinetic interactions between artemether/lumefantrine and efavirenz or nevirapine in HIV-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2213–21.
13. Kredo T, Mauff K, Van der Walt JS, Wiesner L, Maartens G, Cohen K, et al. Interaction between artemether–lumefantrine and nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5616–23.
14. Huang L, Parikh S, Rosenthal PJ, Lizak P, Marzan F, Dorsey G, et al. Concomitant efavirenz reduces pharmacokinetic exposure to the antimalarial drug artemether–lumefantrine in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:310–6.
15. Lamorde M, Byakika-Kibwika P, Mayito J, Nabukeera L, Ryan M, Hanpithakpong W, et al. Lower artemether, dihydroartemisinin and lumefantrine concentrations during rifampicin-based tuberculosis treatment. *AIDS* 2013; 27:961–5.
16. van Aghmael MA, Gupta V, van der Graaf CA, van Boxtel CJ. The effect of grapefruit juice on the time-dependent decline of artemether plasma levels in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:408–14.
17. Lefevre G, Bindschedler M, Ezzet F, Schaeffer N, Meyer I, Thomsen MS. Pharmacokinetic interaction trial between co-artemether and mefloquine. *Eur J Pharm Sci* 2000; 10:141–51.
18. Fehintola FA, Scarsi KK, Ma Q, Parikh S, Morse GD, Taiwo B, et al. Nevirapine-based antiretroviral therapy impacts artesunate and dihydroartemisinin disposition in HIV-infected Nigerian adults. *AIDS Res Treat* 2012; 2012:703604.

19. Sadler B, Caldwell P, Scott J, Rogers M, Blum M. Drug interaction between rifampin and atovaquone in HIV+ asymptomatic volunteers (Poster A34). In: 35th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC: American Society for Microbiology; 1995.
20. Van Luin M, Van der Ende ME, Richter C, Visser M, Faraj D, Van der Ven A, et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 2010; 24:1223–6.
21. Lee BL, Tauber MG, Sadler B, Goldstein D, Chambers HF. Atovaquone inhibits the glucuronidation and increases the plasma concentrations of zidovudine. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59:14–21.
22. Tommasi C, Bellagamba R, Tempestilli M, D’Avolio A, Gallo AL, Ivanovic J, et al. Marked increase in etravirine and saquinavir plasma concentrations during atovaquone/proguanil prophylaxis. *Malar J* 2011; 10:141.
23. Hidalgo K, Lyles A, Dean SR. A potential interaction between warfarin and atovaquone. *Ann Pharmacother* 2011; 45:e3.
24. Raina RK, Bano G, Amla V, Kapoor V, Gupta KL. The effect of aspirin, paracetamol and analgin on pharmacokinetics of chloroquine. *Indian J Physiol Pharmacol* 1993; 37:229–31.
25. Ette EI, Brown-Awala EA, Essien EE. Chloroquine elimination in humans: effect of low-dose cimetidine. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:813–6.
26. McElnay JC, Mukhtar HA, D’Arcy PF, Temple DJ, Collier PS. The effect of magnesium trisilicate and kaolin on the in vivo absorption of chloroquine. *J Trop Med Hyg* 1982; 85:159–63.
27. Ali HM. Reduced ampicillin bioavailability following oral coadministration with chloroquine. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15:781–4.
28. Masimirembwa CM, Naik YS, Hasler JA. The effect of chloroquine on the pharmacokinetics and metabolism of praziquantel in rats and in humans. *1. Biopharm Drug Dispos* 1994; 15:33–43.
29. Munera Y, Hugues FC, Le Jeune C, Pays JF. Interaction of thyroxine sodium with antimalarial drugs. *BMJ* 1997; 314:1593.
30. Finielz P, Gendoo Z, Chuet C, Guiserix J. Interaction between cyclosporin and chloroquine. *Nephron* 1993; 65:333.
31. Seideman P, Albertioni F, Beck O, Eksborg S, and Peterson C. Chloroquine reduces the bioavailability of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. A possible mechanism of reduced hepatotoxicity. *Arthritis Rheum* 1994; 37:830–3.
32. Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW, Schwartz IK, Campbell GH, Sumner JW, et al. Antibody response to preexposure human diploid cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med* 1986; 314:280–4.
33. Schiemann R, Coulaud JP, Bouchaud O. Seizures after antimalarial medication in previously healthy persons. *J Travel Med* 2000; 7:155–6.
34. Achumba JI, Ette EI, Thomas WO, Essien EE. Chloroquine-induced acute dystonic reactions in the presence of metronidazole. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:308–10.
35. Schneider C, Adamcova M, Jick SS, Schlagenhaut P, Miller MK, Rhein HG, Meier CR. Antimalarial chemoprophylaxis and the risk of neuropsychiatric disorders. *Travel Med Infect Dis.* 2013; 11(2):71-80.
36. Albert KS, DeSante KA, Welch RD, DiSanto AR. Pharmacokinetic evaluation of a drug interaction between kaolin–pectin and clindamycin. *J Pharm Sci* 1978; 67:1579–82.
37. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA.* 1987; 258:1205–9.
38. Leclercq R. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. *Clin Infect Dis.* (2002) 34 (4): 482-492
39. Kester M, Karpa KD, Vrana KE. Elsevier’s Integrated Review Pharmacology 2E (2011). ISBN 1455727032, 9781455727032
40. Morris CA, Lopez-Lazaro L, Jung D, Methaneethorn J, Duparc S, Borghini-Fuhrer I, Pokorny R, Shin CS, Fleckenstein L. Drug-drug interaction analysis of pyronaridine/artesunate and ritonavir in healthy volunteers. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86(3):489-95.

41. German P1, Parikh S, Lawrence J, Dorsey G, Rosenthal PJ, Havlir D, Charlebois E, Hanpithakpong W, Lindegardh N, Aweeka FT. Lopinavir/ritonavir affects pharmacokinetic exposure of artemether/lumefantrine in HIV-uninfected healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51(4):424-9.
42. Ericsson CD, Feldman S, Pickering LK, Cleary TG. Influence of subsalicylate bismuth on absorption of doxycycline. *JAMA* 1982;247:2266-7
43. Grahnen A, Olsson B, Johansson G, Eckernas SA. Doxycycline carrageenate—an improved formulation providing more reliable absorption and plasma concentrations at high gastric pH than doxycycline monohydrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:143-6.
44. Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman R, Bjorksten K. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Br Med J* 1970; IV (5734):532-4.
45. Penttila O, Neuvonen PJ, Aho K, Lehtovaara R. Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs. *Br Med J* 1974; ii (5917):470-2.
46. Neuvonen PJ, Penttila O. Interaction between doxycycline and barbiturates. *Br Med J* 1974;i(5907):535-6.
47. Neuvonen PJ, Penttila O, Lehtovaara R, Aho K. Effect of antiepileptic drugs on the elimination of various tetracycline derivatives. *Eur J Clin Pharmacol*1975; 9:147-54.
48. Garraffo A, Dellamonica P, Fournier JP, Lapalus P, Bernard E. The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of doxycycline. *Infection* 1988; 16:297-8.
49. Neuvonen PJ, Penttila O, Roos M, Tirkkonen J. Effect of long-term alcohol consumption on the half-life of tetracycline and doxycycline in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976; 14:303-7.
50. Westfall LK, Mintzer DL, Wisner TH. Potentiation of warfarin by tetracycline. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37:1620, 5
51. Back DJ, Grimmer SF, Orme ML, Proudlove C, Mann RD, Breckenridge AM. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25:527-32.
52. Lefevre G, Carpenter P, Soupart C, Schmidli H, Martin JM, Lane A, et al. Interaction trial between artemether-lumefantrine (Riamet) and quinine in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:1147-58.
53. Ridditid W, Wongnawa M, Mahatthanatrakul W, Raungsri N, Sunbhanich M. Ketoconazole increases plasma concentrations of antimalarial mefloquine in healthy human volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30:285-90.
54. Karbwang J, Na Bangchang K, Back DJ, Bunnag D. Effect of ampicillin on mefloquine pharmacokinetics in Thai males. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:631-3.
55. Ridditid W, Wongnawa M, Mahatthanatrakul W, Chaipol P, Sunbhanich M. Effect of rifampin on plasma concentrations of mefloquine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52:1265-9.
56. Khaliq Y, Gallicano K, Tisdale C, Carignan G, Cooper C, McCarthy A. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:591-600.
57. Kollaritsch H, Que JU, Kunz C, Wiedermann G, Herzog C, Cryz SJ Jr. Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175:871-5.
58. Horowitz H, Carbonaro CA. Inhibition of the *Salmonella typhi* oral vaccine strain, Ty21a, by mefloquine and chloroquine. *J Infect Dis* 1992; 166:1462-4.
59. Karbwang J, Na Bangchang K, Back DJ, Bunnag D, Rooney W. Effect of tetracycline on mefloquine pharmacokinetics in Thai males. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43:567-9.
60. Lee TM, Huang L, Johnson MK, Lizak P, Kroetz D, Aweeka F, et al. In vitro metabolism of piperazine is primarily mediated by CYP3A4. *Xenobiotica* 2012; 42:1088-95.
61. Edwards G, Mcgrath CS, Ward SA, Supanaranond W, Yakamee SP, Davis TME, et al. Interactions among primaquine, malaria infection and other antimalarials in Thai subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35:193-8.
62. Hanboonkunupakarn B, Ashley EA, Jittamala P, Tarning J, Pukrittayakamee S, Hanpithakpong W, et al. An open-label crossover study of primaquine and dihydroartemisinin-piperazine pharmacokinetics in healthy adult Thai subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:7340-6.

63. Pukrittayakamee S, Tarning J, Jittamala P, Charunwatthana P, Lawpoolsri S, Lee SJ, et al. Pharmacokinetic interactions between primaquine and chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:3354–9.
64. Bennett JW, Pybus BS, Yadava A, Tosh D, Sousa JC, McCarthy WF, et al. Primaquine failure and cytochrome P-450 2D6 in *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med* 2013; 369:1381–2.
65. Li T, Magnes LJ. Inhibition of liver alcohol-dehydrogenase by primaquina and 8-amino-6-methoxyquinoline compounds. *Biochem Pharmacol* 1972; 21:17–25.
66. Soyinka JO, Onyeji CO. Alteration of pharmacokinetics of proguanil in healthy volunteers following concurrent administration of efavirenz. *Eur J Pharm Sci* 2010; 39:213–8.
67. McGready R, Stepniewska K, Seaton E, Cho T, Cho D, Ginsberg A, et al. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:553–7.
68. Armstrong G, Beg MF, Scahill S. Warfarin potentiated by proguanil. *Br Med J* 1991; 303:789.
69. Ouma P, Parise ME, Hamel MJ, Ter Kuile FO, Otieno K, Ayisi JG, et al. A randomized controlled trial of folate supplementation when treating malaria in pregnancy with sulfadoxine–pyrimethamine. *PLoS Clin Trials* 2006; 1:e28.
70. Gimnig JE, MacArthur JR, M'Bang'ombe M, Kramer MH, Chizani N, Stern RS, et al. Severe cutaneous reactions to sulfadoxine–pyrimethamine and trimethoprim–sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74:738–43
71. Baxter K, Prston CL. *Stockley's Drug Interactions*, 10th Edition (2013), Pharmaceutical Press ISBN 978 0 85711 061 9
72. Klasco RK (Ed): *DRUGDEX® System*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado
73. McElnay JC, Mukhtar HA, D'Arcy PF, Temple DJ. In vitro experiments on chloroquine and pyrimethamine absorption in the presence of antacid constituents or kaolin. *J Trop Med Hyg* 1982; 85:153–8.
74. Wanwimolruk S, Sunbhanich M, Pongmarutai M, Patamasucon P. Effects of cimetidine and ranitidine on the pharmacokinetics of quinine. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:346–50.
75. Mirghani RA, Hellgren U, Bertilsson L, Gustafsson LL, Ericsson O. Metabolism and elimination of quinine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:423–7.
76. Soyinka JO, Onyeji CO, Omoruyi SI, Owolabi AR, Sarma PV, Cook JM. Effects of concurrent administration of nevirapine on the disposition of quinine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61:439–43.
77. Pukrittayakamee S, Prakongpan S, Wanwimolruk S, Clemens R, Looareesuwan S, White NJ. Adverse effect of rifampin on quinine efficacy in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1509–13.
78. Wanwimolruk S, Wong SM, Zhang H, Coville PF, Walker RJ. Metabolism of quinine in man: identification of a major metabolite, and effects of smoking and rifampicin pretreatment. *J Pharm Pharmacol* 1995; 47:957–63.
79. Nyunt MM, Lu Y, El-Gasim M, Parsons TL, Petty BG, Hendrix CW. Effects of ritonavir-boosted lopinavir on the pharmacokinetics of quinine. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:889–95.
80. Wandell M, Powell JR, Hager WD, Fenster PE, Graves PE, Conrad KA, et al. Effect of quinine on digoxin kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:425–30.
81. Zhao XJ, Ishizaki T. Metabolic interactions of selected antimalarial and nonantimalarial drugs with the major pathway (3-hydroxylation) of quinine in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:505–11.

Anexo 3 | LA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS

A3.1 INTRODUCCIÓN

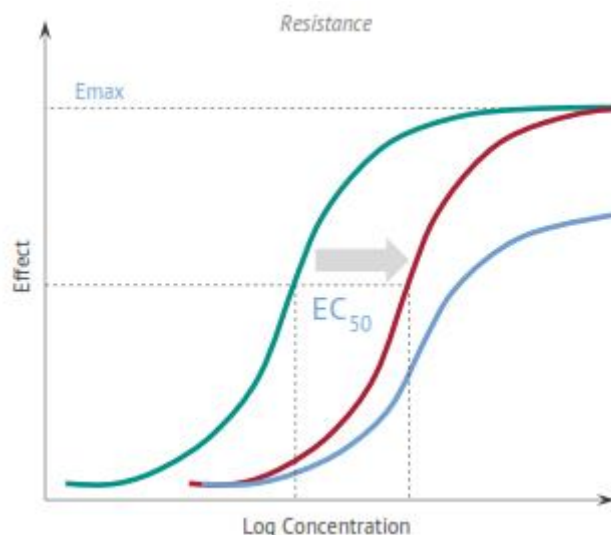
La resistencia a los medicamentos antimaláricos es una gran amenaza para el control y la eliminación de la malaria. El mayor problema con la resistencia a los antimaláricos es con *Plasmodium falciparum*. Todas las áreas geográficas se ven afectadas, con excepción de Centroamérica, siendo la parte continental del sur este de Asia la más impactada, donde los parásitos con susceptibilidad reducida a todos los medicamentos antimaláricos disponibles son ahora frecuentes. La resistencia a la cloroquina en *P. falciparum* se ha extendido por la mayor parte del mundo y causó millones de muertes. Sin embargo, la resistencia a la cloroquina parece haber surgido de novo y a partir de esos focos se propagó en pocas ocasiones. En contraste, con la resistencia a los medicamentos antifolatos que se origina frecuentemente y puede ser inducida fácilmente tanto en *P. falciparum* y *P. vivax* (1). En el escenario de resistencia a cloroquina, surgió la resistencia a mefloquina en un período de 6 años, en la frontera noroeste de Tailandia (2). Parásitos *P. falciparum* codificados genéticamente resistentes a los derivados de la artemisinina han surgido recientemente en el sur este de Asia y ahora está afectando las respuestas terapéuticas a los TCA (3-5). Resistencia a piperquina ha comenzado a surgir en Camboya. La resistencia también se produce en *P. vivax*; alto nivel de resistencia a la cloroquina es frecuente en Indonesia y Papua Nueva Guinea, y menores niveles de resistencia se han reportado en varias otras zonas de Asia y las Américas (6). Resistencia a antifolatos también es común en *P. vivax*. Hay muy pocos informes de resistencia en *P. malariae* y *P. ovale* (aunque han sido muy pocos los estudios).

Es necesario el monitoreo para determinar las tendencias geográficas en la susceptibilidad y la aparición y propagación de resistencia a las drogas para guiar las opciones de tratamiento y la planificación.

A3.2 DEFINICIÓN

Resistencia a los medicamentos antimaláricos se define como la capacidad de una cepa del parásito para sobrevivir o multiplicarse a pesar de la buena administración y la absorción del antimalárico a la dosis recomendada. La resistencia a un compuesto antimalárico se refleja en un cambio hacia la derecha en la relación de la concentración-efecto (dosis-respuesta) Figura A2.1

Figura A3.1 Relación concentración-efecto

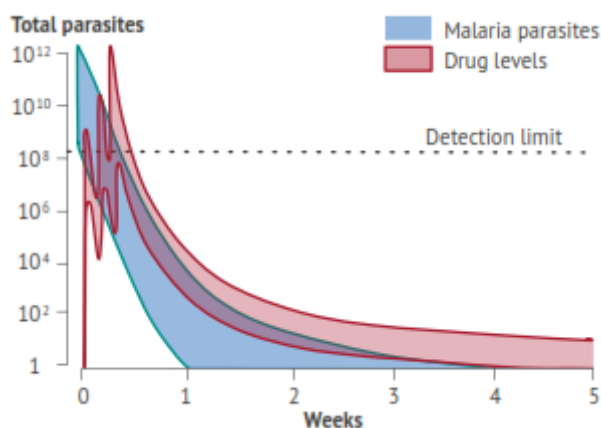


La resistencia produce un cambio a la derecha en la relación concentración-efecto, dada por una población particular de parásitos de la malaria. Puede ser un cambio paralelo (rojo) al perfil "normal" (verde), o, en algunos casos, la pendiente cambia o el efecto máximo alcanzable (E_{max}) se reduce (azul). El efecto medido in vivo es la muerte del parásito (reflejado por la reducción en la densidad de parásitos), e in vitro es generalmente una medida de desarrollo del parásito, como por ejemplo maduración de esquizontes o incorporación de ^3H -hipoxantina o algún otro sustrato marcado. La concentración asociada con la mitad del efecto máximo es la EC_{50} . Las pruebas de susceptibilidad in vitro en general informan EC_{50} (denominado Concentración Inhibitoria 50: IC_{50}).

A3.2.1 FARMACOCINÉTICA

Las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos antimaláricos varían ampliamente en diferentes individuos, por lo que los parásitos infecciosos de la malaria pueden encontrar muy diferentes concentraciones en sangre de los medicamentos antimaláricos en los pacientes que reciben dosis similares (mg/kg) (Figura A2.2). La caracterización clínica de la resistencia debe, por tanto, también incluir la medición de las concentraciones en sangre o plasma para distinguir la verdadera resistencia de una inadecuada exposición al fármaco. En el caso de un profármaco (un fármaco que no es activo en la forma que es ingerido y requiere conversión química a través de procesos metabólicos para convertirse en farmacológicamente activo, tal como proguanil), es también necesario, si es posible, mostrar la conversión adecuada al metabolito activo.

Figura A3.2 Farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos antimaláricos.



Muestra el rango del número total de parásitos en el cuerpo (azul) y el rango de las concentraciones de fármaco antipalúdico en la sangre (rojo) que por lo general se producen en pacientes adultos después de la administración de un fármaco antimalárico eliminado lentamente. Cuando se combina la droga con un derivado de la artemisinina para formar un TCA, el descenso inicial del número de parásitos es mucho mayor (sección A2.4).

A3.2.2 NIVELES DE RESISTENCIA

La principal consecuencia de la resistencia a los medicamentos antimaláricos es el fracaso del tratamiento. A niveles bajos de resistencia, no hay fracasos tempranos del tratamiento, pero la proporción de pacientes con recrudescencia tardía aumenta. A medida que el nivel de resistencia aumenta, el recrudescimiento ocurre más temprano, hasta que, en la resistencia de alto grado, la parasitemia no desaparece con el tiempo o, peor aún, sigue aumentando (7). La desaceleración de la eliminación del parásito es un indicador del aumento de la resistencia. En la resistencia a las artemisininas, la eliminación lenta del parásito es la principal manifestación de la resistencia (reflejando la pérdida de la susceptibilidad de los parásitos en etapa de anillo) (3). El aumento de las tasas de gametocitemia es la manifestación más importante, que puede preceder a los aumentos detectables en las tasas de fracaso del tratamiento (8). Este es un importante motor de la propagación de la resistencia a las drogas antimaláricas.

La resistencia a los medicamentos antimaláricos no es la única causa de "fracaso del tratamiento", el cual es la falla en limpiar o eliminar la parasitemia o resolver los síntomas clínicos, a pesar del uso en las dosis correctas del medicamento contra la malaria. Dosificación incorrecta, adherencia incompleta (cumplimiento), mala calidad de los medicamentos, interacciones con otras drogas, absorción comprometida de los fármacos, vómito del medicamento, farmacocinética inusual o diagnóstico erróneo de enfermedad son otras causas. El fracaso del tratamiento es peligroso para el paciente y también para la comunidad, ya que aumenta la transmisión de la malaria y aumenta la emergente aparición y propagación de la resistencia a los medicamentos antimaláricos.

A3.3 APARICIÓN Y PROPAGACIÓN DE RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS

A3.3.1 BASES MOLECULARES

Los eventos genéticos que confieren resistencia a los antimaláricos (sin serio daño de los parásitos) son espontáneos y poco frecuentes. Se producen independientemente del fármaco, pero luego se seleccionan por el medicamento, que mata a los parásitos sensibles pero no a los resistentes. Los mecanismos de resistencia que se han descrito hasta la fecha son mutaciones o cambios en el número de copias de genes relacionados, ya sea en las enzimas blanco del medicamento (por ejemplo *Pfdhfr*) o en las bombas (por ejemplo *Pfcrt*) que afectan las concentraciones intraparitarias del fármaco. Un solo evento genético puede ser todo lo que se requiere para conferir resistencia, o pueden ser necesarios múltiples eventos (epistasia). Los parásitos *P. falciparum* en el sur este de Asia, parecen tener constitutivamente una mayor propensión a desarrollar resistencia a los medicamentos.

A3.3.2 DESARROLLO DE LA RESISTENCIA

El desarrollo de resistencia puede considerarse en dos partes: el evento raro genético inicial, que produce el mutante resistente, y la selección subsiguiente al proceso, en el que la ventaja de supervivencia en presencia del fármaco antimalárico conduce a la transmisión preferencial de mutantes resistentes y, por tanto, a la propagación de resistencia. En ausencia del fármaco antimalárico, los mutantes resistentes suelen tener una desventaja de supervivencia. Siempre que las mutaciones no han sido fijadas (es decir, mientras los parásitos de tipo silvestre son aún prevalentes), este "costo de adaptación" del mecanismo de resistencia puede resultar en una disminución en la prevalencia de la resistencia una vez que la presión de selección es removida. Esto sucedió en Malawi cuando la cloroquina fue retirada, la susceptibilidad a este medicamento volvió (9). La resistencia a un medicamento puede seleccionar resistencia a otro, cuando los mecanismos de resistencia son similares (resistencia cruzada). Hay muchos paralelismos con resistencia a los antibióticos, particularmente a medicamentos contra la tuberculosis; sin embargo, en malaria, genes de resistencia transferibles no están involucrados en resistencia (10, 11).

Los factores que determinan la propensión para desarrollar resistencia a los antimaláricos incluyen (7, 14):

- la frecuencia intrínseca con la que se producen los cambios genéticos;
- el grado de resistencia (el desplazamiento hacia la derecha en la relación concentración-efecto (Figura A2.1) conferido por el cambio genético);
- el costo de adaptación del mecanismo de resistencia;
- la proporción de todas las infecciones transmisibles que están expuestas a la droga (presión de selección);
- el número de parásitos expuestos a la droga;
- la concentración de la droga a la que estos parásitos están expuestos;
- la farmacocinética y la farmacodinamia de la droga contra la malaria (s);

- patrones individuales (dosis, duración, adhesión) y de la comunidad del consumo de drogas (calidad, disponibilidad, distribución);
- el perfil de inmunidad de la comunidad y el individuo; y
- la presencia simultánea de otros fármacos antipalúdicos o sustancias en la sangre para las que el parásito no es resistente.

La aparición de resistencia refleja el producto de la probabilidad de la aparición de-novo (un evento raro) y de la subsecuente propagación. Debido a que la resistencia de novo surge al azar entre parásitos de la malaria, pacientes no inmunes infectados con un gran número de parásitos que reciben un tratamiento inadecuado (debido a la mala calidad de los medicamentos, mala adherencia, vómitos de un tratamiento oral, etc.) son una fuente importante de resistencia de novo (13). Esto subraya la importancia de la prescripción correcta, la buena adherencia a los regímenes de medicamentos prescritos y la provisión de regímenes de tratamiento que sigan siendo muy eficaces en pacientes con hiperparasitemia. La inmunidad ofrece un poderoso "freno" en la aparición de resistencia al reducir las posibilidades de que los parásitos resistentes puedan sobrevivir y propagarse.

La propagación de parásitos de la malaria mutantes resistentes se ve facilitada por el uso generalizado de fármacos con tiempos de eliminación prolongados. Estos proporcionan un "filtro selectivo", lo que permite la infección por los parásitos resistentes, mientras que la actividad antimalárica residual previene la infección por parásitos sensibles (15). Los medicamentos eliminados lentamente, como la cloroquina ($t_{1/2\beta}$ 1-2 meses) persisten en la sangre y proporcionan un filtro selectivo durante semanas o meses después que ha cesado la administración del fármaco.

A3.3.3 INTENSIDAD DE TRANSMISIÓN Y LA SELECCIÓN Y PROPAGACIÓN DE LA RESISTENCIA

La recrudescencia y la posterior transmisión de una infección que ha generado un parásito de malaria resistente-de novo es esencial para la propagación de la resistencia (7,16). Los estudios epidemiológicos implican claramente entornos de baja transmisión, donde los pacientes a menudo tienen poca o ninguna inmunidad, como la fuente de resistencia a los medicamentos.

En las zonas de baja transmisión, aunque el portador asintomático es común en áreas focalizadas, una alta proporción de las infecciones de malaria son sintomáticas, y por lo tanto, la selección de resistencia a los medicamentos se lleva a cabo en el contexto del tratamiento. Gran número de parásitos ($>10^8$) suele encontrarse en un individuo con los medicamentos antimaláricos en concentraciones que son máximamente eficaces. Pero, en algunos pacientes, por las razones que se mencionó anteriormente, las concentraciones en sangre de los medicamentos antimaláricos son mucho más bajas y pueden seleccionar resistencia. La inmunidad reduce considerablemente la aparición de la resistencia (7). La defensa del huésped aporta un efecto anti-parasitario importante, y así cualquier parásito mutante resistente a los medicamentos que fue generado espontáneamente debe lidiar no sólo con las concentraciones del fármaco antimalárico presente, sino también con la inmunidad del hospedero (18). La inmunidad mata los parásitos independientemente de su resistencia y reduce

la probabilidad de supervivencia del parásito (independientemente de fármacos) en todas las etapas del ciclo de transmisión. Para la infección en etapa sanguínea, la inmunidad actúa de una manera similar a los medicamentos antimaláricos, tanto para eliminar los raros mutantes resistentes de-novo y para evitar que se transmita (es decir, como la terapia de combinación). También mejora las tasas de curación con medicamentos defectuosos, reduciendo así la transmisión de parásitos resistentes (18). Incluso si un parásito mutante resistente sobrevive al tratamiento farmacológico inicial y se multiplica, se reduce la posibilidad de generación de gametocitos suficientes para la transmisión, como consecuencia del efecto de la inmunidad sobre la etapa asexual (que reduce la tasa de multiplicación y disminuye la densidad lo cual controla la infección) y también bloquea la transmisión.

A3.3.4 FARMACOCINÉTICA DE DROGAS ANTIMALÁRICAS Y SELECCIÓN DE LA RESISTENCIA

Absorción y disposición

La probabilidad de selección de una mutación de novo depende del grado de resistencia que resulta de ella. Si una sola mutación confiere resistencia de alto nivel, la selección se produce fácilmente; sin embargo, la resistencia generalmente se desarrolla en una serie de pasos, el paso inicial es la resistencia de bajo nivel. Si el rango de las concentraciones sanguíneas logrado en un paciente excede considerablemente las concentraciones que resultan en la inhibición de 90% de la multiplicación (valores IC_{90}) para el mutante más resistente ($IC_{90} R$), entonces la resistencia no se puede seleccionar en la fase aguda del tratamiento, ya que incluso en los mutantes resistentes se evita su multiplicación. Si las concentraciones máximas se encuentran cerca de o por debajo de $IC_{90} R$, la resistencia se puede seleccionar (20).

Existe una considerable variación interindividual en el pico de concentración en sangre de los medicamentos (21). Como resultado, algunos pacientes pueden tener niveles muy bajos a pesar de recibir la dosificación recomendada; usualmente, la dosificación insuficiente resulta de dosificación incorrecta. Las principales fuentes de dosis bajas a nivel mundial, son la automedicación incorrecta, a causa de la baja adherencia a un régimen farmacológico prescrito correctamente, medicamentos de mala calidad, la disponibilidad de drogas sin control y adquisición de regímenes de dosis incorrecta, el uso de medicamentos de baja calidad comprados en tiendas o mercados, e incorrecta administración en casa (22). Medicamentos de calidad garantizada, educación, prescripción correcta, dosis optimizadas, buena adherencia y formulaciones y envasado de alta calidad, por lo tanto, desempeñan un papel importante en la prevención de la aparición de resistencia a los medicamentos antimaláricos.

Tasas de eliminación de Drogas

En entornos de alta transmisión, una persona que toma un medicamento antimalárico para la malaria sintomática expone no sólo a los parásitos que están causando la infección sino también a las nuevas infecciones que surgen desde el hígado durante el fase de eliminación de la droga. Cuanto mayor sea la vida

media de eliminación del fármaco, mayor es la exposición. La eliminación lenta del fármaco es particularmente relevante para la propagación de la resistencia y es menos importante para la selección de novo (13, 15, 23). Algunos medicamentos antipalúdicos se eliminan rápidamente (por ejemplo, los derivados de la artemisinina) y nunca presentan una concentración intermedia para parásitos de la malaria infectantes, porque se eliminan completamente dentro del ciclo de vida de 2 días del parásito asexual (20). Otros (por ejemplo desetilamodiaquina, pironaridina, mefloquina, piperquina y cloroquina) tienen vidas medias de eliminación de semanas o meses y por lo tanto presentan una larga oportunidad para la selección. Obviamente, cuanto mayor sea el grado de resistencia (es decir, cuanto mayor es la IC₉₀ R con relación a la IC₉₀ para los parásitos susceptibles, IC₉₀ S), es más amplia la ventana de oportunidad de selección (20). La selección se produce sólo durante la fase final de eliminación del medicamento, si los parásitos prevalentes son inhibidos por estas bajas concentraciones. Los fármacos que se eliminan rápidamente como los derivados de la artemisinina o quinina proporcionan poca o ninguna selección durante la fase de eliminación (20).

A3.3.5 PROPAGACIÓN DE LA RESISTENCIA

La propagación de la resistencia está determinada por la ventaja reproductiva conferida al parásito por el mecanismo de resistencia. La resistencia codificada por múltiples mutaciones en un solo locus se produce generalmente en dos fases superpuestas: en la fase 1, el fármaco se tolera mejor por los parásitos, pero las dosis terapéuticas todavía suelen eliminar la infección; en la fase 2, los fracasos clínicos comienzan a ocurrir. Como la segunda fase es muy rápida, es esencial que los programas de vigilancia estén en su lugar y sean capaces de monitorizar el cambio de la primera a la segunda fase. La fase 1 se puede producir más rápidamente en las zonas de alta transmisión, pero la fase posterior es más lenta. La terapia de combinación reduce significativamente la tasa de evolución de la resistencia, pero la vigilancia sigue siendo vital para detectar los primeros signos de la resistencia.

A3.4 PREVENCIÓN DE LA RESISTENCIA POR USO DE TERAPIA COMBINADA

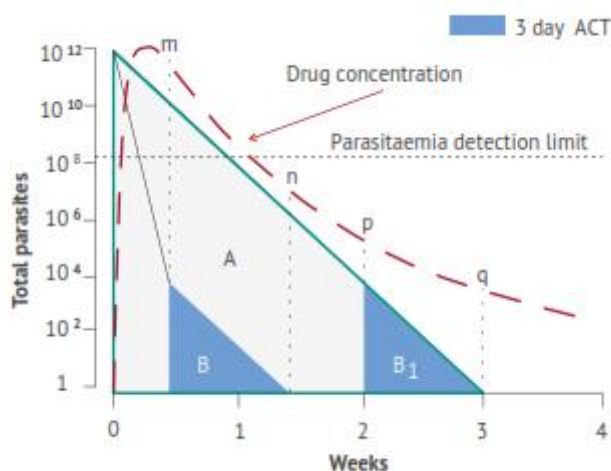
La teoría inherente al uso de tratamientos combinados en la tuberculosis, lepra y VIH es bien conocida y también aplica a la malaria (7, 10, 11, 13, 21, 24). La terapia combinada retrasa la aparición de resistencia. Si dos fármacos con diferentes modos de acción y, por lo tanto, diferentes mecanismos de resistencia se utilizan en combinación, la probabilidad de que el parásito desarrolle resistencia a ambos fármacos es el producto de sus probabilidades individuales por parásito. Cuanto menor sea la probabilidad de que los parásitos desarrollen resistencia de-novo, mayor es el retraso en la aparición de la resistencia.

La farmacocinética ideal para un medicamento contra la malaria ha sido muy debatida. Rápida eliminación asegura que las concentraciones residuales no proporcionan un filtro selectivo para los parásitos resistentes a los medicamentos, pero fármacos con esta propiedad (si se utilizan solos) debe ser

dados durante al menos 7 días, y el cumplimiento de los regímenes de 7 días es pobre. Para que una combinación sea eficaz en un régimen de 3 días, la vida media de eliminación de por lo menos un componente debe ser superior a 24 h. Derivados de la artemisinina son particularmente eficaces en combinación con otros medicamentos antimaláricos debido a su alta tasa de eliminación (tasa de reducción de parásitos, alrededor de 10.000 veces por ciclo), la falta de efectos adversos y la ausencia de resistencia significativa fuera del sur este de Asia (2).

Las combinaciones de derivados de la artemisinina (que se eliminan muy rápidamente) durante 3 días con fármacos eliminados lentamente, como la lumefantrina, proporcionan una protección completa frente a la aparición de resistencia a los derivados de la artemisinina, si la adherencia es buena, pero los remanentes de la droga asociada que se elimina lentamente quedan sin protección (25). La resistencia puede surgir en cualquier parásito y por lo tanto podría surgir dentro de los parásitos residuales que aún no han sido eliminados por el derivado de la artemisinina; sin embargo, el número de parásitos expuestos a la droga asociada solo representan una pequeña fracción (<0.00001%) de los presentes en una infección aguda sintomática. Además, estos parásitos residuales están expuestos a niveles relativamente altos de la droga asociada, y, aunque la susceptibilidad sea reducida, estos niveles pueden ser suficientes para erradicar la infección (Figura A2.3). Sin embargo, las bajas concentraciones del medicamento asociado que se mantienen por largo tiempo, pueden proporcionar un filtro selectivo para los parásitos resistentes adquiridos en otra infección, por lo que contribuye a la propagación de la resistencia una vez que ésta se ha desarrollado.

Figura A3.3. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS TCA



La combinación de artesunato + mefloquina se muestra como un ejemplo. Sin artesunato, el número de parásitos expuestos a la mefloquina sola se muestra por el área de A; cuando se administra la combinación durante 3 días, el número de parásitos expuesta a la mefloquina sola se muestra por el área de B (100 millones de veces menos). Por otra parte, los niveles de mefloquina son más altos (m a n) cuando se enfrenta a B que cuando se enfrenta el mismo número de parásitos (B1) si no se da artesunato (p a q). Si un parásito contiene una

mutación de novo que lo hace mefloquina-resistente, todavía debe ser susceptible a artesunato. Por lo tanto, la probabilidad de seleccionar un mutante resistente se reduce en 100 millones de veces, ya que sólo un máximo de 100.000 parásitos están expuestos a la mefloquina sola después del cuarto día (es decir, en tercer ciclo) y cualquier parásito resistente a artesunato seleccionado por artesunato inicialmente sería eliminado por el acompañamiento de la mefloquina. Como resultado, la combinación es más eficaz, reduce la transmisión y evita la aparición de resistencia a ambas drogas.

A3.5 MONITOREO DE LA RESISTENCIA AL MEDICAMENTO ANTIPALÚDICO

A3.5.1 MÉTODOS DE SEGUIMIENTO

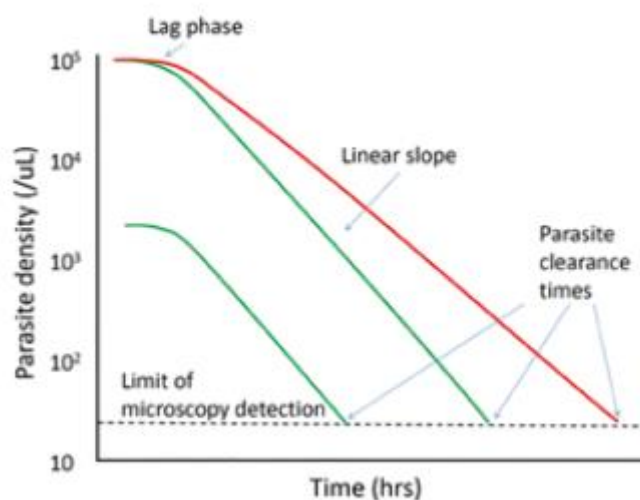
Métodos clínicos

La rápida propagación de la resistencia a los medicamentos contra la malaria en las últimas décadas muestra la importancia del seguimiento del manejo adecuado de los casos clínicos, de la detección temprana de cambios en los patrones de resistencia e indican cuando las políticas nacionales de tratamiento de la malaria deben ser revisadas. Las recomendaciones y los métodos de prueba de la eficacia terapéutica *in vivo* se describen en detalle en publicaciones de la OMS (26, 27). Implican evaluar el resultado del tratamiento durante un período fijo de seguimiento (≥ 28 días) para detectar la recurrencia de la malaria, es decir, cualquier reaparición de los síntomas y los signos de malaria clínica y/o parásitos en la sangre. Cuando sea posible, se debe acompañar de la medición de la concentración en sangre o plasma del antimalárico asociado y en las zonas endémicas, la recrudescencia puede distinguirse de la reinfección por el genotipado molecular (27).

Evaluación de la resistencia a la artemisinina

Las tasas de recrudescencia son menos informativas en la evaluación de la resistencia a la artemisinina, ya que estos medicamentos se administran en combinación. La medida clave es la tasa de eliminación del parásito, que se mide a partir de la disminución log-lineal de la densidad parasitaria, que se produce después de una fase de retardo variable desde el inicio del tratamiento (Figura A2.4). Métodos *in vivo* para evaluar la resistencia a la artemisinina requieren la medición frecuente del recuento de parásitos (por lo menos tres contajes en las primeras 24 horas) en pacientes con recuentos altos (por lo menos 10.000 parásitos/ μ L), a partir de los cuales se calcula la tasa de eliminación del parásito. El resultado se expresa generalmente como la vida media de eliminación del parásito ($PC_{t1/2}$) (29, 30). Los valores $PC_{t1/2}$ de infecciones totalmente sensibles suelen ser < 3 h, mientras que los de las infecciones resistentes son > 5 h, aunque existe cierta superposición. Los niveles de la artemisinina y sus derivados son por lo general no determinados, ya que estos medicamentos son eliminados rápidamente y su evaluación requiere la separación inmediata del plasma (28).

Figura A3.4. Curvas de eliminación del parásito. Después de una fase de latencia variable la parasitemia disminuye log-lineal. La pendiente del segmento lineal da la tasa de eliminación del parásito, del que se deriva la vida media de eliminación del parásito ($PCT_{1/2}$). Esto es independiente de la densidad inicial del parásito, mientras que el tiempo de eliminación del parásito es fuertemente dependiente de la densidad inicial. Resistencia a la artemisinina (perfil rojo) se asocia con la desaceleración de la eliminación del parásito, por lo general a $PCT_{1/2} > 5$ h.



Métodos de laboratorio

Otros métodos indirectos para evaluar la resistencia contra la malaria incluyen estudios *in-vitro* de la susceptibilidad del parásito a los medicamentos en cultivos, estudios de mutaciones puntuales o duplicaciones en los genes del parásito asociadas con resistencia mediante el uso de métodos moleculares y la medición de las concentraciones de los medicamentos antimaláricos en sangre. Estos proporcionan valiosas señales tempranas de advertencia de la resistencia. La evaluación de la resistencia a artemisinina en *P. falciparum* requiere pruebas de susceptibilidad de etapa en anillo en ensayos especiales. La comprensión de la base molecular de la resistencia a los medicamentos contra la malaria ha aumentado considerablemente en los últimos años. En muchos casos, múltiples cambios genéticos están involucrados, pero genotipado de parásitos de la malaria (por lo general a partir de una gota de sangre en papel filtro) por reacción en cadena de la polimerasa se puede usar operacionalmente para identificar el principio genético correlacionado con la resistencia. La resistencia a la artemisinina se asocia con mutaciones en la "región propulsora" del gen que codifica para la proteína kelch en el cromosoma 13 (PfK13) del *P. falciparum*.

A3.5.2 INFORMES DE FALLAS DE TRATAMIENTO

Informes de fracaso del tratamiento y disminución de la sensibilidad de drogas a menudo han proporcionado una importante primera indicación de la resistencia más extendida en un área. Pese a que tal evidencia puede estar sesgada, puede ser recogida sin mucho esfuerzo en centros de salud periféricos. Informes de

fracaso del tratamiento son particularmente útiles si se acompaña de medición del nivel del fármaco antipalúdico (eliminado lentamente) en el momento de la infección recurrente (para evaluar la exposición) y almacenamiento de muestras de sangre para genotipo molecular y, si es posible, cultivo del parásito. Si están estandarizados tales informes y registrados, pueden hacer una valiosa contribución a los sistemas nacionales de alerta temprana y facilitar el monitoreo costo-efectivo por los programas nacionales (26).

A3.6 Referencias.

1. Peters W. The prevention of antimalarial drug resistance. *Pharmacol Ther* 1990; 47:499–508.
2. Nosten F, van Vugt M, Price R, Luxemburger C, Thway KL, Brockman A, 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.
3. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009; 361:455–67.
4. Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois AC, Khim N, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2014; 505:50–5.
5. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2014; 371:411–23.
6. Baird JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:508–34.
7. White NJ. Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest* 2004; 113:1084–92.
8. Barnes KI, Little F, Mabuza A, Mngomezulu N, Govere J, Durrheim D, et al. Increased gametocytemia after treatment: an early parasitological indicator of emerging sulfadoxine-pyrimethamine resistance in falciparum malaria. *J Infect Dis* 2008; 197:1605–13.
9. Frosch AE, Laufer MK, Mathanga DP, Takala-Harrison S, Skarbinski J, Claassen CW, et al. Return of widespread chloroquine-sensitive *Plasmodium falciparum* to Malawi. *J Infect Dis* 2014; 202:801–8.
10. Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:12106–11.
11. Lipsitch M, Levin BR. The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:363–73.
12. Martin DC, Arnold JD. The effect of parasite populations on the curative action of pyrimethamine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1968; 62:379–84.
13. White NJ, Pongtavornpinyo W, Maude RJ, Saralamba S, Aguas R, Stepniewska K, et al. Hyperparasitaemia and low dosing are an important source of antimalarial drug resistance. *Malar J* 2009; 8:253e.
14. Peters W. *Chemotherapy and drug resistance in malaria*. 2nd edition. London: Academic Press; 1987.
15. Hastings IM, Watkins WM, White NJ. The evolution of drug-resistant malaria: the role of drug elimination half-life. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002; 357:505–19.
16. Jeffery GM, Eyles DE. Infectivity to mosquitoes of *Plasmodium falciparum* as related to gametocyte density and duration of infection. *Am J Trop Med Hyg* 1955; 4:781–9.
17. Roper C, Pearce R, Nair S, Sharp B, Nosten F, Anderson T. Intercontinental spread of pyrimethamine-resistant malaria. *Science* 2004; 305:1124.
18. Djimdé AA, Doumbo OK, Traore O, Guindo AB, Kayentao K, Diourte Y, et al. Clearance of drug-resistant parasites as a model for protective immunity in *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69:558–63.
19. Dye C, Williams BG. Multigenic drug resistance among inbred malaria parasites. *Proc R Soc London Ser B Biol Sci* 1997; 264:61–7.
20. Stepniewska K, White NJ. The pharmacokinetic determinants of the window of selection for antimalarial drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1589–96.

21. Barnes KN, Watkins WM, White NJ. Antimalarial dosing regimens and drug resistance. *Trends Parasitol* 2008; 24:127–34.
22. Nayyar GM, Breman JG, Newton PN, Herrington J. Poor-quality antimalarial drugs in Southeast Asia and sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:488–96.
23. Nzila AM, Mberu EK, Sibley CH, Monks SA, Winstanley PA, 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*. *J Infect Dis* 2000; 181:2023–8.
24. White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1413–22.
25. Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77(Suppl 6):181–92
26. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597531_eng.pdf).
27. Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: genotyping to identify parasite populations. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596305_eng.pdf)
28. Methods and techniques for assessing exposure to antimalarial drugs in clinical field studies. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44653/1/9789241502061_eng.pdf).
29. Flegg JA, Guerin PJ, White NJ, Stepniewska K. Standardizing the measurement of parasite clearance in falciparum malaria: the parasite clearance estimator. *Malar J* 2011; 10:e339.
30. Flegg JA, Guérin PJ, Nosten F, Ashley EA, Phyo AP, Dondorp AM, et al. Optimal sampling designs for estimation of *Plasmodium falciparum* clearance rates in patients treated with artemisinin derivatives. *Malar J* 2013; 12:e411.