

CONSENSO DE EXPERTOS

Profilaxis antimalárica y tratamiento de la malaria grave y resistente en Venezuela

Coordinadores: Drs. Jaime Torres R. Y Alejandro Mondolfi G.

Participantes: Dres. Oscar Noya G, Marisol Sandoval, Raiza Ruiz, Teodoro Marcano, Carmen T. Fernandez, Oswaldo Briceño, Flavia Riggione Mario Rivera, Ana. Carvajal, Alejandro Mondolfi G y Jaime R Torres R

Este documento recopila e integra las recomendaciones oficiales de la Sociedad Venezolana de Infectología (SVI) sobre este importante tópico, producto de dos consensos de expertos nacionales recientes convocados por la SVI para este propósito.

INTRODUCCIÓN

Se analiza brevemente la situación de la malaria en el país, constatándose que los Estados Sucre, Bolívar y Amazonas originan más del 90% de los casos reportados anualmente, llamando la atención que el Edo. Sucre sobrepasa al Edo. Bolívar en número de casos. Se suman al reporte de casos en los dos últimos años, algunos Estados como Miranda, Mérida y Guárico, lo que obliga a mantener una actualización permanente de las áreas geográficas en las cuales ocurre transmisión activa de la enfermedad.

La fórmula parasitaria del país continúa siendo a predominio marcado de *Plasmodium vivax* (>80%). Los casos de malaria por *P. falciparum* están restringidos a los Edos. Bolívar y Amazonas. El *P. malariae* es solo observado actualmente en forma ocasional en poblaciones amerindias aisladas del Edo. Amazonas. Existen pequeños focos re-emergentes de transmisión ocasional en el área erradicada.

El viajero expuesto al riesgo de infección malárica en Venezuela es típicamente un adulto joven (15-35 años), no-inmune, que visita un área de transmisión por razones de placer o trabajo, en especial labores de minería.

En el presente documento, se discuten y precisan los conceptos de malaria resistente y malaria grave, de acuerdo a las diversas definiciones propuestas a nivel internacional, las cuales son resumidas a continuación.

MALARIA RESISTENTE

Se ha establecido que la respuesta de los parásitos maláricos a las drogas antiparasitarias depende no sólo de la especie, sino también de la cepa involucrada. Estas cepas están relacionadas con su origen geográfico y por la movilización constante de la población existe el peligro potencial de diseminación de cepas del parásito tolerantes o resistentes a los medicamentos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido resistencia como la capacidad de una cepa parasitaria para sobrevivir y/o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de una droga dada a dosis iguales o mayores que aquellas usualmente recomendadas pero dentro de los límites de tolerancia del sujeto. Posteriormente, la misma OMS extendió la definición anterior a todas las

especies de parásitos maláricos y a todas las dosis útiles de los medicamentos esquizonticidas sanguíneos o tisulares, al igual que a los gametocitocidas y esporontocidas. En la práctica, es más comúnmente aplicado a la resistencia del *P. falciparum* a los esquizonticidas sanguíneos en particular a la 4-aminoquinoleínas (ej. cloroquina).

Se reconocen 3 grados de resistencia *in vivo* al tratamiento antimalárico. En la resistencia tipo RI, la parasitemia es eliminada en menos de una semana, pero reaparece al cabo de 14 días (resistencia temprana) o más (resistencia tardía); en la resistencia tipo RII, la parasitemia disminuye a 25% o menos del nivel previo al tratamiento, pero no desaparece nunca completamente. Finalmente, en la resistencia tipo RIII, ocurre poca o ninguna disminución en la parasitemia después de iniciado el tratamiento.

Más recientemente, ha sido propuesta una definición simplificada de resistencia, la cual puede ser clasificada como parcial, que corresponde o bien a una depuración inicial de la parasitemia, seguida por recrudescencia dentro de los siguientes 28 días (RI), o a un descenso en la parasitemia sin depuración total de ella (RII), o puede tratarse de una resistencia alta, cuando no hay descenso apreciable de la parasitemia (RIII)

La resistencia a la Cloroquina se origina por mutación y es estable. Se ha observado que las cepas resistentes del *P. falciparum* no acumulan cloroquina en sus lisosomas y que los eritrocitos parasitados liberan el compuesto al menos 40 veces más rápido que las cepas sensibles. Los parásitos resistentes exhiben un incremento en su superficie, lo cual permite una pinocitosis más eficiente. De la misma manera, estas cepas muestran una inhibición en la unión de la cloroquina con los productos tóxicos provenientes de la degradación de la hemoglobina (en especial la ferriprotoporfirina IX) en el lisosoma parasitario, permitiendo así la detoxificación de estos productos, que de otra manera al combinarse con la cloroquina, tal como ocurre en las cepas susceptibles, se acumularían y serían tóxicos para el parásito.

La resistencia a la cloroquina es mantenida a todo lo largo del ciclo de vida del parásito y es transferida a la progenie. Se ha demostrado la ocurrencia de resistencia cruzada entre las diferentes 4-amino quinoleínas y la mepacrina, pero no con la quinina, la mefloquina, los agentes bloqueantes del PABA o los compuestos antifolínicos.

Si bien el concepto de resistencia ha sido ampliado a otras especies (y a otros esquizontocidas hemáticos o tisulares diferentes a la cloroquina), limitaremos la discusión a la infección por *P. falciparum*.

Diversos estudios demuestran que el diagnóstico y tratamiento precoz está asociado a un menor riesgo de complicaciones y mortalidad. El deterioro clínico puede evolucionar a la muerte en un lapso tan corto como de 24-48 horas, especialmente en los pacientes sin exposición previa a la malaria. Por lo tanto, el médico está obligado a realizar un diagnóstico parasitológico preciso y en lo posible, debe establecer la magnitud de la parasitemia mediante los métodos de cuantificación convencionales.

Publicaciones recientes sugieren que el hallazgo de un porcentaje de PMNs con pigmento malárico fagocitado mayor del 5% en los extendidos de sangre periférica o en las gotas gruesas, se asocia con un peor pronóstico clínico y una mayor mortalidad. Por el contrario, la presencia en sangre periférica de más del 50% de formas jóvenes en anillo del parásito (con una relación entre el diámetro del núcleo y el diámetro del citoplasma del parásito $< \frac{1}{2}$), se correlaciona con un mejor pronóstico.

SITUACIÓN DE LA MALARIA RESISTENTE EN VENEZUELA

Se discuten los trabajos de sensibilidad de *P. falciparum* *in vivo* e *in vitro* realizados en Venezuela (ver cuadro 1). El primer reporte de *P. falciparum* resistente a la cloroquina en el país fue efectuado en 1960. La resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina ha sido documentada en diversos estudios *in vivo* e *in vitro* llevados a cabo en el foco meridional, vigilancia que consideramos conveniente continuar y extender a otras drogas en forma periódica. Los últimos estudios reportan resultados variables para el *P. falciparum*, con altos niveles de resistencia *in vitro* a la cloroquina y también altos, pero en menor grado, al Fansidar®, así como resultados variables *in vivo*.

Estudios preliminares nos revelan una resistencia uniforme “*in vitro*” a la Cloroquina (100%), Amodiaquina (100%) y la combinación de pirimetamina con sulfadoxina comercializada bajo el nombre de Fansidar® (100%), para aislados de *P. falciparum* provenientes de los estados Amazonas y Bolívar. La sensibilidad de estos mismos aislados para Quinina y Mefloquina se han mantenido en el orden del 100%. Tales resultados han sido corroborados en estudios “*in vitro*” similares de otros investigadores nacionales y en evaluaciones genéticas de aislados provenientes de la misma zona.

Estudios recientes sobre sensibilidad “*in vivo*” de *P. falciparum* (Caraballo y Rodríguez, 1999), en pacientes provenientes del estado Bolívar, muestran una tasa de resistencia (RI, RII o RIII) de 49% para la Cloroquina y de 20% para el Fansidar® (RI y RII); al igual que tasas de resistencia “*in vitro*” de 21% para la Cloroquina y 11% para el Fansidar®, respectivamente.

CRITERIOS DE MALARIA GRAVE

Los diversos parámetros clínicos, de laboratorio y/o parasitológicos que han sido asociados con un mal pronóstico o con una mayor severidad de la infección son resumidos en el cuadro 2. Debe destacarse que en situaciones donde el paciente no ha experimentado exposición previa a la malaria y por ende, no presenta ningún grado de inmunidad adquirida previa a la infección, como es el caso de la mayoría de los casos observados en el país, no necesariamente existe una relación entre el nivel de parasitemia constatado y el desarrollo de manifestaciones clínicas de gravedad.

QUIMIOTERAPIA ADAPTADA LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

Deben establecerse los criterios de gravedad o los factores de riesgo presentes en el paciente para utilizar el esquema terapéutico que mejor se adapta a su situación (ver cuadro 3).

RECOMENDACIONES GENERALES

En los pacientes sin criterio de malaria grave, es importante asegurar la vigilancia de los niveles de parasitemia cada 12 horas y asegurar el acceso inmediato de atención médica en caso de presentar cualquier indicio clínico de gravedad. En esta situación podría ser utilizada la cloroquina, siendo un excelente esquizonticida cuando hay sensibilidad. En caso de no observarse descenso en parasitemia, o cuando no pueda tenerse al paciente bajo estricta vigilancia, debe asumirse que la cepa de *P. falciparum* involucrada es resistente, por lo cual es recomendable utilizar alguno de los esquemas siguientes:

a) Paciente sin criterio de malaria grave pero con algún factor de riesgo (embarazo, niño, esplenectomía o imposibilidad de vigilancia)

Utilizar un esquizonticida rápido VO/IV, tal como la quinina o la quinidina, durante 7 a 10 días (no debe dudarse de su empleo en las embarazadas, por el alto riesgo de complicaciones y de sufrimiento fetal debido a la invasión parasitaria de la placenta, si la paciente no es tratada a tiempo o se utilizan esquizonticidas de acción lenta). Una alternativa es la mefloquina a dosis única, o la asociación de quinina durante 3 días, más un esquizonticida lento por VO del tipo de la tetraciclina o la clindamicina (está última, preferida en niños y embarazadas)

b) Paciente con algún criterio de gravedad

Utilizar una combinación de dos drogas que incluya a la quinina por vía IV, hasta que el paciente tolere la VO, más clindamicina IV.

Debe considerarse el empleo asociado de los derivados de la artemisina como esquizonticidas que actúan más precozmente, con el fin de disminuir la parasitemia en las fases más tempranas del desarrollo parasitario, reduciendo así el secuestro de esquizontes adheridos en la microcirculación. en aquellos casos de malaria grave, siempre en asociación con otro esquizonticida hemático, por la rápida aparición de resistencia cuando el medicamento es administrado solo.

RECOMENDACIONES ADICIONALES

Estas recomendaciones son el producto del consenso de este grupo de expertos y no necesariamente reflejan la conducta de las dependencias oficiales responsables del control y tratamiento de la enfermedad en el país.

a) Evaluar los niveles de parasitemia en sangre periférica cada 12 horas, hasta que estén por debajo del 1%, luego repetir en los días 7, 14, 21 y 28, contados a partir del inicio del tratamiento.

b) La malaria es una emergencia, es necesario asegurar que en el sitio de trabajo exista disponibilidad de un stock básico de emergencia de medicamentos anti-maláricos, para el inicio del tratamiento

c) Sospechar malaria en síndromes febriles en pacientes que hayan viajado a las áreas endémicas y en aquellos casos sin diagnóstico claro (Fiebre de Origen Desconocido), deberá solicitarse el despistaje de la infección.

d) Confirmación parasitológica por personal experimentado, mediante la utilización de métodos de diagnóstico adecuados. Ante una firme sospecha clínica y epidemiológica, es necesario verificar que cualquier reporte sobre ausencia de hemoparásitos en sangre esté basado en el empleo de preparaciones de gota gruesa y no de extendidos solamente

e) En un caso de malaria por *P. falciparum* se debe iniciar el tratamiento y asegurar la referencia del paciente a un centro con equipo de soporte adecuado

f) Mantener una vigilancia estricta para detectar lo más precozmente posible el desarrollo eventual de hipoglicemia durante el curso de la infección, en particular con el uso de quinina o quinidina. Controlar en forma estricta la administración de líquidos parenterales y evitar el desarrollo de sobrecarga hídrica, debido al ulterior riesgo de desarrollar distress respiratorio agudo.

**ESQUEMAS TERAPEUTICOS PARA MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS
DISPONIBLES EN EL PAIS, RECOMENDADOS EN PACIENTES GRAVES CON
P. falciparum, CUANDO SE CONOCE O PRESUME LA PROBABILIDAD DE
RESISTENCIA AL TRATAMIENTO**

- QUININA: 20 mg/kg de hidroclicrato de quinina como dosis de carga, diluida en 10 ml/kg de solución salina isotónica o dextrosa al 5%, a ser administrada en un lapso aproximado de 4 horas, seguida de 10 ml/kg cada 8 horas, hasta que el paciente pueda tragar, cuando se administrará quinina oral a la dosis de 10 mg/kg (con un máximo de 600 mg), cada 8-12 horas, hasta completar 7 días de tratamiento.
- QUINIDINA: 15 mg/kg como dosis de carga, mediante infusión IV, a administrar en un lapso de 4 horas, seguido 8 horas más tarde de 7,5 mg/kg cada 8 horas, hasta que el paciente pueda tragar, cuando se administrará quinina oral a la dosis de 10 mg/kg (con un máximo de 600 mg), cada 8-12 horas, hasta completar 7 días de tratamiento.

- CLINDAMICINA: 20 mg/kg/día, cada 12 horas, por vía IV, durante 5 días, en adultos o niños con infección severa, siempre en forma paralela al tratamiento IV con drogas de acción parasiticida rápida como la quinina o la quinidina, las cuales podrían ser descontinuadas al completar los tres días iniciales de tratamiento.
- DOXICICLINA: En los pacientes adultos capaces de deglutir, se recomienda iniciar este compuesto a la dosis de 100 mg, cada 12 horas, VO, durante 5 días, siempre en forma paralela al tratamiento IV con drogas de acción parasiticida rápida como la quinina o la quinidina, las cuales podrían ser descontinuadas al completar los tres días iniciales de tratamiento.

El panel de expertos no recomienda el uso inicial de la combinación de pirimetamina y sulfadoxina (Fansidar®), pues además de ser un esquizonticida de acción lenta, el nivel de resistencia al compuesto de las cepas provenientes del foco amazónico ha mostrado ser muy elevado.

Cuadro 1 Resumen de los trabajos sobre resistencia de *P. falciparum* en Venezuela

| <i>Plasmodium falciparum</i> | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------|-----------------|--------------------|--------------|------|------|
| ESTUDIOS DE RESISTENCIA EN VENEZUELA | | | | | | |
| Autor/ Año | Localidad | Tipo de estudio | CQ | FND | QN | MEF |
| Maynadie et. al, 1989 | Amazonas | In vitro | 25% R | | | 9% |
| | | In vivo | 50% RI o RII | | | |
| Godoy et. Al, 1976 | Bolivar | In vivo | 43% RI | | | |
| Magris et. al. | Amazonas | In vitro | 100% R | 90% R | 0% R | 0% R |
| Caraballo & Rodriguez, 1999 | Bolivar | In vitro | 21% R | 11% R | | |
| | | In vivo | 49% RI, RII o RIII | 20% RI o RII | | |

CQ: cloroquina; FND: Fansidar®; QN: quinina; MEF: mefloquina

Cuadro 2.

Criterios clínicos, de laboratorio y parasitológicos asociados con mal pronóstico o que indican el desarrollo de complicaciones en pacientes con infección malárica

| CRITERIOS DE MALARIA GRAVE* | | |
|---|--|--|
| CLINICOS | DE LABORATORIO | PARASITOLÓGICOS |
| Trastornos del sensorio • Convulsiones a repetición (>3/24h) • Insuficiencia respiratoria • Hemorragias • Shock | IRA (creatinina >3 mg/dL) • Acidosis (bicarbonato <15 mmol/L) • Ictericia (BT > 2,5 mg/dL) • Hiperlactemia (Ac. Láctico >45 mg/dL) • Hiperglicemia (<40 mg/dL) • Elevación de ALT mayor de 3 veces del nivel normal • PO ₂ <60 mm Hg) | Parasitemia elevada (>25.000/mm ³ ó >10.000 formas maduras de esquizontes/mm ³) • >5% de neutrófilos en sangre con pigmento malárico |

*Modificado de et al. *NEJM* 1996, 335: 800-806

Cuadro 3.

Recomendaciones generales para el manejo terapeutico de la malaria grave

| |
|--|
| I. PACIENTE SIN CRITERIO DE GRAVEDAD, SIN FACTOR DE RIESGO |
| <ul style="list-style-type: none">• Garantizar vigilancia y soporte• Practicar parasitemia c/12 horas• Cepas sensibles el mejor esquizonticida es Cloroquina• Cambiar a quinina o mefloquina si no hay disminución de parasitemia |
| II. PACIENTE SIN CRITERIO DE GRAVEDAD, CON FACTOR DE RIESGO |
| .Esquizonticida rápido VO o IV : Quinina o Quinidina por 7 a 10 días .Quinina ó quinidina por 3 días Mefloquina DU Asociado a: un esquizonticida lento tipo Doxiciclina ó Clindamicina por 7días |
| III. PACIENTE CON CRITERIO DE GRAVEDAD |
| Dos esquizonticidas hemáticos rápidos ó uno rápido y uno lento, por vía IV, hasta tolerar VO por 7 a 10 días: Quinina o quinidina IV + Clindamicina IV En caso de parasitemia elevada o evidencia de trofozoitos jóvenes R3> 6%, considerar asociar derivados de artemisina (sesquiterpenolactonas) <u>siempre</u> en asociación con otro esquizonticida, para evitar el desarrollo de resistencia |

ESTRATEGIAS EN LA PREVENCIÓN DE LA MALARIA EN VIAJEROS

- Estimar el riesgo real de infección de acuerdo al itinerario y el riesgo de enfermedad severa, según la condición clínica del viajero (embarazo, inmunosupresión). Es crítico definir la accesibilidad del lugar a visitar, la posibilidad de comunicación telefónica y la disponibilidad, o no, de facilidades para el diagnóstico y tratamiento de la malaria.
- Reducir contacto con anofelinos, especialmente al atardecer y al amanecer (mediante el empleo de mosquiteros, ropa adecuada, repelentes de uso ambiental o personal).
- Identificar los esquemas de quimioprofilaxis más apropiados y definir la eventual conveniencia de autotratamiento (terapia “stand by”), advirtiendo sobre los efectos colaterales potenciales y su manejo
- Definir la necesidad o no de tratamiento terminal presuntivo con Primaquina para la prevención de recaídas de *P. vivax*.
- Aconsejar al viajero internacional sobre la conveniencia de adquirir con anticipación y traer consigo las dosis de los medicamentos antimaláricos requeridos para la quimioprofilaxis (y/o eventual autotratamiento) durante el lapso estimado de permanencia.
- Alertar al viajero sobre necesidad de evaluación diagnóstica en caso de presentar fiebre al regresar.
- Suministrar una información detallada y actualizada sobre los centros de notificación de malaria y de administración de medicamentos existentes en el área a visitar

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS DEBEN SER RESPONDIDAS ANTES DE PRESCRIBIR PROFILAXIA ANTIMALÁRICA:

- ¿Se expondrá realmente el viajero a la infección malárica?
- ¿Visitará el viajero una zona de transmisión de *P. falciparum* resistente?
- ¿Tendrá el viajero rápido acceso a una atención médica adecuada (incluyendo facilidades para la realización de extendidos y gotas gruesas diagnósticas confiables) de ocurrir síntomas compatibles con malaria?
- ¿Existen contraindicaciones para el empleo de un medicamento antimalárico en particular?

El panel consideró que en el caso específico de Venezuela, la mayor parte de los viajeros nacionales están en capacidad de obtener una atención médica apropiada y rápida en el caso de presentar síntomas sugestivos de malaria y, por lo tanto, no requerirían quimioprofilaxis o autotratamiento de rutina.

En las áreas de transmisión exclusiva por *P. vivax*, los participantes consideraron que pudiera ofrecerse la opción de quimioprofilaxis a los individuos con riesgo especial u ocupaciones de alta responsabilidad o con actividades críticas, que planifiquen permanencias mayores de 10 días en el área endémica, tales como personal militar, profesionales con actividad en áreas remotas, inmunocomprometidos y esplenectomizados. En tales casos, el esquema recomendado es la combinación estándar de Cloroquina, para profilaxis supresiva, en combinación con Primaquina, esta última al regresar del área endémica, como profilaxis terminal.

En las áreas con presencia o predominio de *P. falciparum*, los participantes no consideran conveniente la utilización del esquema antes mencionado, en vista de los datos actualmente disponibles sobre la baja sensibilidad del parásito en el país. En el caso de individuos pertenecientes a grupos de riesgo u ocupaciones especiales o de los viajeros que programen permanecer más de dos semanas en zonas de difícil acceso, en donde no es posible asegurar una rápida atención médica o no existan facilidades adecuadas de diagnóstico o tratamiento, se debe ofrecer la posibilidad de quimioprofilaxis de acuerdo a los siguientes criterios:

- Mefloquina, en aquellos viajeros provenientes del exterior con acceso al medicamento que no tengan contraindicaciones para su uso (convulsiones,

historia de enfermedades psiquiátricas serias, arritmias de conducción, reacciones severas a la Mefloquina en el pasado).

- Doxiciclina, en aquellos viajeros con permanencia corta (<21 días) en el área endémica, en quienes no es posible o recomendable utilizar Mefloquina y que no tengan contraindicación para el empleo del producto (embarazadas, lactantes, niños < 8 años). La mayor limitación de doxiciclina es la frecuente ocurrencia de intolerancia gástrica con su uso prolongado. Ocasionalmente, puede inducir fotosensibilización, exantemas y flujos vaginales por cambio de la flora.
- Cloroquina, en vista de su alta tolerancia, bajo costo y fácil accesibilidad, cuando no sea posible utilizar Mefloquina o Doxiciclina. Advirtiéndole sobre las limitaciones de su empleo en las áreas con cepas resistentes de *P. falciparum*.
- Primaquina, en base a la limitada experiencia recientemente acumulada en diversos países, la cual sugiere una alta eficacia en la prevención de infecciones tanto por *P. falciparum* como por *P. vivax*.

Finalmente, en casos especiales, los participantes considerarían la posibilidad de recomendar autotratamiento, como complemento de la quimioprofilaxis, mediante la utilización de Mefloquina (preferible), Quinina o Doxiciclina, de acuerdo al tipo de paciente.

Debe enfatizarse que la utilización por el viajero de cualquier esquema efectivo de quimioprofilaxis no confiere, en la práctica, una protección absoluta y nunca debe ser un sustituto de otras medidas complementarias que permiten reducir el riesgo de infección, mediante la disminución del número de picaduras.

Los viajeros pueden reducir, marcadamente, la probabilidad de adquirir malaria con adaptaciones sutiles en su comportamiento. En las horas crepusculares, en las cuales los anofelinos exhiben su mayor actividad, es recomendable abandonar actividades realizadas en los sitios en donde no es posible protegerse fácilmente de la picaduras (ej., caminar en trochas a través de zonas boscosas, en campo abierto o en la cercanía de pantanos o lagunas). Si la exposición es inevitable, el viajero debe usar vestimenta que proteja de la picadura de los mosquitos, tales como ropa gruesa, camisas de manga larga y pantalones largos. Debe aplicarse repelente de insectos en la piel expuesta (preparaciones con <35% de dietiltoluamida [DEET] son adecuadas). Una aplicación con atomizador de permetrina sobre la ropa repele a los mosquitos durante varias semanas, aun después de haber sido lavada.

En espacios cerrados, se puede rociar con un atomizador de un insecticida ordinario, de uso doméstico, para insectos voladores. En espacios abiertos, se puede quemar espirales o recipientes con repelentes. Los mosquiteros de cama o de hamacas, cuando utilizados en forma correcta, ofrecen una excelente protección. El rociamiento de los mosquiteros con sustancias repelentes aplicables sobre la ropa, reduce aun más el riesgo de picaduras.

En vista de los datos actualmente disponibles en Venezuela sobre resistencia de *P. falciparum* a la Cloroquina y drogas antimaláricas, se considera inadecuado la iniciación de un tratamiento a base de Cloroquina en pacientes con infección por *P. falciparum* severa y/o complicada, o que hayan recibido profilaxis previa con Cloroquina. Sin embargo, por tratarse de un tópico de alta complejidad y sujeto a controversia, Es necesario desarrollar un taller de expertos especialmente destinado a buscar un consenso sobre recomendaciones para el manejo más idóneo de las infecciones severas o resistentes por *P. falciparum*, adaptadas a la realidad de Venezuela. Igualmente, es importante que la SVI auspicie una discusión, en conjunto, con otras instituciones interesadas tales como la OPS, MSAS y Dirección de Malariología, con el fin de intentar unificar criterios al respecto y promover su incorporación en el programa de control de la enfermedad en el país.

ESQUEMAS DE DOSIS PROFILÁCTICAS DE COMPUESTOS ANTIMALÁRICOS RECOMENDADAS EN VIAJEROS ADULTOS EN VENEZUELA

| Medicamento | Dosis de Carga | Dosis Durante Exposición | Duración Dosis Post-Exposición |
|-------------|--|--------------------------|--------------------------------|
| Mefloquina | 250 mg/d/3d o 250 mg/sem/2-6 sem | 250 mg/sem | 4 semanas |
| Doxiciclina | Ninguna | 100 mg/d | 4 semanas |
| Cloroquina | 300 mg /sem/2 sem | 300 mg/sem | 4 semanas |
| Primaquina* | Ninguna | 30 mg/d | 2 días |

* Número limitado de estudios disponibles en la literatura

DOSIS PEDIÁTRICAS:

- Mefloquina <15 kg: 5 mg/semana

15-19 kg: 1/4 tableta/semana

20-30 kg: ½ tableta/semana

31-45 kg: 3/4 tableta/semana

>45 kg: 1 tableta/semana

- Doxiciclina (solo en >8) 2 mg/kg, hasta un máximo de 100 mg/d

- Cloroquina 5 mg/kg/semana, hasta un máximo de 300 mg

- Primaquina <2 años: 1/4 tableta/día

2-5 años: ½ tableta/día

6-12 años: 1 tableta/día

>12 años: 2 tabletas/día

BIBLIOGRAFÍA

1. Baird JK, Fryauff DJ, Basri H, et al: Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 52:479, 1995
2. Behrens RH, Curtis CF: Malaria in travellers: Epidemiology and prevention. *Br Med Bull* 49:363, 1993
12. Buma H, van Thiel PP, Lobel HO, et al: Long-term malaria chemoprophylaxis with mefloquine in Dutch marines in Cambodia. *J Infect Dis* 173:1506, 1996
3. Bruce-Chwatt. Changing tides of chemotherapy in malaria. *Br Med J* 1963, i:581-586
4. Caraballo A, Rodríguez A. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarial drugs in Guayana Area, Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1999, 61(1):120-124
5. Cardoso BD, Dourado HV, Pinheiro MC, et al. An efficacy and tolerant study of oral artesunate alone and in combination with mefloquine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in an endemic area of Pará, Brazil. *Revista Soc Bras Med Trop* 1996, 29:251-257
6. Centers for Disease Control: Health Information for International Travel 1996-1997. Atlanta DHHS, 1997
7. Croft AM, Clayton TC, World MJ: Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: An independent randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:199, 1997
8. Croft A, Garner P: Mefloquine to prevent malaria: A systematic review of trials. *BMJ* 315:1412, 1997
9. Czeizel AE, Rockenbauer M: Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 89:524, 1997
10. Davis TM, Dembo LG, Kaye-Eddie SA, et al: Neurological, cardiovascular, and metabolic effects of mefloquine in healthy volunteers: A double-blind placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 42:415, 1996

11. Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, et al: Randomised placebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. *Lancet* 346:1190, 1995
12. Garner P, Brabin B: A review of randomized controlled trials of routine antimalarial drug prophylaxis during pregnancy in endemic malarious areas. *Bull WHO* 72:89, 1994
13. Gabaldon, A. Malaria Eradication in Venezuela: Doctrine, practice and achievements after twenty years. *Am J Trop Med Hyg* 1983, 32:203-211
14. Lobel HO, Kozarsky PE: Update on prevention of malaria in travelers. *JAMA* 278:1767, 1997
15. Lobel HO, Miana M, Eng T, et al: Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 341:848, 1993
16. Oduola AMJ; Milhous, WK Weatherly et al. "Plasmodium falciparum induction of resistance to mefloquine cloned strains of continuous drug exposure in vitro" *Experimental Parasitology* 1988, 67:354-360
17. Peterson DS, Di Santi SM, Pova M, et al. Prevalence of the dihydrofolate-reductase Asn-108 mutation as the basis for pyrimetamine-resistant falciparum malaria in the Brazilian amazon. *Am J Trop Med Hyg* 1991, 45:492-497
18. Price R. Et al. Artesunate and mefloquine in the treatment of uncomplicated multidrug resistant hyperparasitaemic falciparum malaria. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1998, 92:207-211
19. Riggione F, Magris M, Serafin LM, et al. La quimiosensibilidad de Plasmodium falciparum de Venezuela. *Bol Dir Malariol Saneamiento Ambiental* 1998, 38 (1): 1-13
20. Schlagenhauf P, Lobel H, Steffen R, et al: Tolerance of mefloquine by Swissair trainee pilots. *Am J Trop Med Hyg* 56:235, 1997

21. Shmuklarsky MJ, Boudreau EF, Pang LW, et al: Failure of doxycycline as a causal prophylactic agent against *Plasmodium falciparum* in healthy non-immune volunteers. *Ann Intern Med* 120:294, 1994
22. Soto J, Toledo J, Rodriguez M, Sanchez J, Herrera R, Padilla J, Berman J: Primaquine prophylaxis against malaria in nonimmune Colombian soldiers: efficacy and toxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 129:241, 1998
23. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, et al: Malaria treatment and prevention in pregnancy: Indications for use and adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 55:50, 1996
24. Wernsdorfer, W.H. "Epidemiology of Drug Resistance in malaria" *Acta Tropica* 1994, 56:143-156
25. White NJ. Current Concepts: The Treatment of Malaria. *New Engl J Med* 1996, 335: 800-806
26. Winstanley, PA. Chemotherapy for *Falciparum* malaria: The armoury, the problems and the prospects. *Parasitology Today* 2000,16:146-153
27. World Health Organization: The World Health Report 1996. Geneva, WHO, 1996
28. WHO 2000. Severe *falciparum* malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2000, 94, supp1:1-90
29. Young MD, Moore DV. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 1961, 10:317-320
30. Zalis MG, Pang L, Silveira MS, Milhous WK, et al. Characterization of *Plasmodium falciparum* isolated from the Amazon region of Brazil: evidence for quinine resistance. *Am J Trop Med Hyg* 1998 58:630-637