



MINISTERIO DE SALUD
Y PROTECCIÓN SOCIAL

Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de la malaria.

Guía Clínica 2022



© World Health Organization 2022

® Ministerio de Salud y Protección Social

Adopción Parcial de Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de la malaria, OMS 2022

Guía para Colombia, GPC #67-2022

Bogotá, Colombia
Septiembre de 2022



DIANA CAROLINA CORCHO MEJÍA
Ministra de Salud y Protección Social

JAIME HÉRNAN URREGO MARTINEZ
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

LUIS ALBERTO MARTÍNEZ SALDARRIAGA
Viceministro de Protección Social

VICENTE LÓPEZ PINZÓN
Secretario General

JOHANNA MARCELA BARBOSA ALFONSO
Directora de Promoción y Prevención

CLARA MERCEDES SUAREZ RODRIGUEZ
Directora de Epidemiología y Demografía

IVÁN MAURICIO CÁRDENAS CAÑÓN
Subdirector de Enfermedades Transmisibles



Equipo técnico encargado de la Adopción

Iván Mauricio Cárdenas Cañón
Ministerio de Salud y Protección Social
Grupo Enfermedades Endemo epidémicas
Enfermero, especialista en epidemiología, magíster en salud pública

Eduin Pachón Abril
Ministerio de Salud y Protección Social
Dirección de Epidemiología y Demografía
Médico veterinario, especialista en epidemiología, magister en salud pública

Fredy Eberto Lizarazo Lozano
Ministerio de Salud y Protección Social
Grupo Enfermedades Endemoepidémicas
Médico cirujano, especialista en epidemiología general y epidemiología clínica

Karina Rodríguez Hernández Ministerio de Salud y Protección Social
Dirección de Epidemiología y Demografía
Médica veterinaria, especialista en epidemiología general y estadística aplicada

Tatiana Eugenia Díaz Hernández
Ministerio de Salud y Protección Social
Grupo de Enfermedades Endemoepidémicas
Médica cirujana, especialista en gerencia en salud pública, magíster en gestión actuarial de seguridad social

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

Carolina Ferro Méndez
Instituto Nacional de Salud
Dirección de Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública Bacterióloga, magíster en epidemiología

Ángela Patricia Guerra Vega
Instituto Nacional de Salud
Dirección de Redes en Salud Pública
Bacterióloga, magister en ciencias con énfasis en bioquímica, doctora en ciencias en química.



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

Daniela Salas Botero
Banco Interamericano de Desarrollo STH - UC
Médica veterinaria, especialista en epidemiología, Magister en Salud Pública y Desarrollo Social

John Echeverri Morales
Ministerio de Salud y Protección Social
Grupo de Enfermedades Endemoepidémicas
Médico cirujano, Especialista en epidemiología, Maestría en medicina tropical (e)

Asesoras técnicas:

Margarita Arboleda Naranjo
Coordinadora Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT), sede Apartadó
Médica, especialista en epidemiología, magíster en medicina tropical,
Doctorado Honoris Causa en epidemiología y bioestadística.

Rubiela Angélica Knudson Ospina.
Profesor Asociado. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina.
Universidad Nacional de Colombia.
Médica, magíster en infecciones y salud en el trópico, Doctorado en salud pública

Organización Panamericana de la Salud brindó su apoyo técnico en la elaboración del presente documento.



Exclusión de responsabilidad

El presente documento es una adopción parcial traducida del contenido del texto [Guidelines for the treatment of malaria, for edition: 2022](#) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este documento no ha sido revisado o aprobado por la OMS para asegurar que refleje de manera precisa la publicación original y no se establece garantía por parte de la OMS con relación a la precisión de la adopción traducida.

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*. Se autorizó 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/>

La OMS realizó esta autorización el día 24 de abril 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 2022

El documento original está disponible en el siguiente enlace: <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>



Tabla de Contenido

GLOSARIO.....	- 9 -
ABREVIATURAS.....	- 12 -
RESUMEN EJECUTIVO	- 13 -
RECOMENDACIONES	- 14 -
1. ANTECEDENTES, OBJETIVOS Y ALCANCE DE LA GUÍA	- 18 -
1.1 ANTECEDENTES	- 18 -
1.2 OBJETIVOS	- 18 -
1.3 ALCANCE	- 18 -
1.4 OBJETIVOS PÚBLICO.....	- 19 -
2. CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALARIA	- 19 -
2.1 ETIOLOGÍA Y SÍNTOMAS	- 19 -
2.2 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	- 20 -
3. DIAGNÓSTICO DE MALARIA.....	- 20 -
3.1 SOSPECHA DE MALARIA	- 21 -
3.2 DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO	- 22 -
4. TRATAMIENTO DE LA MALARIA NO COMPLICADA POR <i>P. FALCIPARUM</i>	- 23 -
4.1 DEFINICIÓN DE MALARIA NO COMPLICADA	- 23 -
4.2 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS	- 23 -
4.3 TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR <i>P. FALCIPARUM</i>	- 24 -
4.3.1 TERAPIA COMBINADA BASADA EN ARTEMISININA	- 24 -
4.3.2 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	- 25 -
4.4 MALARIA RECURRENTE POR <i>P. FALCIPARUM</i>	- 28 -
4.4.1 FALLA TERAPÉUTICA DENTRO DE LOS PRIMEROS 28 DÍAS	- 28 -
4.5 CONSIDERACIONES ADICIONALES PARA EL MANEJO CLÍNICO	- 31 -
5.1 EMBARAZADAS Y MUJERES EN LACTANCIA	- 33 -
5.2 NIÑOS PEQUEÑOS Y LACTANTES (INCLUYENDO LOS QUE ESTÁN DESNUTRIDOS).	- 36 -
5.4 PACIENTES CON COINFECCIÓN CON VIH	- 39 -
5.5 PACIENTES CON COINFECCIÓN CON TUBERCULOSIS	- 40 -
5.6 VIAJEROS NO INMUNES	- 40 -
5.7 HIPERPARASITEMIA NO COMPLICADA	- 41 -



6. TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA CAUSADA POR <i>P. VIVAX</i> , <i>P. OVALE</i> , <i>P. MALARIAE</i> , Ó <i>P. KNOWLESII</i>	- 42 -
6.1 OBJETIVO TERAPÉUTICO	- 44 -
6.2 DIAGNÓSTICO	- 44 -
6.3 SUSCEPTIBILIDAD DE <i>P. VIVAX</i> , <i>P. OVALE</i> , <i>P. MALARIAE</i> Y <i>P. KNOWLESII</i> A LOS FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS	- 44 -
6.4 TRATAMIENTO DE LA ETAPA SANGUÍNEA DE LA INFECCIÓN	- 45 -
6.5 TRATAMIENTO DE LAS ETAPAS DEL HÍGADO (HIPNOZOÍTOS) DE <i>P. VIVAX</i> Y <i>P. OVALE</i>	- 47 -
7. TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA	- 50 -
7.1 DEFINICIONES	- 53 -
7.2 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS	- 54 -
7.3 VALORACIÓN CLÍNICA	- 54 -
7.4 TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA	- 55 -
7.5 OPCIONES DE TRATAMIENTO PRE-REFERENCIA.....	- 57 -
7.6 AJUSTE DE LA DOSIFICACIÓN PARENTERAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL O DISFUNCIÓN HEPÁTICA	- 59 -
-	-
7.7 SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO	- 59 -
7.8 CONTINUACIÓN DEL CUIDADO DE APOYO	- 60 -
7.9 MANEJO DE LAS COMPLICACIONES	- 60 -
7.10 ASPECTOS ADICIONALES DEL MANEJO	- 61 -
7.11 TRATAMIENTO DE LA MALARIA COMPLICADA DURANTE EL EMBARAZO	- 63 -
8. TRATAMIENTO DE CASOS DE MALARIA EN SITUACIONES ESPECIALES	- 64 -
8.1 ENTORNOS DE ELIMINACIÓN DE LA MALARIA.....	- 64 -
9. MONITOREO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS Y RESISTENCIA	- 65 -
9.1 VIGILANCIA DE RUTINA.....	- 65 -
9.2 EFICACIA TERAPÉUTICA.....	- 65 -
9.3 RESISTENCIA	- 66 -
9.4 FARMACOVIGILANCIA	- 67 -
9.5 CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS CONTRA LA MALARIA	- 68 -
10. ADAPTACIÓN NACIONAL DEL MARCO GENERAL PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA MALARIA Y SU IMPLEMENTACIÓN.....	- 69 -
10.1 OPORTUNIDADES Y RIESGOS	- 69 -
ANEXO 1. MÉTODOS UTILIZADOS PARA HACER LAS RECOMENDACIONES	- 71 -



ANEXO 2. FARMACOLOGÍA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS.....	- 75 -
ANEXO 3. LA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS.....	- 117 -
ANEXO 4. CLASIFICACIÓN DE LA VALORACIÓN, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES (GRADE) PARA EVALUAR LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA.....	- 131 -
ANEXO 5. TCA PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO	- 158 -
ANEXO 6. RESUMEN DE ESQUEMAS TERAPÉUTICOS.....	- 159 -
ANEXO 7. FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS-FOREAM.....	- 166 -



Glosario

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

Capacidad vectorial. Número de infecciones potenciales que la población de unvector 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 \rightarrow fase anular o anillo \rightarrow trofozoíto \rightarrow esquizonte \rightarrow 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. Combinación en la que dos fármacos antimaláricos se formulan juntos en el mismo comprimido, cápsula, polvo, suspensión o gránulo.

Cura radical. Este término se refiere tanto a la curación de la infección en el estadio sanguíneo como a la prevención de las recaídas mediante la eliminación de los hipnozoítos (solo en las infecciones por *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 al entrar en el huésped. Después de la inoculación en un ser humano por un mosquito *Anopheles* hembra, los esporozoitos 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 móviles de la malaria, infectivos para los seres humanos. Los parásitos son inoculados por un mosquito anofelino hembra al alimentarse.

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.

Etapas anular o anillo. Es la forma joven intraeritrocítica del parásito de la malaria, generalmente anulares, antes de que el pigmento malárico se pueda detectar por microscopía.

Farmacorresistencia. Capacidad de una cepa de parásitos para sobrevivir y/o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de un fármaco administrado en dosis iguales o superiores a las habitualmente recomendadas, 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 una susceptibilidad reducida.

Gametocitos. Las etapas sexuales del parásito de la malaria que infecta al 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 esporozoítos 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 un año.

Malaria cerebral. Malaria complicada por *P. falciparum* con estado de coma (escala de Glasgow < 11, escala de coma de Blantyre < 3); malaria con estado de coma que persiste durante > 30 min 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 antimalárico con un solo medicamento: ya sea un solo compuesto activo o una combinación sinérgica de dos compuestos con mecanismos de acción relacionados.

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. 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*. También incluye las infecciones humanas con el parásito *P. knowlesi* y muy de vez en cuando con otras especies de malaria de simios que pueden ocurrir en regiones boscosas del sureste asiático.



Presión selectiva. La resistencia a los agentes antimaláricos surge y se extiende debido a la ventaja de supervivencia de los parásitos resistentes en presencia del medicamento. La presión de selección refleja la intensidad y la magnitud de la selección: cuanto mayor sea la proporción de parásitos en una población determinada expuesta a concentraciones de un agente antimalárico que permitan la proliferación de parásitos resistentes pero no sensibles, mayor será la presión selectiva.

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. Recurrencia de la parasitemia asexual en la malaria por *P. vivax* y *P. ovale* derivada de la persistencia de los estadios hepáticos; se produce cuando la infección en el estadio sanguíneo ha sido eliminada pero los hipnozoítos persisten en el hígado y maduran para formar esquizontes hepáticos. Tras un intervalo de semanas o meses, los esquizontes hepáticos estallan y liberan merozoítos en el torrente sanguíneo.

Recidiva. Recurrencia de la parasitemia asexual después del tratamiento, debido a recrudescencia, recaída (solo en infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*) o una nueva infección.

Recrudescencia. Reaparición de la parasitemia asexual tras el tratamiento antimalárico que comprende el mismo genotipo o genotipos que causaron la enfermedad original. Es el resultado de una eliminación incompleta de la parasitemia asexual debido a un tratamiento inadecuado o ineficaz. Debe distinguirse de la reinfección (que suele determinarse mediante genotipificación molecular en zonas endémicas). La recrudescencia es diferente de la recaída de las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*.

Terapia combinada con artemisinina (TCA). Una combinación de un derivado de la artemisinina con un antimalárico de acción más 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. Etapa de desarrollo de los parásitos de la malaria que crecen dentro de los glóbulos rojos del huésped, desde la fase de anillo hasta justo antes de la división nuclear. Los trofozoítos maduros contienen el pigmento visible de la malaria.



Abreviaturas

TCA	Terapia combinada con artemisinina
PC	Peso corporal
IC	Intervalo de confianza
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 esta enfermedad. Esta guía contiene recomendaciones actualizadas, basadas en nueva evidencia. Las recomendaciones están relacionadas, especialmente, con la dosis en niños y también incluye otras 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 ésta.

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 con o sin baja inmunidad y esta es casi siempre fatal sin tratamiento. Los programas deben garantizar el acceso a un diagnóstico temprano y un tratamiento rápido y efectivo dentro de las 24 a 48 horas posteriores al inicio de los síntomas de la malaria.

Uso racional de agentes antimaláricos

Deben ser administrados medicamentos antimaláricos sólo a pacientes que verdaderamente tienen malaria 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. De igual forma, 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) y de calidad. Dichas pruebas también son apropiadas para uso en atención primaria de salud y entornos comunitarios.

Terapia combinada

Es esencial prevenir o retrasar la resistencia si se quiere el éxito de las estrategias nacionales y mundiales para el control y eventual eliminación de la malaria. Todos los episodios de malaria deben tratarse con al menos dos medicamentos antimaláricos eficaces con diferentes mecanismos de acción (terapia combinada) para ayudar a proteger los medicamentos antimaláricos actuales y futuros.

Apropiada dosificación basada en el peso

Debe garantizarse la calidad de los medicamentos antimaláricos y deben darse en dosis óptimas para



prolongar su vida terapéutica útil y asegurar que todos los pacientes tienen la misma oportunidad de ser curados. 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 considerar 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*

Trate a niños y adultos con malaria por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones (sobre el uso en mujeres embarazadas en su primer trimestre, consultar anexo 4) con la siguiente terapia combinada basada en artemisinina (TCA):

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*

Administre una dosis única de 0,25 mg/kg de peso corporal de primaquina con TCA a pacientes con malaria por *P. falciparum* (excepto a las mujeres embarazadas, a los lactantes < 6 meses y a las mujeres que amamantan a lactantes < 6 meses de edad) para reducir la transmisión. No se requiere prueba para detectar la 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



Trate a mujeres embarazadas con malaria no complicada por *P. falciparum* durante el primer trimestre con 7 días de quinina + clindamicina (sobre consideraciones de uso de TCA en primer trimestre del embarazo, ver anexo 5).

Recomendación fuerte

Lactantes de menos de 5 kg de peso corporal

Trate a los lactantes que pesen menos de 5 kg con malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* con TCA a la misma dosis objetivo de mg/kg de peso que para los niños de 5 kg de peso.

Recomendación fuerte

Hiperparasitemia

Las personas con hiperparasitemia por *P. falciparum* corren un mayor riesgo de fracaso del tratamiento, malaria complicada y muerte, por lo que deben ser vigiladas estrechamente, además de recibir TCA.

Declaración de buenas prácticas

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*, administre tratamiento como si fuese malaria no complicada por *P. falciparum*.

Declaración de buenas prácticas

En zonas con infecciones sensibles a cloroquina, trate a adultos y niños con malaria complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* sin complicaciones, con cloroquina.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

En zonas con infecciones resistentes a la cloroquina, trate a los adultos y niños con malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* con TCA (sobre consideraciones de uso de TCA en primer trimestre del embarazo, ver anexo 5).

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Trate a las mujeres embarazadas, en su primer trimestre, con malaria por *P. vivax* resistentes a la cloroquina con quinina (sobre consideraciones de uso de TCA en primer trimestre del embarazo, ver anexo 5).



Recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad

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

El estado de G6PD de los pacientes debe usarse para guiar la administración de primaquina para prevenir recaídas (aunque en Colombia no está indicado dicho examen de forma rutinaria).

Declaración de buenas prácticas

Para prevenir la recaída, trate la malaria por *P. vivax* o *P. ovale* en niños y adultos (excepto las mujeres embarazadas, los lactantes de < 6 meses, las mujeres que amamantan a lactantes de < 6 meses, las mujeres que amamantan a lactantes de más edad, a menos que se sepa que no tienen deficiencia de G6PD, y las personas con deficiencia de G6PD) con un ciclo de 14 días (0,25 mg/kg de peso al día) de primaquina en todos los entornos de transmisión.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

En las personas con deficiencia de G6PD, considere la prevención de las recaídas mediante la administración de primaquina base a 0,75 mg/kg de peso una vez a la semana durante 8 semanas, con una estrecha supervisión médica para la posible hemólisis inducida por la primaquina.

Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad

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

Declaración de buenas prácticas

Mujeres embarazadas y en período de lactancia

En las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, considerar la quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta que se complete el parto y la lactancia. Una vez terminadas estas etapas, y en función del estado de la G6PD (si el examen está disponible), trate con primaquina para prevenir futuras recaídas.

Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada

Tratamiento de malaria complicada

Trate 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 puedan tolerar la medicación oral. Una vez el paciente haya recibido al menos 24 h de terapia parenteral y pueda tolerar la terapia oral, complete el tratamiento con 3 días de una TCA (agregue una dosis única de primaquina si la infección es por *P. falciparum* o en caso de infección secundaria a *P. vivax*, usar esquema de tratamiento estándar con primaquina). Se indica el uso de quinina + clindamicina en primer trimestre del embarazo en infecciones por *P. falciparum* (sobre consideraciones de uso de la TCA en primer trimestre del embarazo, ver anexo 5).

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Recomendación revisada de dosis para artesunato parenteral en niños pequeños

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

Recomendación fuerte basada en modelos farmacocinéticos

Tratamiento de casos de malaria grave sospechosa en espera de ser transferidos a un centro de nivel superior (tratamiento previo a la derivación)

Opciones de tratamiento previo a la remisión

Cuando no sea posible el tratamiento completo de la malaria grave, pero se disponga de inyecciones, administre a los adultos y a los niños una sola dosis intramuscular de artesunato y derive a un centro adecuado para recibir atención adicional. Cuando no se disponga de artesunato intramuscular, utilice quinina intramuscular.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

Si la inyección intramuscular de artesunato no está disponible, trate a los niños < 6 años con una dosis rectal única (10 mg/kg pc) de artesunato y remita 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 de dosis fijas en lugar de formulaciones de agente único co-blíster o sueltas; y para niños pequeños y lactantes, 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 Guía

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.
- Proteger el tratamiento de la malaria que actualmente es 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, situaciones, incluso en niños pequeños, mujeres



embarazadas, viajeros de regiones no endémicas de malaria, epidemias y situaciones de emergencia complejas. Se pueden consultar los métodos utilizados para hacerlas recomendaciones de la presente guía en el Anexo 1.

1.4 Objetivos Público

Las directrices están diseñadas principalmente para los profesionales de la salud (médicos, enfermeras y paramédicos) y los especialistas en salud pública y en políticas que trabajan en hospitales, instituciones de investigación, facultades de medicina, organizaciones no gubernamentales y organismos que colaboran en la salud o el control de la malaria, la industria farmacéutica y los servicios de atención primaria.

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 se transmiten de persona a persona son *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale* (dos especies). Cada vez se notifican más infecciones humanas por el parásito de la malaria del mono denominado *P. knowlesi* en las regiones boscosas del sudeste asiático y, en particular, en la isla de Borneo.

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 grave, 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 Clasificación de la enfermedad

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 residencia¹.

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 portemporada y año y a distancias relativamente pequeñas. *P. vivax* es una causa importante de la malaria en estas regiones.

La tasa de inoculación entomológica 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. Diagnóstico de Malaria

Diagnóstico de malaria

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 $\leq 10\%$ 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



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 la calidad.

Declaración de buenas prácticas

El diagnóstico rápido y preciso de la malaria forma parte de la gestión efectiva de la enfermedad. Todos los pacientes con sospecha de malaria deben ser tratados sobre la base de un diagnóstico confirmado mediante un examen microscópico o una prueba de PDR de una muestra de sangre. El diagnóstico correcto en las zonas donde el malaria es endémica es especialmente importante para los grupos de población más vulnerables, como los niños pequeños y las poblaciones no inmunes, en los que el malaria *falciparum* puede ser rápidamente mortal. Una alta especificidad reducirá el tratamiento innecesario con fármacos antimaláricos y mejorará el diagnóstico de otras enfermedades febriles en todos los entornos.

La OMS recomienda insistentemente adoptar una política de "prueba, tratamiento y seguimiento" para mejorar la calidad de la atención y la vigilancia.

3.1 Sospecha de Malaria

Los signos y síntomas de la malaria son inespecíficos. El cuadro clínico de la malaria se sospecha principalmente por la presencia de fiebre o por los antecedentes ésta. No existe ninguna combinación de signos o síntomas que permita distinguir con seguridad la malaria de otras causas de fiebre; el diagnóstico basado solo en las características clínicas tiene una especificidad muy baja y da lugar a un tratamiento excesivo. Siempre deben considerarse cuidadosamente otras posibles causas de fiebre y si se requiere un tratamiento alternativo o adicional. El objetivo del diagnóstico de la malaria debe ser identificar a los pacientes que realmente lo padecen, para orientar el uso racional de los medicamentos antimaláricos.

En las zonas donde la malaria es endémica, debe sospecharse en cualquier paciente que presente una historia de fiebre o temperatura $\geq 37,5$ °C y sin ninguna otra causa evidente. En las zonas en las que la transmisión de la malaria es estable (o durante el periodo de alta transmisión de la malaria estacional), también debe sospecharse de malaria en los niños con palidez palmar o una concentración de hemoglobina de < 8 g/d.

En entornos en los que la incidencia de la malaria es muy baja, el diagnóstico parasitológico de todos los casos de fiebre puede suponer un gasto considerable para detectar solo a unos pocos pacientes que la padezcan. En estos entornos, el personal sanitario debe estar capacitado para identificar a los pacientes que puedan haber estado expuestos a la malaria (por ejemplo, un viaje reciente a una zona endémica de malaria sin medidas de protección) y que tengan fiebre o antecedentes de fiebre sin otra



causa evidente, antes de realizar una prueba parasitológica.

En todos los entornos, la sospecha de malaria debe confirmarse con una prueba parasitológica.

Los resultados del diagnóstico parasitológico deben estar disponibles en un plazo breve (< 2 h) tras la presentación del paciente. En los entornos en los que no es posible hacer el diagnóstico parasitológico, la decisión de administrar un tratamiento antimalárico debe basarse en la probabilidad de que la enfermedad sea malaria.

3.2 Diagnóstico Parasitológico

El beneficio del diagnóstico parasitológico depende por completo de una gestión adecuada de los proveedores de servicios de salud. Los dos métodos que se utilizan habitualmente para el diagnóstico parasitológico de la malaria son la microscopía óptica y las PDR inmunocromatográficas. Estas últimas detectan antígenos o enzimas específicos del parásito que son propios del género o de la especie.

Tanto la microscopía como las pruebas de diagnóstico rápido deben estar respaldadas por un programa de garantía de la calidad. El tratamiento antimalárico debe limitarse a los casos con pruebas positivas, y los pacientes con resultados negativos deben ser reevaluados en busca de otras causas comunes de fiebre y tratados adecuadamente.

En casi todos los casos de la malaria sintomática, el examen de las placas de sangre gruesas y finas por un microscopista competente revelará los parásitos de la malaria. Las pruebas de diagnóstico rápido de la malaria deben utilizarse si no se dispone de una microscopía de calidad para detectar la enfermedad. Las PDR para la detección de PfHRP2 pueden ser útiles para los pacientes que han recibido un tratamiento antimalárico incompleto, en los que las placas de sangre pueden ser negativas. Esto es especialmente probable si el paciente ha recibido una dosis reciente de un derivado de la artemisinina. Si el examen inicial de la placa de sangre es negativo en pacientes con manifestaciones compatibles con malaria grave, debe examinarse una serie de placas de sangre a intervalos de 6 a 12 horas, o debe realizarse una PDR (preferiblemente una que detecte PfHRP2). Si tanto el examen de láminas como la prueba de diagnóstico rápido son negativos, es muy poco probable que se trate de malaria, y deben buscarse y tratarse otras causas de la enfermedad.

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

En la actualidad, las herramientas de diagnóstico molecular basadas en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (por ejemplo, amplificación isotérmica mediada por bucle o PCR) no tienen ningún papel en el tratamiento clínico de la malaria.



En los lugares en los que la malaria por *P. vivax* es frecuente y no se dispone de microscopía, se recomienda utilizar una PDR combinada que permita la detección de *P. vivax* (antígeno pLDH de *P. vivax*) o de antígenos panmaleáricos (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*

Trate a niños y adultos con malaria por *P. falciparum* no complicada (excepto mujeres embarazadas en su primer trimestre) con la siguiente terapia combinada basada en artemisinina (TCA):

Arteméter + lumefantrina

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Duración del tratamiento con TCA

Los regímenes de TCA (Arteméter + 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*

Se debe administrar una dosis única de 0,25 mg/kg de peso de primaquina con TCA a los pacientes con malaria por *P. falciparum* (excepto a las mujeres embarazadas, los lactantes de menos de 6 meses y las mujeres que amamantan a lactantes de menos de 6 meses) para reducir la transmisión. No se requiere la prueba de G6PD.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

4.1 Definición de Malaria No complicada

Un paciente que presenta síntomas de malaria y una prueba parasitológica positiva (microscopía o PDR) pero sin características de malaria complicada se define como malaria no complicada (ver sección 7.1 definición de malaria complicada).

4.2 Objetivos Terapéuticos

Los objetivos clínicos del tratamiento de la malaria no complicada son curar la infección lo más rápidamente posible y evitar la progresión hacia una enfermedad más grave. La "curación" se define como la eliminación de todos los parásitos del organismo. Los objetivos de salud pública del



tratamiento son prevenir la transmisión de la infección a otras personas y evitar la aparición y propagación de la resistencia a los fármacos 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

Trate a niños y adultos con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones. (excepto mujeres embarazadas en su primer trimestre) con la TCA Artemeter + Lumefantrina. (sobre consideraciones de uso de TCA en primer trimestre del embarazo, ver anexo 5).

GRADE (Anexo 4, A4.1)

En ausencia de resistencia al fármaco asociado, se ha demostrado, en muchos ensayos, que la TCA logra una tasa de fracaso del tratamiento ajustada por PCR de <5% en varios entornos tanto en adultos como en niños (evidencia de alta calidad).

Otras Consideraciones

El grupo de desarrollo de la guía decidió recomendar un menú de combinaciones aprobadas. En Colombia se usa arteméter + lumefantrina.

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.

La TCA es una combinación de un derivado de la artemisinina de acción rápida con un fármaco asociado de acción más prolongada (de eliminación más lenta). El componente de artemisinina elimina rápidamente los parásitos de la sangre (reduciendo el número de parásitos en un factor de aproximadamente 10.000 en cada ciclo asexual de 48 horas) y también es activo contra las etapas sexuales del parásito que median la transmisión posterior a los mosquitos. El fármaco asociado de acción más prolongada elimina los parásitos restantes y proporciona protección contra el desarrollo de resistencia al derivado de la artemisinina. Los fármacos asociados con vidas medias de eliminación más largas también proporcionan un periodo de profilaxis posterior al tratamiento.

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



4.3.2 Duración del tratamiento

Duración del tratamiento con TCA

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

GRADE (ver Anexo 4, A4.2)

En cuatro ensayos controlados aleatorios en los que la adición de 3 días de artesunato a SP, se comparó directamente con 1 día de artesunato con SP:

- Tres días de artesunato redujeron la tasa de fracaso del tratamiento ajustada por PCR dentro de los primeros 28 días desde la de 1 día de artesunato (RR, 0,45; IC del 95%, 0,36 a 0,55, cuatro ensayos, 1202 participantes, evidencia de alta calidad).
- Tres días de artesunato redujeron el número de participantes que tenían gametocitemia el día 7 de aquel con 1 día de artesunato (RR, 0,74; IC del 95%, 0,58 a 0,93, cuatro ensayos, 1260 participantes, evidencia de alta calidad).

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 ciclo de 3 días del componente de artemisinina de las TCA cubre dos ciclos asexuales, asegurando que solo una pequeña fracción de parásitos queda para ser eliminada por el fármaco asociado, reduciendo así el desarrollo potencial de resistencia al fármaco asociado. Por lo tanto, no se recomiendan ciclos más cortos (1-2 días), ya que son menos eficaces, tienen menos efecto sobre los gametocitos y proporcionan menos protección para el fármaco asociado de eliminación lenta.

4.3.3 Dosificación de la TCA

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

Es esencial lograr concentraciones efectivas de medicamentos antimaláricos durante un tiempo suficiente (exposición) en todas las poblaciones objetivo para asegurar altas tasas de curación. Las



recomendaciones de dosificación que se dan a continuación se derivan de la comprensión de la relación entre la dosis y los perfiles de exposición al fármaco (farmacocinética) y la eficacia terapéutica (farmacodinámica) y la seguridad resultantes. Algunos grupos de pacientes, sobre todo los niños más pequeños, no se dosifican de forma óptima con los "regímenes de dosis recomendados por los fabricantes, lo que compromete la eficacia y alimenta la resistencia". En estas directrices, cuando había pruebas farmacológicas de que ciertos grupos de pacientes no recibían dosis óptimas, se ajustaron los regímenes de dosis para garantizar una exposición similar en todos los grupos de pacientes.

A continuación, se resumen las recomendaciones de dosificación basadas en el peso. Aunque la dosificación basada en la edad puede ser más práctica en los niños, la relación entre la edad y el peso difiere en las distintas poblaciones. Por lo tanto, la dosificación basada en la edad puede dar lugar a una subdosificación o sobredosificación de algunos pacientes, a menos que se disponga de grandes bases de datos específicas de la región en función del peso y la edad para orientar la dosificación en esa región.

Otros factores, además del régimen de dosificación, pueden afectar la exposición a un medicamento y, por lo tanto, la eficacia del tratamiento. La exposición al fármaco de un paciente en particular también depende de factores como la calidad del fármaco, la formulación, la adherencia y, en el caso de algunos fármacos, la coadministración con grasa. La mala adherencia es una de las principales causas del fracaso del tratamiento y favorece la aparición y propagación de la resistencia a los medicamentos. Las combinaciones de dosis fijas favorecen la adherencia y son preferibles a los comprimidos sueltos (individuales). Los prescriptores deben tomarse el tiempo necesario para explicar a los pacientes por qué deben completar el tratamiento antimalárico.

Arteméter + Lumefantrina

Formulaciones disponibles actualmente: comprimidos dispersables o estándar que contienen 20 mg de arteméter y 120 mg de lumefantrina en una formulación combinada de dosis fija. La formulación pediátrica de comprimidos dispersables aromatizados facilita el uso en niños pequeños.

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

Régimen de dosificación recomendado: arteméter + lumefantrina se administran dos veces al día durante 3 días (en total, seis dosis). Lo ideal es que las dos primeras dosis se administren con un intervalo de 8 horas.



Número de Comprimidos de arteméter+lumefantrina de 20/120 mg a administrar según peso corporal y edad.

Peso corporal en kg / Edad	Día 1°		Día 2°		Día 3°	
	Hora inicio	A las 8 horas	A las 24 horas	A las 36 horas	A las 48 horas	A las 60 horas
5 < 15 kg (< 3 años)	1	1	1	1	1	1
15 < 25 kg (3 a 7 años)	2	2	2	2	2	2
25 < 35 kg (8 a 10 años)	3	3	3	3	3	3
35 kg o más (> 11 años)	4	4	4	4	4	4

Factores asociados a la alteración de la exposición al fármaco y a la respuesta al tratamiento

- Se ha documentado una menor exposición a la lumefantrina en niños pequeños (<3 años), así como en mujeres embarazadas, adultos corpulentos, pacientes que toman mefloquina, rifampicina o efavirenz y en fumadores. Dado que estos grupos de población pueden presentar un mayor riesgo de fracaso terapéutico, es preciso vigilar más estrechamente su respuesta al tratamiento y garantizar su completa adherencia.

Se ha observado un aumento de la exposición a la lumefantrina en pacientes que toman concomitantemente agentes antirretrovirales basados en lopinavir/ritonavir, pero sin aumento de la toxicidad; por lo tanto, no está indicado un ajuste de la dosis.

Comentarios adicionales:

- Una ventaja de esta TCA es que la lumefantrina no está disponible como monoterapia y nunca se ha utilizado por sí sola para el tratamiento de la malaria.
- La absorción de lumefantrina se ve favorecida por la coadministración con grasas. Debe informarse a los pacientes o a los cuidadores de que esta TCA debe tomarse inmediatamente después de la comida



o de una bebida que contenga grasa (por ejemplo, leche), especialmente en el segundo y tercer día de tratamiento.

4.4 Malaria Recurrente por *P. falciparum*

La recurrencia de la malaria por *P. falciparum* puede deberse a la reinfección o a la recrudescencia (fracaso del tratamiento). El fracaso del tratamiento puede deberse a la resistencia al fármaco o a una exposición inadecuada al mismo debido a una dosificación subóptima, a una mala adherencia, a vómitos, a una farmacocinética inusual en un individuo o a medicamentos de baja calidad. Es importante determinar, a partir de la historia del paciente, si vomitó el tratamiento anterior o no completó un ciclo completo de tratamiento.

Cuando sea posible, el fracaso del tratamiento debe confirmarse parasitológicamente. Para ello puede ser necesario remitir al paciente a un centro con microscopía o PDR basada en la LDH, ya que las pruebas basadas en la proteína 2 rica en histidina de *P. falciparum* (PfHRP2) pueden seguir siendo positivas durante semanas después de la infección inicial, incluso sin que haya recrudescencia. De todos modos, puede ser necesaria la remisión para obtener un tratamiento de segunda línea. En algunos pacientes puede ser imposible distinguir la recrudescencia de la reinfección, aunque la falta de resolución de la fiebre y la parasitemia o su reaparición en las 4 semanas siguientes al tratamiento se consideran fracasos del tratamiento con los TCA actualmente recomendados. En muchos casos, los fracasos del tratamiento se pasan por alto porque no se pregunta a los pacientes si han recibido tratamiento antimalárico en los 1-2 meses anteriores. A los pacientes que se presentan con malaria se les debería hacer esta pregunta de forma rutinaria y consignar esta respuesta en la ficha de notificación del evento malaria en el numeral de recrudescencia.

4.4.1 Falla terapéutica dentro de los primeros 28 días

El tratamiento de segunda línea recomendado es una TCA alternativa conocida por su eficacia en la región. Es probable que la adherencia a los regímenes de tratamiento de 7 días (con artesunato o quinina, ambos coadministrados con tetraciclina, o doxiciclina o clindamicina) sea escasa si no se observa directamente el tratamiento; estos regímenes ya no se recomiendan en general.

4.4.2 Falla terapéutica después de los primeros 29 días

La recurrencia de la fiebre y la parasitemia después de 4 semanas de tratamiento puede deberse a una recrudescencia o a una nueva infección. La distinción solo puede hacerse mediante la genotipificación por PCR de los parásitos de la infección inicial y de la recurrente. Dado que la PCR no se utiliza de forma rutinaria en el tratamiento de los pacientes, todos los presuntos fracasos del tratamiento después de 4 semanas de tratamiento inicial deberían, desde un punto de vista operativo, considerarse nuevas infecciones y tratarse con la TCA de primera línea.



4.4.3 Reduciendo la transmisibilidad de las infecciones por *P. falciparum*

Reduciendo la transmisibilidad de las infecciones *P. falciparum*

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

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

GRADE

En un análisis de estudios observacionales de primaquina en dosis única, los datos de estudios de alimentación de mosquitos en 180 personas sugieren que agregar 0.25 mg / kg de primaquina al tratamiento con un ACT puede reducir rápidamente la infectividad de los gametocitos a los mosquitos.

En una revisión sistemática de ocho ensayos controlados aleatorios sobre la eficacia de la adición de primaquina en dosis única a los TCA para reducir la transmisión de la malaria, en comparación con los TCA solos:

- *Las dosis únicas de primaquina > 0,4 mg / kg de peso corporal redujeron la presencia de gametocitos en el día 8 en aproximadamente dos tercios (RR, 0,34; IC del 95%, 0,19 a 0,59, dos ensayos, 269 participantes, evidencia de alta calidad); y*
- *Las dosis únicas de primaquina > 0,6 mg / kg de peso corporal redujeron el transporte de gametocitos el día 8 en aproximadamente dos tercios (RR, 0,29; IC del 95%, 0,22 a 0,37, siete ensayos, 1380 participantes, evidencia de alta calidad).*

No se han realizado ensayos controlados aleatorios de los efectos sobre la incidencia de la malaria o sobre la transmisión a los mosquitos.

Otras Consideraciones

*El grupo de desarrollo de la guía consideró que la evidencia de una relación dosis-respuesta a partir de estudios observacionales de alimentación de mosquitos era suficiente para concluir que la dosis de primaquina de 0,25 mg / kg de peso corporal redujo significativamente la transmisibilidad de *P. falciparum* en Colombia.*

Graves 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.

A la luz de la preocupación por la seguridad de la dosis previamente recomendada de 0,75 mg/kg de peso en individuos con deficiencia de G6PD, un panel de la OMS revisó la seguridad de la primaquina como gametocitocida de *P. falciparum* y concluyó que es poco probable que una dosis única de 0,25 mg/kg de peso de primaquina base cause una toxicidad grave, incluso en personas con deficiencia de



G6PD². Por lo tanto, cuando esté indicado, debe administrarse una dosis única de 0,25 mg/kg de peso corporal de primaquina base el primer día de tratamiento, además de una TCA, a todos los pacientes con malaria por *P. falciparum* confirmada parasitológicamente, excepto a las mujeres embarazadas, a los lactantes < 6 meses de edad y a las mujeres que amamantan a lactantes < 6 meses de edad, porque no hay datos suficientes sobre la seguridad de su uso en estos grupos.

**Tabla de dosificación basada en la concentración de las tabletas disponibles en Colombia
(5 y 15 mg base).**

Peso corporal en kg / Edad	Dosis única	
	Tabletas de 5 mg	Tabletas de 15 mg
6 < 8 kg (< 8 meses)	1/4	
8 < 13 kg (8 a 29 meses)	1/2	
13 < 21 kg (30 meses a 5 años)	1	
21 < 36 kg (6 a 10 años)		1/2
36 kg o más (11 años o más)		1

4.4.4 Dosificación incompleta

Una práctica que puede resultar riesgosa consiste en administrar solo la primera dosis de un tratamiento a los pacientes con sospecha de malaria pero sin confirmar, con la intención de administrar el tratamiento completo si se confirma el diagnóstico. Esta práctica no es segura, podría generar resistencia y no se recomienda.

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/>).



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 necesitarán una administración parenteral o rectal durante 1 o 2 días, hasta que puedan deglutir y retener la medicación oral de forma fiable. Aunque estos pacientes no muestren otros signos de gravedad, deben recibir los mismos tratamientos antimaláricos iniciales recomendados para la malaria grave (véase el capítulo 7, 7.4.). El tratamiento inicial rectal o parenteral debe ir siempre seguido de un tratamiento completo de 3 días con TCA.

4.5.2 Uso de antipiréticos

En niños pequeños, las 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 $> 38.5^{\circ}\text{C}$. El paracetamol (acetaminofén) en dosis de 15 mg/kg pc cada 4 h es ampliamente utilizado. El medicamento es seguro y bien tolerado; puede administrarse por vía oral o como supositorio. El 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 antieméticos

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, deben utilizarse con precaución.

4.5.4 Manejo de convulsiones

Las convulsiones generalizadas son más comunes en los niños con malaria por *P. falciparum*, que en los que padecen malaria por otras especies. Esto sugiere una superposición entre la patología cerebral resultante de malaria por *Plasmodium falciparum* y las convulsiones febriles. Los pacientes que tienen más de dos ataques en un plazo de 24 horas deben ser tratados como malaria complicada, ya que las convulsiones pueden ser un pródromo de la malaria cerebral. Si las convulsiones continúan, se debe mantener las vías respiratorias y dar anticonvulsivantes (benzodiazepinas parenterales o rectales o paraldehído intramuscular). Cuando las convulsiones hayan cesado, el niño debe tratarse como se



indica en la sección 7.10.5, si la temperatura central es > 38.5 °C. No existe evidencia de que los anticonvulsivantes profilácticos sean beneficiosos en la malaria no complicada, 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

Trate a mujeres embarazadas con malaria no complicada por *P. falciparum* durante el primer trimestre con 7 días de quinina + clindamicina (sobre consideraciones de uso de TCA en primer trimestre del embarazo, ver anexo 5).

Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia

Lactantes de menos de 5 kg de peso corporal

Trate a los lactantes que pesen < 5 kg con malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*, con la TCA a la misma dosis objetivo de mg/kg de peso que para los niños de 5 kg de peso.

Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia

Hiperparasitemia no complicada

Las personas con hiperparasitemia por *P. falciparum* tienen un mayor riesgo de fracaso del tratamiento, malaria complicada y muerte, por lo que deben ser monitoreadas de cerca, además de recibir una TCA

Declaración de buenas prácticas

Varias subpoblaciones de pacientes, incluyendo niños, mujeres embarazadas y pacientes que toman potentes inductores enzimáticos (p. ej. rifampicina, efavirenz), tienen una farmacocinética alterada, 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. 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 el aumento de las dosis individuales, el aumento de la frecuencia o la duración de la dosificación, o la adición de otros fármacos antimaláricos. Sin embargo, el aumento de las dosis individuales quizás no logre la exposición deseada (por ejemplo, la absorción de lumefantrina se satura), o la dosis puede ser tóxica debido a las concentraciones plasmáticas transitoriamente altas



(piperaquina, mefloquina, amodiaquina, pirronaridina). Una ventaja adicional de alargar la duración del tratamiento (administrando un régimen de 5 días) es que proporciona una exposición adicional del ciclo asexual al componente de artemisinina, así como un aumento de la exposición al fármaco asociado. La aceptabilidad, la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia de los regímenes de TCA aumentados en estas circunstancias especiales deben evaluarse urgentemente.

5.1 Embarazadas y mujeres en lactancia

La malaria en el embarazo se asocia con recién nacidos de bajo peso, mayor anemia y, en zonas de baja transmisión, mayor riesgo de malaria grave, pérdida del embarazo y muerte. En entornos de alta transmisión, a pesar de los efectos adversos sobre el crecimiento del feto, la malaria suele ser asintomática en el embarazo o se asocia solo con síntomas leves y no específicos. No hay suficiente información sobre la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de la mayoría de los agentes antimaláricos en el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

5.1.1 Primer trimestre

Primer trimestre del embarazo

Trate a las mujeres embarazadas con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones durante el primer trimestre con 7 días de quinina + clindamicina (sobre consideraciones de uso de la TCA en primer trimestre del embarazo, ver anexo 5).

Evidencia que respalda la recomendación (ver Anexo 5)

Los datos disponibles a 2014 no eran adecuados para la evaluación con la metodología GRADE, ya que no había o casi no se encontraba evidencia de un tratamiento alternativo con TCA.

La evaluación de la seguridad de los datos prospectivos publicados sobre 700 mujeres expuestas en el primer trimestre del embarazo no había indicado ningún efecto adverso de los derivados de la artemisinina en el embarazo o en la salud del feto o del recién nacido.

Los datos disponibles a 2014 solo eran suficientes para excluir un aumento $\geq 4,2$ veces en el riesgo de cualquier defecto importante detectable al nacer (se supone que la prevalencia de fondo es del 0,9%) si la mitad de las exposiciones ocurren durante el período de sensibilidad embrionaria (4 a 9 semanas, posconcepción).

Otras Consideraciones

Los limitados datos disponibles sobre la seguridad de los derivados de la artemisinina al comienzo del embarazo permitían cierta tranquilidad al aconsejar a las mujeres expuestas accidentalmente a estos medicamentos en el comienzo del primer trimestre. No es necesario que se les interrumpa el embarazo debido a esta exposición.



En ausencia de datos de seguridad adecuados sobre los derivados de la artemisinina en el primer trimestre del embarazo con corte a 2014, el Grupo de Desarrollo de Directrices no pudo hacer recomendaciones más allá de reiterar el status quo. Sin embargo, se recomienda remitirse al anexo 5 para evaluar las recomendaciones actuales.

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. No obstante, 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 *falciparum* no complicada es, por lo tanto, quinina + clindamicina (10 mg / kg de peso corporal dos veces al día) durante 7 días (o monoterapia con quinina si no se dispone de clindamicina). Una 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 pueden no ser conscientes aún de estar embarazadas. Por lo tanto, se debe preguntar a todas las mujeres en edad fértil sobre la posibilidad de que estén embarazadas antes de administrarles agentes antimaláricos; ésta es la práctica habitual para administrar cualquier medicamento a las mujeres que puedan llegar a quedar en estado de gestación. No obstante, las mujeres que se encuentran en las primeras etapas del embarazo suelen estar expuestas inadvertidamente al tratamiento de primera línea disponible, en su mayoría TCA. Los datos prospectivos publicados sobre 700 mujeres expuestas en el primer trimestre del embarazo no indican efectos adversos de las artemisininas (o de los fármacos asociados) en el embarazo o en la salud de los fetos o neonatos. Los datos disponibles son suficientes para excluir un aumento del riesgo de $\geq 4,2$ veces de cualquier defecto importante detectable al nacer (se supone que la prevalencia de fondo es del 0,9%), si la mitad de las exposiciones se producen durante el periodo sensible para el embrión (4-9 semanas después de la concepción). Estos datos aportan seguridad a la hora de asesorar a las mujeres expuestas a un fármaco antimalárico en el primer trimestre e indican que no es necesario interrumpir el embarazo a causa de esta exposición.



5.1.2 Segundo y tercer trimestre

La experiencia con los derivados de la artemisinina en el segundo y tercer trimestre (más de 4000 embarazos documentados) es cada vez más tranquilizadora: no se han informado efectos adversos en la madre o el feto. La evaluación actual de riesgo-beneficio sugiere que las *TCA debe usarse para tratar la malaria por P. falciparum no complicada en el segundo y tercer trimestre del embarazo*. El régimen actual estándar de 6 dosis de arteméter + lumefantrina se evaluó en más de 1000 mujeres en el segundo y tercer trimestre en ensayos controlados y se ha encontrado que es bien tolerado y seguro. Sin embargo, en un entorno de baja transmisión en la frontera entre Myanmar y Tailandia, la eficacia del régimen estándar de seis dosis de arteméter+lumefantrina fue inferior a los siete días de monoterapia con artesunato. La menor eficacia puede deberse a concentraciones más bajas del fármaco durante el embarazo, como también se observó en un área de alta transmisión en Uganda y la República Unida de Tanzania. Aunque muchas mujeres en el segundo y tercer trimestre del embarazo en África han estado expuestas al arteméter + lumefantrina, se están realizando estudios para evaluar su eficacia, farmacocinética y seguridad en mujeres embarazadas. La quinina se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia al final del embarazo, y solo debe utilizarse (con clindamicina) si no se dispone de alternativas eficaces. La primaquina y las tetraciclinas no deben utilizarse durante el embarazo.

5.1.3 Dosificación en el embarazo

Los datos sobre la farmacocinética de los agentes antimaláricos utilizados durante el embarazo son limitados. Los que están disponibles indican que las propiedades farmacocinéticas suelen alterarse durante el embarazo, pero que las alteraciones son insuficientes para justificar modificaciones de la dosis en este momento. En el caso de la quinina, no se han observado diferencias significativas en la exposición durante el embarazo. Se dispone de estudios sobre la farmacocinética de arteméter + lumefantrina, artesunato + mefloquina y dihidroartemisinina + piperaquina. La mayor parte de los datos existentes se refieren al arteméter + lumefantrina; éstos sugieren una disminución de la exposición global durante el segundo y el tercer trimestre. Las simulaciones sugieren que un régimen estándar de seis dosis de lumefantrina administrado durante 5 días, en lugar de 3, mejora la exposición, pero los datos son insuficientes para recomendar este régimen alternativo en la actualidad.

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 debe usarse en mujeres lactantes, a menos que se haya evaluado la deficiencia de G6PD.



5.2 Niños pequeños y lactantes (incluyendo los que están desnutridos).

Los derivados de la artemisinina son seguros y bien tolerados por los niños pequeños; por lo tanto, la elección de la TCA viene determinada en gran medida por la seguridad y la tolerabilidad del fármaco asociado. La primaquina debe evitarse en los primeros 6 meses de vida (aunque no hay datos sobre su toxicidad en los lactantes), y las tetraciclinas deben evitarse durante toda la infancia. Con estas excepciones, ninguno de los otros tratamientos antipalúdicos actualmente recomendados ha mostrado una toxicidad grave en la infancia. El retraso en el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en bebés y niños pequeños puede tener consecuencias fatales, especialmente en el caso de las infecciones más graves. Las dificultades señaladas anteriormente no deberían retrasar el tratamiento con los fármacos más eficaces disponibles. En el tratamiento de los niños pequeños, es importante garantizar una dosificación precisa y la retención de la dosis administrada, ya que los lactantes son más propensos a vomitar o regurgitar el tratamiento antipalúdico que los niños mayores o los adultos. El sabor, el volumen, la consistencia y la tolerabilidad gastrointestinal son determinantes para que el niño mantenga el tratamiento. Las madres suelen necesitar asesoramiento sobre las técnicas de administración del fármaco y sobre la importancia de volver a administrarlo si se regurgita en el plazo de una hora desde su administración. Dado que el deterioro en los lactantes puede ser rápido, el umbral para el uso del tratamiento parenteral debería ser mucho más bajo.

5.2.1 Dosificación óptima de antimaláricos en niños pequeños

Aunque se recomienda la dosificación en función del área corporal de muchos medicamentos en niños pequeños, en aras de la simplicidad, los fármacos antimaláricos se han administrado como una dosis estándar por kg de peso corporal para todos los pacientes, incluidos los niños pequeños y los lactantes. Este enfoque no tiene en cuenta los cambios en la disposición del fármaco que se producen con el desarrollo. Las dosis actualmente recomendadas de lumefantrina, piperaquina, SP, artesunato y cloroquina dan lugar a concentraciones de fármacos más bajas en niños pequeños y lactantes que en pacientes de mayor edad. Ahora se recomiendan ajustes en los regímenes de dosificación anteriores para la dihidroartemisina + piperaquina en la malaria no complicada y para el artesunato en la malaria complicada, a fin de garantizar una exposición adecuada al fármaco en esta población vulnerable. Las pruebas disponibles para el arteméter + lumefantrina, la SP y la cloroquina no indican una modificación de la dosis en este momento, pero los niños pequeños deben ser vigilados de cerca, ya que una exposición reducida al fármaco puede aumentar el riesgo de fracaso del tratamiento.

En situaciones comunitarias en las que se necesita un tratamiento parenteral pero no se puede administrar, como en el caso de los bebés y niños pequeños que vomitan los fármacos antimaláricos repetidamente o están demasiado débiles para deglutir o están muy enfermos, se debe administrar artesunato por vía rectal y trasladar al paciente a un centro en el que sea posible el tratamiento parenteral. La administración rectal de una dosis única de artesunato como tratamiento previo a la remisión reduce los riesgos de muerte y discapacidad neurológica, siempre que este tratamiento inicial vaya seguido de un tratamiento antimalárico parenteral adecuado en el hospital. En la sección 7.5 se



ofrecen más datos sobre la administración rectal de artesunato y otros fármacos antimaláricos antes de la remisión.

5.2.2 Dosificación óptima de antimaláricos en los lactantes.

Los lactantes de menos de 5 kg de peso corporal

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

Evidencia que respalda la recomendación (ver anexo 4, A4.6)

Los datos disponibles no eran adecuados para la evaluación mediante la metodología GRADE.

En la mayoría de los estudios clínicos, no se distinguieron subgrupos de lactantes y niños mayores. La evidencia para lactantes pequeños (<5 kg) es insuficiente para confiar en las recomendaciones de tratamiento actuales. No obstante, a pesar de estas incertidumbres, los lactantes necesitan un tratamiento rápido y eficaz de la malaria. Existe evidencia limitada de que arteméter + lumefantrina alcanzan concentraciones plasmáticas más bajas en lactantes que en niños mayores y adultos.

Otras Consideraciones

El Grupo de Desarrollo de Directrices consideró que la evidencia actualmente disponible es demasiado limitada para justificar una revisión formal de la evidencia en esta etapa y no pudo recomendar ningún cambio más allá del statu quo. Se justifica más investigación.

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. Los únicos agentes antimaláricos que actualmente están contraindicados en neonatos (< 6 meses) son la primaquina y las tetraciclinas.

Se recomienda la administración de la TCA en función del peso corporal en la misma dosis de mg/kg de peso para todos los lactantes, incluidos los que pesan < 5 kg, con una estrecha vigilancia de la respuesta al tratamiento. La falta de formulaciones pediátricas de la mayoría de los fármacos antimaláricos obliga con frecuencia a dividir los comprimidos para adultos, lo que puede conducir a una dosificación inexacta. Cuando están disponibles, se prefieren las formulaciones y concentraciones pediátricas, ya que mejoran la eficacia y la precisión 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 mismas 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 alto peso para la edad). Aunque se han realizado muchos estudios sobre la eficacia de los medicamentos antimaláricos en poblaciones y ámbitos en los que era frecuente la desnutrición, hay pocos estudios de la disposición de los fármacos en individuos desnutridos. Además, rara vez se distingue entre desnutrición aguda y crónica.

Pequeños estudios de la farmacocinética de la quinina y la cloroquina mostraron alteraciones en personas con diferentes grados de desnutrición. 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.

De otra parte, 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. En consecuencia, el resultado es incierto.

5.3 Adultos corpulentos y obesos

Los adultos de gran tamaño corren el riesgo de recibir una dosis insuficiente cuando se les dosifica por edad o en tratamientos estándar preenvasados para adultos basados en el peso. En principio, la dosificación de los adultos corpulentos debería basarse en alcanzar la dosis objetivo de mg/kg de peso para cada régimen antipalúdico. La consecuencia práctica es que podría ser necesario abrir dos envases de un fármaco antimalárico para garantizar un tratamiento adecuado. En el caso de los pacientes obesos, a menudo se distribuye menos fármaco a la grasa que a otros tejidos; por lo tanto, deben ser dosificados sobre la base de una estimación del peso corporal magro, el peso corporal ideal. Los pacientes con sobrepeso pero no obesos requieren las mismas dosis de mg/kg de peso corporal que los pacientes de menor peso.



En el pasado, se han recomendado dosis máximas, pero no hay evidencia ni justificación para esta práctica. Dado que las pruebas de una asociación entre la dosis, la farmacocinética y el resultado del tratamiento en adultos con sobrepeso o de gran tamaño son limitadas, y que no se han evaluado opciones de dosificación alternativas en los ensayos de tratamiento, se recomienda evaluar urgentemente esta carencia de conocimientos. A falta de datos, los proveedores de tratamiento deberían intentar hacer un seguimiento de los resultados del tratamiento de los adultos de gran tamaño siempre que sea posible.

5.4 Pacientes con coinfección con VIH

Existe una superposición geográfica considerable entre la malaria y la infección por el VIH, y muchas personas están coinfectadas. El empeoramiento de la inmunosupresión relacionada con el VIH puede conducir a manifestaciones más graves de malaria. En las mujeres embarazadas infectadas por el VIH, aumentan los efectos adversos de la malaria placentaria sobre el peso al nacer. En áreas de malaria endémica estable, los pacientes infectados por el VIH que son parcialmente inmunes a la malaria pueden tener infecciones más frecuentes y de mayor densidad, mientras que en áreas de transmisión inestable, la infección por el VIH se asocia con mayores riesgos de malaria complicada y muertes relacionadas con la misma. Se dispone de información limitada sobre cómo la infección por VIH modifica las respuestas terapéuticas a las TCA. Los primeros estudios sugirieron que el aumento de la inmunosupresión relacionada con el VIH estaba asociado con una menor respuesta al tratamiento con medicamentos antipalúdicos. Actualmente no hay información suficiente para modificar las recomendaciones generales de tratamiento de la malaria para pacientes con VIH/SIDA.

Se dispone de más datos sobre el uso de arteméter + lumefantrina con el tratamiento antirretroviral. Un estudio realizado en niños con malaria no complicada en una zona de alta transmisión de África mostró una disminución del riesgo de malaria recurrente tras el tratamiento con arteméter + lumefantrina en niños que recibían un tratamiento antirretroviral basado en lopinavir ritonavir en comparación con un tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. La evaluación de la farmacocinética en estos niños y en voluntarios sanos mostró una exposición significativamente mayor a la lumefantrina y una menor exposición a la dihidroartemisinina con el tratamiento antirretroviral basado en lopinavir-ritonavir, pero sin consecuencias adversas. Por el contrario, el tratamiento antirretroviral basado en efavirenz se asoció a una disminución de entre dos y cuatro veces de la exposición a la lumefantrina en voluntarios sanos y en adultos y niños infectados por la malaria, con un aumento de las tasas de malaria recurrente después del tratamiento. Se requiere una estrecha vigilancia. Todavía no se ha estudiado el aumento de la dosis de arteméter + lumefantrina con un tratamiento antirretroviral basado en efavirenz. La exposición a la lumefantrina y a otros tratamientos antirretrovirales basados en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, en concreto la nevirapina y la etravirina, no mostró cambios consistentes que requirieran un ajuste de la dosis.



Los estudios de administración de quinina con lopinavir ritonavir o ritonavir solo en voluntarios sanos dieron resultados contradictorios. Los datos combinados son insuficientes para justificar el ajuste de la dosis. Las dosis únicas de atovacuona - proguanil con efavirenz, lopinavir ritonavir o atazanavir-ritonavir se asociaron a una disminución significativa del área bajo la curva de concentración-tiempo de la atovacuona (de dos a cuatro veces) y del proguanil (dos veces), lo que podría comprometer la eficacia del tratamiento o la profilaxis. No hay pruebas suficientes para cambiar las recomendaciones actuales de dosificación por mg/kg de peso; sin embargo, estos pacientes también deben ser vigilados estrechamente.

5.5 Pacientes con coinfección con tuberculosis

Las rifamicinas, en particular la rifampicina, son inductores potentes de CYP3A4 con actividad antimalárica débil. La administración concomitante de rifampicina durante el tratamiento con quinina de los adultos con malaria se asoció con una disminución significativa en la exposición a la quinina y una tasa de recrudescencia cinco veces mayor. En adultos coinfectados con VIH y tuberculosis que estaban siendo tratados con rifampicina, la administración de arteméter + lumefantrina resultó en una exposición significativamente menor a arteméter, dihidroartemisinina y lumefantrina (disminuciones de nueve, seis y tres veces, respectivamente). No hay suficiente evidencia en este momento para cambiar las recomendaciones actuales de dosificación mg/kg pc; sin embargo, dado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de infecciones recrudescientes, deben ser monitoreados de cerca.

5.6 Viajeros no inmunes

VIAJEROS NO INMUNES

*Trate a los viajeros con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones que regresan a entornos no endémicos con una TCA.*

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

GRADE (ver Anexo 4, A4.1)

Los estudios han demostrado sistemáticamente que las cinco TCA recomendados por la OMS tienen tasas de fracaso del tratamiento ajustadas por PCR inferiores al 5% en entornos sin resistencia al fármaco asociado (evidencia de alta calidad). En Colombia, se encuentra disponible la TCA arteméter + lumefantrina

Otras Consideraciones

El Grupo de Desarrollo de Directrices consideró que la evidencia de superioridad de las TCA sobre los medicamentos distintos a TCA de entornos endémicos es igualmente aplicable a aquellos que viajan desde entornos no endémicos.



Los viajeros que contraen la malaria son, a menudo, personas no inmunes que viven en ciudades de países endémicos con poca o ninguna transmisión. También, puede tratarse de visitantes de países no endémicos que viajan a áreas con transmisión de malaria. Ambos tienen mayor riesgo de padecer malaria complicada. En un país donde la malaria es endémica, debe tratarse de acuerdo con la política nacional.

Sin embargo, la prevención de la transmisión o la aparición de resistencias no son relevantes fuera de las áreas endémicas de malaria. Si el paciente ha recibido quimioprofilaxis, no se debe utilizar el mismo medicamento para el tratamiento. El tratamiento de la malaria por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* en viajeros debe ser el mismo que para los pacientes de zonas endémicas.

5.7 Hiperparasitemia no complicada

La hiperparasitemia no complicada está presente en pacientes que tienen una parasitemia de $\geq 4\%$ pero sin signos de gravedad. Presentan un mayor riesgo de padecer malaria grave y de fracasar el tratamiento, y se consideran una fuente importante de resistencia a los fármacos antimaláricos. En el caso de la malaria por *falciparum*, el riesgo de progresión hacia la malaria complicada con disfunción de órganos vitales aumenta a mayores densidades de parásitos. En entornos de baja transmisión, la mortalidad empieza a aumentar cuando la densidad de parásitos supera los 100.000/ μL ($\sim 2\%$ de parasitemia). En la frontera noroeste de Tailandia, antes de la introducción generalizada de la TCA, una parasitemia superior al 4% sin signos de gravedad se asociaba a una tasa de mortalidad del 3% (unas 30 veces superior a la de la malaria *falciparum* no complicada con densidades inferiores) y a un riesgo seis veces superior de fracaso del tratamiento. La relación entre la parasitemia y los riesgos depende del contexto epidemiológico: en los entornos de mayor transmisión, el riesgo de desarrollar malaria grave en pacientes con una parasitemia elevada es menor, pero la "hiperparasitemia no complicada" sigue asociada a una tasa de fracaso terapéutico significativamente mayor.

Los pacientes con una parasitemia del 4-10% y sin signos de gravedad también requieren una estrecha vigilancia y, si es posible, el ingreso en el hospital. Tienen altas tasas de fracaso del tratamiento. Las personas no inmunes, como los viajeros y los individuos en entornos de baja transmisión con una parasitemia $> 2\%$, corren un mayor riesgo y también requieren una atención estrecha. Se considera que una parasitemia superior al 10% indica un cuadro de malaria grave en todos los entornos.

Es difícil hacer una recomendación general sobre el tratamiento de la hiperparasitemia no complicada, por varias razones: reconocer a estos pacientes requiere un recuento preciso y cuantitativo de parásitos (no se identificarán a partir de recuentos semicuantitativos de gota gruesa o de pruebas de diagnóstico rápido), los riesgos de malaria complicada varían considerablemente y los riesgos de fracaso del tratamiento también varían. Además, se dispone de poca información sobre las respuestas



terapéuticas en la hiperparasitemia no complicada. Dado que el componente de artemisinina de una TCA es esencial para evitar la progresión a una malaria grave, debe garantizarse la absorción de la primera dosis (la atovuona - proguanil sola no debe utilizarse en viajeros que presenten hiperparasitemia no complicada). Los tratamientos más prolongados son más eficaces; se ha utilizado tanto la administración de cursos más prolongados de TCA como la precedencia del régimen estándar de TCA de 3 días con artesunato parenteral u oral.

6. Tratamiento de Malaria no complicada causada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, ó *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*, trate como malaria no complicada por *P. falciparum*.

Declaración de buenas prácticas

Trate a adultos y niños como malaria no complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*, con cloroquina. La OMS considera el uso de TCA igualmente útil en estos casos.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Trate 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

En áreas con infecciones resistentes a la cloroquina, trate a adultos y niños con malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* sin complicaciones (excepto las mujeres embarazadas en su primer trimestre) con una TCA. (sobre consideraciones de uso de TCA en primer trimestre del embarazo, ver anexo 5).

Recomendación fuerte, evidencia de alta 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, en Colombia no se solicita este examen de forma rutinaria.

Declaración de buenas prácticas

Para prevenir la recaída, trate la malaria por *P. vivax* o *P. ovale* en niños y adultos (excepto las mujeres embarazadas, los lactantes de < 6 meses, las mujeres que amamantan a lactantes de < 6 meses, las mujeres que amamantan a lactantes de más edad a menos que se sepa que no tienen deficiencia de G6PD y las



personas con deficiencia de G6PD) con un ciclo de 14 días (0,25 mg/kg de peso al día) de primaquina en todos los entornos de transmisión.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

En personas con deficiencia de G6PD, considere la prevención de la recaída administrando primaquina base a 0.75 mg/kg pc una vez por semana durante 8 semanas, con estrecha supervisión médica por posibles efectos hematológicos adversos inducidos 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 añadirla.

Declaración de buenas prácticas

Mujeres embarazadas y lactancia

En las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, considere la quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta que se complete el parto y la lactancia. Una vez terminadas estas etapas, y en función del estado de la G6PD (si el examen está disponible), trate con primaquina para prevenir futuras recaídas.

Recomendación condicional, moderada calidad de la evidencia

De las especies de *Plasmodium* que afectan al ser humano, solo *P. vivax* y *P. ovale* forman hipnozoítos,

que son estadios parasitarios latentes en el hígado que causan recaídas de la infección semanas o años después de la infección primaria. Por lo tanto, una sola inoculación del mosquito puede dar lugar a repetidos brotes de la enfermedad. El *P. vivax* existe en dos formas generales: la forma tropical más prevalente, que causa una malaria que recae a intervalos frecuentes (normalmente cada 3 semanas, a menos que se administren fármacos antimaláricos de eliminación lenta, en cuyo caso el intervalo es de 5 a 7 semanas) y tiende a ser menos susceptible a la primaquina; y una forma templada, en la que puede haber un periodo de incubación largo (~9 meses) o un intervalo igualmente largo entre la enfermedad primaria y la recaída. La forma templada de *P. vivax* es más sensible a la primaquina. La infección por *P. vivax* durante el embarazo reduce el peso del bebé al nacer, al igual que *P. falciparum*. En las primigrávidas, la reducción del peso al nacer es de aproximadamente dos tercios de la asociada a *P. falciparum* (110 g frente a 170 g), pero este efecto adverso no disminuye con los sucesivos embarazos, a diferencia de lo que ocurre con las infecciones por *P. falciparum*. Las infecciones por *P. knowlesi* en el ser humano son potencialmente peligrosas; el paciente puede deteriorarse rápidamente porque este parásito tiene un ciclo asexual de 24 horas, por lo que la carga parasitaria puede expandirse rápidamente, dando lugar a una enfermedad grave y en ocasiones mortal.



6.1 Objetivo Terapéutico

El objetivo del tratamiento de la malaria causada por *P. vivax* y *P. ovale* es curar tanto la infección en recrudescencia y la recaída, respectivamente.

6.2 Diagnóstico

Las características clínicas de la malaria no complicada son inespecíficas y el diagnóstico de malaria requiere análisis de sangre. Las especies de malaria generalmente se diferencian por microscopía. Las formas de anillos jóvenes de todas las especies se ven similares, pero las etapas más antiguas y los gametocitos tienen características específicas de especie, excepto las dos formas de *P. ovale*, que parecen idénticas. Se dispone de PDR basadas en inmunocromatografía de flujo lateral para la detección de *P. vivax* y su rendimiento ha mejorado en los últimos años. Sin embargo, su sensibilidad para las otras malarias no *falciparum* es baja. La determinación del genotipo molecular de los parásitos de *P. vivax* es menos útil en los estudios de eficacia terapéutica que en la malaria por *P. falciparum*, ya que las recaídas pueden deberse al mismo genotipo que causó la enfermedad inicial o a uno diferente.

6.3 Susceptibilidad de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* a los fármacos antimaláricos

Se dispone de pocos datos recientes sobre la susceptibilidad de *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* a los agentes antimaláricos in vivo. Todas estas especies se consideran sensibles a la cloroquina, aunque recientemente se informó de resistencia a la cloroquina en *P. malariae*.

La susceptibilidad de *P. vivax* se ha estudiado ampliamente, ahora que se han estandarizado los métodos de cultivo a corto plazo, los resultados de los estudios clínicos están respaldados por observaciones in vitro. El *P. vivax* generalmente sigue siendo sensible a la cloroquina, pero la resistencia está aumentando.

La resistencia de alto nivel a la cloroquina prevalece en toda la isla de Nueva Guinea, Oceanía y partes de Indonesia. La resistencia de nivel inferior se encuentra en otras partes del sudeste asiático y partes de América del Sur. En el subcontinente indio, donde se produce la mayor parte de la malaria por *P. vivax* del mundo, los parásitos son principalmente sensibles a la cloroquina.

En general, el *P. vivax* es sensible a todos los demás medicamentos antimaláricos. A diferencia del *P. falciparum*, las etapas asexuales del *P. vivax* también son susceptibles a la primaquina. Por lo tanto, la cloroquina + la primaquina puede considerarse como un tratamiento combinado para las infecciones en estadio sanguíneo, además de proporcionar una cura radical. Los únicos fármacos con actividad significativa contra los hipnozoítos son las 8-aminoquinolinas (primaquina, bulaquina, tafenoquina). No



existe un método *in vitro* estandarizado para evaluar la actividad hipnozoitocida de los medicamentos antimaláricos.

6.4 Tratamiento de la etapa sanguínea de la infección

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

En áreas con infecciones susceptibles a la cloroquina, trate a adultos y niños con malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* sin complicaciones, con cloroquina. La OMS considera el uso de la TCA igualmente útil en estos casos.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

En áreas con infecciones resistentes a la cloroquina, trate a adultos y niños con malaria por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi* sin complicaciones, con TCA (sobre consideraciones de uso de la TCA en primer trimestre del embarazo, ver anexo 4).

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

GRADE (ver Anexo 4, A4.5 y A4.6)

En una revisión sistemática de las TCA para el tratamiento de la malaria por *P. vivax*, se realizaron cinco ensayos en Afganistán, Camboya, India, Indonesia y Tailandia entre 2002 y 2011 con un total de 1622 participantes que compararon las TCA directamente con la cloroquina:

- las TCA eliminaron los parásitos de la sangre periférica más rápidamente (parasitemia después de 24 h de tratamiento: RR, 0,42; IC del 95%, 0,36–0,50, cuatro ensayos, 1652 participantes, evidencia de alta calidad); y
- las TCA fueron al menos tan efectivos para prevenir la parasitemia recurrente antes del día 28 (RR, 0,58; IC del 95%, 0,18–1,90, cinco ensayos, 1622 participantes, evidencia de alta calidad).

En cuatro de estos ensayos, se observó pocos casos de parasitemia recurrente antes del día 28 tanto con cloroquina como con TCA. En el quinto ensayo, en Tailandia en 2011, se observó un aumento de la parasitemia recurrente después del tratamiento con cloroquina (9%), pero fue poco frecuente después de la TCA (2%) (RR, 0,25; IC del 95%, 0,09–0,66; un ensayo, 437 participantes).

Las combinaciones de TCA con semividas prolongadas proporcionaron un efecto profiláctico más prolongado después del tratamiento, con un número significativamente menor de casos de parasitemia recurrente entre el día 28 y el día 42 o el día 63 (RR, 0,57; IC del 95%, 0,40–0,82, tres ensayos, 1066 participantes, evidencia de calidad moderada).

Otras Consideraciones

El grupo de desarrollo de la guía reconoció que, en los pocos entornos en los que el *P. vivax* es la única especie endémica y donde la resistencia a la cloroquina sigue siendo baja, el mayor costo de ACT puede no valer la pena por los pequeños beneficios adicionales. En los países en los que se usa cloroquina para el



tratamiento de la malaria vivax, debe monitorear la resistencia a la cloroquina y cambiar a una TCA cuando la tasa de fracaso del tratamiento sea > 10% en el día 28.

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.

6.4.1 Malaria no complicada por *Plasmodium vivax*

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

Para la 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 recomienda dosis totales más bajas, esto fomenta la aparición de resistencias. La cloroquina se administra a una dosis inicial de 10 mg base/kg pc, seguida 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.

6.4.2 Malaria no complicada por *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*

La resistencia de *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* a los medicamentos antimaláricos no está bien caracterizada. En general se considera que las infecciones causadas por estas tres especies son sensibles a la cloroquina. Solo en un estudio, realizado en Indonesia, se informó de la resistencia a la cloroquina en *P. malariae*.

Es así que los estadios sanguíneos de *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi* deben tratarse con el régimen estándar de cloroquina, como en el caso de la malaria por *P. vivax*.

6.4.3 Infecciones de la malaria mixta

Las infecciones de malaria mixta son comunes en áreas endémicas. Las infecciones mixtas son mejor detectadas por técnicas de amplificación basados en ácidos nucleicos, como la PCR. Con microscopía rutinaria pueden ser subestimadas. Las 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. Varias PDR no pueden detectar infección mixta o tienen baja sensibilidad para la detección de la malaria *vivax* críptica. Las TCA son eficaces contra todas las especies de la malaria y se constituyen en el tratamiento de elección para infecciones mixtas.



6.5 Tratamiento de las etapas del hígado (hipnozoítos) de *P. vivax* y *P. Ovale*

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

Para prevenir recaídas, trate 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 cursode 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, considere la prevención de la recaída administrando 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

GRADE (ver Anexo 4, A4.7 y A4.8)

En una revisión sistemática de primaquina para la curación radical de la malaria por *P. vivax*, se compararon 14 días de primaquina con placebo o ningún tratamiento en 10 ensayos, y 14 días se compararon con 7 días en un ensayo. Los ensayos se realizaron en Colombia, Etiopía, India, Pakistán y Tailandia entre 1992 y 2006. En comparación con placebo o sin primaquina:

- 14 días de primaquina (0,25 mg / kg de peso corporal por día) redujeron las recaídas durante los 15 meses de seguimiento en aproximadamente un 40% (RR, 0,60; IC del 95%, 0,48 a 0,75, diez ensayos, 1740 participantes, evidencia de alta calidad).

En comparación con 7 días de primaquina:

- 14 días de primaquina (0,25 mg / kg de peso corporal por día) redujeron las recaídas durante los 6 meses de seguimiento en más del 50% (RR, 0,45; IC del 95%, 0,25 a 0,81, un ensayo, 126 participantes, evidencia de baja calidad).

No se ha realizado una comparación directa de dosis más altas (0,5 mg / kg de peso corporal durante 14 días) con el régimen estándar (0,25 mg / kg de peso corporal durante 14 días).

Doce de los 15 ensayos incluidos en la revisión excluyeron explícitamente a las personas con deficiencia de G6PD; los tres restantes no informaron sobre este aspecto. No hubo eventos graves reportados.

Otras Consideraciones

En ausencia de evidencia para recomendar alternativas, el grupo de desarrollo de la guía considera que 0,75 mg / kg de peso corporal de primaquina administrada una vez a la semana durante 8 semanas es el régimen más seguro para las personas con deficiencia leve a moderada de G6PD.



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..

6.5.1 Primaquina para al prevención de recaídas

Para alcanzar la curación radical (curación y prevención de recaídas), hay que prevenir las recaídas originadas por los hipnozoítos hepáticos mediante la administración de primaquina. La frecuencia y el patrón de las recaídas varían geográficamente, y las tasas de recaída suelen oscilar entre el 8% y el 80%. Las cepas templadas de *P. vivax* de larga duración siguen siendo frecuentes en muchas zonas. Las pruebas recientes sugieren que, en las zonas endémicas en las que la población se inocula frecuentemente con *P. vivax*, una proporción significativa de la población alberga hipnozoítos latentes, pero "activables". El mecanismo exacto de activación de los hipnozoítos latentes no está claro. Hay pruebas de que las infecciones parasitarias y bacterianas sistémicas, pero no las virales, pueden activar los hipnozoítos de *P. vivax*, lo que explica por qué *P. vivax* suele seguir a las infecciones por *P. falciparum* en las zonas endémicas donde ambos parásitos son prevalentes. Así pues, la eficacia curativa radical de la primaquina debe contraponerse a la frecuencia de recaída prevalente y a la carga probable de hipnozoítos "activables". Los estudios experimentales sobre la malaria *vivax* y la malaria de los simios recidivante por *P. cynomolgi* sugieren que la dosis total de 8-aminoquinolina administrada es el principal determinante de la eficacia curativa radical. En la mayoría de las evaluaciones terapéuticas, la primaquina se ha administrado durante 14 días. Se requieren dosis totales de 3,5 mg de base/kg de peso (0,25 mg/kg de peso al día) para las cepas templadas y 7 mg de base/kg de peso (0,5 mg/kg de peso al día) para el *P. vivax* tropical, de recaída frecuente, que prevalece en Asia oriental y Oceanía. La primaquina provoca molestias abdominales que limitan la dosis cuando se toma en ayunas; debe tomarse siempre con alimentos.

Formulación de primaquina: si está disponible, administre comprimidos ranurados que contengan 7,5 o 15 mg de primaquina. Las tabletas de dosis más pequeñas que contienen 2.5 y 5 mg de base están disponibles en algunas áreas y facilitan la dosificación precisa en niños. Cuando no se dispone de comprimidos ranurados, se pueden utilizar comprimidos de 5 mg (Disponibles en Colombia).

Dosis terapéutica: 0,25–0,5 mg/kg pc por día de primaquina una vez al día durante 14 días (ver Anexo 2, A2.6).

En el pasado no se recomendaba el uso de primaquina para prevenir las recaídas en entornos de alta transmisión, ya que se consideraba que el riesgo de nuevas infecciones superaba cualquier beneficio de la prevención de las recaídas. Esto puede haberse basado en la subestimación de la morbilidad y la mortalidad asociadas a las recaídas múltiples, especialmente en los niños pequeños. Dados los beneficios de la prevención de recaídas y a la luz de los cambios epidemiológicos en todo el mundo y de los objetivos más exigentes para el control y la eliminación de la malaria, el grupo recomienda ahora que se utilice la primaquina en todos los entornos.



6.5.2 Primaquina y deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Cualquier persona (hombre o mujer) que presente eritrocitos con una actividad de la enzima G6PD < 30% de la media normal, tiene deficiencia de G6PD y experimentará hemólisis después de tomar primaquina. Las mujeres heterocigotas con una actividad de la enzima G6PD mayor a la media también pueden presentar hemólisis significativa. La deficiencia de G6PD es un trastorno genético heredado ligado al sexo, que se asocia con la 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 altas frecuencias solo se encuentran en áreas donde la malaria es o ha sido endémica. Hay muchas (> 180) variantes genéticas de la deficiencia de G6PD; casi todas hacen que las células rojas sean susceptibles a la hemólisis oxidante, pero la gravedad de la misma puede variar. La primaquina genera metabolitos intermediarios reactivos que son oxidantes y 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 se autolimita una vez que la droga se suspende. En ausencia de exposición a primaquina u otro agente oxidante, la deficiencia de G6PD raramente causa 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 las pruebas de detección rápida que se pueden utilizar en los puestos de atención están disponibles comercialmente.

- En pacientes con deficiencia conocida de G6PD, se puede considerar primaquina a una dosis de 0,75 mg base/kg pc una vez a la semana durante 8 semanas. La decisión de administrar o suspender la primaquina debe depender de la posibilidad de administrar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica, con fácil acceso a establecimientos de salud con servicios de transfusión de sangre.
- Algunas mujeres heterocigotas que obtienen resultados normales o sin deficientes en las pruebas de detección cualitativas de G6PD tienen una actividad intermedia de G6PD y aún pueden hemolizar. La deficiencia intermedia (30 a 80% de lo normal) y la actividad enzimática normal (> 80% de lo normal) solo se pueden diferenciar con una prueba cuantitativa. En ausencia de pruebas cuantitativas, se debe considerar que todas las mujeres tienen potencialmente una actividad intermedia de G6PD y se les debe administrar el régimen de 14 días de primaquina, con asesoramiento sobre cómo reconocer los síntomas y signos de anemia hemolítica. Se les debe recomendar que suspendan la primaquina y se les debe decir dónde buscar atención si se desarrollan estos signos.
- Si no se dispone de pruebas de G6PD, la decisión de prescribir o suspender la primaquina debe basarse en el equilibrio entre los beneficios de la prevención de la recaída y los riesgos de la anemia hemolítica inducida por primaquina. Esto depende de la prevalencia de la deficiencia de G6PD en la población, de la gravedad de los genotipos prevalentes y de la capacidad de los servicios de salud para identificar y manejar las reacciones hemolíticas inducidas por primaquina.



6.5.3 Prevención de recaídas en embarazadas o mujeres lactantes e infantes

Prevención de la recaída en mujeres embarazadas o lactantes

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

Recomendación condicional, moderada calidad de la evidencia

GRADE (ver Anexo 4, A4.9)

En una revisión sistemática de la quimioprofilaxis de la malaria en mujeres embarazadas, la profilaxis con cloroquina contra *P. vivax* durante el embarazo se evaluó directamente en un ensayo realizado en Tailandia en 2001. En comparación con ninguna quimioprofilaxis:

La profilaxis con cloroquina redujo sustancialmente la malaria recurrente por *P. vivax* (CR, 0,02; IC del 95%, 0,00–0,26; un ensayo, 951 participantes, evidencia de calidad moderada).

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 se conozca que el infante no tenga deficiencia de G6PD).

Como alternativa, podría administrarse 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 administrarse primaquina para lograr la curación radical.

Pocos datos están disponibles sobre la seguridad de la primaquina en la infancia. En el pasado la primaquina no fue recomendada para los infantes. Sin embargo, no hay razón específica por la que la primaquina no deba administrarse a niños de 6 meses a 1 año (siempre y cuando no tengan deficiencia de G6PD), ya que en 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

Trate 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 puedan tolerar la medicación oral. Una vez el paciente haya recibido al menos 24 h de terapia parenteral y pueda tolerar la terapia oral, complete el tratamiento con TCA durante 3 días (agregue una dosis única de primaquina si la infección es por *P. falciparum* o en caso de infección secundaria a *P. vivax*, usar esquema de tratamiento estándar con primaquina). Se indica el uso de quinina + clindamicina en primer trimestre del embarazo en infecciones por *P. falciparum* (sobre consideraciones de uso de la TCA en primer



trimestre del embarazo, ver anexo 5).

Artesunato: 2,4 mg/Kg/dosis, la presentación para Colombia son frasco ampolla 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 arteméter + lumefantrine desde las 48 horas, si no hay mejoría: continuar con artesunato desde las 48 horas por 6 días más. Si se requieren más de 240 mg de artesunato por dosis, evaluar riesgo beneficio" (ver 5.3 ADULTOS OBESOS Y GRANDES)³.

Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad

Recomendación revisada de dosis de artesunato parenteral en niños

Los niños que pesan < 20 kg deben recibir una dosis mayor de artesunato (3 mg/kg pc por dosis) que los niños más grandes y los adultos (2.4 mg/kg pc por dosis) para asegurar la exposición equivalente al fármaco.

Recomendación fuerte basada en modelos farmacocinéticos

Alternativas parenterales cuando no está disponible artesunato

Si el artesunato parenteral no está disponible, use Arteméter preferiblemente antes que 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

Cuando no sea posible el tratamiento completo de la malaria complicada, pero se disponga de inyecciones, administre a los adultos y a los niños una sola dosis intramuscular de artesunato y derive a un centro adecuado para recibir atención adicional. Cuando no se disponga de artesunato intramuscular, utilice arteméter intramuscular o, si no está disponible, utilice quinina intramuscular.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

Cuando no se disponga de inyecciones intramusculares de artesunato, trate a los niños < 6 años con una única dosis rectal (10 mg/kg pc) de artesunato, y remita inmediatamente a una instalación apropiada para que reciban cuidado adicional. No utilice artesunato rectal en niños mayores y adultos.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

³ Echeverri Morales J. OKDOSE [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://okdose.co/treatment>



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 en general a 10-20%. 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.

Está en mayor riesgo de morir cualquier paciente con malaria que no pueda tomar medicamentos por vía oral confiablemente. De igual forma, el riesgo aumenta en pacientes con evidencia de disfunción de órgano vital o que tengan un recuento alto de parásitos. 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, pre-morbilidad 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 pruebas de laboratorio pueden estar disponibles solamente después de horas o días. Puesto que 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.

La mortalidad por malaria complicada no tratada (en particular malaria cerebral) se acerca al 100%. Con un tratamiento antimalárico oportuno, eficaz y con cuidados de apoyo, en general la tasa se reduce al 10-20%. Dentro de la amplia definición de malaria complicada, algunos síndromes están asociados a tasas de mortalidad más bajas (por ejemplo, anemia grave) y otros a tasas de mortalidad más altas (por ejemplo, acidosis). El riesgo de muerte aumenta en presencia de múltiples complicaciones.

Cualquier paciente con malaria que no pueda tomar medicamentos por vía oral confiablemente, que presente evidencia de disfunción de algún órgano vital o tenga un recuento alto de parásitos, está en mayor riesgo de morir. El riesgo exacto depende de la especie del parásito de la malaria infectante, el número de sistemas afectados, el grado de disfunción de los órganos vitales, la edad, la inmunidad de base, la premorbilidad, las enfermedades concomitantes, y el acceso al tratamiento adecuado. Los exámenes como el recuento de parásitos, el hematocrito y la glucosa en sangre se pueden realizar de inmediato en el punto de atención, pero los resultados de otras pruebas de laboratorio, si las hay, pueden estar disponibles solo después de horas o días. Dado que la malaria complicada es potencialmente fatal, cualquier paciente que se considere que corre un mayor riesgo debe recibir el beneficio del más alto nivel de atención disponible. El médico tratante no debe preocuparse demasiado por las definiciones: el paciente gravemente enfermo requiere atención de apoyo inmediata y, si existe la posibilidad de malaria complicada, debe iniciarse sin demora el tratamiento parenteral.



7.1 Definiciones

7.1.1 Malaria *falciparum* complicada

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

- **Alteración de la conciencia:** una puntuación de coma de Glasgow < 11 en adultos o una puntuación de coma de Blantyre < 3 en niños.
- **Postración:** debilidad generalizada que hace que la persona no pueda sentarse, pararse o caminar sin ayuda.
- **Convulsiones múltiples:** más de dos episodios en 24 h.
- **Acidosis:** un déficit de bases > 8 mEq/L o, si no está disponible, un nivel de bicarbonato plasmático < 15 mmol/L o lactato en plasma venoso \geq 5 mmol/L. La acidosis grave se manifiesta clínicamente como dificultad respiratoria (respiración rápida, profunda y dificultosa).
- **Hipoglucemia:** glucosa en sangre o plasma < 2.2 mmol/L (< 40 mg/dL).
- **Anemia malárica grave:** concentración de hemoglobina \leq 5 g/dL o hematocrito \leq 15% en niños < 12 años (< 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 aire ambiente con una frecuencia respiratoria > 30/min, a menudo con tiraje torácico y crepitaciones en la auscultación.
- **Sangrado significativo:** incluye sangrado recurrente o prolongado de la nariz, las encías o los sitios de venopunción; hematemesis o melena
- **Choque:** el choque compensado se define como llenado capilar \geq 3 s o gradiente de temperatura en la pierna (extremidad media a proximal), pero sin hipotensión. El choque descompensado se define como presión arterial sistólica < 70 mm Hg en niños o < 80 mm Hg en adultos, con evidencia de alteración de la perfusión (periferias frías o llenado capilar prolongado).
- **Hiperparasitemia:** parasitemia de *P. falciparum* >10%.

7.1.2 Malaria *vivax* complicada

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



7.2 Objetivos Terapéuticos

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 recrudescente.

La muerte por malaria complicada suele producirse a las pocas horas del ingreso en un hospital o clínica, por lo que es esencial lograr concentraciones terapéuticas de un fármaco antimalárico 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 Valoración Clínica

La malaria complicada es una emergencia médica. En los pacientes inconscientes hay que asegurar una vía aérea abierta y evaluar la respiración y la circulación. Hay que pesar al paciente o estimar su peso corporal, para poder administrar los medicamentos, incluidos los antipalúdicos y los líquidos, de forma adecuada. Debe insertarse una cánula intravenosa y medirse inmediatamente la glucosa en sangre (prueba rápida), el hematocrito o la hemoglobina, la parasitemia y, en los adultos, la función renal. Debe realizarse un examen clínico detallado, que incluya un registro de la puntuación del coma. Para ello se han definido varias escalas de coma: la escala de coma de Glasgow es adecuada para los adultos, y la sencilla modificación de Blantyre se realiza fácilmente en los niños. A los pacientes inconscientes se les debe realizar una punción lumbar para analizar el líquido cefalorraquídeo y así excluir meningitis bacteriana.

El grado de acidosis es un factor determinante para la resolución. Si es posible, debe medirse la concentración de bicarbonato plasmático o de lactato venoso. Si se dispone de instalaciones, deben medirse el pH y los gases sanguíneos arteriales o capilares en los pacientes que estén inconscientes, hiperventilados o en estado de choque. Debe extraerse sangre para realizar una prueba cruzada, un recuento sanguíneo completo, un recuento de plaquetas, estudios de coagulación, un cultivo de sangre y una bioquímica completa (si es posible). Se debe prestar especial atención al equilibrio de líquidos del paciente en casos de malaria complicada para evitar una hidratación excesiva o insuficiente. Las necesidades individuales varían mucho y dependen de las pérdidas de líquidos antes del ingreso.

El diagnóstico diferencial de fiebre en un paciente gravemente enfermo es amplio. El coma y la fiebre pueden deberse 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 opistótonos. Como la meningitis bacteriana no tratada es casi invariablemente fatal, se debe realizar una punción lumbar diagnóstica para descartar esta afección. También existe una superposición clínica considerable entre la septicemia, la neumonía y la malaria complicada, y estas condiciones pueden coexistir. Cuando sea posible, se debe tomar una muestra de sangre para el cultivo bacteriano



en el momento de admisión. En áreas endémicas de malaria, particularmente donde la parasitemia es común en grupos de edad jóvenes, es difícil descartar inmediatamente la septicemia en un niño obnubilado en estado de choque o gravemente enfermo. En todos estos casos, se debe iniciar inmediatamente la administración de antibióticos empíricos parenterales de amplio espectro, junto con el tratamiento antipalúdico.

En todos estos casos, se debe iniciar inmediatamente la administración de antibióticos empíricos parenterales de amplio espectro, junto con el tratamiento antimalárico.

7.4 Tratamiento de la malaria complicada

Es esencial que se administren rápidamente dosis completas de tratamiento antipalúdico eficaz por vía parenteral (o rectal) en el tratamiento inicial de la malaria complicada. Esto debe ir seguido de una dosis completa de TCA efectiva por vía oral. Existen dos clases de medicamentos para el tratamiento parenteral de la malaria complicada: los derivados de la artemisinina (artesanato o arteméter) y los alcaloides de la quina (quinina y quinidina). El artesunato parenteral es el tratamiento de elección para toda la malaria grave. Los mayores ensayos clínicos aleatorios realizados sobre la malaria falciparum grave mostraron una reducción sustancial de la mortalidad con el artesunato intravenoso o intramuscular en comparación con la quinina parenteral. La reducción de la mortalidad no se asoció a un aumento de las secuelas neurológicas en los sobrevivientes tratados con artesunato. Además, el artesunato es más sencillo y seguro de utilizar.

7.4.1 Artesunato

Tratamiento de malaria complicada

Trate 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, dé tratamiento por 3 días completos con TCA.

GRADE (ver Anexo 4, A4.10)

En una revisión sistemática del artesunato, de ocho ensayos controlados aleatorios con un total de 1664 adultos y 5765 niños compararon directamente el artesunato parenteral con la quinina parenteral. Los ensayos se realizaron en varios países africanos y asiáticos entre 1989 y 2010.

En comparación con quinina, el artesunato parenteral reporta:

- reducción de la mortalidad por malaria complicada en aproximadamente un 40% en adultos (RR, 0,61; IC del 95%, 0,50–0,75, cinco ensayos, 1664 participantes, evidencia de alta calidad);
- reducción de la mortalidad por malaria complicada en aproximadamente un 25% en los niños (RR, 0,76; IC del



95%, 0,65 a 0,90, cuatro ensayos, 5765 participantes, evidencia de alta calidad); y

- asociación con un pequeño aumento de las secuelas neurológicas en los niños en el momento del alta hospitalaria (CR, 1,36; IC del 95%, 1,01-1,83; tres ensayos, 5163 participantes, evidencia de calidad moderada), la mayoría de las cuales, sin embargo, se resolvió con poca o ninguna diferencia entre el artesunato y la quinina 28 días después (evidencia de calidad moderada).

Otras Consideraciones

El grupo de elaboración de la guía consideró que el pequeño aumento de las secuelas neurológicas al alta después del tratamiento con artesunato se debió a la recuperación tardía de los pacientes gravemente enfermos, que habrían fallecido si hubieran recibido quinina. Esto no debe interpretarse como un signo de neurotoxicidad. Aunque la seguridad del artesunato administrado en el primer trimestre del embarazo no se ha establecido firmemente, el grupo de desarrollo de la guía consideró que los beneficios probados para la madre superan cualquier daño potencial para el feto en desarrollo.

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 artesúnicico, que se disuelve en bicarbonato de sodio (5%) para formar artesunato de sodio. Luego, la solución se diluye en aproximadamente 5 ml de dextrosa al 5% y se administra mediante inyección intravenosa o intramuscular en la parte anterior del muslo.

La solución debe prepararse para cada administración y no debe almacenarse. El artesunato se hidroliza rápidamente *in vivo* a dihidroartemisinina, que proporciona el principal efecto antimalárico. Los estudios sobre la farmacocinética del artesunato parenteral en niños con malaria complicada sugieren que están menos expuestos que los niños mayores y los adultos tanto al artesunato como al metabolito biológicamente activo, dihidroartemisinina. El peso corporal se ha identificado como una covariable significativa en los estudios de farmacocinética del artesunato administrado por vía oral y rectal, lo que sugiere que los niños pequeños tienen un volumen de distribución aparente mayor para ambos compuestos y, por lo tanto, deben recibir una dosis ligeramente mayor de artesunato parenteral



para lograr la exposición comparable a la de niños mayores y adultos.

Artesunato y hemólisis después del tratamiento

Se ha notificado hemólisis tardía que comienza 1 semana después del tratamiento con artesunato de la malaria grave en viajeros con hiperparasitemia no inmunes. Entre 2010 y 2012, se registraron seis estudios que involucraron a un total de 19 viajeros europeos con malaria complicada que fueron tratados con artesunato inyectable y desarrollaron hemólisis tardía. Todos, excepto uno, eran adultos (edad promedio, 50 años; rango, 5-71 años). En un estudio prospectivo en el que participaron niños africanos, se notificó el mismo fenómeno en 5 (7%) de los 72 niños con hiperparasitemia estudiados. El artesunato elimina rápidamente a los parásitos en estadio de anillo, que luego son extraídos de los glóbulos rojos en el bazo. Estos eritrocitos infectados luego regregan a la circulación pero con una vida útil más corta, lo que resulta en la hemólisis observada. Por lo tanto, la hemólisis posterior al tratamiento es un evento predecible relacionado con el efecto salvavidas del artesunato. Se debe realizar un seguimiento cuidadoso de los pacientes con hiperparasitemia para identificar una anemia de aparición 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)

Cuando no sea posible el tratamiento completo de la malaria complicada, pero se disponga de inyecciones, administre a los adultos y a los niños una sola dosis intramuscular de artesunato y derive a un centro adecuado para recibir atención adicional. Cuando no se disponga de artesunato intramuscular, utilice arteméter intramuscular o, utilice quinina intramuscular si no está disponible.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

Cuando no se disponga de inyecciones intramusculares de artesunato, trate a los niños < 6 años con una dosis rectal única (10 mg/kg de peso) de artesunato y remita inmediatamente a un centro adecuado para que reciban atención adicional. No utilice artesunato rectal en niños mayores y adultos.

Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia

GRADE (ver Anexo 4, A4.11 y A4.12)

En una revisión sistemática del tratamiento previo a la derivación para la sospecha de malaria complicada, en un único gran ensayo controlado aleatorio de 17 826 niños y adultos en Bangladesh, Ghana y la República Unida de Tanzania, se comparó el artesunato rectal previo a la derivación con un placebo.

En comparación con placebo:



- *El artesunato rectal redujo la mortalidad en aproximadamente un 25% en niños <6 años (RR, 0,74; IC del 95%, 0,59 a 0,93; un ensayo, 8050 participantes, evidencia de calidad moderada).*
- *El artesunato rectal se asoció con más muertes en niños mayores y adultos (RR, 2,21; IC del 95%, 1,18 a 4,15; un ensayo 4018 participantes, evidencia de baja calidad).*

Otras Consideraciones

El grupo de desarrollo de la guía no pudo encontrar una explicación plausible para el hallazgo de un aumento de la mortalidad entre los niños mayores y los adultos en Asia que recibieron artesunato rectal, lo que puede deberse al azar. Los ensayos adicionales proporcionarían aclaraciones, pero es poco probable que se realicen. Por lo tanto, el grupo no pudo recomendar su uso en niños mayores y adultos.

En ausencia de evaluaciones directas de los fármacos antipalúdicos parenterales para el tratamiento previo a la derivación, el grupo de desarrollo de la guía consideró los beneficios conocidos del artesunato en pacientes hospitalizados y degradó la calidad de la evidencia para situaciones previas a la derivación. Cuando se pueda administrar inyecciones intramusculares, el grupo recomienda artesunato intramuscular en lugar de artesunato rectal

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 en los que la malaria es endémica, el tiempo de tránsito entre la remisión y la llegada a un centro de salud en el que se pueda administrar el tratamiento intravenoso es generalmente largo. Por lo tanto, se retrasa el inicio del tratamiento antimalárico adecuado. Durante este tiempo, el paciente puede deteriorarse o morir. En consecuencia, se recomienda que los pacientes, especialmente los niños pequeños, sean tratados con una primera dosis de uno de los tratamientos recomendados antes de la remisión (a menos que el tiempo de tránsito sea < 6 h).

Las opciones de tratamiento, para los niños < 6 años, recomendadas previamente a la remisión, en orden decreciente de preferencia, son el artesunato intramuscular, el artesunato rectal, el arteméter intramuscular y la quinina intramuscular. Para niños mayores y adultos, las opciones de tratamiento recomendadas previas a la referencia, en orden decreciente de preferencia, son las inyecciones intramusculares de artesunato, arteméter y quinina.

La administración de un derivado de la artemisinina por vía rectal como tratamiento previo a la remisión es factible y aceptable incluso a nivel comunitario. El único ensayo de artesunato rectal como tratamiento previo a la derivación mostró la reducción esperada en la mortalidad de los niños pequeños, pero encontró inesperadamente un aumento de la mortalidad en niños mayores y adultos. Como consecuencia, se recomienda el uso de artesunato rectal solo en niños menores de 6 años y solo cuando no se dispone de artesunato intramuscular.

Cuando se usa artesunato rectal, los pacientes deben ser transportados inmediatamente a un centro



de nivel superior donde esté disponible el tratamiento intramuscular o intravenoso. Si la remisión es imposible, el tratamiento rectal podría continuarse hasta que el paciente pueda tolerar la medicación oral. En este punto, se debe administrar un curso completo de la TCA recomendada para malaria no complicada.

La dosis única de 10 mg/kg pc de artesunato cuando se administra en forma desupositorio debe administrarse por vía rectal tan pronto como se hace un diagnóstico presuntivo de malaria complicada. Si el supositorio es expulsado del recto en los 30 minutos siguientes a su inserción, se debe insertar un segundo supositorio y mantener juntos los glúteos durante 10 minutos 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 órganos vitales. Sin embargo, la quinina se acumula en la disfunción complicada de órganos vitales. Si un paciente con malaria complicada padece una lesión renal aguda persistente o no hay ninguna mejora clínica en 48 h, debe reducirse en un tercio la dosis de quinina, 10 mg sal/kg de pc cada 12 h. Los ajustes de las dosis no son necesarios si los pacientes reciben hemodiálisis o hemofiltración.

7.7 Seguimiento del tratamiento

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

Después del tratamiento parenteral inicial, una vez que el paciente puede tolerar la terapia oral, es esencial continuar y completar el tratamiento con un fármaco antimalárico oral efectivo administrando un curso completo de TCA eficaz (en Colombia se dispone de arteméter + lumefantrina). Cuando no se dispone de TCA, se puede utilizar artesunato + clindamicina, artesunato + doxiciclina, quinina + clindamicina o quinina + doxiciclina como tratamiento de seguimiento. Se prefiere la doxiciclina a otras tetraciclinas porque puede administrarse una vez al día y no se acumula en casos de insuficiencia renal, pero no debe administrarse a niños < 8 años ni a mujeres embarazadas. Como el tratamiento con doxiciclina se inicia solo cuando el paciente se ha recuperado lo suficiente, el ciclo de doxiciclina de 7 días finaliza después del ciclo de artesunato, arteméter o quinina. Cuando esté disponible, se prefiere la clindamicina en niños y mujeres embarazadas.



7.8 Continuación del cuidado de apoyo

Los pacientes con malaria complicada requieren cuidados intensivos de enfermería, 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 semuestra a continuación.

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

Manifestación o complicación	Manejo Inmediato ^a
Coma (malaria cerebral)	Mantenga las vías respiratorias, coloque al paciente de lado, excluya otras causas tratables de coma (p. ej., hipoglucemia, meningitis bacteriana); evitar tratamientos auxiliares nocivos, intubar si es necesario.
Hiperpirexia	Administre paños tibios, ventile, use una manta fría y paracetamol (acetaminofén).
Convulsiones	Asegure las vías respiratorias; trate de inmediato con diazepam, lorazepam, midazolam o paraldehído intramuscular por vía intravenosa o rectal. Control de la glucosa en sangre.
Hipoglucemia	Controle la glucemia, corrija la hipoglucemia y mantenga 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 niños mayores y adultos.
Anemia grave	Transfunda con sangre completa fresca analizada.
Edema agudo pulmonar ^b	Apoye al paciente en un ángulo de 45°, administre oxígeno, administre un diurético, suspenda los líquidos intravenosos, intube y agregue presión positiva al final de la espiración o presión positiva continua en las vías respiratorias en hipoxemia potencialmente mortal.
Lesión renal aguda	Excluya causas prerrenales, verifique balance 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	Transfunda con sangre total fresca analizada (crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, si están disponibles); administrar inyección de vitamina K.
Acidosis metabólica	Excluya o trate la hipoglucemia, la hipovolemia y la septicemia. Si es grave añada hemofiltración o hemodiálisis.
Choque	Si hay sospecha de septicemia, tome muestra de sangre para cultivos;



administrar antimicrobianos parenterales de amplio espectro, corregir alteraciones hemodinámicas.

^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 líquidos

Los requerimientos de líquidos deben ser evaluados individualmente. Los adultos con malaria complicada son muy vulnerables a la sobrecarga de líquidos, mientras que los niños son más propensos a deshidratarse. El régimen de líquidos también debe adaptarse a la infusión de los medicamentos antimaláricos. La infusión rápida en bolo rápido de coloides o cristaloides está contraindicada. Si está disponible, la hemofiltración debe iniciarse temprano para la lesión renal aguda o acidosis metabólica grave, que no responden a la rehidratación. Dado que el grado de depleción de fluidos varía considerablemente en los pacientes con malaria complicada, no es posible dar recomendaciones generales sobre la reposición de líquidos. Cada paciente debe evaluarse individualmente y la reanimación con líquidos se debe basar en el déficit estimado. En entornos de alta transmisión, los niños suelen presentar anemia grave e hiperventilación (a veces denominada "dificultad respiratoria"), como resultado de acidosis metabólica grave y anemia; deben ser tratados mediante transfusión de sangre. En los adultos, existe una línea divisoria muy delgada entre la sobrehidratación, que puede producir edema pulmonar, y la hipohidratación, que contribuye al shock, empeora la acidosis y la insuficiencia renal. Se debe realizar una evaluación cuidadosa y frecuente de la presión venosa yugular, la perfusión periférica, el llenado venoso, la turgencia de la piel y la diuresis.

7.10.2 Transfusión sanguínea

La malaria complicada se asocia con el desarrollo rápido de anemia, ya que los eritrocitos infectados y no infectados son hemolizados y/o eliminados de la circulación por el bazo. Idealmente, se debe transfundir sangre fresca una vez realizadas las pruebas; sin embargo, en la mayoría de los entornos, la sangre testada libre de virus es escasa. En cuanto a la reanimación con líquidos, no hay suficientes estudios para hacer recomendaciones sólidas basadas en la evidencia sobre las indicaciones de transfusión; las recomendaciones dadas aquí se basan en la opinión de expertos. En entornos de alta transmisión, generalmente se recomienda la transfusión de sangre para niños con un nivel de hemoglobina < 5 g/100 ml (hematocrito $< 15\%$). En entornos de baja transmisión, se recomienda un umbral del 20 % (hemoglobina, 7 g/100 ml). Sin embargo, estas recomendaciones generales deben adaptarse al individuo, ya que las consecuencias patológicas del rápido desarrollo de la anemia son peores que las de la anemia crónica o aguda cuando ha habido una adaptación y un desplazamiento compensatorio hacia la derecha de la curva de disociación del oxígeno.



7.10.3 Exanguinotransfusión

Muchos informes anecdóticos y varias series han afirmado el beneficio de la transfusión de sangre de intercambio en la malaria complicada, pero no se han realizado ensayos comparativos y no hay consenso sobre si reduce la mortalidad o cómo podría funcionar. Se han propuesto varias razones:

- Eliminación de los glóbulos rojos infectados de la circulación y, por lo tanto, reducción de la carga de parásitos (aunque solo se eliminan las etapas circulantes, relativamente no patógenas, y esto también se logra rápidamente con derivados de la artemisinina);
- Reducción rápida tanto de la carga de antígenos como de la carga de toxinas derivadas de parásitos, metabolitos y mediadores tóxicos producidos por el huésped; y
- Reemplazo de los glóbulos rojos rígidos no parasitados por células más fácilmente deformables, aliviando así la obstrucción de la microcirculación.

La exanguinotransfusión requiere cuidados de enfermería intensivos y un volumen relativamente grande de sangre, y conlleva riesgos significativos. No hay consenso sobre las indicaciones, beneficios y peligros involucrados o sobre detalles prácticos como el volumen de sangre que se debe intercambiar. Por lo tanto, no es posible hacer ninguna recomendación con respecto al uso de la exanguinotransfusión.

7.10.4 Concomitante uso de antibióticos

El umbral para administrar tratamiento antibiótico debe ser bajo en malaria complicada. Existe una asociación entre septicemia y malaria complicada, y se encuentra una superposición sustancial de diagnósticos, particularmente en niños en áreas de transmisión moderada y alta. Por lo tanto, se debe administrar tratamiento antibiótico de amplio espectro con medicamentos antimaláricos a todos los niños con sospecha de malaria complicada en áreas de transmisión moderada y alta hasta que se descarte una infección bacteriana. Después del inicio del tratamiento antimalárico, puede producirse un deterioro inexplicable debido a una infección bacteriana subsiguiente. Las bacterias entéricas (especialmente *Salmonella*) predominaron en muchas series de ensayos en África, pero se han cultivado una variedad de bacterias de la sangre de pacientes con diagnóstico de malaria complicada.

Los pacientes con neumonía secundaria o con clara evidencia de aspiración deben recibir tratamiento empírico con un antibiótico de amplio espectro apropiado. En niños con fiebre persistente a pesar de la eliminación del parásito, se deben descartar otras posibles causas de fiebre, como infecciones sistémicas por *Salmonella* e infecciones del tracto urinario, especialmente en pacientes cateterizados. Sin embargo, en la mayoría de los casos de fiebre persistente, no se identifica ningún otro patógeno después de la eliminación del parásito. El tratamiento con antibióticos debe basarse en los resultados del cultivo y la sensibilidad o, si no están disponibles, en los patrones locales de sensibilidad a los



antibióticos.

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 al de las convulsiones repetidas por cualquier causa. En una evaluación grande, doble ciego, controlada con placebo de una única inyección intramuscular profiláctica de 20 mg/kg de peso corporal de fenobarbital a niños con malaria cerebral, se redujo la frecuencia de las convulsiones, pero la tasa de mortalidad aumentó significativamente. Esto se debió a un paro respiratorio y se asoció con el uso adicional de benzodiazepinas. Una dosis de 20 mg/kg pc de fenobarbital no debe administrarse sin apoyo respiratorio. No se sabe si una dosis más baja sería eficaz y más segura o si la mortalidad no aumentaría si se administrara ventilación. A falta de más información, no se recomiendan los anticonvulsivos profilácticos.

7.10.6 Tratamientos que no se recomiendan

En un intento por reducir la alta mortalidad por malaria complicada, se han evaluado varios tratamientos complementarios, pero ninguno ha resultado eficaz y muchos han demostrado ser perjudiciales. No se recomienda la administración de heparina, prostaciclina, desferroxamina, pentoxifilina, dextrano de bajo peso molecular, urea, altas dosis de corticosteroides, aspirina, anticuerpos anti-TNF, ciclosporina A, dicloroacetato, adrenalina, suero hiperinmune, N-acetilcisteína y bolos de albúmina. Además, el uso de corticosteroides aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y convulsiones y se ha asociado con tiempos prolongados de resolución del coma en comparación con el 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 otros adultos y, en entornos de baja transmisión, también pueden presentar edema pulmonar e hipoglucemia. La mortalidad materna es de aproximadamente el 50%, que es más alta que en adultas no embarazadas. Tanto la muerte fetal como el parto prematuro son comunes.

Los medicamentos antimaláricos parenterales deben administrarse 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 se dispone de artesunato, se debe administrar arteméter intramuscular, y si no se dispone de éste, se debe iniciar inmediatamente la quinina parenteral hasta que se obtenga el artesunato.

Se debe buscar consejo obstétrico en una etapa temprana, alertar a un pediatra y controlar la glucosa en sangre con frecuencia. Se debe esperar hipoglucemia y, a menudo, es recurrente si la paciente



está recibiendo quinina. La malaria complicada también puede presentarse inmediatamente después del parto. La infección bacteriana posparto es una complicación común y debe manejarse adecuadamente.

7.12 Tratamiento de la malaria complicada por *P. vivax*

Aunque la malaria por *P. vivax* se considera benigna, con una tasa baja de letalidad, puede causar una enfermedad febril debilitante con anemia progresiva y, en ocasiones, también puede causar una enfermedad grave, como en el caso de la malaria por *P. falciparum*. Las manifestaciones notificadas de malaria complicada por *P. vivax* incluyen anemia grave, trombocitopenia, edema pulmonar agudo y, con menos frecuencia, malaria cerebral, pancitopenia, ictericia, rotura esplénica, hemoglobinuria, insuficiencia renal aguda y choque.

El tratamiento inmediato y eficaz y la gestión de casos deben ser los mismos que para la malaria complicada por *P. falciparum* (ver sección 7.4). Después del artesunato parenteral, el tratamiento puede completarse con un curso completo de TCA oral o cloroquina (en países donde la cloroquina es el tratamiento de elección). Se debe administrar un curso completo de tratamiento radical con primaquina 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 fármacos gametocitocidas para reducir la transmisión

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

El uso de primaquina como gametocitocida de *P. falciparum* tiene un papel particular en los programas para eliminar la malaria por *P. falciparum*. Los beneficios para la población de reducir la transmisión de malaria por medicamentos gametocitocidas requieren que una alta proporción de pacientes reciba estos medicamentos. La OMS recomienda agregar una dosis única de primaquina (0,25 mg base/kg de peso corporal) a TCA para la malaria *falciparum* no complicado como medicamento gametocitocida, en particular como componente de programas de preeliminación o eliminación. Una revisión reciente de la evidencia sobre la seguridad y eficacia de la primaquina como gametocitocida de *P. falciparum* indica que una dosis única de 0,25 mg base/kg pc es eficaz para bloquear la infectividad de los mosquitos y es poco probable que cause toxicidad grave en personas con cualquiera de las variantes



G6PD. Por lo tanto, no es necesario conocer el estado de G6PD del paciente antes de utilizar la primaquina para esta indicación.

9. Monitoreo de la eficacia y seguridad de los fármacos antimaláricos 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 la OMS.

Declaración de buenas prácticas

Al adaptar e implementar estas directrices, los países también deben fortalecer sus sistemas de seguimiento y evaluación de 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 áreas y poblaciones con mayor necesidad y detectar la disminución de la eficacia antimalárica y la resistencia a los medicamentos lo antes posible. Véase también el Anexo 3.

9.1 Vigilancia de Rutina

La OMS promueve la cobertura universal con pruebas de diagnóstico y tratamiento antimalárico y fortalece los sistemas de vigilancia de la malaria. En la iniciativa de “prueba, seguimiento, tratamiento”, se recomienda que cada caso sospechoso de malaria sea examinado, que cada caso confirmado sea tratado con un medicamento antimalárico de calidad garantizada y que la enfermedad sea rastreada por sistemas de vigilancia precisos y oportunos. La vigilancia y el tratamiento basados en casos confirmados de malaria conducirán a una mejor comprensión de la carga de morbilidad y permitirán que los programas nacionales de control de la malaria orienten mejor sus recursos hacia donde más se necesitan.

9.2 Eficacia terapéutica

El seguimiento de la eficacia terapéutica en la malaria *falciparum* implica la evaluación de los resultados clínicos y parasitológicos del tratamiento durante al menos 28 días después del inicio del tratamiento adecuado y el seguimiento de la reaparición de parásitos en la sangre. La duración exacta del seguimiento posterior al tratamiento se basa en la vida media de eliminación del fármaco asociado en el ACT que se está evaluando.

La genotipificación por PCR debe usarse en el control terapéutico de la eficacia de los fármacos



antipalúdicos contra *P. falciparum* para distinguir entre la recrudescencia (verdadero fracaso del tratamiento) y las nuevas infecciones.

Un medicamento antimalárico recomendado en la política nacional de tratamiento de la malaria debe cambiarse si la proporción total de fracaso del tratamiento es $\geq 10\%$, según lo evaluado *in vivo* mediante el control de la eficacia terapéutica. Una tendencia significativamente decreciente en la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo, incluso si las tasas de fracaso aún no han caído al límite de $\geq 10\%$, debería alertar a los programas para que lleven a cabo un monitoreo más frecuente y se preparen para un posible cambio de política.

La evaluación de las respuestas terapéuticas es más difícil en la malaria *vivax* que en la malaria *falciparum*, ya que las recaídas no pueden distinguirse de la recrudescencia o la reinfección. La recaída de la infección tropical por *P. vivax* puede ocurrir alrededor de 3 semanas después del tratamiento. Sin embargo, estas recaídas tempranas (o cualquier infección recién adquirida) deben suprimirse con dosis terapéuticas de fármacos antimaláricos de eliminación lenta, como la cloroquina, la mefloquina y la piperaquina (en Colombia solo se dispone de cloroquina). Por lo tanto, la reaparición de la parasitemia dentro de los 28 días posteriores al tratamiento (ya sea una recaída, una recrudescencia o una reinfección) puede usarse como una medida indirecta de la resistencia.

9.3 Resistencia

La resistencia a los medicamentos antimaláricos es la capacidad de una cepa del parásito para sobrevivir y/o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de un medicamento antipalúdico administrado en dosis iguales o superiores a las recomendadas habitualmente, siempre que la exposición al fármaco sea adecuada. La resistencia a los medicamentos 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 antimaláricos, incluidos los derivados de la artemisinina, y es una amenaza importante para el control de la malaria. El uso inapropiado generalizado de medicamentos antimaláricos ejerce una fuerte presión selectiva sobre los parásitos de la malaria para que desarrollen altos niveles de resistencia. La resistencia puede prevenirse o retrasarse considerablemente su aparición mediante la combinación de medicamentos antimaláricos con diferentes mecanismos de acción y asegurando altas tasas de curación mediante el cumplimiento total de los regímenes de dosis correctos. Si se usan juntos diferentes fármacos con diferentes mecanismos de resistencia, la aparición y propagación de la resistencia debe reducirse.

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

- Confirmación de la calidad de los medicamentos antipalúdicos probados;
- Genotipificación molecular para distinguir entre reinfecciones y recrudescencias e identificar marcadores genéticos de farmacoresistencia;



- Estudios de susceptibilidad de los parásitos a los medicamentos antimaláricos en cultivo; y
- Medición de los niveles de fármacos antimaláricos para evaluar la exposición en casos de respuesta terapéutica lenta o fracaso del tratamiento.

9.4 Farmacovigilancia

Los gobiernos deben contar con sistemas de farmacovigilancia eficaces (como el registro de embarazos de la OMS) para monitorear la seguridad de todos los medicamentos, incluidos los medicamentos antimaláricos. Los perfiles de seguridad de los medicamentos antipalúdicos actualmente recomendados están razonablemente bien descritos y respaldados por una base de evidencia de varios miles de participantes (principalmente de ensayos clínicos); sin embargo, las reacciones adversas al medicamento poco frecuentes pero graves no se detectarán en ensayos clínicos de este tamaño, especialmente si ocurren principalmente en niños pequeños, mujeres embarazadas o personas con enfermedades concurrentes, que generalmente están subrepresentadas en los ensayos clínicos. Por lo tanto, las reacciones adversas al medicamento raras pero graves solo se detectan en estudios prospectivos posteriores a la comercialización de fase IV o en sistemas de farmacovigilancia basados en la población. En particular, se necesitan con urgencia más datos sobre la seguridad de las TCA durante el primer trimestre del embarazo y sobre las posibles interacciones entre los antimaláricos y otros medicamentos de uso común.

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) estableció 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 7 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 se utiliza 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>



9.5 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 sean de calidad aceptable, a través de la regulación, inspección y aplicación de la ley.

Declaración de buenas prácticas

Las dos clases generales de medicamentos de mala calidad son los que están falsificados (falsificados), en los que existe una intención delictiva de engañar y el medicamento contiene poco o ningún ingrediente activo (y a menudo otras sustancias potencialmente dañinas) y los que son de calidad inferior, en los que un productor legítimo ha incluido cantidades incorrectas de fármaco activo y/o excipientes en el medicamento, o el medicamento se ha almacenado incorrectamente o durante demasiado tiempo y se ha degradado. Las tabletas y ampollas antimaláricas falsificadas que contienen pocos o ningún ingrediente farmacéutico activo son un problema importante en algunas áreas. Pueden ser imposibles de distinguir en los puntos de atención del producto original y pueden dar lugar a dosis insuficientes y altos niveles de fracaso del tratamiento, dando una impresión errónea de resistencia, o fomentando el desarrollo de resistencia al proporcionar niveles sanguíneos subterapéuticos. También pueden contener ingredientes tóxicos.

Los medicamentos de baja calidad resultan de la fabricación y formulación de baja calidad, la inestabilidad química o el almacenamiento inadecuado o prolongado. La artemisinina y sus derivados en particular tienen inestabilidad química incorporada, que es necesaria para su acción biológica pero que causa problemas farmacéuticos tanto en su fabricación como en su coformulación con otros compuestos. Los problemas de inestabilidad se aceleran en condiciones tropicales. El requisito de estándares de calidad estrictos es particularmente importante para esta clase de compuestos. Muchos medicamentos antimaláricos se almacenan en condiciones de calor y humedad elevadas y se venden más allá de sus fechas de caducidad.

En muchas áreas donde la malaria es endémica, una gran proporción de los medicamentos antimaláricos utilizados son productos genéricos adquiridos en el sector privado. Pueden contener las cantidades correctas de medicamento antimalárico, pero, debido a su formulación, no se absorben adecuadamente. Los medicamentos antimaláricos deben fabricarse de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación, tener el contenido correcto de fármaco y excipientes, demostrar que tienen una biodisponibilidad similar a la del producto de referencia, haber sido almacenados en condiciones adecuadas y dispensarse antes de su fecha 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 en la mayoría de los países para monitorear la calidad de los medicamentos aún es limitada. Los marcos legales y regulatorios deben fortalecerse, y debe haber una mayor colaboración entre las agencias de aplicación de la ley, las autoridades aduaneras y de impuestos especiales y las agencias reguladoras de medicamentos para tratar con mayor eficacia los medicamentos falsificados. Los puntos de distribución de medicamentos del sector privado deberían tener más información y un compromiso activo con las agencias reguladoras. La OMS, en colaboración con otros organismos de las Naciones Unidas, ha establecido un mecanismo internacional para precalificar a los fabricantes de TCA sobre la base de su cumplimiento de las normas de fabricación y calidad recomendadas internacionalmente. Los fabricantes de medicamentos antimaláricos con estado de precalificación se enumeran en el sitio web de precalificación⁴.

10. Adaptación nacional del marco general para el diagnóstico y el tratamiento de la malaria y su implementación.

Adaptación Nacional e implementación

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

Declaración de buenas prácticas,

Cuando sea posible:

- Use combinaciones de dosis fijas en lugar de formulaciones de un solo agente en blísteres o sueltos; y
- para niños pequeños y bebés, use formulaciones pediátricas, con preferencia por formulaciones sólidas (por ejemplo, tabletas dispersables) en lugar de formulaciones líquidas.

Declaración de buenas prácticas

Estas directrices proporcionan un marco genérico para las políticas de diagnóstico y tratamiento de la malaria en todo el mundo; sin embargo, los formuladores de políticas nacionales deberán adaptar estas recomendaciones sobre la base de las prioridades locales, la epidemiología de la malaria, la resistencia de los parásitos y los recursos nacionales.

10.1 Oportunidades y riesgos

Las recomendaciones formuladas en estas directrices brindan la oportunidad de seguir mejorando la

⁴ Prequalification programme: A United Nations programme managed by WHO. Geneva: World Health Organization; 2009 (<http://apps.who.int/prequal/>).



gestión de los casos de malaria, de reducir la morbilidad y la mortalidad innecesarias y de contribuir a los esfuerzos continuos hacia la eliminación. Si no se aplican los principios básicos de la terapia combinada y el uso racional de los medicamentos antimaláricos, se corre el riesgo de promover la aparición y la propagación de la farmacorresistencia, lo que podría echar por tierra todos los avances recientes en el control y la eliminación de la enfermedad.

10.1.1 Gestión de casos de malaria en la comunidad

La OMS recomienda la gestión comunitaria de casos para mejorar el acceso a un tratamiento rápido y eficaz de los episodios de malaria por parte de miembros de la comunidad capacitados que viven lo más cerca posible de los pacientes. El uso de TCA en este contexto es factible, aceptable y efectivo. También se recomienda el tratamiento previo a la derivación para malaria grave con artesunato rectal y el uso de PDR en este contexto. La gestión comunitaria de casos debe integrarse en la gestión comunitaria de las enfermedades infantiles, lo que garantiza la cobertura de las enfermedades infantiles prioritarias fuera de los establecimientos de salud⁵.

10.1.2 Educación en Salud

Desde el hospital hasta la comunidad, la educación es vital para optimizar el tratamiento antimalárico. Unas directrices claras en el idioma que entienden los usuarios de la localidad, carteles, gráficos murales, vídeos educativos y otros materiales didácticos, campañas de concienciación pública, educación y suministro de materiales informativos a los comerciantes y otros dispensadores pueden mejorar la comprensión de la malaria. Aumentarán las probabilidades de mejorar la prescripción y la adherencia, la derivación adecuada y el uso innecesario de medicamentos antimaláricos.

10.1.3 Adherencia al tratamiento

La adherencia del paciente es un factor determinante de la respuesta a los medicamentos antimaláricos, ya que la mayoría de los tratamientos se toman en casa sin supervisión médica. Los 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 los cuidadores reciban una explicación adecuada en el momento de la prescripción o la dispensación. Por lo tanto, los prescriptores, los comerciantes y los vendedores deberían dar explicaciones claras y comprensibles sobre el uso de los medicamentos. La coformulación contribuye probablemente de forma importante a la adherencia. Los envases fáciles de usar (por ejemplo, los blísteres) también fomentan la finalización del tratamiento y la dosificación correcta.

⁵ 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 guías⁶. 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 recomendaciones⁷. Este método garantiza un vínculo transparente entre la evidencia y las recomendaciones.

A1.1 Fuentes de Evidencia

Después de la reunión de alcance, se encargó al Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas de la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool en Liverpool, Inglaterra, realizar revisiones sistemáticas y evaluar la calidad de la evidencia para cada pregunta prioritaria. Todas las revisiones incluyeron búsquedas exhaustivas de ensayos publicados y no publicados y búsquedas muy sensibles en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, MEDLINE®, Embase y LILACS. Todas las revisiones se publican en línea en la Biblioteca Cochrane. Cuando había poca evidencia disponible de ensayos aleatorizados, el grupo consideró revisiones publicadas de estudios no aleatorizados.

Un subgrupo de trabajo sobre dosificación revisó los estudios publicados de MEDLINE® y Embase sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos antipalúdicos. También utilizaron datos sin procesar de la Red Mundial de Resistencia a los Antimaláricos, un depósito de datos clínicos y de laboratorio sobre farmacocinética y simulaciones de dosificación en pacientes individuales, incluidas mediciones utilizando ensayos validados de concentraciones de medicamentos antimaláricos en plasma o sangre entera. Los datos provinieron de publicaciones revisadas por pares o se enviaron a las autoridades reguladoras para el registro de medicamentos. Se construyeron modelos de farmacocinética poblacional y se simuló los perfiles de concentración de medicamentos antipalúdicos en plasma o sangre total (típicamente 1000 veces) para cada categoría de peso para informar las recomendaciones de dosis.

A1.2 Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de las revisiones sistemáticas fue evaluada para cada resultado y fue

⁶ WHO handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2012(http://www.who.int/kms/guidelines_review_committee/en/).

⁷ 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



calificada en una escala de cuatro puntos, después de considerar el riesgo de sesgo (incluyendo el sesgo de publicación) y la consistencia, carácter indirecto y precisión de las estimaciones del efecto. Los términos utilizados en las evaluaciones de calidad se refieren a la confianza que el grupo de desarrollo de la guía tenía en la estimación y no a la calidad científica de las investigaciones revisadas:

Calidad de la evidencia	Interpretación
Alta	El grupo tiene mucha confianza en las estimaciones del efecto y considera que es muy poco probable que futuras investigaciones cambien esta confianza.
Moderada	El grupo tiene una confianza moderada en la estimación del efecto, pero considera que es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en su confianza y pueda cambiar la estimación.
Baja	El grupo tiene poca confianza en la estimación del efecto y considera que es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en su confianza y que cambie la estimación.
Muy baja	El grupo no está muy seguro acerca de la estimación del efecto.

Las revisiones sistemáticas, GRADE y otros materiales relevantes se proporcionaron de forma segura a todos los miembros del Grupo de Desarrollo de Directrices. Las recomendaciones se formularon después de considerar la calidad de la evidencia, el balance de beneficios y daños y la factibilidad de la intervención con base en los cuatro principios básicos enumerados en el resumen ejecutivo. Aunque el costo es un factor crítico en el establecimiento de políticas nacionales de tratamiento antimalárico, el costo no se consideró formalmente. Las recomendaciones de dosis se diseñaron para garantizar una exposición equivalente de todos los grupos de pacientes al fármaco. Se recomendó un régimen de dosificación revisado cuando hubo evidencia suficiente de que la dosis debería cambiarse para lograr la exposición objetivo. El Grupo de Desarrollo de Directrices discutió tanto la redacción propuesta de las recomendaciones como la calificación de su fuerza. Las áreas de desacuerdo se resolvieron a través de extensas discusiones en las reuniones, correo electrónico y teleconferencias. El borrador final se distribuyó al Grupo de Desarrollo de la Guía y revisores externos. Los comentarios externos se abordaron en la medida de lo posible y se incorporaron a las directrices revisadas. Se llegó a un consenso sobre todas las recomendaciones, la fuerza de la evidencia y la redacción de las guías. No se requirió votar en ninguna etapa.

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 utilizando el enfoque GRADE, respaldadas por revisiones sistemáticas de la evidencia, con evaluación formal de la calidad de la evidencia, que fueron utilizadas por el panel para hacer las recomendaciones. Sin embargo, una pequeña cantidad de recomendaciones de tratamiento no van acompañadas de tablas GRADE, y se han etiquetado como "evidencia no calificada". Estas recomendaciones se hicieron cuando el panel consideró que había evidencia tan limitada disponible sobre alternativas a la práctica actual que no podían hacer más que recomendar el statu quo en espera de más investigación.
- *Recomendaciones de dosificación:* estas recomendaciones se formularon utilizando modelos matemáticos, basados en resúmenes de datos farmacocinéticos recopilados sistemáticamente, para predecir la exposición al fármaco en personas de diferentes pesos corporales, en particular aquellas que generalmente están subrepresentadas en ensayos clínicos, como los bebés pequeños.
- *Declaración de buena práctica:* estas declaraciones reflejan un consenso entre el panel, que los beneficios netos de la adhesión a la declaración son grandes, inequívocos y las implicaciones de la declaración son de sentido común. Estas declaraciones se hacen para volver a enfatizar los principios básicos de una buena atención o una buena práctica de gestión con implementación, como la garantía de calidad de los medicamentos antipalúdicos.

A1.4 Fuerza de las Recomendaciones

Cada recomendación se clasificó como fuerte o condicional:

Fuerza de la recomendación	Interpretación		
	Para los responsables políticos	Para los clínicos	Para los pacientes
Fuerte	Esta recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones.	La mayoría de las personas deberían recibir el curso de acción recomendado.	La mayoría de las personas en su situación querrían el curso de acción recomendado.



Condicional	Se debe llevar a cabo un debate sustancial a nivel nacional, con la participación de varias partes interesadas.	Esté preparado para ayudar a las personas a tomar una decisión que sea coherente con sus propios valores.	La mayoría de las personas en su situación querrían seguir el curso de acción recomendado, pero muchas no.
-------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A1.5 Presentación de Evidencia, Recomendaciones

Para mayor claridad, las pautas se presentan en forma descriptiva simple en el documento principal, con las recomendaciones. Las recomendaciones se resumen en cuadros al comienzo de cada sección (verde), se presenta un cuadro de evidencia (azul) para cada una de las recomendaciones. Las tablas GRADE completas, la farmacocinética subyacente a las revisiones de dosis y las referencias adicionales se proporcionan en el anexo 4.



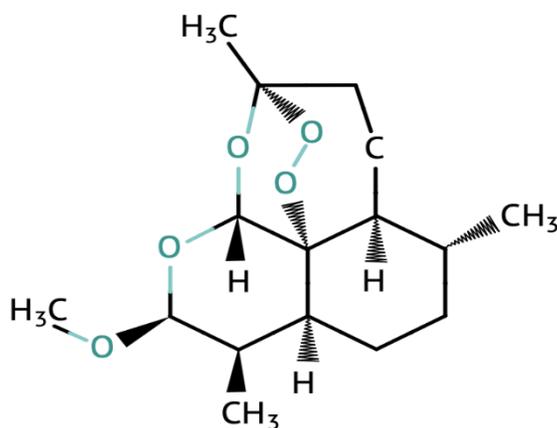
Anexo 2. Farmacología de los medicamentos antimaláricos

A.2.1 | Arteméter

Indicaciones Terapéuticas

- El arteméter intramuscular es una alternativa para el tratamiento de la malaria grave cuando no se dispone de artesunato parenteral. Aunque el arteméter fue superior a la quinina en el tratamiento de la malaria complicada en adultos (pero no en niños), su absorción es impredecible, lo que puede afectar las respuestas al tratamiento en los pacientes más gravemente enfermos.
- El arteméter es una alternativa para el tratamiento previo a la remisión de la malaria complicada en adultos cuando no se dispone de artesunato parenteral y en niños cuando no se dispone de artesunato parenteral ni rectal.
- El arteméter también se usa en una combinación oral de dosis fija con lumefantrina (ver A2.2) para el tratamiento de la malaria no complicada causada por los parásitos *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*.

Estructura y mecanismo de acción



Peso molecular 298.4

El arteméter es el éter metílico derivado de la dihidroartemisinina. Es de dos a tres veces menos activo que la dihidroartemisinina, su metabolito activo. Los éteres se metabolizan a dihidroartemisinina en menor grado que al artesunato. Al igual que los otros derivados de la artemisinina, el arteméter tiene una amplia especificidad de etapa contra los parásitos de la etapa sanguínea, desde las etapas de anillo hasta los esquizontes tempranos. También reduce el transporte de gametocitos, lo que limita la



transmisión de malaria de la infección tratada. (1,2)

Farmacocinética

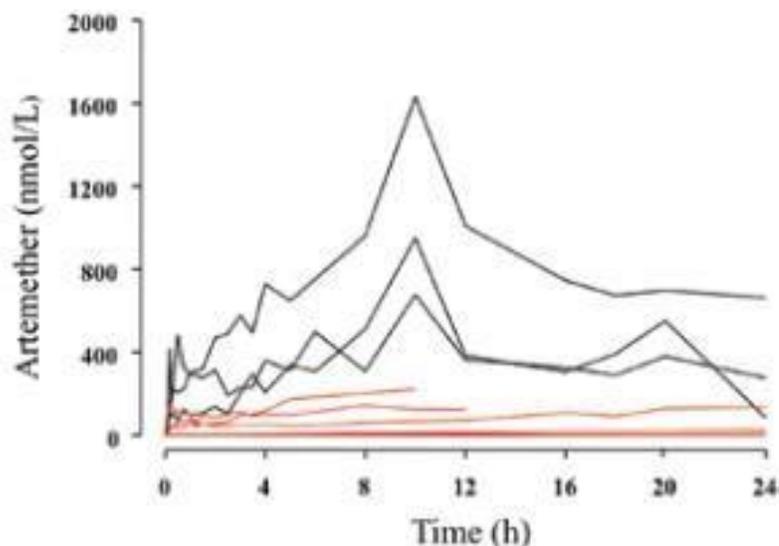
La Tabla A2.1 muestra los parámetros farmacocinéticos del arteméter cuando se administra por inyección intramuscular para el tratamiento de la malaria complicada. La farmacocinética del arteméter oral cuando se administra en combinación de dosis fija con lumefantrina para el tratamiento del malaria no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

Tabla A2.1. Parámetros farmacocinéticos estimados para el arteméter y su metabolito activo dihidroartemisinina en estudios de las dosis actualmente recomendadas de arteméter intramuscular para el tratamiento de la malaria complicada (rango de valores medios o medianos informados).

Parámetro	Arteméter	Dihidroartemisinina
C _{máx.} (ng/mL)	171–540	15–405
T _{máx.} (h)	1.5–10.0	1.3–7.4
Eliminación T _{1/2} (h)	5.7–7.0	5.1
AUC (µg.h/mL)	0.81–5.8	0.19–5.04
V _d (L/kg)	3.5–8.6	2.05
CL (L/h por kg)	0.44–1.38	7.16–8.99
K _a (/h)	0.031–0.044	–

Tenga presente que las estimaciones de V_d y CL asumen una biodisponibilidad completa. El arteméter es un compuesto soluble en lípidos e insoluble en agua y, por lo tanto, se administra como una inyección intramuscular a base de aceite o por vía oral. Se absorbe lenta y erráticamente después de la administración intramuscular en malaria grave (Figura A2.2) (3, 4). El arteméter se une aproximadamente en un 95 % a las proteínas plasmáticas. Se convierte, principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19, en dihidroartemisinina. Mientras que la dihidroartemisinina es responsable de la mayor parte de la acción antipalú después de la administración oral, las concentraciones del compuesto original de arteméter predominan después de la administración intramuscular en la malaria grave por *P. falciparum*. El arteméter también sufre autoinducción, pero en menor medida que la artemisinina. Tanto el arteméter como la dihidroartemisinina se eliminan dentro de las 7 h posteriores a la administración. (3, 5-10).

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



Seguridad

Efectos Adversos

El arteméter generalmente se tolera muy bien después de la administración oral e intramuscular. Tiene efectos secundarios similares a otros derivados de la artemisinina, incluidas reacciones de hipersensibilidad (riesgo estimado, 1 en 3000), molestias gastrointestinales leves, mareos, reticulocitopenia, neutropenia y aumento de la actividad de las enzimas hepáticas. Aunque no se encontraron anomalías electrocardiográficas en la mayoría de los estudios, se han notificado bradicardia y una prolongación muy leve del intervalo QT. Mientras que los estudios en animales de experimentación muestran neurotoxicidad después del arteméter parenteral, los estudios clínicos, neurofisiológicos y patológicos en humanos no han mostrado hallazgos similares.

Contraindicaciones

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

Precauciones

Se observó un marcado aumento en la concentración de arteméter en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis, lo que llevó a los investigadores a recomendar precaución en el tratamiento de pacientes con signos de meningitis (2, 10, 11).



Los pacientes con insuficiencia renal aguda tienen concentraciones máximas más altas, una mayor exposición, un volumen de distribución más bajo y una vida media de eliminación más prolongada del arteméter que las personas sin insuficiencia renal(6).

Interacciones medicamentosas

Ver Tabla A2.8.

Referencias

1. Golenser J, Wakinine 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 (beta-artemether) 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, Siriyononda 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.



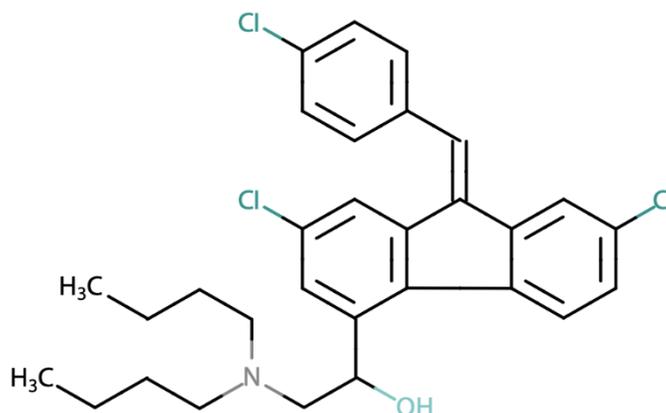
A2.2 | Arteméter–Lumefantrina

Indicaciones terapéuticas.

- El arteméter-lumefantrina está indicado para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* o *P. vivax* no complicada y se considera eficaz contra *P. ovale*, *P. knowlesi* y *P. malariae*.
- El arteméter-lumefantrina también se puede usar como tratamiento de continuación, pero no como tratamiento inicial, en la malaria grave cuando el paciente está lo suficientemente bien como para tomar medicamentos por vía oral.
- El arteméter-lumefantrina no está indicado para la profilaxis de la malaria.

Estructura y mecanismo de acción

Para arteméter: Ver A2.1



Peso molecular 528.9

La lumefantrina (benflumetol) es un derivado del fluoreno que pertenece al grupo de los arilaminoalcoholes de los antipalúdicos, que incluye la quinina, la halofantrina y la mefloquina (1). Se cree que funciona de manera similar a los otros miembros del grupo al prevenir la desintoxicación del hemo dentro de la vacuola alimenticia del parásito, lo que provoca la acumulación del complejo hemo tóxico (2). La lumefantrina no está disponible ni se ha utilizado como monoterapia, lo que debería retrasar la selección y propagación de la resistencia a este fármaco.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de arteméter-lumefantrina se presentan en la Tabla A2.2 (6-29)



Tabla A2.2. Parámetros farmacocinéticos estimados para arteméter, lumefantrina y sus respectivos metabolitos activos, dihidroartemisinina y desbutil-lumefantrina en estudios de las dosis actualmente recomendadas de arteméter-lumefantrina utilizadas para el tratamiento de la malaria aguda (rango de valores medios o medianos informados).

Parámetro	Arteméter	Dihidroartemisinina	Lumefantrine	Desbutil-lumefantrine
C _{máx.} (ng/mL)	5.2–190	26–205	4456–28300	19.3–89
Day 7 concentración (ng/mL)	–	–	156–1310	4
T _{máx.} (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
Eliminación T _{1/2} (h)	0.86–5.16	1–2.3	32.7–275	137–141
Cl/f (L/h porkg)	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

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

La lumefantrina es altamente lipofílica y se absorbe más fácilmente cuando se administra junto con alimentos grasos o leche (4, 5, 7). Su biodisponibilidad y el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas varían dentro y entre individuos, principalmente debido a la absorción dependiente de grasas. La absorción de lumefantrina está cerca de la saturación en las dosis actualmente recomendadas, por lo que aumentar la dosis no resulta en un aumento proporcional de la exposición (6, 11); relaciones no lineales similares entre la dosis y la biodisponibilidad están bien descritas para otros fármacos altamente lipofílicos. La lumefantrina exhibe 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 la desbutil-lumefantrina (31).



Seguridad.

Eventos adversos.

Arteméter-lumefantrina tiene un índice terapéutico amplio y generalmente se tolera bien, con efectos secundarios informados como náuseas, mareos y dolor de cabeza que no se distinguen fácilmente de los síntomas de la malaria aguda (13, 28, 32-35). Arteméter-lumefantrina no prolonga significativamente el intervalo QTc (36).

Contraindicaciones.

No se debe administrar arteméter-lumefantrina a pacientes con hipersensibilidad conocida al arteméter o a la lumefantrina.

Precauciones.

Arteméter-lumefantrina no se ha estudiado de forma exhaustiva en pacientes > 65 años o niños que pesan < 5 kg. por lo que estos pacientes deben ser monitoreados de cerca cuando toman este medicamento.

El fabricante desaconseja la administración a pacientes con condiciones congénitas o clínicas que resulten en prolongación del intervalo QTc, antecedentes familiares de síndrome de QT prolongado congénito o muerte súbita o aquellos con anomalías electrolíticas como hipopotasemia o hipomagnesemia, que pueden afectar la conductividad cardíaca, aunque no hay evidencia para la 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 oil fortified 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. 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, Kabanyanyi 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, Kabanyanyi 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 coartemether and halofantrine in healthy participants. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66:293–8. Novartis. Coartem product information. 2009.



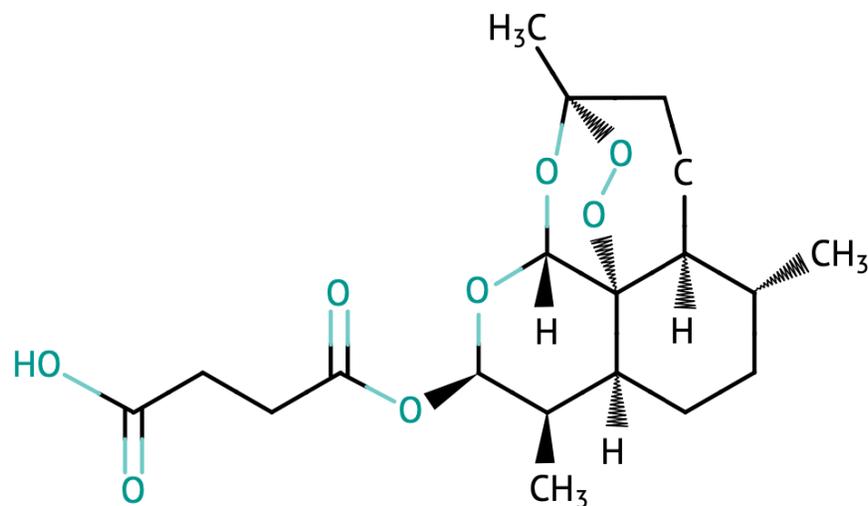
A2.3 | Artesunato

Indicaciones terapéuticas.

El artesunato parenteral (intravenoso o intramuscular) está indicado para el tratamiento inicial de la malaria complicada.

El artesunato rectal está indicado como tratamiento previo a la remisión para la malaria complicada.

Estructura y mecanismo de acción



Peso molecular 384.4

El artesunato es un derivado hemisuccinato de la dihidroartemisinina, que se obtiene por reducción de la artemisinina, un endoperóxido de lactona sesquiterpénica (1). *In vivo*, el artesunato se convierte rápidamente en su metabolito activo dihidroartemisinina. El mecanismo de acción de los derivados de la artemisinina no está bien definido, pero implica la generación de intermedios reactivos mediada por cationes y la reducción del puente de peróxido.

El artesunato, al igual que otros derivados de la artemisinina, elimina todos los estadios eritrocíticos de los parásitos de la malaria, incluidos los estadios anulares y los esquizontes tempranos, así como los gametocitos responsables de la transmisión continua, aunque solo tiene actividad parcial contra los gametocitos del estadio V maduro. Es esencialmente inactivo frente a formas extraeritrocíticas,



esporozoítos, esquizontes hepáticos y merozoítos. El artesunato es más soluble en agua que otras artemisininas y, por lo tanto, puede administrarse por vía intravenosa. También se puede administrar por vía oral, rectal o por vía intramuscular.

Farmacocinética.

Los parámetros farmacocinéticos del artesunato intravenoso, intramuscular, rectal y oral se presentan en la tabla A2.3 (1–32). El artesunato se absorbe rápidamente y se biotransforma en su metabolito activo dihidroartemisinina por las esterasas plasmáticas, con una posible contribución de las enzimas CYP2A6. Si bien la dihidroartemisinina representa casi toda la actividad antipalúdica del artesunato oral,

el artesunato contribuye de manera más significativa al efecto antipalúdico después de la administración intravenosa. Las concentraciones máximas de artesunato se alcanzan a los pocos minutos de la administración parenteral; a partir de entonces, el artesunato se elimina rápidamente. La unión a proteínas plasmáticas de la dihidroartemisinina es de aproximadamente el 93%. La dihidroartemisinina se metaboliza en el intestino y el hígado por glucuronidación y se excreta en la orina.

Tabla A2.3. Parámetros farmacocinéticos del artesunato y su metabolito activo, la dihidroartemisinina (DHA), cuando se administra por vía intravenosa, intramuscular o rectal para el tratamiento de la malaria complicada u oral para el tratamiento de la malaria no complicada (rango de valores medios o medianos informados)

	Intravenous		Intramuscular		Rectal		Oral	
	Artesunato	DHA	Artesunato	DHA	Artesunato	DHA	Artesunato	DHA
C _{max} (ng/mL)	1140–29 644	340– 3007	660–2192	62.5– 1584	90–894	180– 1279	34–451	900– 2043
T _{máx.} (min)	2	9–17.4	8	1.4– 40.5	42–54	12– 138	30–84	54–120
AUC (µg.h/mL)	505–2051	1107– 2559	855	1496	692	2402– 2786	0.113– 0.419	1.217– 3.745
Eliminación T _{1/2} (min)	9–25.2	20.7– 95.4	11.5–48.2	32– 52.7	51	18– 81	54	48–150
Cl/f (L/h perkg)	1.27–3.12	0.73– 2.16	2.7–4.26	1.08– 1.21	5.9	1.5– 2.64	0.61–15.4	0.63– 1.66
Vd/f(L/kg)	0.08–0.24	0.75– 2.22	0.44–2.16	0.77– 1.79	2.06	0.6– 2.8	0.63-3.35	1.45– 3.00



Seguridad.

El Embarazo.

En animales de experimentación, se observó toxicidad fetal dependiente de la dosis después de la administración de artesunato en el primer trimestre y era más probable que ocurriera con una mayor duración del tratamiento (1). No hay evidencia de que los derivados de la artemisinina sean teratogénicos en humanos, pero la experiencia aún es limitada. Si bien el posible riesgo de teratogenicidad limita el uso de derivados de la artemisinina en el tratamiento de la malaria no complicada en mujeres en el primer trimestre, se recomienda el tratamiento de la malaria complicada con artesunato, ya que puede salvar la vida de la madre. El artesunato se ha administrado con éxito y seguridad en el segundo y tercer trimestre del embarazo (1, 33).

Eventos adversos.

El artesunato generalmente se tolera bien y tiene un mejor perfil de seguridad que la quinina en la malaria grave (34–37). Tiene efectos secundarios similares a otros derivados de la artemisinina, incluidas reacciones de hipersensibilidad (riesgo estimado, 1 en 3000), trastornos gastrointestinales, tos, erupción cutánea, artralgia, mareos y hemólisis retardada. Clínicamente, el efecto más significativo es la hemólisis, que se ha notificado hasta semanas después del tratamiento (38) (ver sección 7.4.1). Se observó neutropenia dependiente de la dosis en Camboya, donde una dosis oral de 6 mg/kg de peso corporal de artesunato durante 7 días resultó en recuentos de neutrófilos significativamente más bajos que en los pacientes que recibieron 2 o 4 mg/kg de peso corporal (39). Otros efectos adversos observados en modelos animales, como hepatotoxicidad y neurotoxicidad, no se han observado en estudios clínicos a dosis terapéuticas (40–42). Aunque existe una preocupación teórica acerca de la bradicardia y la prolongación del intervalo QTc asociadas con los derivados de la artemisinina, particularmente en dosis altas, esto no se ha visto con el artesunato (16).

Contraindicaciones.

El artesunato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al artesunato los derivados de la artemisinina.

Precauciones.

Dado que se notifican concentraciones plasmáticas más bajas de artesunato y dihidroartemisinina en niños pequeños con anemia grave, es importante controlar de cerca su respuesta al tratamiento.



Si bien el uso de artesunato en pacientes con insuficiencia renal o hepática no se ha estudiado ampliamente, los limitados datos disponibles (y el metabolismo y la excreción conocidos del fármaco) no sugieren que el artesunato sea tóxico para las personas con insuficiencia renal o hepática. No obstante, se recomienda precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Interacciones medicamentosas

Ver Tabla A2.8.

Optimización de dosis

Para el tratamiento de la malaria no complicada, la dosis objetivo de artesunato sigue siendo de 4 mg/kg de peso corporal al día, con un rango de dosis diaria de 2 a 10 mg/kg de peso corporal. Los niños que pesaban < 25 kg con malaria complicada tuvieron una exposición más baja al artesunato intravenoso o intramuscular y a su metabolito activo dihidroartemisinina que los niños mayores y los adultos que recibieron la misma dosis de 2,4 mg/kg de peso corporal (9), lo que se atribuyó a una mayor tasa de eliminación en niños más pequeños. Esto puede aumentar el riesgo de fracaso del tratamiento, que puede ser fatal en la malaria grave. La Unidad de Investigación de Medicina Tropical Mahidol-Oxford realizó un modelo farmacocinético poblacional de efectos mixtos no lineales para informar las recomendaciones de dosis de la OMS para garantizar una exposición equivalente al medicamento para todas las poblaciones objetivo. Estos modelos confirmaron que los niños pequeños (< 25 kg/5 años) deberían recibir una dosis ligeramente superior de 3 mg/kg, que sigue estando dentro del rango terapéutico prescrito por el fabricante y no plantea problemas de seguridad .

Referencias.

1. Guilin Pharmaceuticals. Injectable Artesun Product Information. 2011.
2. Batty KT, Le AT, Ilett KF, Nguyen PT, Powell SM, Nguyen CH, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of artesunate for vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:823–7.
3. Batty KT, Thu LT, Davis TM, Ilett KF, Mai TX, Hung NC, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous vs oral artesunate in uncomplicated falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:123–9.
4. Benakis A, Binh TQ, Keundjian A, Scheiwe MW. Pharmacokinetics/ pharmacodynamics findings after repeated administration of artesunate thermostable suppositories (Rectocaps) in Vietnamese patients with uncomplicated malaria. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2006;31:41–5.
5. Binh TQ, Ilett KF, Batty KT, Davis TM, Hung NC, Powell SM, et al. Oral bioavailability of dihydroartemisinin in Vietnamese volunteers and in patients with falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:541–6.
6. Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayito J, Nabukeera L, Mayanja-Kizza H, Katabira E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous artesunate during severe malaria treatment in Ugandan adults. *Malar J* 2012;11:132.
7. Davis TM, Phuong HL, Ilett KF, Hung NC, Batty KT, Phuong VD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous artesunate in severe falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:181–6.
8. Halpaap B, Ndjave M, Paris M, Benakis A, Kremsner PG. Plasma levels of artesunate and dihydroartemisinin in children with *Plasmodium falciparum* malaria in Gabon after administration of 50-milligram artesunate suppositories. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:365–8.



9. 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
10. 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
11. Ilett KF, Batty KT, Powell SM, Binh TQ, Thu Le TA, Phuong HL, et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular artesunate and rectal dihydroartemisinin in uncomplicated falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:23–30.
12. Ittarat W, Looareesuwan S, Pootrakul P, Sumpunsirikul P, Vattanavibool P, Meshnick SR. Effects of alpha-thalassemia on pharmacokinetics of the antimalarial agent artesunate. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2332–5.
13. Karunajeewa HA, Ilett KF, Dufall K, Kemiki A, Bockarie M, Alpers MP, et al. Disposition of artesunate and dihydroartemisinin after administration of artesunate suppositories in children from Papua New Guinea with uncomplicated malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2966–72.
14. Krishna S, Planche T, Agbenyega T, Woodrow C, Agranoff D, Bedu-Addo G, et al. Bioavailability and preliminary clinical efficacy of intrarectal artesunate in Ghanaian children with moderate malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:509–16.
15. Li Q, Cantilena LR, Leary KJ, Saviolakis GA, Miller RS, Melendez V, et al. Pharmacokinetic profiles of artesunate after single intravenous doses at 0.5, 1, 2, 4, and 8 mg/kg in healthy volunteers: a phase I study. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:615–21.
16. Maude RJ, Plewes K, Faiz MA, Hanson J, Charunwatthana P, Lee SJ, et al. Does artesunate prolong the electrocardiograph QT interval in patients with severe malaria? *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:126–32.
17. Miller RS, Li Q, Cantilena LR, Leary KJ, Saviolakis GA, Melendez V, et al. Pharmacokinetic profiles of artesunate following multiple intravenous doses of 2, 4, and 8 mg/kg in healthy volunteers: phase 1b study. *Malar J* 2012;11:255.
18. Nealon C, Dzeing A, Muller-Romer U, Planche T, Sinou V, Kombila M, et al. Intramuscular bioavailability and clinical efficacy of artesunate in Gabonese children with severe malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3933–9.
19. Newton PN, Barnes KI, Smith PJ, Evans AC, Chierakul W, Ruangveerayuth R, et al. The pharmacokinetics of intravenous artesunate in adults with severe falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:1003–9.
20. Pengsaa K, Sirivichayakul C, Na-Bangchang K, Thairporn I, Chaivisuth A, Wongsuwan A, et al. Life-saving rectal artesunate for complicated malaria in children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:597–601.
21. Simpson JA, Agbenyega T, Barnes KI, Di Perri G, Folb P, Gomes M, et al. Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin following intra-rectal dosing of artesunate in malaria patients. *PLoS Med* 2006;3:e444.
22. Sirivichayakul C, Sabchareon A, Pengsaa K, Thairporn I, Chaivisuth A, Na-Bangchang K, et al. Comparative study of the effectiveness and pharmacokinetics of two rectal artesunate/oral mefloquine combination regimens for the treatment of uncomplicated childhood falciparum malaria. *Ann Trop Paediatrics* 2007;27:17–24.
23. Chanthap L, Tsuyuoka R, Na-Bangchang K, Nivanna N, Suksom D, Sovannarith T, et al. Investigation of bioavailability, pharmacokinetics and safety of new pediatric formulations of artesunate and mefloquine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:34–43.
24. Davis TM, England M, Dunlop AM, Page-Sharp M, Cambon N, Keller TG, et al. Assessment of the effect of mefloquine on artesunate pharmacokinetics in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1099–101.
25. Krudsood S, Looareesuwan S, Tangpukdee N, Wilairatana P, Phumratanapapin W, Leowattana W, et al. New fixed-dose artesunate–mefloquine formulation against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* in adults: a comparative phase IIb safety and pharmacokinetic study with standard-dose nonfixed artesunate plus mefloquine. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(9):3730–7.
26. Ramharter M, Kurth FM, Belard S, Bouyou-Akotet MK, Mamfoumbi MM, Agnandji ST, et al. Pharmacokinetics of



- two paediatric artesunate mefloquine drug formulations in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Gabon. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1091–6.
27. Svensson US, Alin H, Karlsson MO, Bergqvist Y, Ashton M. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of artemisinin and mefloquine enantiomers in patients with falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:339–51.
 28. 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.
 29. Navaratnam V, Ramanathan S, Wahab MS, Siew Hua G, Mansor SM, Kiechel JR, et al. Tolerability and pharmacokinetics of non-fixed and fixed combinations of artesunate and amodiaquine in Malaysian healthy normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:809–21.
 30. Stepniewska K, Taylor W, Sirima SB, Ouedraogo EB, Ouedraogo A, Gansane A, et al. Population pharmacokinetics of artesunate and amodiaquine in African children. *Malar J* 2009;8:200.
 31. Morris CA, Onyamboko MA, Capparelli E, Koch MA, Atibu J, Lokomba V, et al. Population pharmacokinetics of artesunate and dihydroartemisinin in pregnant and non-pregnant women with malaria. *Malar J* 2011;10:114.
 32. Onyamboko MA, Meshnick SR, Fleckenstein L, Koch MA, Atibu J, Lokomba V, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of artesunate and dihydroartemisinin following oral treatment in pregnant women with asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections in Kinshasa DRC. *Malar J* 2011;10:49.
 33. Hess KM, Goad JA, Arguin PM. Intravenous artesunate for the treatment of severe malaria. *Ann Pharmacother* 2010;44:1250–8
 34. Krudsood S, Wilairatana P, Vannaphan S, Treeprasertsuk S, Silachamroon U, Phomrattanapapin W, et al. Clinical experience with intravenous quinine, intramuscular artemether and intravenous artesunate for the treatment of severe malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34:54–61.
 35. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376:1647–57.
 36. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:717–25.
 37. Barnes KI, Mwenechanya J, Tembo M, McIleron H, Folb PI, Ribeiro I, et al. Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomised study. *Lancet* 2004;363:1598–605.
 38. Rolling T, Wichmann D, Schmiedel S, Burchard GD, Kluge S, Cramer JP. Artesunate versus quinine in the treatment of severe imported malaria: comparative analysis of adverse events focussing on delayed haemolysis. *Malar J* 2013;12:241.
 39. Bethell D, Se Y, Lon C, Socheat D, Saunders D, Teja-Isavadharm P, et al. Dose-dependent risk of neutropenia after 7-day courses of artesunate monotherapy in Cambodian patients with acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 2010;51:e105–14.
 40. Hien TT, Turner GD, Mai NT, Phu NH, Bethell D, Blakemore WF, et al. Neuropathological assessment of artemether-treated severe malaria. *Lancet* 2003;362:295–6.
 41. Kissinger E, Hien TT, Hung NT, Nam ND, Tuyen NL, Dinh BV, et al. Clinical and neurophysiological study of the effects of multiple doses of artemisinin on brain-stem function in Vietnamese patients. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:48–55.
 42. Nwanjo H, Oze G. Acute hepatotoxicity following administration of artesunate in guinea pigs. *Internet J Toxicol* 2007;4(1).



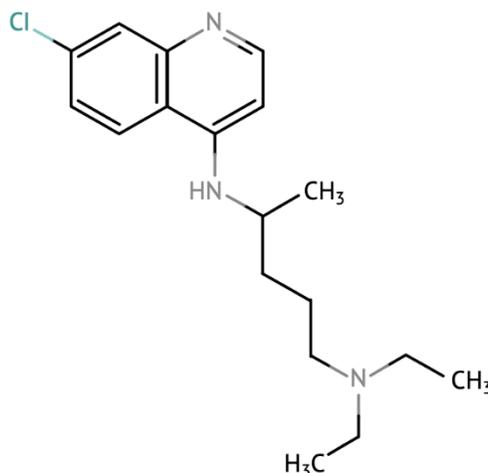
A 2.3 | Cloroquina

Indicaciones terapéuticas

La cloroquina está indicada para el tratamiento de la malaria no complicada por *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 usarse para prevenir infecciones por *P. vivax*.

Estructura y mecanismo de acción.



Peso molecular 319.9

La cloroquina es una 4-aminoquinolina que inhibe la desintoxicación del hemo intraparasitario (2); también puede interferir con la biosíntesis de ácidos nucleicos. La cloroquina alcanza altas concentraciones en la vacuola alimenticia del parásito. 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 se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral (16). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 55%. La cloroquina se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales, incluida la placenta y la leche materna. Se metaboliza en el hígado por las enzimas CYP2C8 y CYP3A4, principalmente a monodesetilcloroquina, que tiene una actividad antimalárica similar (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 la desetilcloroquina en estudios de las dosis actualmente recomendadas para la profilaxis o el tratamiento de la malaria (rango de valores medios o medianos informados).

Parámetro	Cloroquina	Desetilcloroquina
C _{máx.} (ng/mL)	283–1430	89–220
T _{máx.} (h)	2.7–6.9	–
AUC (µg.h/mL)	8.2–140	23.1–64.3
Eliminación 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 profilaxis de *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae*, la cloroquina se considera segura en el embarazo (18, 19). Se informa que las concentraciones de cloroquina alcanzadas son más bajas durante el embarazo, particularmente en el segundo y tercer trimestre (11,21), aunque un estudio no mostró tal diferencia (20). La respuesta de las pacientes embarazadas al tratamiento debe ser monitoreada de cerca.

Efectos adversos

La cloroquina generalmente se tolera bien en dosis terapéuticas. Las dosis altas 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 frecuente y es más grave en las personas de piel oscura. Otros efectos secundarios menos comunes incluyen dolor de cabeza, hepatitis, enzimas hepáticas elevadas, diversas erupciones cutáneas y trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Tomar cloroquina con alimentos ayuda a evitar la intolerancia gastrointestinal. La cloroquina provoca un ligero ensanchamiento del complejo QRS y de los intervalos QT en la electrocardiografía, pero no se ha asociado con alteraciones de la conducción o arritmia a dosis terapéuticas. Más raramente, puede ocurrir toxicidad del sistema nervioso central, incluyendo convulsiones y cambios mentales. El uso crónico (> 5 años de uso continuo como profilaxis) puede provocar trastornos oculares, incluidas queratopatía y retinopatía. Otros efectos poco comunes incluyen miopatía, audición reducida, fotosensibilidad y pérdida de cabello. Los trastornos de la sangre, como la anemia aplásica, son extremadamente raros.

La sobredosis aguda es muy peligrosa y la muerte puede ocurrir en unas pocas horas. El paciente puede pasar de sentirse mareado y somnoliento con dolor de cabeza y molestias gastrointestinales a pérdida repentina de la visión, convulsiones, hipopotasemia, hipotensión y arritmia cardíaca. Los pacientes con sobredosis requieren cuidados intensivos.



Contraindicaciones

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

Precauciones

Usar con precaución en pacientes con psoriasis, trastornos neurológicos (p. ej., epilepsia), retinianos o gastrointestinales, ya que la cloroquina puede exacerbar estas afecciones subyacentes. El fármaco también debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia retiniana o visual o insuficiencia hepática.

Interacciones medicamentosas.

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, Limpabul 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 quimioprofilaxis. *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, Gomorrai 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, Ogwal-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. Masele 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.

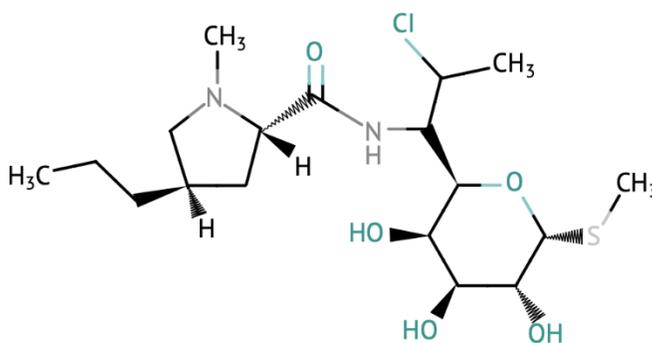


A 2.4 | Clindamicina

Indicaciones terapéuticas

La clindamicina se usa en combinación con artesunato o quinina para la malaria complicada o sin complicaciones.

Estructura y mecanismo de acción.



Peso molecular 425.0

La clindamicina es un antibiótico de lincosamida derivado de la lincomicina. Su mecanismo de acción implica la inhibición de la síntesis de proteínas microbianas mediante la unión preferencial a la subunidad ribosómica 50S y la interferencia con la iniciación de la cadena peptídica (1, 2).

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos informados para la clindamicina se resumen en la Tabla A2.4. La clindamicina se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 90 % (3). Se distribuye ampliamente en los fluidos y tejidos corporales, incluidos los huesos, pero se alcanzan niveles insignificantes en el líquido cefalorraquídeo. La clindamicina también atraviesa la placenta y aparece en la leche materna (4). Aproximadamente el 90% se une a las proteínas plasmáticas y se acumula en los leucocitos, los macrófagos y la bilis (3). La vida media de la clindamicina puede prolongarse y el aclaramiento puede reducirse en recién nacidos y pacientes con insuficiencia renal (5, 6). La clindamicina es metabolizada por las enzimas CYP3A4 en el hígado en los metabolitos activos N-desmetil y sulfóxido y algunos metabolitos inactivos (7). Aproximadamente el 10 % de una dosis se excreta en la orina como fármaco activo o metabolitos y aproximadamente el 4 % en las heces; el resto se excreta como metabolitos inactivos. La excreción



es lenta y tiene lugar durante muchos días. Aunque el aclaramiento se reduce ligeramente en pacientes con función renal marcadamente reducida, no se considera necesario modificar la dosis (3). La clindamicina no se elimina eficazmente del cuerpo mediante diálisis.

Tabla A2.4. Parámetros farmacocinéticos de clindamicina (rango de valores medios o medianos informados).

Parámetro	Clindamicina
C _{máx.} (ng/mL)	2.5–14
T _{máx.} (h)	0.75–3.0
AUC (µg.h/mL)	24.63–26.87
Eliminación T _{eliminación} (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 de experimentación no revelaron evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Aunque los datos sobre su uso durante el embarazo en humanos son limitados, se considera que la clindamicina es segura para su uso durante el embarazo.

Eventos adversos

La clindamicina generalmente se tolera bien después de la administración oral. Su principal desventaja es su potencial para causar diarrea asociada a antibióticos, lo que lleva al crecimiento excesivo de *Clostridium difficile* y colitis pseudomembranosa (3). Otros efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, sarpullido o prurito. Las dosis altas de clindamicina pueden causar un sabor metálico en la boca. En raras ocasiones, el tratamiento con clindamicina se ha asociado con anafilaxia, discrasia sanguínea (leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia), eritema multiforme, poliartritis, ictericia, enzimas hepáticas elevadas y hepatotoxicidad. Algunas formulaciones parenterales contienen alcohol bencílico, que puede causar el “síndrome de jadeo” mortal en los recién nacidos.

Contraindicaciones

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



Precauciones

La clindamicina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades gastrointestinales, ya que pueden tener un mayor riesgo de colitis pseudomembranosa. También se recomienda precaución al administrar clindamicina a pacientes de edad avanzada gravemente enfermos, que pueden tener más probabilidades que los pacientes más jóvenes de desarrollar diarrea. La vida media de eliminación más prolongada 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, se requiere una estrecha vigilancia de la función de los órganos cuando se administra clindamicina a recién nacidos, especialmente si son prematuros. La eliminación de clindamicina se reduce en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave, por lo que puede ser necesario modificar la dosis (aumentar el intervalo entre dosis).

Se ha encontrado mayor biodisponibilidad, mayor unión a proteínas séricas, menor eliminación plasmática del fármaco y menor volumen de distribución en estado estacionario en pacientes con VIH/SIDA que en voluntarios sanos (10, 13). Aunque aún no se ha establecido la importancia clínica de estos hallazgos, se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes (Interacciones medicamentosas. Consulte la 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, Bub 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. Ruangweerayut 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, Bupp J, Borin M, Gambertoglio JG. Protein binding of clindamycin in sera of patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1134–8.

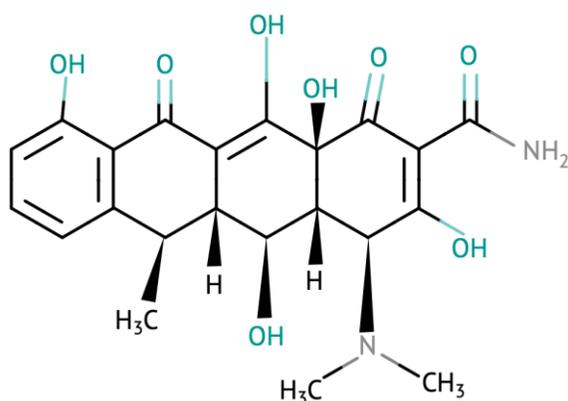


A 2.5 | Doxiciclina

Indicaciones terapéuticas

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

Estructura y mecanismo de acción



Peso molecular 444.4

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

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos informados de la doxiciclina se resumen en la Tabla A2.5. La doxiciclina es altamente lipofílica y se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral. Si bien se sabe que la absorción de las tetraciclinas se ve afectada por la ingestión de alimentos, la de la doxiciclina no cambia notablemente. Dado que la leche reduce significativamente la absorción y las concentraciones plasmáticas máximas de doxiciclina, no debe administrarse con leche u otros productos lácteos.



La doxiciclina se distribuye ampliamente en los fluidos y tejidos corporales, incluida la médula ósea, la leche materna, el hígado y el bazo, y atraviesa la placenta. Se une aproximadamente en un 90% a las proteínas plasmáticas. Al igual que otros compuestos de tetraciclina, se somete a recirculación enterohepática, lo que enlentece la eliminación. La excreción ocurre 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 la doxiciclina no se ve afectada por insuficiencia renal, insuficiencia renal o hemodiálisis. Por lo tanto, no se justifica el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Tabla A2.5. Parámetros farmacocinéticos de la doxiciclina en estudios de su uso para la profilaxis o el tratamiento de la malaria (rango de valores medios o medianos informados).

Parámetro	Doxiciclina
C _{máx.} (µg/mL)	3.06–6.90
T _{máx.} (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 _a (per h)	0.26–1.03

En pacientes con desnutrición, la depuración de doxiciclina aumenta y la exposición total al fármaco se reduce; sin embargo, la concentración plasmática permanece dentro del rango terapéutico (16). Por lo tanto, no se justifica el ajuste de la dosis.

Seguridad

Efectos adversos

La doxiciclina tiene efectos secundarios similares a los de otras tetraciclinas (4). Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, son frecuentes, especialmente con dosis más altas, y se deben a la irritación de las mucosas. La doxiciclina oral debe administrarse con alimentos si se presentan molestias gastrointestinales. También se han notificado sequedad de boca, glositis, estomatitis, disfagia y ulceración esofágica. La incidencia de irritación esofágica puede reducirse mediante la administración de doxiciclina con un vaso de agua.

Las tetraciclinas, incluida la doxiciclina, decoloran los dientes y causan hipoplasia del esmalte en niños pequeños. Las tetraciclinas se depositan en los dientes temporales y permanentes durante su



formación y en las zonas de calcificación de los huesos y las uñas; interfieren con el crecimiento óseo en fetos y bebés pequeños.

Otros efectos secundarios informados son enterocolitis y lesiones inflamatorias en la región anogenital, vaginitis candidiásica, reacciones cutáneas como erupciones maculopapulares y eritematosas, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad. Se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición excesiva al sol mientras toman doxiciclina.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad como urticaria, edema angioneurótico, anafilaxia, púrpura anafilactoide, pericarditis y exacerbación del lupus eritematoso sistémico. Los efectos adversos graves son raros; incluyen hipertensión intracraneal benigna en adultos y anomalías hematológicas como anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia. Se ha informado tromboflebitis con la administración intravenosa prolongada.

Contraindicaciones

La doxiciclina está contraindicada en personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas. También está contraindicado en el embarazo y en niños < 8 años (2,4, 23). Se ha informado necrosis hepática fatal con el uso de doxiciclina durante el embarazo. Además, la doxiciclina atraviesa la placenta y puede causar decoloración de los dientes y posible retraso en el crecimiento óseo del feto.

No se recomienda el uso de doxiciclina para niños < 8 años en los que los dientes aún se están desarrollando debido a la posibilidad de decoloración permanente de los dientes y retraso en el crecimiento óseo.

Precaución

La doxiciclina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades gástricas o intestinales como la colitis, que pueden tener un mayor riesgo de colitis pseudomembranosa. Se recomienda precaución al administrar doxiciclina a pacientes con lupus eritematoso sistémico establecido, ya que podría empeorar su condición. Interacciones medicamentosas: ver la 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, Sauniere JF. Pharmacokinetics of quinine and doxycycline in patients with acute *Plasmodium 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. Antipyrene 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



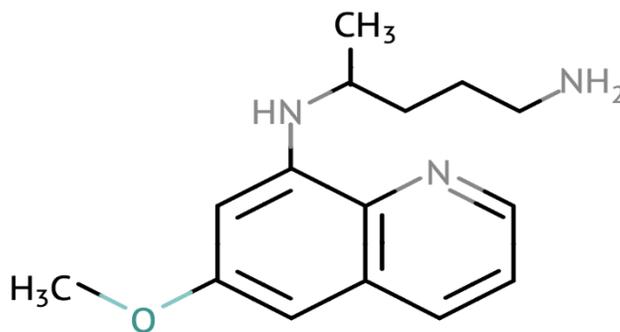
A 2.6 | Primaquina

Indicaciones terapéuticas

La primaquina está indicada para la cura radical de la malaria por *P. vivax* o *P. ovale*; para la terapia presuntiva contra la recaída (profilaxis terminal) en personas expuestas extensamente a *P. vivax* o *P. ovale*; reducir la transmisión posterior de la malaria por *P. falciparum* en programas para eliminar la malaria por *P. falciparum* y en áreas amenazadas por la resistencia de *P. falciparum* a las artemisininas; y como alternativa para la profilaxis primaria contra todas las especies de malaria.

Excepto en la profilaxis primaria, la primaquina se usa junto con un esquizotónico sanguíneo eficaz: TCA o cloroquina para malaria *vivax* u *ovale*.

Estructura y mecanismo de acción



Peso molecular 259.4

La primaquina es una 8-aminoquinolina, que es muy activa contra las formas exoeritrocíticas (hipnozoítos) y las etapas sexuales de los parásitos de la malaria (gametocitos). Tiene actividad débil contra las etapas de sangre asexual de *P. vivax* y tiene actividad insignificante contra *P. falciparum*. Aunque la eliminación de los gametocitos de *P. falciparum* lleva días, los gametocitos se esterilizan en cuestión de horas; por lo tanto, el efecto de la primaquina sobre la formación de ooquistes y esporozoítos (y, por lo tanto, la transmisión posterior de la infección tratada) precede a su efecto sobre el transporte de gametocitos (1).

Farmacocinética

La primaquina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones máximas en 1 a 4 h, con una biodisponibilidad de alrededor del 96 % (4). La primaquina se biotransforma por dos vías principales: por la monoaminoxidasa en el metabolito predominante, pero inactivo, carboxiprimaquina, que se elimina con relativa lentitud; y a través de CYP2C19, CYP2D6 y



CYP3A4 en el hígado, que generan los intermedios reactivos responsables de los efectos antipalúdicos y la toxicidad hemolítica (5-7). Los polimorfismos genéticos que disminuyen la actividad de la enzima CYP2D6 reducen la bioactivación de la primaquina y pueden provocar el fracaso del tratamiento. La primaquina se distribuye ampliamente en el cuerpo. Alrededor del 75% de la primaquina en plasma se une a las proteínas y se producen altas concentraciones en los eritrocitos. La primaquina atraviesa la placenta, pero no se sabe si se producen cantidades significativas en la leche materna (8).

Tanto la primaquina como la carboxiprimaquina se excretan principalmente a través del tracto biliar y se pueden encontrar en las heces dentro de las 24 horas posteriores a la administración (8). La primaquina también se excreta en la orina como fármaco inalterado. Se informaron resultados contradictorios sobre los efectos del género en la disposición de la primaquina, algunos estudios informaron una mayor exposición y, por lo tanto, mayores efectos secundarios en las mujeres y otros no informaron ningún efecto del género (9-11). En vista de las muestras relativamente pequeñas en cada uno de estos estudios, los hallazgos deben interpretarse con cautela. La farmacocinética de una dosis oral única de 15 mg no pareció alterarse en pacientes con insuficiencia renal grave y disfunción renal terminal (12).

Los parámetros farmacocinéticos de la primaquina se resumen en la Tabla A2.6 (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 informados).

Parámetro	Primaquina	Carboxiprimaquina
C _{máx.} (ng/mL)	65–295	343–2409
T _{máx.} (h)	1.8–4.0	4–8
Eliminación 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

Eventos adversos

Si bien la primaquina generalmente se tolera bien, puede causar molestias gastrointestinales relacionadas con la dosis, como dolor abdominal, náuseas y vómitos (19-22). La administración con alimentos mejora la tolerabilidad. En raras ocasiones se han notificado hipertensión y arritmia cardíaca. El efecto adverso más importante es la hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato



deshidrogenasa (G6PD), y el grado de hemólisis es proporcional a la dosis, la duración de la exposición y el grado de deficiencia de G6PD. También pueden aparecer leucopenia, metahemoglobinemia con cianosis y granulocitopenia. Afortunadamente, la primaquina se elimina rápidamente, por lo que la hemólisis se detiene una vez que se suspende el fármaco. Los pacientes deben suspender la primaquina si pasan orina de color rojo o negro, o si tienen anemia sintomática.

Contraindicaciones

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

Precaución

Las diferentes variantes de la deficiencia de G6PD están asociadas con riesgos significativamente diferentes de hemólisis. La variante africana A- se encuentra en el extremo menos grave del espectro de gravedad, y la variante mediterránea (que predomina en el sur de Europa, Oriente Medio y Asia central) se encuentra en el extremo más grave (23). Se considera que la administración de una dosis única de 0,25 mg base/kg pc como gametocitocida no confiere riesgo hemolítico significativo en personas con alguna de las variantes; por lo tanto, no se requieren pruebas de deficiencia de GDPD antes de la administración de esta dosis única. Los regímenes necesarios para la curación radical pueden, sin embargo, causar una hemólisis significativa, en ocasiones potencialmente mortal, en pacientes con deficiencia de G6PD; por lo tanto, se recomienda la prueba de deficiencia de G6PD antes de los regímenes de cura radical. Desafortunadamente, las pruebas no están ampliamente disponibles, por lo que una decisión individual sobre prescribir un régimen curativo radical depende de una evaluación de los riesgos potenciales de toxicidad hemolítica y los beneficios de prevenir la recaída. Esta evaluación debe basarse en el conocimiento de la prevalencia y la gravedad de la deficiencia de G6PD en el grupo étnico del paciente y los riesgos y el impacto de la recaída de *vivax* en el área. También se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedades sistémicas asociadas con un mayor riesgo de granulocitopenia, 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 cell-free 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, Marcisin 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 3RD EDITION
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, Stanicic 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, MintHY, 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.

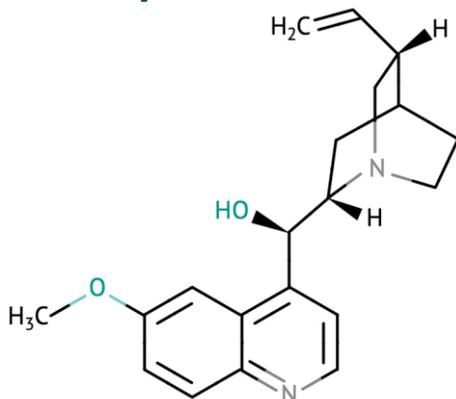


A 2.7 | Quinina

Indicaciones terapéuticas

La quinina parenteral está indicada para el tratamiento de la malaria grave. La quinina oral se utiliza en el tratamiento de la malaria no complicada, en particular en el primer trimestre del embarazo, o como tratamiento alternativo cuando no se dispone de inmediato de una TCA eficaz.

Estructura y mecanismo de acción



Peso molecular 324.4

La quinina es un alcaloide derivado de la corteza del árbol de la cinchona que pertenece al grupo de fármacos del alcohol amino arilo (1). Es uno de los cuatro alcaloides de la cinchona antipalúdicos y es el estereoisómero L de la quinidina. La quinina elimina parásitos asexuales de anillo grande y trofozoítos y es gametocitocida contra *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, pero no contra *P. falciparum* malaria (2). El mecanismo de acción de la quinina no se comprende claramente, aunque se cree que implica la inhibición de la desintoxicación del hemo del parásito dentro de la vacuola alimentaria.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de la quinina se presentan en la Tabla A2.7 (2-33). La quinina se absorbe rápidamente después de la administración oral y parenteral. Se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y es detectable en el líquido cefalorraquídeo, la leche materna y la placenta (2). La quinina sufre una amplia biotransformación hepática, predominantemente a través de las enzimas CYP3A4, así como CYP2C9, CYP1A2 y CYP2D6, en varios metabolitos. La quinina es tanto un sustrato como un inhibidor de CYP2D6. El metabolito inicial, 3-hidroxiquinina, aporta aproximadamente el 10% de la actividad antipalúdica del compuesto original. Hasta el 20% del



fármaco administrado se excreta sin cambios por los riñones y pueden aparecer pequeñas cantidades en la bilis y la saliva (34, 35).

Tabla A2.7. Parámetros farmacocinéticos de quinina informados con las dosis actualmente recomendadas utilizadas para el tratamiento de pacientes con malaria complicada o sin complicaciones (rango de valores medios o medianos informados).

Parámetro	Quinina
C _{máx.} (µg/mL)	5.27–17.9
AUC (µg.h/mL)	9.20–449
T _{máx.} (h)	1.0–5.9
Eliminación 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 por malaria (2-4). Tanto el volumen aparente de distribución como el aclaramiento sistémico se reducen en proporción a la gravedad de la enfermedad, lo que da como resultado niveles más altos de quinina en plasma en pacientes con malaria complicada. Como resultado, la quinina se acumula con los regímenes de dosificación estándar de mantenimiento (10 mg de sal/kg de peso corporal cada 8 h), a menos que el paciente comience a recuperarse. En consecuencia, si no hay recuperación clínica en 48 h, la dosis se reduce a un tercio (a 10 mg de sal/kg p.v. cada 12 h). En pacientes con insuficiencia renal aguda, la depuración de quinina está determinada por la gravedad general de la enfermedad y la función hepática. Además, la unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la proteína de fase aguda α 1-glicoproteína ácida, aumenta desde alrededor del 80 % en sujetos sanos hasta alrededor del 90 % en pacientes con malaria (36).

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



Eventos adversos

Debido a su estrecho índice terapéutico, la quinina tiene efectos adversos frecuentes (2, 6, 8, 28, 37). Los efectos secundarios que suelen observarse tras la administración de las dosis de tratamiento se denominan "cinconismo". Las formas leves se caracterizan por tinnitus, deterioro leve de la audición, dolor de cabeza, náuseas, mareos, disforia y, a veces, trastornos de la visión. El deterioro de la audición de tonos altos suele depender de la concentración y es reversible. Las manifestaciones más graves incluyen vértigo, vómitos, dolor abdominal, diarrea, pérdida auditiva marcada y síntomas visuales, incluida 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 pacientes de edad avanzada. La quinina también provoca una prolongación del intervalo QTc (típicamente en alrededor del 10%), aunque los efectos cardiotoxicos son mucho menos frecuentes que los de la quinidina. Puede ocurrir hipotensión y paro cardíaco si el medicamento se administra demasiado rápido (como en un bolo intravenoso); por lo tanto, las formulaciones intravenosas deben administrarse por infusión a una velocidad que no supere los 5 mg/kg de peso corporal por hora. Puede ocurrir trombosis venosa después de la administración intravenosa, mientras que puede ocurrir dolor, necrosis y formación de abscesos con inyecciones intramusculares ácidas. También se han informado reacciones de hipersensibilidad a la quinina, que incluyen urticaria, broncoespasmo, enrojecimiento de la piel, fiebre, trombocitopenia mediada por anticuerpos, anemia hemolítica y síndrome hemolítico urémico. La lesión hepática y la psicosis ocurren muy raramente.

La quinina se ha utilizado como abortivo, pero no hay evidencia de que provoque aborto, parto prematuro o anomalías fetales (28, 34). La quinina, por lo tanto, sigue siendo el fármaco de elección durante el primer trimestre del embarazo. También se puede usar de manera segura en el segundo y tercer trimestre del embarazo, aunque el cumplimiento deficiente debido al curso de tratamiento de 7 días y la baja tolerabilidad pueden comprometer su eficacia, y existe una alta tasa de hipoglucemia hiperinsulinémica.

La sobredosis de quinina puede causar oculotoxicidad, incluida la ceguera por toxicidad retiniana directa y cardiotoxicidad, y puede ser fatal (38). Los efectos cardiotoxicos incluyen alteraciones de la conducción, angina e hipotensión que conducen a un paro cardíaco. El tratamiento es en gran medida de apoyo, con especial atención al mantenimiento de la presión arterial, la glucosa y la función renal y al tratamiento de cualquier arritmia.

Contraindicaciones

La quinina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la quinina o a cualquiera de los alcaloides de la quina (quinina y quinidina).



Precaución

Aunque se debe tener precaución al administrar quinina a pacientes que tienen trastornos del ritmo cardíaco o enfermedades cardíacas, hay poca evidencia de cardiotoxicidad en pacientes con malaria. Los metabolitos de la quinina pueden causar hemólisis oxidativa en personas con deficiencia de G6PD. También se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal o hepática, ya que el fármaco 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
15. J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of mefloquine and quinine. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999; 19:73–82.
16. 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.
17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Roy L, Bannon P, Villeneuve JP. Quinine pharmacokinetics in chronic haemodialysis patients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:604–9.
 21. Salako LA, Sowunmi A, Akinbami FO. Pharmacokinetics of quinine in African children suffering from kwashiorkor. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:197–201.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Wanwimolruk S, Chalcroft S, Coville PF, Campbell AJ. Pharmacokinetics of quinine in young and elderly subjects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85:714–7.
 28. White NJ, Chanthavanich P, Krishna S, Bunch C, Silamut K. Quinine disposition kinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:399–403.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Treluyer JM, Roux A, Mugnier C, Flouvat B, Lagardere B. Metabolism of quinine in children with global malnutrition. *Pediatr Res* 1996; 40:558–63.
 34. 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.
 35. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
 36. Zhao XJ, Ishizaki T. A further interaction study of quinine with clinically important drugs by human liver microsomes: determinations of inhibition constant (K_i) and type of inhibition. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1999; 24:272–8.
 37. 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.
 38. 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.



39. Boland ME, Roper SM, Henry JA. Complications of quinine poisoning. *Lancet* 1985; i (8425):384–5.
40. 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.
41. 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.
42. 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 medicamentosas notificadas para los medicamentos antimaláricos recomendados actualmente

Antimalarial drug	Demonstrated interactions	Potential interactions
Artemether	Aumento de la concentración plasmática con ketoconazol (1) Disminución de la concentración plasmática con darunavir + ritonavir (2), lopinavir + ritonavir (3, 4), nevirapina (5, 6), efavirenz (5, 7), etravirina (2) y rifampicina (8)	Precaución con inhibidores e inductores de CYP3A4 (9, 10), aunque estos probablemente no tendrán un gran efecto sobre la actividad antipalúdica ya que el efecto principal es cambiar la proporción de arteméter a dihidroartemisinina.
Lumefantrina	Aumento de la concentración plasmática con darunavir + ritonavir (2), lopinavir + ritonavir (4) y ketoconazol (1) Disminución de la concentración plasmática con mefloquina (10), rifampicina (8), efavirenz (5, 7) y etravirina (2)	Prolongación del intervalo QTc con quinina (38) Precaución con inductores potentes de CYP3A4 y fármacos con efectos cardíacos que son metabolizados por CYP2D6 (debido a la inhibición de CYP2D6 por lumefantrina) Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales ^a
Artesunato	Aumento de la concentración plasmática con nevirapina (11)	
Cloroquina	Aumento de la concentración plasmática con paracetamol (12) Reducción del metabolismo y aclaramiento con cimetidina (13) Absorción reducida con antiácidos y caolín (14) Biodisponibilidad reducida de ampicilina (15) y praziquantel (16); efecto terapéutico reducido de la tiroxina (17) Aumento de la concentración plasmática de ciclosporina (18) Reducción de la concentración plasmática de metotrexato (19) Respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización primaria con vacuna antirrábica de células diploides humanas intradérmica (20)	Aumento de convulsiones con mefloquina (21) Mayor riesgo de reacciones distónicas agudas con metronidazol (22) Antagoniza los efectos de los antiepilépticos (23)
Antimalarial drug	Demonstrated interactions	Potential interactions
Clindamicina	Absorción retardada con sales de aluminio y caolín (24) Prolonga los efectos de los bloqueadores neuromusculares y puede provocar depresión respiratoria (25)	Posible antagonismo y resistencia cruzada con macrólidos (26) y cloranfenicol (27) Antagoniza los parasimpaticomiméticos, como la neostigmina
Doxiciclina	Disminución de la absorción con antiácidos, subsalicilato de bismuto (28), inhibidores de la bomba de protones (29) y preparaciones orales de hierro (30) Mejora del metabolismo por inductores de enzimas hepáticas como los antiepilépticos (31-33) (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), rifampicina (34) y consumo crónico de alcohol (35)	Puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales (36) Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales (37)
Primaquina	Disminución de la concentración plasmática de carboxiprimaquina con quinina (39) Aumento de las concentraciones plasmáticas de primaquina y carboxiprimaquina con dihidroartemisinina-piperaquina, artesunato-pironaridina y cloroquina (40, 41)	Efectos hematológicos adversos con mielosupresores ^a Se prevé que los inhibidores o inductores potentes de CYP2D6 reduzcan la eficacia (42) Inhibe el metabolismo del alcohol, lo que lleva a la



		acumulación de alcohol (43)
Quinina	<i>Aumento de las concentraciones plasmáticas con cimetidina (44) y ketoconazol (45)</i> Concentraciones plasmáticas reducidas con nevirapina (46), rifampicina (47, 48) y ritonavir (49) <i>Aumento de la concentración plasmática de digoxina (50)</i>	El omeprazol, la nifedipina, la troleandomicina y la eritromicina pueden inhibir el metabolismo de la quinina y provocar su acumulación (51). El intervalo QTc puede prolongarse con agentes antiarrítmicos como flecaínida y amiodarona ^a . Se puede producir arritmia ventricular con antihistamínicos como la terfenadina y con fármacos antipsicóticos como la tioridazina ^a .

Los principales efectos de probable relevancia clínica se destacan en negrita.

^a Información obtenida del inserto del producto

Referencias

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. van Aghtmael 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Ette EI, Brown-Awala EA, Essien EE. Chloroquine elimination in humans: effect of low- dose cimetidine. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:813–6.
 14. 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.
 15. Ali HM. Reduced ampicillin bioavailability following oral coadministration with chloroquine. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15:781–4.
 16. Masimirembwa CM, Naik YS, Hasler JA. The effect of chloroquine on the pharmacokinetics and metabolism of praziquantel in rats and in humans. *Biopharm Drug Dispos* 1994; 15:33–43.
 17. Munera Y, Hugues FC, Le Jeune C, Pays JF. Interaction of thyroxine sodium with antimalarial drugs. *BMJ* 1997; 314:1593.
 18. Finielz P, Gendoo Z, Chuet C, Guiserix J. Interaction between cyclosporin and chloroquine. *Nephron* 1993; 65:333.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Schiemann R, Coulaud JP, Bouchaud O. Seizures after antimalarial medication in previously healthy persons. *J Travel Med* 2000; 7:155–6.
 22. 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.
 23. Schneider C, Adamcova M, Jick SS, Schlagenhauf P, Miller MK, Rhein HG, Meier CR. Antimalarial chemoprophylaxis and the risk of neuropsychiatric disorders. *Travel Med Infect Dis.* 2013; 11(2):71-80.
 24. 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.
 25. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA.* 1987; 258:1205–9.
 26. 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
 27. Kester M, Karpa KD, Vrana KE. Elsevier's Integrated Review Pharmacology 2E (2011). ISBN 1455727032, 9781455727032
 28. Ericsson CD, Feldman S, Pickering LK, Cleary TG. Influence of subsalicylate bismuth on absorption of doxycycline. *JAMA* 1982; 247:2266–7
 29. 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.
 30. 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.
 31. Penttila O, Neuvonen PJ, Aho K, Lehtovaara R. Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs. *Br Med J* 1974; ii (5917):470–2.
 32. Neuvonen PJ, Penttila O. Interaction between doxycycline and barbiturates. *Br Med J* 1974; i(5907):535–6.
 33. 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.
 34. Garraffo A, Dellamonica P, Fournier JP, Lapalus P, Bernard E. The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of doxycycline. *Infection* 1988; 16:297–8.
 35. 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.
 36. Westfall LK, Mintzer DL, Wisner TH. Potentiation of warfarin by tetracycline. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37:1620, 5



37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:7340–6. Pukrittayakamee S, Tarning J, Jittamala P, Charunwatthana P, Lawpool Sri S, Lee SJ, et al. Pharmacokinetic interactions between primaquine and chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:3354–9.
42. 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.
43. Li T, Magnes LJ. Inhibition of liver alcohol-dehydrogenase by primaquine and 8-amino-6-methoxyquinoline compounds. *Biochem Pharmacol* 1972; 21:17–25.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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

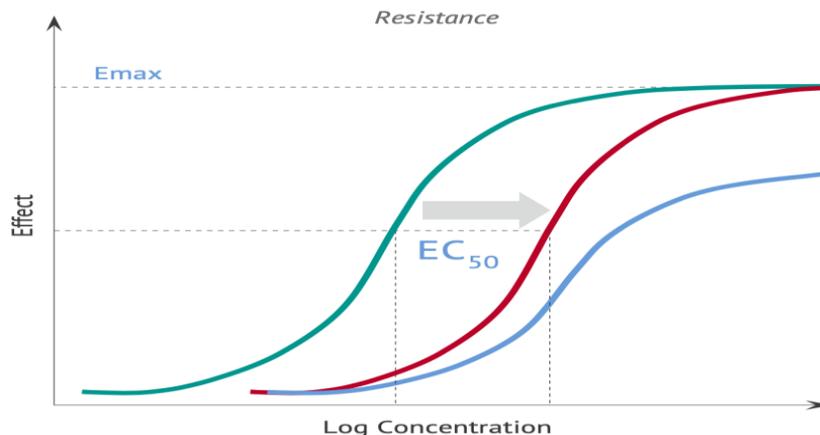
La resistencia a los medicamentos antipalúdicos es una gran amenaza para el control y la eliminación de la malaria. El mayor problema con la resistencia a los medicamentos antipalúdicos es con *Plasmodium falciparum*. Todas las áreas geográficas se ven afectadas, con la excepción de América Central, y la más afectada es el sudeste asiático continental, donde ahora prevalecen parásitos con susceptibilidad reducida a todos los medicamentos antipalúdicos disponibles. La resistencia a la cloroquina en *P. falciparum* se ha extendido por la mayor parte del mundo y ha causado millones de muertes. Sin embargo, la resistencia a la cloroquina parece haber surgido de novo y luego se extendió solo en unas pocas ocasiones. Por el contrario, la resistencia a los fármacos antifolato y la atovacuona surge con frecuencia (p. ej., la resistencia a los antifolato aumentó a niveles elevados en los 2 años posteriores al despliegue inicial de proguanil en la península de Malaya en 1947), y se puede inducir fácilmente tanto en *P. falciparum* como en *P. vivax* (1). En un contexto de resistencia a la cloroquina, la resistencia a la mefloquina surgió durante un período de 6 años en la frontera noroeste de Tailandia (2). La resistencia codificada genéticamente a los derivados de la artemisinina en *P. falciparum* ha surgido recientemente en el sudeste asiático y ahora está afectando las respuestas terapéuticas a los TCA (3-5). La resistencia a la piperaquina ha comenzado a surgir en Camboya. La resistencia también ocurre en *P. vivax*; La resistencia de alto nivel a la cloroquina prevalece en Indonesia y Papúa Nueva Guinea, y se han informado niveles más bajos de resistencia en varias otras áreas de Asia y las Américas (6). La resistencia antifol también es común en *P. vivax*. Hay muy pocos informes de resistencia en *P. malariae* o *P. ovale* (aunque también ha habido muy pocos estudios).

En la actualidad, no existen pruebas “de cabecera” para determinar la susceptibilidad de los parásitos de la malaria a los medicamentos antimaláricos. Por lo tanto, es necesario realizar un seguimiento para determinar las tendencias geográficas en la susceptibilidad y la aparición y propagación de la farmacorresistencia para guiar la elección y la planificación del tratamiento.

A3.2 Definición

La resistencia a los medicamentos antipalúdicos se define como la capacidad de una cepa del parásito para sobrevivir o multiplicarse a pesar de la administración y absorción adecuadas de un medicamento antipalúdico en la dosis recomendada. La farmacorresistencia a un compuesto antimalárico refleja un desplazamiento hacia la derecha en la relación del efecto de la concentración (dosis-respuesta) (fig. A3.1).

Figura A3.1 La relación concentración-efecto



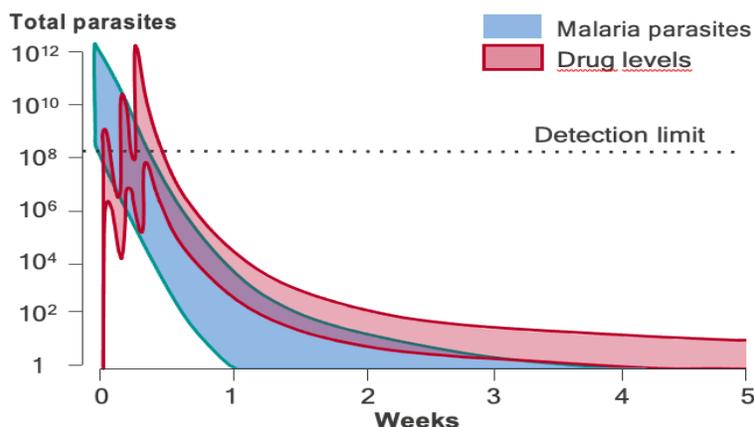
La resistencia es un cambio hacia la derecha en la relación concentración-efecto para una población particular de parásitos de la malaria. Puede ser un cambio paralelo (rojo) del perfil "normal" (verde) o, en algunas circunstancias, la pendiente cambia o el efecto máximo alcanzable (E_{max}) se reduce (azul). El efecto medido *in vivo* es la destrucción de parásitos (reflejada por la reducción de la densidad de parásitos), y que *in vitro* suele ser una medida del desarrollo de parásitos, como la maduración de esquizontes o la absorción de 3H-hipoxantina o algún otro sustrato marcado. La concentración asociada a la mitad del efecto máximo es la EC_{50} . Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* generalmente informan EC_{50} (denominado IC_{50}).

A3.2.1 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos antipalúdicos varían ampliamente en diferentes individuos, por lo que los parásitos infecciosos de la malaria pueden encontrar concentraciones sanguíneas muy diferentes de medicamentos antipalúdicos en pacientes que reciben dosis similares en mg/kg pc (Figura A3.2). Por lo tanto, la caracterización clínica de la resistencia también debe incluir la medición de las concentraciones en sangre o plasma para distinguir la verdadera resistencia de la exposición inadecuada al fármaco. En el caso de un profármaco (un fármaco que no es activo en la forma ingerida y requiere conversión química a través de procesos metabólicos para volverse farmacológicamente activo, como el proguanil), también es necesario, si es posible, mostrar una conversión adecuada al metabolito activo.



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



La figura muestra el rango del número total de parásitos en el cuerpo (azul) y las concentraciones de medicamentos antipalúdicos en la sangre (rojo) que normalmente ocurren en pacientes adultos después de la administración de un medicamento antimalárico de eliminación lenta. Cuando el fármaco se combina con un derivado de la artemisinina para formar una TCA, la disminución inicial del número de parásitos es mucho mayor.

A3.2.2 Niveles de Resistencia

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

La resistencia a los medicamentos antimaláricos no es la única causa del “fracaso del tratamiento”, que es la imposibilidad de eliminar la parasitemia de la malaria o de resolver los síntomas clínicos a pesar del uso de un medicamento antimalárico en las dosis correctas. Otras causas son la dosificación incorrecta, la adherencia (cumplimiento) incompleta, la mala calidad del medicamento, las interacciones con otros medicamentos, la absorción comprometida del medicamento, el vómito del medicamento, la farmacocinética inusual o el diagnóstico erróneo de la enfermedad. El fracaso del tratamiento es



peligroso para el paciente y también para la comunidad, ya que aumenta la transmisión de la malaria y fomenta la aparición y propagación de la resistencia a los medicamentos antimaláricos.

A3.3 Aparición y propagación de la resistencia a los medicamentos antimaláricos

A3.3.1 Bases Moleculares

Los eventos genéticos que confieren resistencia a los medicamentos antipalúdicos (sin dañar gravemente a los parásitos) son espontáneos y raros. Ocurren independientemente del fármaco, pero luego son seleccionados por el fármaco, que elimina 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 con las dianas del fármaco (p. ej., Pfdhfr) o con las bombas (p. ej., Pfmdr) que afectan las concentraciones intraparasitarias del fármaco. Un solo evento genético puede ser todo lo que se requiere para conferir resistencia, o pueden ser necesarios múltiples eventos no relacionados (epistasia). Los parásitos *P. falciparum* en el Sudeste Asiático parecen tener constitucionalmente una mayor propensión a desarrollar resistencia a los medicamentos.

A3.3.2 Desarrollo de la Resistencia

El desarrollo de resistencia se puede considerar en dos partes: el evento genético raro inicial, que produce el mutante resistente, y el proceso de selección subsiguiente, en el que la ventaja de supervivencia en presencia del fármaco antimalárico conduce a la transmisión preferencial de mutantes resistentes y, por lo tanto, a la propagación de la resistencia. En ausencia del fármaco antipalúdico, los mutantes resistentes suelen tener una desventaja de supervivencia. Siempre que las mutaciones no se hayan fijado (es decir, mientras los parásitos de tipo salvaje aún prevalezcan), este "costo de adecuación" del mecanismo de resistencia puede resultar en una disminución en la prevalencia de la resistencia una vez que se elimine la presión de selección. Esto sucedió en Malawi cuando se retiró la cloroquina: volvió la susceptibilidad a este medicamento (9). La resistencia a un fármaco puede seleccionar la resistencia a otro cuando los mecanismos de resistencia son similares (resistencia cruzada). Existen muchos paralelismos con la resistencia a los antibióticos, particularmente a los medicamentos antituberculosos, para los cuales, como en el caso de la malaria, los genes de resistencia transferibles no están involucrados en la resistencia (10, 11). En modelos experimentales, las mutaciones de resistencia se pueden seleccionar sin pasar por el mosquito (es decir, durante la división celular mitótica) al exponer un gran número de parásitos de la malaria (ya sea in vitro, en animales o, como se hizo en el pasado, en voluntarios) a sub-concentraciones de fármacos terapéuticos (12). Esto permite el crecimiento de cualquier mutante resistente que surja



espontáneamente mientras suprime la mayoría de la población de parásitos sensibles a los fármacos. Los mismos factores subyacen a la selección de resistencia en las poblaciones naturales de parásitos. Esto explica por qué el tratamiento insuficiente de los individuos hiperparasitémicos es una fuente tan potente de resistencia (13).

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

- la frecuencia intrínseca con la que ocurren los cambios genéticos;
- el grado de resistencia (el desplazamiento hacia la derecha en la relación concentración-efecto (Figura A3.1) conferido por el cambio genético;
- el costo de adaptación del mecanismo de resistencia;
- la proporción de todas las infecciones transmisibles que están expuestas al fármaco (presión de selección);
- el número de parásitos expuestos al fármaco;
- las concentraciones de fármaco a las que están expuestos estos parásitos;
- la farmacocinética y la farmacodinámica del (de los) medicamento(s) antimalárico(s);
- los patrones individuales (dosificación, duración, adherencia) y comunitarios de uso del fármaco (calidad, disponibilidad, distribución);
- el perfil de inmunidad de la comunidad y del individuo; y
- la presencia simultánea de otros medicamentos o sustancias antipalúdicas en la sangre a los que el parásito no es resistente.

La aparición de resistencia refleja el producto de la probabilidad de aparición de novo (un evento raro) y de la posterior propagación. Debido a que la resistencia de novo surge al azar entre los parásitos de la malaria, los pacientes no inmunes infectados con un gran número de parásitos que reciben un tratamiento inadecuado (debido a la mala calidad del fármaco, mala adherencia, vómitos de un tratamiento oral, etc.) son una fuente tan 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 aún sean altamente efectivos en pacientes hiperparasitémicos. La inmunidad proporciona un poderoso "freno" a la aparición de resistencia al reducir las posibilidades de que los parásitos resistentes puedan sobrevivir y propagarse.

La propagación de parásitos mutantes resistentes de la malaria se ve facilitada por el uso generalizado de fármacos con largas fases de eliminación. Éstos proporcionan un "filtro selectivo" que permite la infección de los parásitos resistentes, mientras que la actividad antipalúdica residual impide la infección de los parásitos sensibles (15). Los fármacos de eliminación lenta, como la mefloquina (semivida de eliminación terminal ($t_{1/2\beta}$), 2-3 semanas), la piperaquina ($t_{1/2\beta}$ 4 semanas) y la cloroquina ($t_{1/2\beta}$ 1-2 meses), persisten en la sangre y proporcionan un filtro selectivo durante semanas o meses después de haber dejado de administrar el fármaco.



A3.3.3 Intensidad de transmisión y la selección y propagación de la resistencia

La recrudescencia y posterior transmisión de una infección que ha generado un parásito de la malaria resistente de novo es esencial para la propagación de la resistencia (7, 16). Los estudios epidemiológicos implican claramente que los entornos de baja transmisión, donde los pacientes suelen tener poca o ninguna inmunidad, son la fuente de la resistencia a los medicamentos. La resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina, la sulfadoxina-pirimetamina, la mefloquina, la atovacuona y ahora las artemisininas se originó en el sudeste asiático. La resistencia a la cloroquina y la pirimetamina se extendió posteriormente a África (17).

En áreas de baja transmisión, aunque el estado de portador asintomático es común en áreas focales, una alta proporción de infecciones de malaria son sintomáticas y, por lo tanto, la selección de resistencia a los medicamentos tiene lugar en el contexto del tratamiento. Un gran número de parásitos ($>10^8$) en un individuo por lo general se encuentran con medicamentos antipalúdicos en concentraciones que son máximamente efectivas. Pero, en algunos pacientes, por las razones mencionadas anteriormente, las concentraciones sanguíneas de medicamentos antipalúdicos son mucho más bajas y pueden seleccionar resistencia. La inmunidad reduce considerablemente la aparición de resistencias (7). La defensa del huésped contribuye con un importante efecto antiparasitario, por lo que cualquier parásito de la malaria mutante resistente a los medicamentos generado espontáneamente debe enfrentarse no solo a las concentraciones del fármaco antipalúdico presente, sino también a la inmunidad del huésped (18). Esto elimina a los parásitos independientemente de su resistencia a los antimaláricos y reduce la probabilidad de supervivencia del parásito (independientemente de los medicamentos) en todas las etapas del ciclo de transmisión. Para la infección en etapa sanguínea, la inmunidad actúa de manera similar a los medicamentos antimaláricos, tanto para eliminar los raros mutantes resistentes de novo como para evitar que se transmitan (es decir, como una terapia combinada). También mejora las tasas de curación con medicamentos que fallan (es decir, medicamentos que pierden resistencia), lo que reduce la ventaja de transmisión relativa de los parásitos resistentes (18). Incluso si un parásito mutante resistente sobrevive al tratamiento farmacológico inicial y se multiplica, la posibilidad de que esto dé lugar a suficientes gametocitos para la transmisión se reduce como resultado de la inmunidad de la fase asexual (que reduce la tasa de multiplicación y disminuye la densidad a la que se controla la infección) y la inmunidad de bloqueo de la transmisión. En entornos de alta transmisión, los individuos suelen estar infectados con muchos genotipos diferentes del parásito, lo que aumenta la posibilidad de que se produzcan mecanismos de resistencia multigénica o competencia en el mosquito anofelino que se alimenta (19). En las zonas de alta transmisión de la malaria, las personas siguen recibiendo tratamiento antimalárico a lo largo de su vida (a menudo de forma inadecuada para otras infecciones febriles), pero estos "tratamientos" no están relacionados en gran medida con los picos de parasitemia. Esto reduce sustancialmente la probabilidad de seleccionar parásitos resistentes.



A3.3.4 Farmacocinética de los Fármacos Antimaláricos y Selección de Resistencias

Absorción y disposición

La probabilidad de seleccionar una mutación de-novo depende del grado de resistencia resultante. Si una sola mutación confiere una resistencia de alto nivel, la selección se produce fácilmente; sin embargo, la resistencia suele desarrollarse en una serie de pasos, siendo el paso inicial una resistencia de bajo nivel. Si el rango de concentraciones en sangre que se alcanza en un paciente supera considerablemente las concentraciones que dan lugar a una inhibición del 90% de la multiplicación (valores IC90) para el mutante más resistente (IC90R), entonces no se puede seleccionar la resistencia en la fase aguda del tratamiento, ya que incluso se impide la multiplicación de los mutantes resistentes. Sin embargo, si las concentraciones máximas están cerca o por debajo de la IC90R, se puede seleccionar la resistencia (20).

Las concentraciones máximas del fármaco están determinadas principalmente por la absorción, el volumen de distribución y la dosis. Varios fármacos antimaláricos (sobre todo la lumefantrina, la atovacuona y, en menor medida, la mefloquina) son lipofílicos, hidrofóbicos y se absorben de forma variable (variación interindividual de la biodisponibilidad de hasta 20 veces); los volúmenes de distribución también varían sustancialmente entre los individuos. Esto da lugar a una considerable variación interindividual en las concentraciones sanguíneas máximas de los fármacos (21). Como resultado, algunos pacientes pueden tener niveles muy bajos a pesar de recibir la "dosis correcta" (las recomendaciones de dosificación anteriores para los niños pequeños han sido a menudo demasiado bajas); sin embargo, normalmente la infradosificación es el resultado de una dosificación incorrecta. Las principales fuentes de infradosificación a nivel mundial son la automedicación incorrecta, debido a la escasa adherencia a un régimen de medicamentos correctamente prescrito, los medicamentos de mala calidad, la disponibilidad incontrolada de medicamentos y la compra de regímenes de dosis incorrectos, el uso de medicamentos de baja calidad adquiridos en tiendas o mercados, y la administración incorrecta en el hogar (22). Por lo tanto, los medicamentos de calidad, la educación, la prescripción correcta, la optimización de las dosis, el buen cumplimiento y la alta calidad de los envases y las formulaciones desempeñan un papel importante en la prevención de la aparición de la resistencia a los medicamentos antimaláricos.

Tasas de eliminación del fármaco

En entornos de alta transmisión, una persona que toma un fármaco antimalárico para la malaria sintomática se expone no sólo a los parásitos que están causando esa infección, sino también a todas las nuevas infecciones adquiridas que surgen del hígado durante la fase de eliminación del fármaco. Cuanto más larga sea la semivida de eliminación terminal del fármaco, mayor será 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 fármacos antimaláricos de



eliminación rápida (por ejemplo, los derivados de la artemisinina) nunca presentan una concentración intermedia para los parásitos infectantes de la malaria, ya que se eliminan por completo dentro del ciclo vital de 2 días del parásito asexual (20). Otros (por ejemplo, la desetilamodiaquina, la pirronaridina, la mefloquina, la piperquina y la cloroquina) tienen vidas medias de eliminación de semanas o meses y, por tanto, presentan una oportunidad de selección prolongada. Evidentemente, cuanto mayor sea el grado de resistencia (es decir, cuanto mayor sea el IC90R en relación con el IC90 de los parásitos susceptibles, IC90S), más amplia será la ventana de oportunidad de selección (20). La selección sólo se produce durante la fase terminal si los parásitos prevalentes son inhibidos por estas bajas concentraciones. A medida que la prevalencia y el grado de resistencia aumentan, estas bajas concentraciones se vuelven ineficaces, por lo que la selección ya no se produce durante la fase de eliminación terminal. Con la excepción de los derivados de la artemisinina, los índices máximos de reducción de parásitos (tasas de eliminación) no suelen superar las 1000 veces por ciclo (24). Tras la esquizogonia hepática, se requiere la exposición de al menos dos ciclos asexuales (4 días) a concentraciones terapéuticas de fármacos para erradicar los parásitos del estadio sanguíneo que emergen del hígado (profilaxis supresiva). En consecuencia, los fármacos de eliminación rápida, como los derivados de la artemisinina o la quinina, proporcionan poca o ninguna selección durante la fase de eliminación (20).

A3.3.5 Propagación de la resistencia

La propagación de la resistencia viene determinada por la ventaja reproductiva que confiere el mecanismo de resistencia. Esto resulta del aumento del transporte de gametocitos asociado a la resistencia (tanto de la infección primaria como de la recrudescencia posterior), de los "donantes" y de la presión selectiva de las concentraciones residuales de fármacos antimaláricos de eliminación lenta en los receptores potenciales (15).

La resistencia codificada por múltiples mutaciones en un mismo locus suele producirse en dos fases superpuestas: en la fase 1, el fármaco es mejor tolerado por los parásitos, pero las dosis terapéuticas suelen seguir eliminando la infección; en la fase 2, empiezan a producirse fallos clínicos. Como la segunda fase es muy rápida, es esencial que existan programas de vigilancia capaces de controlar el cambio de la primera a la segunda fase. La fase 1 puede ocurrir más rápidamente en zonas de alta transmisión, pero la fase posterior es más lenta. La terapia combinada ralentiza considerablemente el ritmo de evolución de la resistencia, pero la vigilancia sigue siendo vital para detectar los primeros signos de resistencia.

A3.4 Prevención de la Resistencia Mediante el uso de la Terapia Combinada

La teoría en la que se basa el tratamiento combinado de la tuberculosis, la lepra y la infección por VIH es bien conocida; también se aplica a la malaria (7, 10, 11, 13, 21, 24). La terapia combinada retrasa

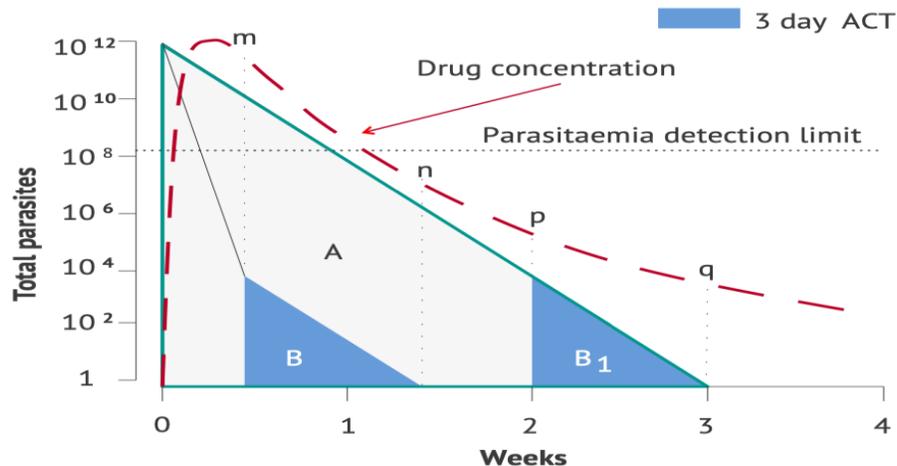


la aparición de resistencias. Si se combinan dos fármacos con diferentes modos de acción y, por tanto, diferentes mecanismos de resistencia, la probabilidad por parásito de desarrollar resistencia a ambos fármacos es el producto de sus probabilidades individuales por parásito. Cuanto menor sea la probabilidad por parásito de desarrollar resistencia, mayor será el retraso en la aparición de la misma.

La farmacocinética ideal para un fármaco antimalárico ha sido muy debatida. La eliminación rápida garantiza que las concentraciones residuales no constituyan un filtro selectivo para los parásitos resistentes, pero los fármacos con esta propiedad (si se utilizan solos) deben administrarse durante al menos 7 días, y el cumplimiento de los regímenes de 7 días es escaso. Para que una combinación sea eficaz en un régimen de 3 días, la semivida de eliminación de al menos uno de los componentes debe superar las 24 h. Los derivados de la artemisinina son especialmente eficaces en combinaciones con otros fármacos antimaláricos debido a sus elevadas tasas de eliminación (tasa de reducción de parásitos, alrededor de 10 000 veces por ciclo), a la ausencia de efectos adversos y a la ausencia de resistencias significativas fuera del sudeste asiático (2). Las combinaciones de derivados de la artemisinina (que se eliminan muy rápidamente) administradas durante 3 días con fármacos de eliminación lenta, como la lumefantrina, la mefloquina y la piperquina, proporcionan una protección completa contra la aparición de resistencias a los derivados de la artemisinina si la adherencia es buena, pero dejan desprotegida la "cola" del compañero de eliminación lenta (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 sólo al fármaco de la pareja representa una fracción ínfima ($< 0,00001\%$) de los presentes en una infección sintomática aguda. Además, estos parásitos residuales "ven" niveles relativamente altos del asociado y, aunque se reduzca la susceptibilidad, estos niveles pueden ser suficientes para erradicar la infección (Figura A3.3). Sin embargo, la larga cola de concentraciones bajas proporciona un filtro selectivo para los parásitos resistentes adquiridos de otros lugares y, por tanto, contribuye a la propagación de la resistencia una vez que ésta se ha desarrollado. En la frontera noroeste de Tailandia, una zona de baja transmisión en la que ya se había desarrollado resistencia a la mefloquina, el despliegue sistemático de la combinación artesunato-mefloquina fue eficaz para detener la resistencia y también para reducir la incidencia de la malaria (2). En ese lugar, el TCA de mefloquina-artesunato siguió siendo muy eficaz durante 15 años, antes de que apareciera la resistencia a la artemisinina y volvieran a aumentar las tasas de fracaso.



Figura A3.3. Farmacocinética y Farmacodinamia de las TCA



Se muestra como ejemplo la combinación de artesunato + mefloquina. Si no se administra artesunato, el número de parásitos expuestos a la mefloquina sola se muestra mediante el área de A; cuando se administra la combinación durante 3 días, el número de parásitos expuestos a la mefloquina sola se muestra mediante el área de B (100 millones de veces menos). Además, los niveles de mefloquina son más altos (m a n) cuando se enfrenta a B que cuando se enfrenta al mismo número de parásitos (B1) si no se administra artesunato (p a q). Si un parásito que contiene una mutación resistente a la mefloquina de-novo ocurriera, debería seguir siendo susceptible al artesunato. Así, la probabilidad de seleccionar un mutante resistente se reduce en 100 millones de veces, ya que solo un máximo de 100.000 parásitos se exponen a la mefloquina sola después del cuarto día (es decir, en el tercer ciclo), y cualquier parásito resistente al artesunato seleccionado por el artesunato inicialmente sería eliminado por la mefloquina que lo acompaña. Por consiguiente, la combinación es más eficaz, reduce la transmisión y evita la aparición de resistencia a ambos fármacos.

A3.5 Control de la resistencia a los medicamentos antimaláricos

A3.5.1 Métodos de Seguimiento

Métodos clínicos

La rápida propagación de la resistencia a los medicamentos antimaláricos en las últimas décadas pone de manifiesto la importancia de la vigilancia para el manejo adecuado de los casos clínicos, la detección temprana de patrones cambiantes de resistencia y la indicación de los casos en los que deben revisarse las políticas nacionales de tratamiento de la malaria. Las recomendaciones y los métodos para probar la eficacia terapéutica in vivo se describen detalladamente en las publicaciones

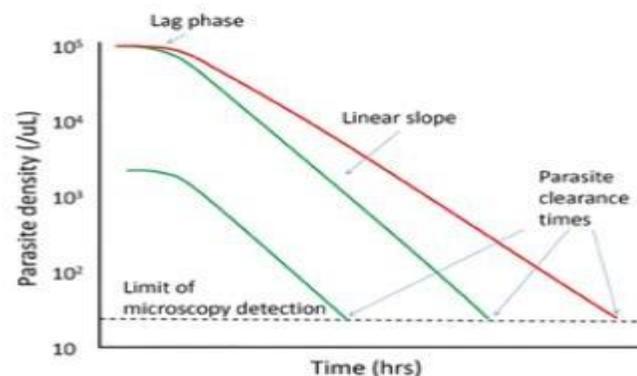


de la OMS (26, 27). Implican la evaluación del resultado del tratamiento durante un periodo fijo de seguimiento (≥ 28 días) para detectar la reaparición de la malaria, es decir, cualquier reaparición de síntomas y signos de malaria clínica y/o parásitos en la sangre. Cuando es posible, esto se acompaña de al menos una medición del fármaco antimalárico asociado de eliminación lenta en sangre o plasma (normalmente el día 7, ya que todos los pacientes deben ser vistos ese día en las evaluaciones terapéuticas). Se han desarrollado métodos para medir las concentraciones de varios medicamentos antimaláricos en manchas de sangre seca en papel de filtro, lo que facilita considerablemente los estudios de campo (28). En las zonas endémicas, la recrudescencia puede distinguirse de la reinfección mediante el genotipado molecular (27).

Evaluación de la resistencia a las artemisininas

Las tasas de recrudescencia son menos informativas a la hora de evaluar la resistencia a las artemisininas, ya que estos fármacos 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 del parásito, que se produce tras una fase de retraso variable desde el inicio del tratamiento (Figura A3.4). Los métodos *in vivo* para evaluar la resistencia a la artemisinina requieren la medición frecuente de los recuentos de parásitos (al menos tres recuentos en las primeras 24 h) en pacientes con recuentos de parásitos suficientemente altos (al menos 10.000 μL), de los que se derivan las tasas de eliminación de parásitos. El resultado suele expresarse como vida media de eliminación del parásito (PCt1/2) (29, 30). Los valores de PCt1/2 de las infecciones totalmente sensibles suelen ser < 3 h, mientras que los de las infecciones resistentes son > 5 h, aunque hay cierto solapamiento. Los niveles de artemisinina y sus derivados no suelen medirse, ya que estos fármacos se eliminan rápidamente y su evaluación requiere la separación inmediata del plasma, su centrifugación y su almacenamiento a -70 °C (28).

Figura A3.4. Curvas de eliminación de parásitos.



Tras una fase de retardo variable, la parasitemia disminuye de forma logarítmica. La pendiente del segmento lineal da la tasa de eliminación del parásito, de la que se deriva la vida media de eliminación del parásito (PCt1/2). Ésta es independiente de la densidad inicial del parásito, mientras que el tiempo de eliminación del parásito depende en gran medida de la densidad inicial. La resistencia a la



artemisinina (perfil rojo) se asocia a una ralentización del aclaramiento del parásito, normalmente a una $PC_{t1/2} > 5$ h.

Métodos de laboratorio

Otros métodos indirectos para evaluar la resistencia a los antipalúdicos son los estudios in vitro de la susceptibilidad del parásito a los fármacos en cultivo, los estudios de mutaciones puntuales o duplicaciones en los genes de resistencia del parásito con métodos moleculares y la medición de las concentraciones de fármacos antimaláricos en sangre. Todo ello proporciona valiosas señales de alerta temprana de la resistencia. Las pruebas in vitro para *P. falciparum* están disponibles desde hace varias décadas, pero todavía hay una variación sustancial en los métodos, el análisis y el rendimiento entre los laboratorios. Las pruebas in vitro para *P. vivax* en muestras de sangre fresca siguen estando limitadas a los centros de investigación. La evaluación in vitro de la resistencia a la artemisinina en *P. falciparum* requiere pruebas de susceptibilidad en fase de anillo en ensayos especiales, ya que los resultados de las pruebas convencionales no se correlacionan bien con las tasas de eliminación del parásito (3).

El conocimiento de las bases moleculares de la resistencia a los medicamentos antimaláricos ha aumentado considerablemente en los últimos años. En muchos casos, los cambios genéticos son múltiples, pero el genotipado de los parásitos de la malaria (normalmente a partir de una mancha de sangre en papel de filtro) mediante la reacción en cadena de la polimerasa puede utilizarse de forma operativa para identificar el principal correlato genético de la resistencia. La susceptibilidad reducida a la sulfadoxina pirimetamina se predice bien como polimorfismos de un solo nucleótido en los genes *Pfdhfr* y *Pfdhps* para *P. falciparum* y *Pvdhfr*, y la detección de estas mutaciones es valiosa para determinar los patrones de resistencia. Los polimorfismos en el gen transportador de resistencia a la cloroquina *Pfcr1* predicen la resistencia a la cloroquina y, en menor medida, a la amodiaquina, y los polimorfismos en el gen del complejo del citocromo *bc1* (*cytbc1*) predicen la resistencia a la atovaquina. La amplificación del gen *Pfmdr1* de tipo salvaje se asocia a la resistencia a la mefloquina y, en menor medida, a la lumefantrina, mientras que las mutaciones del gen se asocian a la resistencia a la cloroquina y la amodiaquina. La resistencia a la artemisinina está asociada a mutaciones en la "región de la hélice" del gen de la proteína kelch de *P. falciparum* en el cromosoma 13 (*PfK13*).

A3.5.2 Informes de fallas de Tratamiento

Los informes sobre el fracaso del tratamiento y la disminución de la sensibilidad a los medicamentos han proporcionado a menudo un primer indicio importante de una resistencia más extendida en una zona. Aunque estas pruebas pueden estar sesgadas, pueden recogerse sin mucho esfuerzo en los centros de salud periféricos. Los informes sobre el fracaso del tratamiento son especialmente útiles si van acompañados de la medición del nivel del fármaco antimalárico (de eliminación lenta) en el momento de la infección recurrente (para evaluar la exposición) y del almacenamiento de muestras



de sangre para el genotipado molecular y, si es posible, el cultivo del parásito. Si estos informes se estandarizan y registran, pueden suponer una valiosa contribución a los sistemas nacionales de alerta temprana y facilitar un seguimiento rentable por parte de los programas nacionales (26).

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.



24. 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.
25. White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1413–22.
26. Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77(Suppl 6):181–92
27. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva: World Health Organization; 2009
28. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597531_eng.pdf).
29. Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: genotyping to identify parasite populations. Geneva: World Health Organization; 2009
30. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596305_eng.pdf)
31. 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).
32. 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.
33. 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.



Anexo 4. Clasificación de la valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones (GRADE) para evaluar la calidad de la evidencia.

En este anexo se presentan los resultados de la Clasificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE) basados en las respuestas a las preguntas de importancia para los resultados de los pacientes (población, participantes o pacientes; intervención o indicador; comparador o control; resultado: PICO) y las recomendaciones resultantes. El sistema GRADE es un enfoque uniforme y ampliamente adoptado que se basa en métodos explícitos para formular y evaluar la fuerza de las recomendaciones para preguntas clínicas específicas sobre la base de la solidez de la evidencia. El método garantiza un vínculo transparente entre las pruebas y las recomendaciones (véase el anexo 1).

Preguntas:

A4.1	¿Son las combinaciones basadas en artemisinina superiores a las combinaciones sin artemisinina para el tratamiento de la malaria confirmada por <i>P. falciparum</i> ?
A4.2	¿Son las TCA que incluyen 3 días de un derivado de artemisinina, más eficaces que las TCA que consideran 1 día de un derivado de artemisinina?
A4.3	¿La adición de una dosis única de 0,25 mg / kg de primaquina base a las TCA reduce la transmisión de <i>P. falciparum</i> en mayor medida que las TCA solas en áreas de baja transmisión?
A4.4	¿Deberían los bebés con malaria no complicada, recibir dosis más altas de TCA en mg / kg de peso corporal que los niños mayores?
A4.5	En entornos donde los parásitos de <i>P. vivax</i> son susceptibles a la cloroquina, ¿mejoran las TCA la tasa de curación en mayor medida que la cloroquina?
A4.6	En entornos donde los parásitos de <i>P. vivax</i> son resistentes a la cloroquina, ¿mejoran las TCA la tasa de curación y reducen la tasa de recaída en mayor medida que la cloroquina?
A4.7	¿Los ciclos de primaquina de 14 días reducen las tasas de recaída en mayor medida que los ciclos más cortos en personas tratadas por malaria por <i>P. vivax</i> ?
A4.8	¿Cuál es el régimen óptimo de primaquina para la cura radical de la malaria por <i>P. vivax</i> en personas con deficiencia de G6PD?
A4.9	En entornos donde los parásitos de <i>P. vivax</i> son susceptibles a la cloroquina, ¿es segura y eficaz la profilaxis con cloroquina durante el embarazo?
A4.10	¿Es el artesunato parenteral superior a la quinina parenteral para prevenir la muerte por malaria complicada?
A4.11	Para el tratamiento previo a la remisión, ¿los medicamentos antimaláricos intramusculares reducen el número de muertes en mayor medida que el artesunato rectal en adultos y niños con signos de malaria complicada?



A4.12	¿El artesunato rectal previo a la remisión reduce el número de muertes en adultos y niños con signos de malaria complicada en mayor medida que el placebo?
--------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A4.1 ¿Son las combinaciones basadas en artemisinina superiores a las combinaciones sin artemisinina para el tratamiento de la malaria confirmada por *P. falciparum*?

Equilibrio de efectos deseables e indeseables.

Deseable	Indeseable
Los estudios han demostrado sistemáticamente que las cinco TCA recomendados por la OMS dan como resultado <5% de fracasos del tratamiento ajustados por PCR en entornos sin resistencia al fármaco asociado (evidencia de alta calidad).	Aumento de costo

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
Alta			

Justificación de la recomendación

El Grupo de Desarrollo de Directrices decidió recomendar un “menú” de combinaciones aprobadas entre las que los países pueden seleccionar terapias de primera y segunda línea. Los estudios de modelado sugieren que tener múltiples TCA de primera línea disponibles para su uso puede ayudar a prevenir o retrasar el desarrollo de la resistencia.

Recomendación

Trate a adultos y niños con malaria por *P. falciparum* no complicado (incluidos bebés, mujeres embarazadas en su segundo y tercer trimestre y mujeres en período de lactancia) con TCA.

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicional		Condicional	Fuerte
Fuerte				

Observaciones

Las opciones de TCA de primera línea aprobadas por la OMS son: arteméter + lumefantrina, artesunato + amodiaquina, artesunato + mefloquina, dihidroartemisinina + piperaquina y artesunato + sulfadoxina pirimetamina. Estas opciones se recomiendan para adultos y niños, incluidos los bebés, las mujeres lactantes y las embarazadas en su segundo y tercer trimestre. Al decidir qué TCA adoptar en las políticas nacionales de tratamiento, los responsables de la formulación de políticas nacionales deben tener en cuenta: el patrón de resistencia a los medicamentos antipalúdicos en el país, la eficacia y seguridad relativas de las combinaciones, su costo, la disponibilidad de formulaciones pediátricas y la disponibilidad de productos co-formulados. En Colombia se adoptó arteméter+lumefantrina. Se prefieren las combinaciones de dosis fijas a los comprimidos individuales o los productos co-blíster.



A4.2 ¿Son las TCA que incluyen 3 días de un derivado de artemisinina, más eficaces que las TCA que consideran 1 día de un derivado de artemisinina?

Equilibrio de efectos deseables e indeseables.

Deseable	Indeseable
Menos pacientes que toman TCA que incluyan 3 días de un derivado de la artemisinina experimentan un fracaso del tratamiento dentro de los primeros 28 días (evidencia de alta calidad).	
Menos participantes que toman TCA que incluyen 3 días de un derivado de la artemisinina tienen gametocitemia en el día 7 (evidencia de alta calidad).	

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
Alta			

Justificación de la recomendación

El Grupo de Desarrollo de Directrices considera que 3 días de un derivado de artemisinina son necesarios para proporcionar suficiente eficacia, promover una buena adherencia y minimizar el riesgo de resistencia a los medicamentos debido a un tratamiento incompleto.

Recomendación

La TCA de primera línea debe incluir al menos 3 días de tratamiento con un derivado de artemisinina.

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condiciona		Condiciona	Fuerte
Fuerte				

Observaciones

Puede ser necesario un tratamiento con TCA más prolongado para lograr una tasa de curación superior al 90% en zonas con *P. falciparum* resistente a la artemisinina, pero no hay suficientes ensayos para hacer recomendaciones definitivas.

¿Son las TCA que incluyen 3 días de un derivado de artemisinina, más eficaces que las TCA que consideran 1 día de un derivado de artemisinina?					
Pacientes o población: adultos y niños con malaria no complicada					
Entornos: entornos endémicos de malaria					
Intervención: 4 mg / kg de peso corporal de artesunato una vez al día durante 3 días más sulfadoxina-pirimetamina el día 1					
Control: artesunato 4 mg / kg pc una vez al día durante 1 día más sulfadoxina-pirimetamina el día 1					
Fuente: Kramer C, Sinclair D. Tratamientos combinados basados en artemisinina que contienen tres días de artemisinina versus combinaciones que contienen un día de artemisinina. Análisis no publicado que incluye cuatro estudios ¹⁻⁴					
Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)	Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Importancia del resultado para la toma de decisiones



	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	Artesunato 1 día	Artesunato 3 días				
Fallo parasitológico	Al día 14		RR 0.36 (0.27 a 0.5)	1276 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ Alta ⁵⁻⁸	
	19 por cada 100	7 por cada 100 (5 a 10)				
	Al día 28 PCR-No ajustada		RR 0.62 (0.54 a 0.71)	1260 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ Alta ⁵⁻⁸	
	47 por cada 1000	25 por cada 100 (21 a 31)				
	Al día 28 PCR-Ajustada		RR 0.45 (0.36 a 0.55)	1202 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ Alta ⁵⁻⁸	
	33 por cada 100	14 por cada 100 (12 a 18)				
Gametocitemia	Al día 7		RR 0.74 (0.58 a 0.93)	1260 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{5-7,8}	
	20 por cada 100	15 por cada 100 (12 a 19)				
	Al día 14		RR 0.8 (0.57 a 1.14)	1199 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^{5,7,8}	
	11 por cada 100	8 por cada 100 (6 a 12)				
	Al día 28		RR 0.36 (0.14 a 0.92)	898 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^{5,7,9}	
	3 por cada 100	1 por cada 100 (1 a 3)				
El riesgo asumido es el riesgo medio del grupo de control en los estudios; el riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; TCA, terapia de combinación basada en artemisinina; PCR, reacción en cadena de la polimerasa						

Obonyo CO, Ochieng F, Taylor WRJ, Ochola SA, Mugitu K, Olliaro P. Artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated malaria in Kenyan children: a randomized, double blind, placebo- controlled trial. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2003;97:585-91.

Obonyo CO, Taylor W, Ekvall H, Kaneko A, ter Kuile F, Olliaro P. Effect of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine on haematological recovery and anaemia, in Kenyan children with uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 2006;101(4):281-295.

Priotto G, Kabakyenga J, Pinoges L, Ruiz A, Eriksson T, Coussement F. Artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine combinations for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Uganda: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2003;97(3):325-330.

von Seidlin L, Milligan P, Pinder M, Bojang K, Anyalebechi C, Gosling R. Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2000;355:352-57. No serious risk of bias: All four studies adequately concealed allocation and reported double blinding.

Sin inconsistencias graves: Los cuatro estudios encontraron reducciones con tres días de artesunato, aunque hubo alguna variación en la magnitud de este efecto.

Sin efectos indirectos graves: los cuatro ensayos se realizaron en niños con malaria por *P. falciparum* no complicada en Gambia, Kenia, Malawi y Uganda. Se utilizaron los mismos métodos de detección y criterios de inclusión. La sulfadoxina-pirimetamina fue el fármaco antipalúdico asociado en los cuatro ensayos. Se observó resistencia a la sulfadoxina-pirimetamina en tres sitios de estudio, y se observó falla parasitológica con sulfadoxina-pirimetamina sola en el 10-13% de los participantes en Gambia, el 27% en Kenia y el 25% en Uganda.

Sin imprecisiones graves: los intervalos de confianza son estrechos y los intervalos comprenden efectos clínicamente importantes.



Sin imprecisiones graves: los intervalos de confianza son estrechos y no incluyen ningún efecto.
Degradado en 1 por imprecisión grave: dado que la gametocitemia en este momento era poco común en ambos grupos, los estudios tienen un poder estadístico inadecuado para detectar con seguridad diferencias importantes.

A4.3 ¿La adición de una dosis única de 0,25 mg / kg de primaquina base a las TCA reduce la transmisión de *P. falciparum* en mayor medida que las TCA solos en áreas de baja transmisión?

Equilibrio de efectos deseables e indeseables.

Deseable	Indeseable
<p>Las dosis únicas de primaquina > 0,4 mg / kg de peso corporal redujeron la presencia de gametocitos en el día 8 en alrededor de dos tercios (evidencia de calidad moderada).</p> <p>Hay muy pocos ensayos de dosis < 0,4 mg / kg pc para cuantificar el efecto sobre el transporte de gametocitos (evidencia de baja calidad).</p> <p>El análisis de los datos de observación de los estudios de alimentación de mosquitos sugiere que 0,25 mg / kg de peso corporal pueden reducir rápidamente la infectividad de los gametocitos a los mosquitos.</p>	<p>Las personas con deficiencia grave de G6PD tienen riesgo de hemólisis. Sin embargo, con esta dosis, se cree que el riesgo es pequeño; no hay datos suficientes para cuantificar este riesgo.</p>

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
		Baja	

Justificación de la recomendación

El Grupo de Desarrollo de Directrices consideró la evidencia sobre las relaciones dosis-respuesta en los estudios observacionales de alimentación de mosquitos de transmisibilidad reducida con la dosis de 0.25 mg / kg pc y el juicio del Grupo de Revisión de Evidencia de la OMS (noviembre de 2012). Su opinión era que los posibles beneficios para la salud pública de la primaquina en dosis única baja (0,25 mg / kg de peso corporal) además de un ACT para la malaria *falciparum*, sin la prueba de G6PD, superan el riesgo potencial de efectos adversos.

Recomendación

En áreas de baja transmisión, administre también una dosis única de primaquina de 0,25 mg / kg de peso corporal para reducir la transmisión progresiva de *P. falciparum*. La prueba de G6PD no es necesaria (excepto para mujeres embarazadas, mujeres en lactancia y lactantes menores de 1 año).

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicional		Condicional	Fuerte
	Condicional			



Observaciones

Esta recomendación excluye los entornos de alta transmisión, ya que los pacientes sintomáticos constituyen solo una pequeña proporción de la población total portadora de gametocitos dentro de una comunidad, y es poco probable que la primaquina afecte la transmisión.

Una de las principales preocupaciones de los formuladores de políticas nacionales en el uso de primaquina ha sido el pequeño riesgo de toxicidad hemolítica en personas con deficiencia de G6PD, especialmente donde no se dispone de pruebas de G6PD.

La hemólisis potencialmente mortal se considera poco probable con la dosis de 0,25 mg / kg de peso corporal y sin la prueba de G6PD.



Primaquina en dosis única para prevenir la transmisión de parásitos de <i>P. falciparum</i> cuando se administra con tratamientos a base de artemisinina						
<p>Pacientes o población: Personas con malaria sintomática</p> <p>Entornos: entornos endémicos de malaria</p> <p>Intervención: Tratamiento de corta duración con primaquina más malaria, incluido un derivado de la artemisinina</p> <p>Control: Tratamiento de la malaria con un derivado de la artemisinina solo</p> <p>Fuente: Graves PM, Gelband H, Garner P. Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing <i>Plasmodium falciparum</i> transmission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD008152. DOI: 10.1002/14651858.CD008152.pub4. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a <i>Plasmodium falciparum</i> gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. Malar J 2012;11:418.</p>						
Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	TCA	TCA + primaquina				
Incidencia, prevalencia o tasa de inoculación entomológica de la malaria	–	–	–	0 ensayos	–	
Personas infecciosas por mosquitos.	–	–		0 ensayos	–	Los datos de observación limitados de los estudios de alimentación de mosquitos sugieren que 0,25 mg / kg de peso corporal pueden reducir rápidamente la infectividad de los gametocitos a los mosquitos.
Participantes con gametocitos en microscopía o PCR ¹ (día 8)	Dosis < 0,4 mg/kg peso corporal		RR 0.67 (0.44 a 1.02)	223 (1 ensayo)	⊕⊕⊖⊖ ^{2,4} Baja	
	34 por cada 1000	23 por cada 100 (15 a 35)				
	Dosis 0,4 a 0,6 mg/kg peso corporal		RR 0.30 (0.16 a 0.56)	219 (1 ensayo)	⊕⊕⊕⊖ 2,4–6 Moderada	
	35 por cada 100	11 por cada 100 (6 a 20)				
	Dosis > 0,6 mg/kg peso corporal		RR 0.29 (0.22 a 0.37)	1380 (7 ensayos)	⊕⊕⊕⊕ Alta ⁷⁻⁹	



	30 por cada 100	9 por cada 100 (7 a 11)				
Cambio porcentual medio en la hemoglobina (Hb) ¹⁰	Caída media del 15% en la Hb desde el inicio en el grupo de control	La caída media de la Hb desde el inicio en los grupos de intervención fue un 3% menor (un 10% menor a un 4% mayor)		101 (1 ensayo)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja ^{10,11}	
El riesgo asumido es el riesgo medio del grupo de control en los estudios. El riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; ACT, terapia de combinación basada en artemisinina; RR: razón de riesgo; AUC, área bajo la curva concentración-tiempo						

Las estimaciones de AUC (log₁₀ AUC para los días 1 a 43) se incluyen como notas al pie para cada estrato de dosificación.

Sin riesgo de sesgo grave: incluye un ensayo sin riesgo de sesgo detectado.

Degradado en 2 por imprecisión muy grave: un ensayo pequeño con IC que incluyen una reducción del 50% y ningún efecto.

No hay datos sobre el porcentaje de reducción en log₁₀ AUC durante los días 1 a 43 con esta dosis.

Degradado en 1 por imprecisión grave: un único ensayo con pocos eventos

No degradado por ser indirecto grave: este es un ensayo único en un solo entorno.

Incluye siete ensayos, con 11 comparaciones: Un ensayo incluyó cinco comparaciones separadas de artesunato + amodiaquina, dihidroartemisinina + piperquina, artesunato + mefloquina y arteméter + lumefantrina.

Sin inconsistencias graves: si bien existe una marcada heterogeneidad cuantitativa, los estudios sin efectos demostrables tuvieron pocos eventos. No degradado.

Porcentaje de reducción en log₁₀ AUC para los días 1 a 43: rango, 21,1 87,5%. Se incluyeron cuatro ensayos con 12 comparaciones. Se excluyó un ensayo por tener un alto riesgo de sesgo debido al pequeño tamaño de la muestra y la gran diferencia en el recuento inicial de gametocitos en los dos grupos.

Un ensayo informó una disminución relativa de la hemoglobina con respecto al valor inicial en ambos grupos los días 8, 15, 29 y 43 en todos los participantes independientemente del estado de G6PD. No hubo diferencia en ningún momento entre los participantes que recibieron primaquina y los que no la recibieron. Presentamos los datos del día 43 en esta tabla.

Degradado en 2 por indirecta muy grave: el porcentaje de personas con grandes caídas de hemoglobina, no el cambio medio en la población es el resultado de seguridad importante, y las estimaciones son promedios en una población pequeña (N = 99) que incluye personas con función normal de G6PD. Por lo tanto, es poco probable que el estudio detecte efectos en un subgrupo pequeño con un evento adverso relativamente poco común.



A4.4 ¿Deberían los bebés con malaria no complicada, recibir dosis más altas de TCA en mg / kg de peso corporal que los niños mayores?

Equilibrio de efectos deseables e indeseables.

Deseable	Indeseable
	Existe alguna evidencia de que arteméter + lumefantrina y dihidroartemisinina + piperaquina pueden alcanzar concentraciones plasmáticas más bajas en lactantes que en niños mayores y adultos.

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja

Justificación de la recomendación

El Grupo de Desarrollo de Directrices consideró que la evidencia actualmente disponible es demasiado limitada para justificar una revisión formal de la evidencia en esta etapa y no pudo recomendar ningún cambio más allá del statu quo. Se justifica más investigación.

Recomendación

Trate a los bebés que pesen <5 kg con malaria por *P. falciparum* no complicado con una TCA. La dosis ajustada al peso debe alcanzar la misma dosis objetivo de mg / kg de peso corporal que para los niños que pesan 5 kg.

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicional		Condicional	Fuerte
Fuerte				

Observaciones

--



A4.5 En entornos donde los parásitos de *P. vivax* son susceptibles a la cloroquina, ¿mejoran las TCA la tasa de curación en mayor medida que la cloroquina?

Equilibrio de efectos deseables e indeseables.

Deseable	Indeseable
<p>Las TCA eliminan los parásitos más rápidamente que la cloroquina (evidencia de alta calidad).</p> <p>Las TCA con semividas prolongadas proporcionan un período más prolongado de profilaxis supresora posterior al tratamiento contra las recaídas y las nuevas infecciones (evidencia de alta calidad).</p> <p>Los protocolos nacionales simplificados para todas las formas de malaria no complicada.</p> <p>El tratamiento adecuado de <i>P. falciparum</i> no diagnosticado en infecciones mixtas.</p>	

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
Alta			

Justificación de la recomendación

El Grupo de Desarrollo de Directrices reconoció que, en los pocos entornos en los que *P. vivax* es la única especie endémica y donde la resistencia a la cloroquina sigue siendo baja, el mayor costo de TCA puede no valer la pena por los pequeños beneficios adicionales. En estos entornos, aún se puede considerar la cloroquina, pero los países deben monitorear la resistencia a la cloroquina y cambiar a TCA cuando la tasa de fracaso del tratamiento sea > 10% el día 28.

Recomendación

En áreas con *P. vivax* sensible a la cloroquina, trate a adultos y niños con malaria no *falciparum* no complicado con cloroquina o TCA.

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicional		Condicional	Fuerte
	Condicional			

Observaciones

Los métodos actuales no pueden distinguir la recrudescencia de la recaída o la recaída de las infecciones recientemente adquiridas, pero el objetivo del tratamiento es garantizar que las tasas de parasitemia recurrente de cualquier origen sean <10%. La primaquina tiene una actividad en etapa asexual significativa contra la malaria vivax y aumenta la respuesta terapéutica a la cloroquina. Cuando se administra primaquina de forma rutinaria durante 14 días, puede enmascarar niveles bajos de resistencia a la cloroquina y prevenir la recurrencia de vivax en 28 días.



A4.6 En entornos donde los parásitos de *P. vivax* son resistentes a la cloroquina, ¿mejoran las TCA la tasa de curación y reducen la tasa de recaída en mayor medida que la cloroquina?

Equilibrio de efectos deseables e indeseables.

Deseable	Indeseable
<p>Las TCA eliminan los parásitos más rápidamente que la cloroquina (evidencia de alta calidad).</p> <p>Las TCA son al menos tan efectivos como la cloroquina para prevenir la parasitemia recurrente antes del día 28 (evidencia de alta calidad).</p> <p>Las TCA con semividas prolongadas (artesanato + mefloquina, dihidroartemisinina + piperaquina) proporcionan un período más prolongado de profilaxis supresora posterior al tratamiento contra las recaídas y las nuevas infecciones (evidencia de alta calidad).</p> <p>Tratamiento adecuado de <i>P. falciparum</i> no diagnosticado en infecciones mixtas.</p>	

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
Alta			

Justificación de la recomendación

El Grupo de Desarrollo de Directrices reconoció que, en los pocos entornos en los que *P. vivax* es la única especie endémica y donde la resistencia a la cloroquina sigue siendo baja, el mayor costo de TCA puede no valer la pena por los pequeños beneficios adicionales. En estos entornos, aún se puede considerar la cloroquina, pero los países deben monitorear la resistencia a la cloroquina y cambiar a TCA cuando la tasa de fracaso del tratamiento sea > 10% el día 28.

Recomendación

En áreas con *P. vivax* resistente a la cloroquina, trate a adultos y niños con malaria por *P. vivax* no complicada con ACT (incluidos bebés, mujeres embarazadas en su segundo y tercer trimestre y mujeres que amamantan).

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicionales		Condicionales	Fuerte
Fuerte				

Observaciones



Los métodos actuales no distinguen el recrudescimiento de la recaída o la recaída de una infección recién adquirida, pero el objetivo del tratamiento es garantizar que las tasas de parasitemia recurrente de cualquier origen sea <10% en 28 días.
 Cuando no se administra primaquina para la curación radical, se debe usar TCA de eliminación lenta que previene la parasitemia recurrente antes del día 28 (dihidroartemisinina + piperquina o artesunato + mefloquina).
 La primaquina tiene una actividad en etapa asexual significativa contra la malaria vivax y aumenta la respuesta terapéutica a la cloroquina. Cuando se administra primaquina de forma rutinaria durante 14 días, puede enmascarar niveles bajos de resistencia a la cloroquina y prevenir la recurrencia de vivax en 28 días.
 Cuando se administra primaquina de forma rutinaria durante 14 días, las TCA con semividas más cortas (arteméter + lumefantrina o artesunato + amodiaquina) pueden ser suficientes para mantener la tasa de parasitemia recurrente antes del día 28 por debajo del 10%.

Tratamiento combinado a base de artemisinina versus cloroquina para la malaria por *P. vivax* no complicada

Pacientes o población: Adultos y niños con malaria por *P. vivax* no complicada
Entornos: áreas endémicas de malaria en las que la cloroquina sigue siendo eficaz durante los primeros 28 días
Intervención: Terapia de combinación a base de artemisinina
Comparación: cloroquina
Fuente: Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD008492. DOI: 10.1002/14651858.CD008492.pub3.

Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Importancia del resultado para la toma de decisiones
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	Cloroquina	TCA				
Parasitemia remanente a las 24 h	52 por cada 100	22 por cada 100 (19 a 26)	RR 0.42 (0.36 a 0.50)	1652 (4 estudios ¹)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{2,5}	Importante
Sigue febril después de 24 h	29 por cada 100	16 por cada 100 (12 a 20)	RR 0.55 (0.43 a 0.7)	990 (2 estudios ⁶)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^{2,4,5,7}	Importante
Tratamiento eficaz de la infección en estadio sanguíneo según la evaluación de la parasitemia recurrente antes del día 28	3 por cada 100	2 por cada 100 (1 a 6)	RR 0.58 (0.18 a 1.90)	1622 (5 estudios ⁸)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{2,3,4,9}	Crítico
Profilaxis postratamiento evaluada por parasitemia recurrente entre el día 28 y el día 42, 56 o 63	Con primaquine		RR 0.27 (0.08 a 0.94)	376 (1 estudio ¹⁰)	⊕⊕⊖⊖ Baja ^{11,12}	Importante
	Sin primaquine		RR 0.57 (0.40 a 0.82)	1066 (3 estudios ¹³)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^{3,5,14}	Importante



Eventos adversos graves	0 por 100	0 por 100 (0 a 2)	RR 1 (0.14 a 7.04)	1775 (5 estudios ⁸)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{2-4,9}	Importante
El riesgo asumido es el riesgo medio del grupo de control en los estudios. El riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; TCA, terapia de combinación basada en artemisinina						

Estos cuatro estudios son de Afganistán, Camboya, Tailandia, India e Indonesia.

Sin limitaciones graves del estudio: tres estudios ocultaron adecuadamente la asignación para tener un riesgo bajo de sesgo de selección. La eliminación de los ensayos restantes no cambió sustancialmente el resultado.

Sin inconsistencias serias: Los hallazgos de todos los ensayos son consistentes.

Sin indirecta seria: Los hallazgos de estos estudios pueden aplicarse razonablemente a otros entornos con patrones similares de transmisión y resistencia.

Sin imprecisiones graves: los estudios muestran un beneficio clínico y estadísticamente significativo de ACT.

Estos dos estudios son de Afganistán, Camboya, Tailandia, India e Indonesia.

Degradado en 1 por inconsistencia grave: En un ensayo adicional que no pudo incluirse en el metaanálisis, la desaparición de la fiebre no fue significativamente diferente entre los grupos.

Estos cinco estudios son de Afganistán, Camboya, Tailandia, India e Indonesia.

Sin imprecisiones graves: sin diferencias clínicamente importantes entre los ACT y la cloroquina. Aunque el IC del 95% alrededor del efecto relativo es muy amplio, la parasitemia recurrente antes del día 28 y los eventos adversos graves fueron muy raros; en consecuencia, el IC del 95% en torno al efecto absoluto es muy estrecho.

Este estudio único en varios sitios se realizó en Camboya, Tailandia, India e Indonesia.

Degradado o en 1 por indirecta grave: este estudio retrasó la primaquina hasta el día 28; por lo tanto, el curso no se completó hasta el día 42, último día de la prueba. Es posible que el efecto no esté presente si se administra primaquina de la forma habitual (al completar 3 días de ACT). El período de seguimiento no fue lo suficientemente largo para evaluar completamente este efecto; la inevitable recaída podría simplemente retrasarse, en lugar de una reducción de los episodios clínicos.

Degradado en 1 por imprecisión grave: aunque el resultado es estadísticamente significativo, el IC del 95% es amplio e incluye la posibilidad de ningún beneficio apreciable.

Un estudio continuó el seguimiento hasta el día 56, uno hasta el día 42 y uno hasta el día 63 (se administró primaquina a los participantes después del día 63).

Degradado en 1 por indirecta grave: Ambos estudios se realizaron en Afganistán, donde no se recomienda la primaquina debido a una alta prevalencia de deficiencia de G6PD. El período de seguimiento no fue lo suficientemente largo para evaluar completamente este efecto; la inevitable recaída podría simplemente retrasarse, en lugar de una reducción de los episodios clínicos.



A4.7 ¿Los ciclos de primaquina de 14 días reducen las tasas de recaída en mayor medida que los ciclos más cortos en personas tratadas por malaria por *P. vivax*?

Equilibrio de efectos deseables e indeseables.

Deseable	Indeseable
<p>Los ciclos de 14 días de primaquina agregada a la cloroquina reducen las tasas de recaída en mayor medida que la cloroquina sola (evidencia de alta calidad).</p> <p>Los ciclos de 14 días de primaquina añadida a la cloroquina pueden producir menos recaídas que los ciclos de 7 días (evidencia de baja calidad).</p>	<p>Se sabe que la primaquina causa hemólisis en personas con deficiencia de G6PD.</p> <p>De los 15 ensayos incluidos en la revisión Cochrane, 12 excluyeron explícitamente a las personas con deficiencia de G6PD. En tres ensayos, no estuvo claro si los participantes fueron evaluados para la deficiencia de G6PD o fueron excluidos. Ninguno de los ensayos informó eventos adversos graves o limitantes del tratamiento.</p>

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
Alta			

Justificación de la recomendación

<p>La primaquina no se ha recomendado previamente en alta. entornos de transmisión, donde se consideró que el riesgo de nuevas infecciones superaba los beneficios de la reducción de las recaídas espontáneas.</p> <p>A la luz de la epidemiología cambiante en todo el mundo y los objetivos más agresivos para el control y la eliminación de la malaria, el grupo ahora recomienda la primaquina para la cura radical de <i>P. vivax</i> en todos los entornos.</p>

Recomendación

<p>Para prevenir una recaída futura, trate a las personas con malaria por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> con un ciclo de primaquina de 14 días (excepto mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y personas con deficiencia de G6PD).</p>

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicional		Condicional	Fuerte
Fuerte				

Observaciones

<p>El régimen de primaquina ampliamente utilizado de 0,25 mg de base / kg de peso corporal por día durante 14 días se basa en estudios de <i>P. vivax</i> coreano de latencia prolongada.</p> <p>En el sudeste de Asia y Oceanía, <i>P. vivax</i> recae a intervalos de 3 semanas y es más resistente a la primaquina. En consecuencia, se han utilizado dosis más altas de primaquina (0,375 a 0,5 mg de base / kg de peso corporal por día), pero hay pocos datos de ensayos comparativos.</p> <p>La primaquina está contraindicada en el embarazo y la lactancia <6 meses después del parto, a menos que se haya realizado una prueba de detección de deficiencia de G6PD en el lactante. Podría administrarse a mujeres que hayan dado a luz y hayan dejado de amamantar.</p>



A4.8 ¿Cuál es el régimen óptimo de primaquina para la cura radical del malaria por *P. vivax* en personas con deficiencia de G6PD?

Deseable	Indeseable
No existen ensayos comparativos de la eficacia o seguridad de la primaquina en personas con deficiencia de G6PD.	Se sabe que la primaquina causa hemólisis en personas con deficiencia de G6PD. De los 15 ensayos incluidos en la revisión Cochrane, 12 excluyeron explícitamente a las personas con deficiencia de G6PD. En tres ensayos, no estuvo claro si los participantes fueron evaluados para la deficiencia de G6PD o fueron excluidos. Ninguno de los ensayos informó eventos adversos graves o limitantes del tratamiento.

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
			Muy baja

Justificación de la recomendación

En ausencia de evidencia para recomendar alternativas, el Grupo de Desarrollo de Directrices considera que un régimen de primaquina de 0,75 mg / kg de peso corporal administrado una vez a la semana durante 8 semanas es el más seguro para las personas con deficiencia de G6PD.

Recomendación

En personas con deficiencia de G6PD, considere la prevención de recaídas con primaquina a 0,75 mg de base / kg de peso corporal una vez a la semana durante 8 semanas.

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicional		Condicional	Fuerte
	Condicional			

Observaciones

La primaquina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia, a menos que se haya realizado una prueba de detección de deficiencia de G6PD en el lactante. Podría administrarse a las mujeres una vez que hayan dado a luz y hayan dejado de amamantar.



Primaquina (14 días) versus ninguna intervención o placebo para prevenir las recaídas en pacientes con malaria por *P. vivax* tratados por infección en estadio sanguíneo con cloroquina

Pacientes o población: Personas con malaria por *P. vivax*¹

Intervención: Primaquina (0,25 mg / kg de peso corporal) durante 14 días más cloroquina (25 mg / kg de peso corporal durante 3 días)

Comparación: Cloroquina únicamente (25 mg / kg pc durante 3 días)

Fuente: Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine para prevenir la recaída en personas con malaria por *Plasmodium vivax* tratadas con cloroquina. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2013, número 10. Art. No. : CD004389. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004389.pub3.

Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Importancia del resultado para la toma de decisiones
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	Sin primaquina	Primaquina por 14 días				
Recaída de <i>P. vivax</i> definida como reaparición de parasitemia por <i>P. vivax</i> >30 días después de comenzar con primaquina	8 por cada 100	5 por cada 100 (4 a 6)	RR 0.60 (0.48 a 0.75)	1740 (10 estudios)	⊕⊕⊕⊕ Alta ²⁻⁵	Importante
Eventos adversos graves	Ninguno reportado	Ninguno reportado	No se puede estimar	1740 (10 estudios)	⁶	Importante
Otros eventos adversos	Ninguno reportado	Ninguno reportado	No se puede estimar	1740 (10 estudios)		Importante
El riesgo asumido es el riesgo mediano en el grupo de control; el riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; RR, razón de riesgo.						

Estudios realizados en Etiopía, India (4), Pakistán (4) y Tailandia.

Sin limitaciones serias del estudio: tres estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo; sin embargo, contribuyeron sólo con un 15,5% de peso a las estimaciones del efecto combinado, y su eliminación del análisis de sensibilidad no alteró los resultados de forma apreciable.

Sin inconsistencias graves: los resultados fueron consistentes dentro de los subgrupos según la duración del seguimiento <6 meses o> 6 meses y si el tratamiento fue supervisado o no; el valor de I² para la estimación del efecto combinado de los 10 ensayos fue del 30%.

Sin efectos indirectos graves: Los ensayos incluyeron niños y se realizaron en contextos de transmisión y países representativos de la carga de malaria *vivax*. El resultado utilizado fue la mejor estimación disponible actualmente en ausencia de técnicas moleculares validadas ampliamente disponibles para diferenciar la recaída de las nuevas infecciones.

Sin imprecisiones graves: los límites superior e inferior del IC del 95% del riesgo relativo combinado indican un beneficio apreciable con cloroquina + primaquina durante 14 días. El número total de eventos fue <300, pero el tamaño total de la muestra fue mayor que el tamaño de información óptimo, dada la magnitud de la reducción del riesgo.

De los 15 ensayos incluidos en la revisión Cochrane, 12 excluyeron explícitamente a las personas con deficiencia de G6PD; en tres ensayos, no estuvo claro si los participantes fueron evaluados para la deficiencia de G6PD o fueron excluidos. Ninguno de los ensayos informó eventos adversos graves o limitantes del tratamiento.



Ciclo de 14 días de primaquina versus ciclo de 7 días para reducir la recaída espontánea de *P. vivax* en personas tratadas por infecciones en estadio sanguíneo con cloroquina

Pacientes o población: Personas con malaria por *P. vivax*¹
Intervención: Primaquina (0,25 mg / kg de peso corporal) durante 14 días más cloroquina (25 mg / kg de peso corporal durante 3 días)
Comparación: Primaquina (0,25 mg / kg de peso corporal) durante 7 días más cloroquina (25 mg / kg de peso corporal durante 3 días)
Fuente: Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD004389. DOI: 10.1002/14651858.CD004389.pub3.

Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Importancia del resultado para la toma de decisiones
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	Sin primaquina	Primaquina por 14 días				
Recaída de <i>P. vivax</i> definida como reaparición de parasitemia por <i>P. vivax</i> >30 días después de comenzar con primaquina	42 por cada 100	19 por cada 100 (11 a 34)	RR 0.45 (0.25 a 0.81)	126 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ Baja ^{2,3}	Importante
Eventos adversos graves	Ninguno reportado	Ninguno reportado	No se puede estimar	126 (1 estudio)	—	Importante
Otros eventos adversos	Ninguno reportado	Ninguno reportado	No se puede estimar	126 (1 estudio)	—	Importante
El riesgo asumido es el riesgo mediano en el grupo de control; el riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; RR, razón de riesgo						

Este único estudio se realizó en Colombia.

Indirecto grave: Los autores del ensayo no incluyeron niños menores de 15 años. Otro ensayo en la misma zona realizado por el mismo grupo de investigadores inmediatamente después incluyó a niños. Los resultados para 3 días de primaquina versus 14 días de primaquina no difirieron en niños de los de adultos. La duración del seguimiento fue de 2 meses. Si bien esto asegura la detección de una recaída temprana, no cubre las recaídas después de 2 meses. Las tasas de recaída a los 6 meses mostraron que la mayoría de las recaídas ocurren a los 2 meses. Los efectos de siete días de primaquina se evaluaron en un solo ensayo. Por lo tanto, rebajamos la evidencia en 1.

Imprecisión grave: aunque los límites superior e inferior del IC del 95% del cociente de riesgos en este ensayo mostraron un beneficio clínicamente apreciable y estadísticamente significativo con 14 días de primaquina durante 7 días de primaquina, el número total de eventos fue de 38 y la muestra el tamaño de la prueba fue 104. Esto es menor que el tamaño de información óptimo. Se degrada la calificación de la evidencia en 1.



A4.9 En entornos donde los parásitos de *P. vivax* son susceptibles a la cloroquina, ¿es segura y eficaz la profilaxis con cloroquina durante el embarazo?

Deseable	Indeseable
La profilaxis con cloroquina redujo la malaria recurrente por <i>P. vivax</i> en mujeres embarazadas (evidencia de calidad moderada).	

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
	Moderada		

Justificación de la recomendación

--

Recomendación

La primaquina está contraindicada en mujeres embarazadas o en período de lactancia con malaria por <i>P. vivax</i> . Por lo tanto, considere la quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta completar el parto y la lactancia, luego trate con 14 días de primaquina para prevenir recaídas futuras.

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicional		Condicional	Fuerte
	Condicional			

Observaciones

--



Profilaxis con cloroquina para prevenir la malaria por <i>P. vivax</i> durante el embarazo						
Entornos: Zonas endémicas de malaria						
Intervención: profilaxis con cloroquina						
Comparación: placebo						
Fuente: Radeva-Petrova D, Kayentao K, ter Kuile FO, Sinclair D, Garner P. Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD000169. DOI: 10.1002/14651858.CD000169.pub3.						
Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	Placebo	Profilaxis con cloroquina				
Malaria clínica	-	-	-	-	-	
Parasitemia <i>P. vivax</i>	7 por cada 100	0 por cada 100 (0 a 2)	RR 0.02 (0.00 a 0.26)	951 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^{1,3}	
Anemia severa en el tercer trimestre	-	-	-	-		
Anemia severa en el tercer trimestre	509 por cada 1000	484 por 1000 (458 a 514)	RR 0.95 (0.90 a 1.01)	951 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^{1,2,4}	
Efectos adversos						
El riesgo asumido es el riesgo mediano en el grupo de control; el riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; RR, razón de riesgo						

¹Sin riesgo grave de sesgo: este estudio tuvo un bajo riesgo de sesgo en todos los dominios.

²Sin efectos indirectos graves: este estudio se realizó en Tailandia entre 1998 y 2001. La cloroquina se administró en cuatro comprimidos al momento de la inscripción, seguidos de dos comprimidos una vez a la semana hasta el parto.

³Degradado en 1 por imprecisión grave: aunque la intervención pareció prevenir todos los episodios de malaria por *P. vivax*, hubo pocos eventos, incluso en el grupo de control.

⁴Degradado en 1 por imprecisión grave: el hallazgo de un pequeño beneficio clínico no alcanzó significación estadística.



A4.10 ¿Es el artesunato parenteral superior a la quinina parenteral para prevenir la muerte por malaria complicada?

Deseable	Indeseable
Tanto en adultos como en niños, el artesunato parenteral evitó más muertes que la quinina parenteral (evidencia de alta calidad). Para la administración intravenosa, el artesunato se administra en forma de bolo, mientras que la quinina requiere una infusión lenta. Para la administración intramuscular, el artesunato se administra en un volumen menor que la quinina.	El artesunato se asocia con un pequeño aumento de las secuelas neurológicas en el momento del alta hospitalaria (evidencia de calidad moderada). La diferencia ya no es evidente el día 28 después del alta (evidencia de calidad moderada).

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
Alta			

Justificación de la recomendación

El Grupo de Desarrollo de Directrices consideró que el pequeño aumento de las secuelas neurológicas al alta asociado con artesunato se debe a la recuperación prolongada de pacientes gravemente enfermos que habrían muerto si hubieran recibido quinina. Esto no debe interpretarse como un signo de neurotoxicidad.

Aunque la seguridad del artesunato en el primer trimestre del embarazo no se ha establecido firmemente, el grupo consideró que los beneficios probados para la madre superan los daños potenciales para el feto en desarrollo.

Recomendación

Trate a adultos y niños con malaria complicada con artesunato intravenoso o intramuscular durante al menos 24 h (incluidos bebés, mujeres embarazadas en todos los trimestres y mujeres en periodo de lactancia).

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condiciona		Condiciona	Fuerte
Fuerte				

Observaciones

El artesunato parenteral se recomienda como tratamiento de primera línea para adultos, niños, lactantes y mujeres embarazadas en todos los trimestres del embarazo.

Artesunato versus quinina para el tratamiento de niños con malaria complicada

Pacientes o población: niños con malaria complicada

Entornos: zonas endémicas de malaria

Intervención: artesunato

Comparación: quinina

Fuente: Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.: CD005967. DOI: 10.1002/14651858.CD005967.pub4.

Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)	Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Importancia del resultado para



	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				la toma de decisiones
	Quinina	Artesunato				
Muerte	109 por cada 1000	83 por cada 1000 (71 a 98)	RR 0.76 (0.65 a 0.9)	5765 (4 estudios ¹)	⊕⊕⊕⊕ Alta ²⁻⁵	Crítico
Secuelas neurológicas el día 28	11 por cada 1000	14 por cada 1000 (8 a 22)	RR 1.23 (0.74 a 2.03)	4857 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ⁶⁻⁹	Importante
Secuelas neurológicas al alta	28 por cada 1000	38 por cada 1000 (28 a 51)	RR 1.36 (1.01 a 1.83)	5163 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^{2,4,11}	Importante
Tiempo hasta el alta hospitalaria (días)	Ver comentario	Ver comentario	No estimable	113 (3 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^{2,4,12,13}	Importante
Episodios de hipoglucemia	30 por cada 1000	19 por cada 1000 (13 a 26)	RR 0.62 (0.45 a 0.87)	5765 (4 estudios ¹)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{2-4,14}	Importante
El riesgo asumido es el riesgo medio del grupo de control en los estudios. El riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; RR, razón de riesgo						

¹Un ensayo multicéntrico grande y dos ensayos pequeños compararon artesunato con quinina en niños menores de 15 años. Además, un gran estudio multicéntrico incluyó un subgrupo de 202 niños en este grupo de edad.

²Sin limitaciones graves del estudio: todos los ensayos ocultaron adecuadamente la asignación y pueden considerarse de bajo riesgo de sesgo. Los ensayos no fueron cegados, pero es poco probable que esto haya sesgado este resultado objetivo.

³Sin inconsistencias graves: No hubo heterogeneidad estadística entre los ensayos ($I^2 = 0\%$).

⁴Sin indirecta grave: la mayoría de los datos provienen de un único ensayo multicéntrico con centros en la República Democrática del Congo, Gambia, Ghana, Kenia, Mozambique, Nigeria, Ruanda, Uganda y la República Unida de Tanzania, donde el estándar establecido Se utilizaron dosis de artesunato y quinina (con dosis de carga). La mediana de edad de los niños en este ensayo fue de 2,9 años en el grupo de quinina y 2,8 en el grupo de artesunato.

⁵Sin imprecisiones graves: ambos límites del IC del 95% del efecto combinado implican un beneficio clínico apreciable con artesunato. El número de personas que deben recibir tratamiento para evitar una muerte infantil es de 38.

⁶Serías limitaciones del estudio: 41/170 (24%) pacientes con secuelas neurológicas al alta no estaban disponibles para evaluación el día 28.

⁷Sin incoherencia grave: No se aplica, ya que solo se trata de un ensayo.

⁸Sin efectos indirectos graves: este ensayo se realizó en 11 centros de África, con una dosis estándar de artesunato y quinina. No se describe la naturaleza de las secuelas neurológicas.

⁹Sin imprecisiones graves: el IC del 95% en torno al efecto absoluto es estrecho. El peor de los casos es un aumento del 1,2% en las secuelas neurológicas el día 28.

¹¹Imprecisión grave: la estimación del efecto indica un daño clínicamente importante; sin embargo, el IC del 95% incluye la posibilidad de que no haya diferencias clínicamente importantes entre las dos intervenciones.

¹²Sin inconsistencias graves: Ninguno de los ensayos encontró evidencia de una gran diferencia entre los dos grupos de tratamiento.

¹³Imprecisión grave: No fue posible agrupar los datos porque se informaron solo como medianas y rango o rango intracuartilico. No hay evidencia de un beneficio clínicamente importante con artesunato sobre este resultado.

¹⁴Sin imprecisiones graves: el resultado es estadísticamente significativo a favor del artesunato. El tamaño de la muestra es adecuado para detectar una reducción del riesgo del 40% con un poder estadístico del 80% y una confianza del 95%.



Artesunato versus quinina para el tratamiento de adultos con malaria complicada						
Pacientes o población: adultos con malaria complicada						
Entornos: Zonas endémicas de malaria						
Intervención: artesunato						
Comparación: quinina						
Fuente: Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.: CD005967. DOI: 10.1002/14651858.CD005967.pub4.						
Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Importancia del resultado para la toma de decisiones
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	Quinina	Artesunato				
Muerte	241 por cada 1000	83 por cada 1000 (71 a 98)	RR 0.61 (0.5 a 0.75)	1664 (5 estudios ¹)	⊕⊕⊕⊕ Alta ²⁻⁵	Crítico
Secuelas neurológicas el día 28	-	-	-	-	-	Importante
Secuelas neurológicas al alta	3 por cada 1000	9 por cada 1000 (2 a 44)	RR 2.97 (0.6 a 14.64)	1259 (1 estudio ⁶)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ⁷⁻¹⁰	Importante
Tiempo hasta el alta hospitalaria (días)	Ver comentario	Ver comentario	No estimable	113 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ¹¹⁻¹⁴	Importante
Episodios de hipoglucemia	47 por cada 1000	17 por cada 1000 (9 a 232)	RR 0.36 (0.19 a 0.68)	1372 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{11,13,15,16}	Importante
El riesgo asumido es el riesgo medio del grupo de control en los estudios. El riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; RR, razón de riesgo						

¹Un ensayo multicéntrico grande y cuatro ensayos más pequeños evaluaron artesunato versus quinina en adultos.

²Sin limitaciones graves del estudio: dos de los estudios más pequeños no ocultaron la asignación y ninguno de los estudios fue cegado; sin embargo, la mayoría de los datos provienen de estudios en los que se ocultó la asignación y es poco probable que la falta de cegamiento introduzca sesgo para un resultado objetivo como la muerte.

³Sin inconsistencias graves: las estimaciones puntuales de los cinco ensayos favorecieron al artesunato. No se detectó heterogeneidad estadística significativa ($I^2 = 0\%$).

⁴Sin indirecta grave: Los cinco ensayos se realizaron en Asia pero en una variedad de entornos (Bangladesh, India, Indonesia, Myanmar, Tailandia y Vietnam) e incluyeron grupos de edad > 15-16 años. De los cuatro ensayos pequeños, dos no administraron la dosis de carga de quinina, pero no hubo heterogeneidad estadística entre estos dos ensayos y el ensayo multicéntrico grande, en el que se administró la dosis de carga.

⁵Sin imprecisiones graves: ambos límites del IC del 95% implican un beneficio clínicamente importante con el artesunato.

⁶Sólo un ensayo midió la incidencia de secuelas neurológicas en adultos, informados como datos no publicados por los autores.

⁷Sin limitaciones serias del estudio: este ensayo no fue cegado, pero la naturaleza de las secuelas hace que el sesgo del observador o del informe sea poco probable.

⁸Sin incoherencia grave: No se aplica, ya que solo se trata de un ensayo.

⁹Sin efectos indirectos graves: este ensayo se realizó en sitios de cuatro países de Asia con las dosis estándar de artesunato y quinina (con dosis de carga). De las 10 secuelas que ocurrieron en este ensayo (las dos adicionales fueron en niños), cinco fueron secuelas psiquiátricas, cuatro fueron un problema persistente con el equilibrio y dos fueron hemiparesia.

¹⁰Imprecisión grave: las secuelas neurológicas parecen ser poco frecuentes después del malaria complicada en adultos; sin embargo, el IC del 95% incluye la posibilidad de un daño clínicamente importante con el artesunato.

¹¹Sin limitaciones serias del estudio: el gran estudio multicéntrico ocultó adecuadamente la asignación y puede considerarse de bajo riesgo de sesgo. El ensayo más pequeño no lo hizo. Ninguno de los ensayos fue cegado.

¹²Sin inconsistencias graves: Ninguno de los ensayos encontró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el alta hospitalaria.



¹³Sin indirecta grave: esta evidencia proviene de múltiples sitios en Asia (Bangladesh, India, Indonesia y Myanmar), y ambos ensayos utilizaron dosis estándar de medicamentos.

¹⁴Imprecisión grave: No fue posible agrupar los datos debido a la forma en que se presentaron, pero no hay pruebas de un beneficio sobre este resultado con el artesunato.

¹⁵Sin inconsistencias graves: No hubo heterogeneidad estadística ($I^2 = 0\%$).

¹⁶Sin imprecisiones graves: este resultado es estadísticamente significativo a favor del artesunato. El tamaño de la muestra fue adecuado para detectar una reducción del riesgo del 75% con un poder estadístico del 80% y una confianza del 95%.



A4.11 Para el tratamiento previo a la remisión, ¿los medicamentos antimaláricos intramusculares reducen el número de muertes en mayor medida que el artesunato rectal en adultos y niños con signos de malaria complicada?

Deseable	Indeseable
<p>No hay estudios de comparación directa del artesunato rectal con fármacos antipalúdicos parenterales para el tratamiento previo a la derivación.</p> <p>En la atención hospitalaria, el artesunato parenteral reduce el número de muertes en mayor medida que la quinina parenteral (evidencia de alta calidad) y probablemente reduce el número de muertes con respecto al arteméter intramuscular (evidencia de calidad moderada).</p>	

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
	Moderada		

Justificación de la recomendación

En ausencia de evaluaciones comparativas directas de los fármacos antipalúdicos parenterales para el tratamiento previo a la derivación, el Grupo de Desarrollo de Directrices consideró los beneficios conocidos del artesunato en pacientes hospitalizados y degradó la calidad de la evidencia para su uso en situaciones previas a la derivación. Cuando se pueden administrar inyecciones intramusculares, el panel recomienda artesunato intramuscular en lugar de artesunato rectal.

Recomendación

En entornos donde no es posible el tratamiento completo de la malaria complicada, pero se dispone de inyecciones, administre a los adultos y niños una sola dosis intramuscular de artesunato y derive a un centro apropiado para recibir atención adicional.

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicional		Condicional	Fuerte
Fuerte				

Observaciones

Esta recomendación se aplica a todas las personas con sospecha de malaria complicada, incluidos los lactantes, las mujeres en lactancia y las embarazadas en todos los trimestres.
Cuando no se disponga de artesunato intramuscular, utilice artesunato rectal (en niños <6 años) o quinina intramuscular.



A4.12 ¿El artesunato rectal previo a la remisión reduce el número de muertes en adultos y niños con signos de malaria complicada en mayor medida que el placebo?

Deseable	Indeseable
El artesunato rectal previo a la derivación probablemente reduce la mortalidad en los niños menores de seis años (evidencia de calidad moderada).	Los niños mayores y los adultos pueden tener un mayor riesgo de mortalidad, aunque las razones de este hallazgo de un solo estudio no están claras (evidencia de baja calidad).

Calidad general de la evidencia para todos los resultados críticos

Alta	Moderada	Baja	Muy baja
	Moderada		

Justificación de la recomendación

En las personas con signos de malaria complicada que viven en zonas remotas, el tratamiento antipalúdico inmediato y la derivación inmediata previenen la mortalidad. El Grupo de Desarrollo de Directrices no pudo encontrar una explicación plausible para el hallazgo de un aumento de la mortalidad entre los niños mayores y los adultos en Asia, que puede deberse al azar. Pruebas adicionales ayudarían a aclarar esto, pero es poco probable que se realicen. Por lo tanto, el grupo no pudo recomendar su uso en niños mayores y adultos.

Recomendación

En entornos donde no se disponga de inyecciones intramusculares, administre a los niños menores de 6 años una dosis rectal única de artesunato y dévelos inmediatamente a un centro apropiado para recibir atención adicional.

Fuerza de recomendación

Para la intervención		Ninguna recomendación	Contra la intervención	
Fuerte	Condicional		Condicional	Fuerte
Fuerte				

Observaciones

La evidencia actual sugiere que, en adultos mayores y niños, ocurren más muertes con artesunato rectal que con placebo. El artesunato rectal no debe usarse a menos que no se disponga de otras opciones de tratamiento.



Artesunato rectal versus placebo para el tratamiento previo a la remisión de la malaria complicada en niños						
Pacientes o población: niños menores de 5 años con malaria complicada						
Entornos: Entornos rurales en África y Asia donde el tratamiento parenteral no está disponible						
Intervención: Artesunato rectal más derivación para tratamiento definitivo						
Comparación: Placebo más derivación para tratamiento definitivo						
Fuente: Okebe J, Eisenhut M. Pre-referral rectal artesunate for severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD009964. DOI: 10.1002/14651858.CD009964.pub2.						
Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Importancia del resultado para la toma de decisiones
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	Placebo	Artesunato rectal				
Seguimiento de la mortalidad por todas las causas: 7 a 30 días	En Asia		RR 0.44 (0.23 a 0.82)	2010 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ Baja ^{1,4}	Crítico
	31 por 1000	14 por 1000 (7 a 26)				
Secuelas neurológicas al alta	En África		RR 0.81 (0.63 a 1.04)	6040 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ Baja ^{1,2,3,5}	
	44 por 1000	36 por 1000 (28 a 46)				
Tiempo hasta el alta hospitalaria (días)	En total		RR 0.74 (0.59 a 0.93)	8050 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^{1,2,3,6}	
	41 por 1000	30 por 1000 (24 a 38)				
El riesgo asumido es el riesgo medio del grupo de control en los estudios. El riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; RR, razón de riesgo						

¹Sin riesgo grave de sesgo: la asignación se ocultó y los participantes del ensayo y el personal estaban cegados a la asignación del tratamiento.
²Degradado en 1 por inconsistencia grave: en Asia, los niños mayores y los adultos también fueron asignados al azar a artesunato o placebo, y la mortalidad fue significativamente mayor en los que recibieron artesunato rectal; la causa no está clara.
³Sin indirecta grave: este ensayo se llevó a cabo en entornos comunitarios en Bangladesh, Ghana y la República Unida de Tanzania.
⁴Degradado en 1 por imprecisión grave: el número de eventos fue bajo.
⁵Degradado en 1 por imprecisión grave: el intervalo de confianza del 95% es amplio y no incluye ninguna diferencia.
⁶Sin imprecisiones graves: el resultado es estadísticamente significativo y el estudio tuvo el poder estadístico adecuado para detectar este efecto.



Artesunato rectal versus placebo para el tratamiento previo a la remisión de malaria complicada en adultos						
Pacientes o población: niños mayores de 6 años y adultos con malaria complicada						
Entornos: entornos rurales donde el tratamiento parenteral no está disponible						
Intervención: artesunato rectal más derivación para tratamiento definitivo						
Comparación: placebo más derivación para tratamiento definitivo						
Fuente: Okebe J, Eisenhut M. Pre-referral rectal artesunate for severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD009964. DOI: 10.1002/14651858.CD009964.pub2.						
Resultados	Riesgos comparativos ilustrativos (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Importancia del resultado para la toma de decisiones
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	Placebo	Artesunato rectal				
Seguimiento de la mortalidad por todas las causas: 7 a 30 días	7 por 1000	15 por 1000 (8 a 29)	RR 2.21 (1.18 a 4.15)	4018 (1 estudio)	⊕⊕⊖⊖ Baja ¹⁻⁴	Crítico
El riesgo asumido es el riesgo medio del grupo de control en los estudios. El riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se calcula aplicando el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%) al riesgo asumido. IC: intervalo de confianza; RR, razón de riesgo						

¹Sin riesgo grave de sesgo: la asignación se ocultó y los participantes del ensayo y el personal estaban cegados a la asignación del tratamiento.

²Disminuido en 1 por inconsistencia grave: el artesunato rectal parece beneficioso en niños <5 años y dañino en niños mayores y adultos. Este hallazgo es difícil de explicar.

³Sin indirecta grave: este ensayo se llevó a cabo en un solo lugar en Bangladesh.

⁴Degradado por imprecisión grave: hubo pocas muertes en adultos en este ensayo: 31/2009 en los tratados y 14/2009 en los controles.



Anexo 5. TCA primer trimestre del embarazo

Comunicado del Comité Asesor de Políticas sobre Malaria del año 2015

(<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/istp-and-act-in-pregnancy.pdf?ua=1>):

“...Nuevos datos de 1025 embarazos con exposición confirmada a la artemisinina en el primer trimestre en el Sudeste Asiático y el África subsahariana indican que las artemisininas no se asocian a un mayor riesgo de aborto espontáneo, mortinatos o malformaciones congénitas importantes en comparación con los regímenes sin artemisinina. Además, la comparación de los datos de seguridad cuidadosamente documentados y recogidos de forma prospectiva sobre las mujeres expuestas sólo a un tratamiento basado en la artemisinina con los datos recogidos sobre las mujeres expuestas sólo a la quinina en el primer trimestre del embarazo mostró que la artemisinina estaba asociada a una tasa significativamente menor de abortos espontáneos en comparación con la quinina. El Comité Asesor de Políticas sobre Malaria (MPAC, por sus siglas en inglés), recomienda la revisión de las Directrices de la OMS para el tratamiento de la malaria para considerar la inclusión oportuna de los TCA como opción terapéutica de primera línea para la malaria falciparum no complicada...”.

A5.1 Referencias.

1. The report available on the WHO Global Malaria Programme website at <http://www.who.int/malaria/mpac/mpac-sept2015-erg-mip-report.pdf>



Anexo 6. Resumen de esquemas terapéuticos.

A6.1 Tratamiento de la malaria no complicada por *p. falciparum*.

A6.1.1 Arteméter / Lumefantrina + Primaquina

Arteméter + lumefantrina: 1,7 mg/Kg de Arteméter y 12 mg/Kg de Lumefantrina, por dosis, la presentación para Colombia son comprimidos de 20 mg+120mg de arteméter y lumefantrina, respectivamente (1-6).

Dosis: el número de comprimidos calculados para cada paciente según su peso y se suministran así: número de comprimidos 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 (1-6).

Número de Comprimidos de arteméter+lumefantrina de 20/120 mg a administrar según peso corporal y edad.

Peso corporal en kg / Edad	Día 1°		Día 2°		Día 3°	
	Hora inicio	A las 8 horas	A las 24 horas	A las 36 horas	A las 48 horas	A las 60 horas
5 < 15 kg (< 3 años)	1	1	1	1	1	1
15 < 25 kg (3 a 7 años)	2	2	2	2	2	2
25 < 35 kg (8 a 10 años)	3	3	3	3	3	3
35 kg o más (> 11 años)	4	4	4	4	4	4

(Adaptado de:

P. O. Guidelines for the Treatment of Malaria. [Internet]. Third Edit. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. 317 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1) (1)



Administre una dosis única de 0,25 mg/kg de peso corporal de primaquina con TCA a pacientes con malaria por *P. falciparum* (excepto a las mujeres embarazadas, a los lactantes < 6 meses y a las mujeres que amamantan a lactantes < 6 meses de edad) para reducir la transmisión. No se requiere prueba para detectar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

**Tabla de dosificación basada en la concentración de las tabletas disponibles en Colombia
(5 y 15 mg base).**

Peso corporal en kg / Edad	Dosis única	
	Tabletas de 5 mg	Tabletas de 15 mg
6 < 8 kg (< 8 meses)	1/4	
8 < 13 kg (8 a 29 meses)	1/2	
13 < 21 kg (30 meses a 5 años)	1	
21 < 36 kg (6 a 10 años)		1/2
36 kg o más (11 años o más)		1

(Elaboración propia a partir de:

P. O. Guidelines for the Treatment of Malaria. [Internet]. Third Edit. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. 317 p.
Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1) (1)

A6.1.1 Sulfato de Quinina y Clindamicina

Como alternativa terapéutica, se cuenta con esta combinación (1-6):

Sulfato de quinina: 10 mg/Kg de peso, por dosis, la presentación para Colombia es de tabletas por 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 2 g de quinina por día. Es aceptada la monoterapia con quinina, si la 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 calculados 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

A6.2 Tratamiento De La Malaria No Complicada Por *P. vivax*

A6.2.1 Cloroquina

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

Dosis: el número de tabletas calculadas para cada paciente según su peso y se suministran así: en una sola toma por día por 3 días (1-6).

A6.2.1 Primaquina

Primaquina: 0,25 mg/Kg por día, la presentación para Colombia es en 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 al día por 14 días.

Nota: no superar los 30 mg de primaquina al día (1-6).



Número de tabletas de cloroquina x 150 mg (base) a administrar según peso corporal y edad.

Peso corporal en kg / Edad	Número de tabletas o fracción de las mismas		
	Día 1°	Día 2°	Día 3°
5 < 6 kg (< 4 meses)	¼ de Tableta	¼ de Tableta	¼ de Tableta
6 < 9 (4 a 8 meses)	½ Tableta	½ Tableta	¼ de Tableta
9 < 12 (9 a 19 meses)	½ Tableta	½ Tableta	½ Tableta
12 < 19 (20 meses a 4 años)	1 Tableta	1 Tableta	½ Tableta
19 < 23 (5 a 6 años)	1 Tableta	1 Tableta	1 Tableta
23 < 39 (7 a 11 años)	2 Tabletas	2 Tabletas	1 Tableta
39 < 50 (12 a 13 años)	3 Tabletas	3 Tabletas	2 Tabletas
50 o más (14 años o más)	4 Tabletas	4 Tabletas	2 Tabletas

(Elaboración propia a partir de:

P. O. Guidelines for the Treatment of Malaria. [Internet]. Third Edit. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. 317 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1) (1)

Número de tabletas de primaquina a administrar según peso corporal y edad, durante 14 días

Peso corporal en kg / Edad	Dosis diaria – Esquema por 14 días	
	Tabletas de 5 mg	Tabletas de 15 mg
6 < 8 kg (< 8 meses)	1/4	
8 < 13 kg (8 a 29 meses)	1/2	
13 < 21 kg (30 meses a 5 años)	1	
21 < 36 kg (6 a 10 años)		1/2
36 kg o más (11 años o más)		1

(Elaboración propia a partir de: P. O. Guidelines for the Treatment of Malaria. [Internet]. Third Edit. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. 317 p. Available from:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1) (1)



A6.3 Tratamiento de la Malaria Complicada (Por cualquier especie de *Plasmodium* identificada)

A6.3.1 Artesunato

Artesunato: 2,4 mg/Kg/dosis en mayores de 20 kg o, 3 mg/kg/dosis en pacientes menores de 20 kg. La presentación para Colombia son ampollas por 60 mg (1-6).

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 (1-6).

Si hay mejoría iniciar arteméter + lumefantrina desde las 48 horas, si no hay mejoría: continuar con artesunato desde las 48 horas por 6 días más. Si se requieren más de 240 mg de artesunato por dosis, evaluar el cálculo de dosis considerando el peso ideal del paciente (ver 5.3 Adultos Obesos y Grandes) (1-6).

Nota: Cuando no sea posible el tratamiento completo de la malaria complicada pero se disponga de tratamiento inyectable, administre a los adultos y a los niños una sola dosis intramuscular de artesunato y derive a un centro adecuado para recibir atención adicional. Cuando no se disponga de artesunato intramuscular, utilice quinina intramuscular (1-6).

Cálculo de constante para formulación de artesunato.

Es un valor que se obtiene al dividir la dosis de un medicamento en dilución, sobre su concentración por unidad volumétrica. Permite simplificar la regla de tres, y al multiplicar el peso del paciente por dicho valor, se obtendrá el volumen a administrar (7). En el caso de artesunato, tenemos:

$$\text{Concentración de artesunato} = 60 \text{ mg} / 6 \text{ mL, equivalentes a } 10 \text{ mg/mL}$$

Calculando la constante para la dosis de 2,4 mg/kg/dosis (pesos mayores de 20 kg):

$$K (\text{constante}) = \text{Dosis} / \text{Concentración por unidad de volumen}$$

$$K (\text{constante}) = 2,4 \text{ mg*kg} / 10 \text{ mg/mL}$$

$$K (\text{constante}) = 0,24 \text{ mL/kg (pesos mayores de 20 kg)}$$



Calculando la constante para la dosis de 3 mg/kg/dosis (pesos menores de 20 kg):

$$K (\text{constante}) = \text{Dosis} / \text{Concentración por unidad de volumen}$$

$$K (\text{constante}) = 3 \text{ mg} \cdot \text{kg} / 10 \text{ mg/mL}$$

$$K (\text{constante}) = 0,3 \text{ mL/kg (pesos menores de 20 kg)}$$

Para administración Intramuscular (IM), se divide el volumen calculado entre 2. Se hace un ajuste en la preparación, como se indica más adelante.

Ejemplo 1:

Paciente con 12 kg de peso que requiere administración de artesunato:
Para pesos menores de 20 kg, usamos la constante 0,3 mL/kg, así:

$$\text{Peso} \times \text{Constante} = \text{Volumen a aplicar}$$
$$12 \text{ kg} \times 0,3 \text{ mL/kg} = 3,6 \text{ mL}$$

Formulación: administre 3,6 mL de artesunato IV en 1 o 2 minutos, o 1,8 mL Intramuscular, 3 dosis iniciales cada 12 horas. Si hay mejoría continúe 24 horas después de la última dosis de artesunato con arteméter+lumefantina, según el cuadro de dosificación por peso. Si no hay mejoría, continuar artesunato hasta completar 7 días de tratamiento.

Ejemplo 2:

Paciente con 50 kg de peso que requiere administración de artesunato:
Para pesos mayores de 20 kg, usamos la constante 0,24 mL/kg, así:

$$\text{Peso} \times \text{Constante} = \text{Volumen a aplicar}$$
$$50 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mL/kg} = 12 \text{ mL}$$

Formulación: Administrar 12 mL de artesunato IV en 1 o 2 minutos, o 6 mL Intramuscular, 3 dosis iniciales cada 12 horas. Si hay mejoría continúe 24 horas después de la última dosis de artesunato con arteméter+lumefantina, según el cuadro de dosificación por peso. Si no hay mejoría, continuar artesunato hasta completar 7 días de tratamiento.



Preparación de artesunato.

“...Reconstituya cada vial con el bicarbonato de sodio al 5% que viene en el kit (1 ml).

Agite hasta que el polvo esté completamente disuelto y la solución sea transparente. La solución reconstituida siempre debe usarse inmediatamente y desecharse si no se usa durante la primera hora. Diluya inmediatamente agregando 5 mL del cloruro de sodio al 0.9% que viene en el Kit para administración IV o solo 2 mL para administración IM.

Agite nuevamente, asegurándose de que la solución resultante aún sea clara.

Si la solución parece turbia o hay un precipitado presente, debe desecharse.

Retirar el volumen indicado e inyectar lentamente IV durante 1 o 2 minutos o IM según dilución. Cada vial tendrá 6 mL, utilice el necesario para alcanzar el volumen indicado para el paciente y deseche el resto. Ej: Dosis de 9 mL, se utilizan 2 ampollas (12 mL) y se descartan 3 mL...” (7)

Referencias

1. P. O. Guidelines for the Treatment of Malaria. [Internet]. Third Edit. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. 317 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1
2. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman and Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13th ed. Ciudad de México, D.F: McGraw-Hill; 2019. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in
3. Katzung BG, Vanderah TW. *Farmacología Básica y Clínica*. 15th ed. MCGRAW HILL; 2022. 1344 p.
4. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT. Guía Sanford de Terapéutica Antimicrobiana 2020. 50th ed. Buenos Aires, Argentina: A.W.W.E S.A; 2020. 319 p.
5. Fernández PL, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MÁ, Portolés A. Velásquez, *Farmacología Básica y Clínica*. 19th ed. Ciudad de México, México: Editorial Médica Panamericana, SA de CV; 2018. 1282 p.
6. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL, USA; 2021. 1198 p.
7. Echeverri-Morales J. OKDOSE [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 14]. Available from: <https://okdose.co/>



Anexo 7. Formato de reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos-FOREAM.

INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA													
FORMATO REPORTE DE SOSPECHA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS - FOREAM															
Código: IVC-VIG-FM026		Versión: 01	Fecha de Emisión: 05/04/2016												
Página 1 de 2															
1. INFORMACIÓN DEL REPORTANTE															
Fecha de notificación	Origen del reporte Departamento – Municipio		Código PNF												
AAAA MM DD															
Nombre del Reportante primario		Profesión del reportante primario	Correo electrónico institucional del reportante primario												
2. INFORMACIÓN DEL PACIENTE															
Fecha de nacimiento del paciente	Edad del paciente en el momento del EA		Documento de identificación del paciente				Iniciales del paciente	Sexo		Peso	Talla				
	Edad	Años/Meses/días	CC	TI	RC	NUIP		Cód. Lab	Otro	S/I	M	F	S/I	(Kg)	(cm)
AAAA MM DD															
Diagnóstico principal y otros diagnósticos:															
3. INFORMACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS															
Registre todos los medicamentos utilizados y marque con una "S" el (los) sospechoso(s), con una "C" el (los) concomitantes y con una "I" las interacciones.															
S/C/I	Medicamento (Denominación Común Internacional o Nombre genérico)	Indicación	Dosis	Unidad de medida	Via de administración	Frecuencia de administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización							
Información comercial del medicamento sospechoso															
Titular del Registro sanitario				Nombre Comercial				Registro sanitario				Lote			
4. INFORMACIÓN DEL EVENTO ADVERSO															
Fecha de Inicio del Evento Adverso		Evento adverso:													
AAAA MM DD															
Descripción y análisis del Evento Adverso:										Desenlace del evento (Marcar con una X) <input type="checkbox"/> Recuperado / Resuelto sin secuelas <input type="checkbox"/> Recuperado / Resuelto con secuelas <input type="checkbox"/> Recuperando / Resolviendo <input type="checkbox"/> No recuperado / No resuelto <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Desconocido					
										Seriedad (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó hospitalización <input type="checkbox"/> Anomalia congénita <input type="checkbox"/> Amenaza de vida <input type="checkbox"/> Muerte (Fecha: _____) <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad o incapacidad permanente / condición médica importante					
¿El evento se presentó después de administrar el medicamento?										Si		No		No sabe	
¿Existen otros factores que puedan explicar el evento (medicamento, patologías, etc.)?															
¿El evento desapareció al disminuir o suspender el medicamento sospechoso?															
¿El paciente ya había presentado la misma reacción al medicamento sospechoso?															
¿Se puede ampliar la información del paciente relacionando con el evento?															



	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	FORMATO REPORTE DE SOSPECHA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS - FOREAM			
	Código: IVC-VIG-FM026	Versión: 01	Fecha de Emisión: 05/04/2016	Página 2 de 2

**INSTRUCCIONES PARA EL DILIGENCIAMIENTO DEL FORMATO
REPORTE DE SOSPECHA DE EVENTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTO (FOREAM)**

1. INFORMACIÓN DEL REPORTANTE

Fecha de notificación: Indicar la fecha en la que se diligencia el formato.
Origen del reporte: Indicar el Departamento y/o Municipio donde ocurre el evento adverso.
Nombre de la institución donde ocurrió el evento: Indicar el nombre de la institución donde ocurrió el evento adverso.
Código PNF: Indicar el código PNF asignado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el momento de la inscripción al Programa Nacional de Farmacovigilancia a través del link: http://procesos.invima.gov.co:8080/reportes/vlogin/login_usuario.jsp
Nombre del Reportante primario: Indique el nombre de la persona que reporta el evento adverso.
Profesión del reportante primario: Indique la profesión del reportante primario (Médico, Químico Farmacéutico, Profesional de enfermería, otro profesional de salud, otro o desconocido).
Correo electrónico institucional: Indique el correo institucional de la persona que realiza el reporte. El objetivo de esta información es contar con los datos del notificante para solicitar mayor información cuando se requiera y/o para el envío de la retroalimentación sobre el reporte, cuando así lo amerite.

2. INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Fecha de nacimiento: Indique la fecha de nacimiento del paciente de la siguiente manera: AAAA-MM-DD.
Edad del paciente en el momento del Evento adverso: Indique la edad del paciente en años, meses y días según corresponda.
Documento de identificación del paciente: Indique el documento de identificación del paciente teniendo en cuenta: CC - Cédula de ciudadanía, TI - Tarjeta de identidad, RC - Registro civil, NUIP - Número único de identificación personal, Código de laboratorio, en el campo otro puede incluir los siguientes documentos de identificación (CE - Cédula de extranjería, Pasaporte, Menor sin identificación, SI - Sin información. El objetivo de este campo es identificar casos duplicados o información de seguimiento de un caso previamente notificado. Para este campo puede relacionar uno de los siguientes campos:
Iniciales del paciente: Las iniciales deben ser ingresadas en el siguiente orden: Nombre (s), Apellido (s) sin signos ni espacios entre ellos. Por ejemplo: JXJX
Sexo: Marque con una X en la casilla correspondiente: M (masculino), F (femenino), SI (Sin información).
Peso: Indique el peso del paciente en kilogramos (Kg).
Talla: Registrar la estatura del paciente en centímetros (cm).
Diagnóstico principal y otros diagnósticos: En este campo indique el diagnóstico principal, otros diagnósticos y datos de importancia como: Falla hepática, renal, alergias, antecedentes, embarazo, resultados de exámenes clínicos y paradiagnósticos, entre otros.

3. INFORMACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Medicamento: Registre todos los medicamentos utilizados según denominación Común Internacional (DCI) o Nombre genérico. Marque con una "S" el (los) sospechoso(s), con una "C" el (los) concomitantes y con una "F" las interacciones.
Indicación: Describa la indicación del medicamento.
Dosis y unidad de medida: Indicar la dosis suministrada en cantidad y unidades de medida, según la casilla correspondiente (por ejemplo: 500 mg). Entre las unidades de medida se incluye: Decilitro, gotas, gramo, infusión continua, kilogramo, litro, microgramo, miliequivalentes, miligramo, mililitro, milímetros, puff, unidades internacionales o sin información.
Vía de administración: Describa la vía de administración del medicamento teniendo en cuenta las siguientes vías de administración: Alveolar y bronquial, bucal, conjuntival, epidural, intestinal, intraarticular, intradérmica, intramedular, intramuscular, introrcular, intraperitoneal, intratecal, intrauterina, intravenosa, oral, ótica, peridural, piel - iontoforesis, rectal y otras.
Frecuencia de administración: Indique la frecuencia o intervalos de administración del medicamento teniendo en cuenta las siguientes frecuencias de administración: Cada hora, cada 2,3,4,5,6,8,12,24 horas,

14,21,28 días, semanal, quincenal, mensual, bimestral, trimestral, semestral, anual y según esquema.
Fecha de inicio: Indique la fecha en que inició el tratamiento con el medicamento.
Fecha de Finalización: Indique la fecha en que terminó el tratamiento con el medicamento. En el caso de no finalización del tratamiento indíquelo con la palabra "continua".
Información comercial del medicamento sospechoso: Indique la información comercial del medicamento sospechoso en la cual se incluye: Nombre del laboratorio farmacéutico o titular del registro sanitario, nombre comercial del medicamento, registro sanitario y lote.

4. INFORMACIÓN DEL EVENTO ADVERSO:

Fecha de inicio del evento adverso: Indique la fecha exacta en la cual inició la reacción de la siguiente manera: AAAA-MM-DD.
Evento Adverso: Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.
Descripción y análisis del evento adverso: Describa detalladamente cuales fueron los signos y síntomas del evento adverso. Si se cuenta con resultados de pruebas o exámenes diagnósticos o de procedimientos médicos es preciso anexarlos al reporte.
Desenlace del evento adverso: Marque con una X, según la casilla correspondiente al desenlace del evento.
Seriedad: Marque con una o varias X la(s) opción(es) correspondiente(s), si el evento produjo la muerte, indique la fecha de defunción, si produjo otro tipo de condición describala.
Análisis del evento: Responda las preguntas relacionadas al final del reporte. Si la respuesta a la pregunta es afirmativa, marque "SI", si la respuesta es negativa, marque "NO", si no conoce la información marque "No Sabe".
 Para el análisis del evento adverso consultar la Guía para determinar la causalidad de RAMS - IVC-VIG-GU001 publicada en el sitio web del INVIMA en el siguiente enlace: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/reportes_reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf

RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA NOTIFICACIÓN

REPORTE SOSPECHAS DE EVENTO(S) ADVERSO(S) CON: Medicamentos: (Tradicionales y Homeopáticos), medicamentos a base de productos naturales (fitoterapéuticos), medios diagnósticos o de contraste, productos especiales de nutrición (Suplementos, Fórmulas Infantiles), gases medicinales; reporte aun cuando usted no esté seguro de que el producto causó el evento.
REPORTE TODA SOSPECHA DE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO: Eventos o reacciones esperadas o conocidas, inesperadas o desconocidas, leves, no serias y serias. De igual forma los eventos relacionados con errores de medicación (Prescripción, dispensación, preparación, administración) y posibles fallos terapéuticos.
INFORMACIÓN ADICIONAL: En caso de no contar con el espacio suficiente para el registro de la información, utilice hojas adicionales.
INFORMACIÓN PARA EL ENVÍO DE LOS REPORTES EN FÍSICO: Dirección: Carrera 10 # 64 - 26 Bogotá, Colombia
 Teléfono: (1) 2948700, ext. 3916; Fax: ext. 3867
 Correo electrónico: invimafv@invima.gov.co
 Ubicación de este formato en la página web: <https://www.invima.gov.co/c/NC3%83mo-reportar-eventos-adversos-a-medicamentos>
INFORMACIÓN PARA EL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS A TRAVÉS DEL FORMATO FOREAM EN LÍNEA:
 Para realizar el reporte de eventos adversos a través de la plataforma web disponible, ingrese al siguiente enlace: http://procesos.invima.gov.co:8080/reportes/vlogin/login_usuario.jsp
 La información contenida en este reporte es información epidemiológica, por lo tanto tiene carácter confidencial y se utilizará únicamente con fines sanitarios. El Ministerio de Salud y Protección Social y el INVIMA son las únicas instituciones competentes para su divulgación. (Ley 9 de 1979).
 Al realizar el envío del reporte asegúrese de no imprimir o enviar las instrucciones que acompañan al presente formato.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
www.invima.gov.co/procesos