

Prevención de la malaria en los viajes internacionales

Rogelio López-Vélez

Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Servicio de Enfermedades Infecciosas y Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La malaria representa para los viajeros la primera causa infecciosa de riesgo de complicaciones graves y muerte. Su adquisición durante un viaje depende de la zona geográfica visitada, la especie parasitaria predominante, la frecuencia de resistencia a los antipalúdicos y de la realización de las medidas de prevención. A la espera de una vacuna, la estrategia de prevención descansa en la información al viajero, el uso de medidas barrera que limiten las picaduras de los vectores, la toma de quimiopprofilaxis de manera adecuada y la posibilidad del autodiagnóstico y autotratamiento. La elección de la pauta de quimiopprofilaxis ha de hacerse de manera individualizada, ya que ninguna pauta garantiza un 100% de protección y ninguna está exenta de efectos tóxicos secundarios o contraindicaciones. Doxiciclina, atovacuona-proguanil y mefloquina son los fármacos más eficaces; mientras que atovacuona-proguanil y doxiciclina son los que con menos frecuencia producen efectos secundarios graves.

Palabras clave: Viaje. Malaria. Prevención. Profilaxis.

Malaria prevention in international travel

For travelers malaria represents the principal infectious risk of severe complications and death. Infection during traveling depends on the geographical area visited, the predominant species of parasite, the frequency of resistance to antimalarial agents, and whether preventive measures have been taken. Until a vaccine has been developed, prevention strategies consist of providing travelers with information, the use of barrier methods against vector bites, the correct use of chemoprophylaxis, and the possibility of self-diagnosis and treatment. The choice of chemoprophylaxis regimen should be individualized since no regimen guarantees 100% protection or is free of adverse effects or contraindications. The most effective drugs are doxycycline, atovaquone-proguanil and mefloquine while those producing severe adverse effects with the least frequency are atovaquone-proguanil and doxycycline.

Key words: Travel. Malaria. Prevention. Prophylaxis.

Correspondencia: R. López-Vélez.
Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Hospital Ramón y Cajal.
Apartado 31057. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: rlopezvelez@hrc.insalud.es

Manuscrito recibido el 1-10-2002; aceptado el 4-10-2002.

Introducción

La malaria es un azote para las gentes que viven en los trópicos, donde se producen unos 300-500 millones de casos y un millón y medio de muertes cada año. Las peores estadísticas corresponden al África subsahariana, donde se producen la mitad de los casos y el 90% de los fallecimientos¹. El crecimiento del turismo, de los negocios internacionales, de las intervenciones militares, de la cooperación humanitaria y de la afluencia de inmigrantes han contribuido a que el paludismo importado haya emergido con fuerza en el mundo occidental, donde se registran unos 10.000 casos cada año; aun así, sólo representan el 0,01% del total de casos de malaria en el mundo². De forma paralela a lo que ocurre en otros países occidentales, en España también se ha observado un incremento de los casos de malaria importada en los últimos años: en la década de 1986-1995 se declararon 1.794 casos, lo que supone una media anual de 225 casos y una incidencia global de 0,45 casos/100.000 habitantes, pasando de 179 casos en 1986 a 282 en 1995 (incremento del 160%); el 81% se adquirieron en África, el 6% en América y el 2% en Asia (en las declaraciones no consta el 11% restante); el incremento ha seguido produciéndose, declarándose 365 casos en 1998, 392 en 1999 y 437 en 2000; el 35,5% de las declaraciones de 1999 procedían de la Comunidad de Madrid (el 68,8% en viajeros y el 30,2% en inmigrantes y el 88,5% adquiridas en África)³. Durante la década mencionada, los casos en inmigrantes supusieron el 34% del total, creciendo progresivamente durante estos años desde el 15% hasta el 46%. En la experiencia de la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, el 37,5% de los diagnósticos de malaria se efectuaron en inmigrantes: las tres cuartas partes en niños y el 98% en africanos (el 68% de Guinea Ecuatorial)⁴. Para los viajeros, esta enfermedad representa la primera causa infecciosa de riesgo de complicaciones graves y muerte⁵. Se estima que la cifra de españoles fallecidos a causa del paludismo es 3 veces mayor a la declarada: 11 muertes en la década 1986-1995, lo que genera una tasa oficial de mortalidad del 0,6% y que podría elevarse hasta el 1,8%⁶.

Riesgo de adquisición durante un viaje

El riesgo de adquisición durante un viaje depende de cuatro factores.

Zona geográfica visitada

Aunque sea una enfermedad ampliamente distribuida en los trópicos, el riesgo de adquisición es muy heterogéneo, y varía de país a país, e incluso de zona a zona dentro del mismo país. El destino geográfico, la ruta

TABLA 1. Distribución por continentes de las distintas especies de *Plasmodium*

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>
África	Predominante en zona subsahariana Ausente en el norte	Presente en zona subsahariana Ausente en el norte	Raramente	Presente en zona subsahariana Ausente en el norte
Asia	Predominante en el sureste Presente en India	Raramente	Predominante en India Presente en sureste	Raramente
América	Presente Predominante en Hispaniola*	Raramente	Predominante	Raramente
Oceanía	Predominante	Raramente	Presente	Raramente

*Haití y República Dominicana.

TABLA 2. Distribución geográfica de las resistencias a los antipalúdicos

Fármaco	Áreas
<i>Plasmodium falciparum</i> ^{64,65}	
Resistencia a cloroquina	En todas las zonas palúdicas excepto en América central al norte del canal de Panamá, Haití y República Dominicana (no hay malaria en el resto del Caribe)
Multirresistencia emergente	Focos en África, muchas zonas de la cuenca amazónica en América del sur, Asia del sur hacia el este, más allá de Irán y en Oceanía occidental
Multirresistencia establecida	Sudeste de Asia, sobre todo en fronteras Tailandia-Camboya-Myanmar (Birmania) y en focos de la cuenca amazónica en América del sur
<i>P. vivax</i> ⁶⁶⁻⁷³	
Resistencia a cloroquina	Diseminada en Papúa Nueva Guinea e Irian Jaya (Indonesia), casos aislados en Brasil, Guatemala, Guyana, India y Myanmar
Resistencia a primaquina	Diseminada en el sudeste de Asia, Asia sur occidental y Pacífico, focal en África (Somalia) y América central (Guatemala)
<i>P. ovale</i>	
No se han detectado resistencias	Ninguna
<i>P. malariae</i> ⁷⁴	
Resistencia a cloroquina	Sumatra, Indonesia

específica seguida, la duración del mismo, el tipo de viaje o la estación del año en que se realiza son factores determinantes del riesgo. Podría decirse que el mayor corresponde a África del oeste y África del este, seguido de Papúa Nueva Guinea, islas Salomon y África del sur, el riesgo es intermedio en el subcontinente indio y el riesgo es bajo en las áreas turísticas de América latina y del sudeste de Asia. No obstante, en áreas concretas de Brasil, India y Tailandia el riesgo es considerable.

Especie parasitaria predominante

Plasmodium falciparum se distribuye por todas las zonas palúdicas y predomina en África subsahariana (donde ocurren el 83% de todas las infecciones de malaria falcipara); *P. malariae* tiene un área de distribución similar a la de *P. falciparum* pero es mucho menos frecuente; *P. vivax* predomina en América central y del sur y en el subcontinente indio; y *P. ovale* es el sustituto del *P. vivax* en África y es muy raro fuera de ella (tabla 1). El riesgo viene de la mano de *P. falciparum*, la más virulenta y la más resistente a los antipalúdicos, y la casi totalidad de las muertes están producidas por *P. falciparum* y adquiridas en África subsahariana⁷.

Frecuencia de resistencia a los antipalúdicos

Hoy día es posible encontrar una inadecuada respuesta terapéutica a cualquier fármaco en prácticamente cualquier zona palúdica del mundo (tabla 2).

Realización de las medidas de prevención

Ya en zona de riesgo, la elección y seguimiento de la profilaxis antipalúdica es el factor más importante. De hecho, el 65-80% de todas las malaras importadas por turistas europeos (al margen de que tomen o no la medicación ideal) se producen en aquellos que no realizan quimioprofilaxis o la toman de forma irregular. Valga el ejemplo ilustrativo del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, que en 1995 dejó de dar gratis la profilaxis antipalúdica y que en 1997 cambió la política de prescripción, desaconsejando el uso de mefloquina y doxiciclina en favor de cloroquina-proguanil, lo que condujo a la declaración de 2.500 casos de malaria al año siguiente (la mayor cifra desde que se empezó a declarar hacía 25 años) y a un aumento del 100% en los casos de *P. falciparum*⁸.

Estrategias de prevención

A la espera de una vacuna segura y eficaz que proteja a los viajeros, la estrategia de prevención descansa sobre

TABLA 3. Contraindicaciones mayores de los antipalúdicos en quimioprofilaxis

	Cloroquina	Proguanil	Mefloquina	Doxiciclina	Atovacuona-Proguanil
Convulsiones	—	—	Sí	—	—
Alteraciones de la conducción cardíaca	—	—	Sí	—	—
Depresión, trastornos mentales o de la personalidad	—	—	Sí	—	—
Antecedentes o riesgo de fotosensibilidad	—	—	—	Sí	—
Candidiasis de repetición (oral o vaginal)	—	—	—	Sí	—
Embarazo	—	—	— (Sí, primer trimestre)	Sí	¿? (Sí, primer trimestre)
Infancia	—	—	— (Sí < 5 kg)	Sí < 8-10 años	— (Sí < 11 kg)
Insuficiencia hepática	Sí	—	—	Sí	—
Insuficiencia renal	—	Sí	—	Sí	Sí

—: no contraindicado; Sí: contraindicado; (Sí): probablemente contraindicado o no demostrado ser inocuo; ¿?: desconocido.

cuatro pilares fundamentales: *informar* al viajero de esta enfermedad, de los riesgos particulares de adquisición durante su viaje (ser consciente del riesgo), del período de incubación, de cómo se manifiesta y lo importante que es el diagnóstico y tratamiento a tiempo para evitar la aparición de las complicaciones; uso de *medidas barrera* que limiten las picaduras de los vectores; toma de *quimioprofilaxis* de manera adecuada, y posibilidad del autodiagnóstico y autotratamiento en casos de emergencia muy concretos.

Medidas barrera

Desafortunadamente, sólo una pequeña proporción de viajeros las utilizan de forma sistemática. Para evitar la picadura del vector se emplean dos estrategias básicas.

Repelentes de insectos

El DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida; previamente N,N-dietil-metil-toluamina) al 30-35% es el más eficaz y usado, y su efecto perdura unas 3 o 4 h⁹; picaridina (Bayrepel) (ácido 1-piperidincarboxil,2-[hidroxietil]-1-metil-propilester [KBR 3032]), ingrediente activo actual de la marca Autan-Activo®, a concentraciones del 10-20%, es tan eficaz como DEET y la protección puede extenderse hasta 8 h; etil-butil-acetil-aminopropionato (EBAAP), etilhexanodiol, dimetil ftalato (DMP) y los aceites esenciales de plantas son menos eficaces y duran menos tiempo.

Insecticidas residuales

La ropa debe impregnarse con permetrina al 0,5% (pulverizar la ropa durante 30-45 s y después dejarla secar durante 2-4 h antes de ponérsela, dura unas 2 semanas y resiste varios lavados) e impregnando las telas mosquiteras con solución de permetrina al 13,3% (pueden adquirirse mosquiteros ya preimpregnados o realizarlo el propio viajero).

Quimioprofilaxis

Ninguna medicación previene la infección, por lo que el término real sería el de quimiosupresión. La gran mayoría de los fármacos usados en la profilaxis eliminan el parásito una vez en la sangre, después de que la esquizogonia

hepática haya tenido lugar (profilaxis supresiva), lo que obliga a continuar la toma de la medicación durante 4 semanas después de salir de la zona palúdica; mientras que otros (primaquina, tafenoquina y atovacuona-proguanil, y en cierto grado doxiciclina y azitromicina) poseen la capacidad de eliminar el parásito durante la esquizogonia hepática (profilaxis causal), lo que permite suspender la toma de la medicación a la semana después de salir de la zona palúdica. Como se necesitan niveles terapéuticos en sangre nada más entrar en la zona de riesgo, la toma de la medicación suele iniciarse una semana antes, aunque con algunos fármacos (proguanil, atovacuona-proguanil y doxiciclina) se consigue en 1 o 2 días. Es importante señalar que ninguna pauta garantiza el cien por cien de protección, que el fracaso no significa indefectiblemente resistencia al medicamento, que cuando fracasa se aumentan los períodos de incubación retrasando varias semanas la aparición del parásito en sangre, y que las recidivas de *P. vivax* o *P. ovale* son posibles meses después de haber realizado la profilaxis correctamente. Ninguna pauta está exenta de efectos tóxicos secundarios o contraindicaciones (tabla 3)¹⁰. La toxicidad atribuida a los antipalúdicos depende del tipo de estudio y de cómo se haya realizado, habiéndose descrito desde el 16% hasta el 90% de los viajeros¹¹. Revisando las series, parece ser que atovacuona-proguanil y doxiciclina son los que con menos frecuencia producen efectos secundarios graves, que la pauta de cloroquina-proguanil es la que produce con más frecuencia algún tipo de efectos secundarios y la que más se asocia al abandono voluntario de la quimioprofilaxis, y que mefloquina se asocia a la mayor tasa de efectos neuropsiquiátricos¹². Los datos recientes del estudio ALLMALPRO (prospectivo, aleatorizado y ciego) que comparó la tolerancia y aparición de efectos secundarios de cloroquina-proguanil, atovacuona-proguanil, doxiciclina y mefloquina tomadas como profilaxis en 680 viajeros europeos de corta estancia (1-3 semanas) a África demostró que: a) la pauta peor tolerada fue cloroquina-proguanil; b) mefloquina se asoció con más frecuencia a trastornos neuropsiquiátricos (en especial en mujeres), y c) doxiciclina y atovacuona-proguanil fueron los mejor tolerados¹³. Las peculiaridades de los distintos antipalúdicos en quimioprofilaxis se describen sucintamente a continuación, y un resumen se muestra en la tabla 4¹⁴⁻¹⁶. Los antipalúdicos amodiaquina, derivados de la artemisina, artemeter-lumefantrina (Coartem®, Riamet®),

clindamicina, halofantrina (Halfan®), pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar®), pirimatamina-sulfaleno (Metakelfin®) y quinina no se usan en quimioprofilaxis.

Atovacuona-proguanil

Constituye una combinación eficaz y segura en profilaxis, tanto en población autóctona como en viajeros, y más para *P. falciparum* que para *P. vivax*^{17,18}. Tiene actividad causal en *P. falciparum*, lo que permite parar la profilaxis a la semana del regreso, pero no es activo contra los hipnozoítos ya establecidos de *P. vivax* y *P. ovale*, pudiendo ocurrir recidivas tardías por estas especies después de abandonar la profilaxis¹⁹. Es tan eficaz como mefloquina y mejor tolerada que mefloquina y cloroquina-proguanil. Esto se ha demostrado en dos grandes estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y prospectivos en los que se incluyeron unos 2.000 europeos, canadienses y sudafricanos que viajaron a zonas endémicas (70% a África), durante un período de 4 semanas: unos 1000 recibieron profilaxis con atovacuona-proguanil y los otros 1.000 con mefloquina o con cloroquina-proguanil; *P. falciparum* se produjo en 3 viajeros que tomaban cloroquina-proguanil y en ninguno con mefloquina o atovacuona-proguanil (demostrándose la exposición de riesgo en este grupo, ya que 12 viajeros desarrollaron anticuerpos antiesporozoítos); *P. ovale* ocurrió en un caso en el grupo de atovacuona-proguanil y a los 28 días de finalizada la profilaxis; el 64-67% de los viajeros comunicaron algún efecto adverso, sin diferencia significativa en el tipo de profilaxis, pero aquellos que tomaron atovacuona-proguanil tuvieron significativamente menos efectos neuropsiquiátricos en comparación con mefloquina (14%, similar a cloroquina-proguanil frente a 29%) y menos trastornos gastrointestinales en comparación con cloroquina-proguanil (12%, similar a mefloquina frente a 20%); la toxicidad obligó a abandonar la profilaxis al 0,7% de los que tomaron atovacuona-proguanil, al 2,0% de los que tomaban cloroquina-proguanil y al 5,0% de los que tomaban mefloquina^{20,21}. Sería de elección en aquellos que tengan miedo o hayan tenido efectos secundarios con mefloquina e ideal para viajeros de corta estancia. Se comienza 1 o 2 días antes de la salida y se termina una semana después del regreso. El único inconveniente es su elevado precio.

Azitromicina

Los estudios de profilaxis realizados en voluntarios demostraron una moderada actividad causal (el 40% en la prevención de formas hepáticas), pero excelente sobre la combinación de parásitos sanguíneos y hepáticos de *P. falciparum*^{22,23}. En la práctica, ha mostrado una excelente eficacia en la prevención de *P. vivax* (98-99%) y moderada frente a *P. falciparum* (70-80%)^{24,25}. Estudios *in vitro* han demostrado sinergismo con cloroquina, sugiriendo esta combinación como una pauta de profilaxis futura²⁶. Podría estar indicada sólo en personas muy seleccionadas en las que otros fármacos no puedan administrarse, como niños muy pequeños o embarazadas.

Cloroquina/cloroquina-proguanil

De elección en zonas donde *P. falciparum* no es resistente, y que en la actualidad se reduce a Belice, Costa Rica, República Dominicana, Haití, Honduras y México en América central y Caribe; y en Armenia, Azerbaiyán, Georgia, Irak y Turquía en Oriente próximo. En personas de más de 80 kg quizá sería necesario aumentar la dosis o tomar la dosis estándar cada 5-6 días en vez de cada 7 días, y estudios farmacocinéticos indican que la administración diaria sería más eficaz que la semanal (100 mg base/día). La combinación con proguanil aumenta de manera considerable la eficacia (sin llegar a la de doxiciclina, mefloquina o atovacuona-proguanil) y su indicación sería para zonas de *P. falciparum* con moderada resistencia a cloroquina o para viajeros a zonas con alta resistencia que no puedan tomar mefloquina o doxiciclina. Savarine® aumenta la eficacia al aumentar la dosis semanal de cloroquina y también la adherencia a la profilaxis al tomarse sólo un comprimido diario (en vez de 2 a la semana de cloroquina y 2 diarios de proguanil). Se puede tomar durante años.

Doxiciclina

De eficacia superior a azitromicina y cloroquina-proguanil pero similar a mefloquina y atovacuona-proguanil en la prevención de *P. falciparum* resistente a cloroquina^{24,27-30}. Sería de primera elección en estancias cortas o medias en zonas de *P. falciparum* multiresistente (frontera de Tailandia-Camboya-Myanmar y oeste de Camboya) y como alternativa a mefloquina o atovacuona-proguanil en zonas de *P. falciparum* resistente a cloroquina o aquellos que no toleren otros fármacos. Debido a su moderada actividad causal, también sería de elección en aquellas zonas donde hay riesgo de contraer tanto *P. falciparum* resistente a cloroquina como *P. vivax*. Su tolerancia y seguridad en periodos largos no ha sido probada, por lo que suele limitarse a 4-6 meses. No obstante, en un estudio en el que se administró a soldados australianos durante un año no se advirtió un aumento de los efectos secundarios³¹. Además, ofrece la ventaja de que actúa como profilaxis de otras enfermedades del viajero como rickettsiosis o leptospirosis, aunque escasa contra la diarrea del viajero³².

Mefloquina

Usada por más de 20 millones de viajeros en todo el mundo desde su aparición en el mercado. En los estudios realizados en 1993 encaminados a evaluar la eficacia de distintas pautas de profilaxis en viajeros a África del este se demostró que mefloquina era superior (91%) a cloroquina-proguanil (72%) y cloroquina (42%)³³. Resultados similares se obtuvieron en viajeros de larga estancia en África del oeste³⁴. Esta eficacia se mantenía 5 años más tarde (94,5%)³⁵, pero a principios de los años 1990 se comenzó a observar fracasos puntuales como profilaxis en tropas europeas destinadas en Camboya³⁶ y más tarde en cooperantes americanos estacionados en África subsahariana³⁷ y, posteriormente, se han descrito fracasos en la profilaxis a pesar de niveles óptimos en sangre, en Somalia, Sierra Leona, Costa de Marfil, Camerún, Mozambique y Kenia³⁸. Es uno de los fármacos de elección para zonas de alta prevalencia de

TABLA 4. Principales fármacos usados en la quimioprofilaxis de la malaria

Fármaco	Dosis	Indicaciones
Cloroquina Resochin®: comprimidos de 250 mg (150 mg base). Solución pediátrica de 50 mg base por cada 5 ml. Dolquine®: comprimidos de 200 mg (155 mg base) de sulfato de hidroxiclороquina	300 mg base/semana 5 mg base/kg/semana en niños iniciar una semana antes y hasta 4 semanas del regreso	Zonas sin resistencias (América central, Haití, República Dominicana y Oriente Medio)
Cloroquina-Proguanil Paludrine®: comprimidos de 100 mg de hidroclorehidrato de proguanil que contienen 87 mg de proguanil base Savarine®: comprimido = cloroquina base 100 mg + proguanil 200 mg	200 mg al día Niños < 2 años: 50 mg/día; 2-6 años: 75 mg/día; 7-10 años: 100 mg/día; y 10-13 años: 150 mg/día Iniciar una semana antes y hasta 4 semanas del regreso	Zonas con moderada resistencia a cloroquina Viajeros de larga estancia (años) En los que no se pueda administrar mefloquina o doxiciclina
Mefloquina Lariam®, Mephaquin®: comprimidos de 274 mg de hidroclorehidrato de mefloquina que corresponden a 250 mg de mefloquina base en Europa. Comprimidos de 250 mg de hidroclorehidrato de mefloquina que contiene 228 mg de mefloquina base en Estados Unidos	250 mg a la semana 5 mg/kg en niños > 5 kg y > 3 meses de edad Iniciar una semana antes y hasta 4 semanas del regreso Puede emplearse durante varios meses, incluso años, pero algunos países europeos limitan su prescripción a estancias inferiores a 3 meses	Zonas de resistencia a cloroquina (eficacia del 90-95%)
Doxiciclina Cidox®, Docostyl®, Dosil®, Doxicat®, Peledox®, Proderma®, Retens®, Rexilen®, Vibracina®: en cápsulas o comprimidos de 50-100-120 mg, en solución de 10 mg/ml (Vibracina®)	100 mg al día 1,5 mg/kg en niños > 8 años Iniciar 1-2 días antes y hasta 4 semanas del regreso Se limita a duración < 4-6 meses	Zonas de multirresistencia (Tailandia/Camboya/Myanmar) Si intolerancia o contraindicación de mefloquina
Atovacuona-Proguanil Malarone®: comprimidos con 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil Comprimidos en formulación pediátrica con un cuarto de la dosis (62,5-25 mg)	1 comprimido al día 1/4 de la dosis a niños Iniciar 1-2 días antes y hasta una semana del regreso (actividad causal)	Recientemente se ha autorizado como profilaxis y podría sustituir a la mefloquina en sus indicaciones generales
Primaquina Primaquina®: comprimidos de 7,5 y 15 mg Primaquina®: comprimidos de fosfato de primaquina con 26 mg sal (equivalentes a 15 mg base) y 13 mg sal (equivalentes a 7,5 mg base)	30 mg/día 0,5 mg/kg en niños Iniciar 1-2 días antes y hasta una semana del regreso (actividad causal) Se inicia 1-2 días antes y se continúa hasta sólo una semana después del regreso	Podría ser de elección en zonas donde coexistan <i>P. falciparum</i> y <i>P. vivax</i>
Azitromicina (Gloxil®, Toraseptol®, Vinzan®, Zentavón®, Zitromax®), en cápsulas de 250 mg y suspensión de 100 y 200 mg por 5 ml	250 mg/día 5 mg/kg/día, en niños Se inicia un día antes de la salida y se continúa hasta 4 semanas después del regreso	En embarazadas durante el primer trimestre o en niños a zonas de resistencia a la mefloquina

P. falciparum resistente a cloroquina (excepto en áreas de Tailandia próximas a la frontera con Camboya y Myanmar). Con el fin de conseguir unos buenos niveles terapéuticos y evitar fracasos en la profilaxis, se empezó a usar una dosis de carga (250 mg/día durante 3 días, para continuar con 250 mg una vez a la semana). Se alcanzaron unos buenos niveles de protección al cuarto día, pero con un exceso de efectos secundarios, por lo que se abandonó esta pauta (podría ser útil en viajeros de última hora)³⁹. Otros autores recomiendan iniciar la profilaxis 2-3 semanas antes de la salida con el fin de conseguir niveles de protección y detectar a tiempo aquellos que muestren intolerancia al fármaco para considerar otras alternativas. Su empleo en profilaxis a largo plazo es aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centers for Disease Control (CDC), pero algunos países europeos (Francia, Reino Unido)

limitan su prescripción a estancias no superiores a 3 meses. La aparición de efectos secundarios varía según las series entre el 12 y el 90%. Aunque la incidencia global de efectos secundarios sea similar a otras pautas, los trastornos neuropsiquiátricos aparecen 2 veces más frecuentemente (1/600 frente a 1/1.200) y más en mujeres y más si se consume alcohol o drogas: ansiedad, depresión, amnesia, alucinaciones, psicosis aguda y epilepsia, habiéndose descrito casos de suicidio^{12,33,34,40-42}. Están especialmente predispuestos aquellos con trastornos de comportamiento antes de la partida o aquellos con historia de epilepsia. La frecuencia de efectos adversos no aumenta con la duración de más de un año de profilaxis³⁴. La experiencia en niños de menos de 5 kg o menores de 3 meses es insuficiente, por lo que no se aconseja. Una revisión exhaustiva de los efectos de mefloquina durante el embarazo no ha podido demostrar

Observaciones	Efectos secundarios
Eficaz frente <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> y <i>P. vivax</i> Han aparecido cepas resistentes de <i>P. vivax</i> en Indonesia, Papúa Nueva Guinea y Myanmar	Apta en embarazo Gastrointestinales, cefalea, visión borrosa y prurito Exacerba la psoriasis Interfiere con la vacuna intradérmica de la rabia
Comercializado un medicamento que aún en un solo comprimido 100 mg de cloroquina base y 200 mg de proguanil (Savarine®), que se toma un comprimido al día; mejorando eficacia y adherencia	Apta en embarazo (con 15 mg/día de ácido fólico) Gastrointestinales, úlceras bucales, alopecia Potencia el efecto de los anticoagulantes orales
No previene <i>P. vivax</i> ni <i>P. ovale</i> Descritas fracasos en el continente Africano Poco eficaz en la frontera Tailandia/Camboya/Myanmar	Apta a partir de las 20 semanas de gestación Gastrointestinales, cansancio, insomnio, vértigo Neuropsiquiátricas como ansiedad, depresión, psicosis y alucinaciones (1 de 10.000-13.000) Contraindicada si convulsiones, enfermedades psiquiátricas, toxicidad grave previa a mefloquina o quinina o quinidina, insuficiencia hepática, alteraciones de la conducción
Previene algo <i>P. vivax</i> (actividad causal incompleta) Actividad contra leptospirosis, rickettsias, cólera, etc.	No dar en niños < 8 años, embarazo ni lactancia Gastrointestinales, candidiasis vaginal, fotosensibilidad, esofagitis
Efectividad del 83-100% en prevenir <i>P. falciparum</i> durante estancias cortas	Gastrointestinales (los vómitos ceden con metoclopramida), cefalea, insomnio, fiebre y exantema Rifampicina disminuye en un 50% los niveles de atovaquona Contraindicado en insuficiencia renal (ClCr < 30 ml/min)
Eficacia del 74-85% para <i>P. falciparum</i> y del 90-95% para <i>P. vivax</i>	No apta en embarazo Gastrointestinales, leucopenia, metahemoglobinemia y anemia hemolítica en personas con déficit en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Peor que doxiciclina en prevenir <i>P. falciparum</i> pero excelente contra <i>P. vivax</i>	Apto durante el embarazo gastrointestinales, elevación de las enzimas hepáticas, neutropenia y exantema

que produzca alguna alteración fetal^{43,44}. No obstante, en un estudio de militares americanas que tomaron mefloquina sin saber que estaban embarazadas, se observó un exceso de muertes fetales (aunque los autores dan explicaciones plausibles que no imputarían a la mefloquina)⁴⁵. A la luz de estos resultados, los organismos internacionales como OMS y CDC han dado luz verde al uso de mefloquina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, evitando su uso durante el primero. Como este fármaco tiene una semivida muy larga se aconseja la anticoncepción durante los 3 meses siguientes a la toma de mefloquina. Si el embarazo aconteciera no se recomienda su interrupción. Se excreta en cantidades pequeñas por la leche materna y sus efectos en el lactante se desconocen. Las vacunas bacterianas vivas, como la vacuna antitífica oral, deben administrarse al menos 3 días antes de comenzar la profilaxis con mefloquina.

Primaquina

Su eficacia se ha documentado en varios estudios llevados a cabo en transmigrantes no inmunes en Irian Jaya (Indonesia, zona de *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a cloroquina), demostrándose que la administración de 30 mg/día confiere una protección a las 20 semanas cercana al 90% frente a *P. falciparum* y superior al 90% frente a *P. vivax* (protección global del 93-95%), siendo bien tolerada y apareciendo sólo una leve metahemoglobinemia transitoria⁴⁶⁻⁴⁸. En soldados colombianos no inmunes, la administración de 30 mg/día protegió en el 94% de los casos frente a *P. falciparum* y 85% frente a *P. vivax*⁴⁹. En viajeros occidentales al sur de Etiopía (donde circulan *P. falciparum* resistente y *P. vivax*), la administración de 0,25 mg base/kg/día (dosis relativamente baja) fue una excelente opción para prevenir *P. falciparum* y evitar las recidivas de *P. vivax*,

pues sólo el 5,7% de los viajeros desarrollaron malaria en comparación con el 53% en aquellos que tomaron doxiciclina (100 mg/día) y con el 52% en los que tomaron mefloquina (250 mg/semana)⁵⁰. Estaría indicada en zonas donde exista tanto una elevada prevalencia de *P. falciparum* resistente a cloroquina como de *P. vivax*. También puede usarse otra manera muy diferente, como profilaxis terminal para evitar futuras recidivas por *P. vivax*/*P. ovale* en personas con largas estancias en zonas donde existan estas especies, administrada durante 15 días al regreso o a las 4 semanas al finalizar la profilaxis antipalúdica (ya que la mayoría de las pautas de profilaxis no tiene actividad causal y no previene la formación de hipnozoítos).

Tafenoquina (Etaquina; WR 238605)

Fármaco en estudio, con excelente actividad causal y eficaz en prevenir la infección hepática de *P. falciparum* multirresistente y *P. vivax*. El primer estudio se realizó en sujetos semiinmunes en Kenia y se evaluó la eficacia en la profilaxis frente *P. falciparum*. Mostró una protección del 95-97% cuando se administró en pautas semanales de 250-500 mg, y esta protección fue total cuando se administró una dosis de carga inicial (500 mg durante 3 días), durante los 60 primeros días del estudio. Esto sugería que podría ser utilizada como profilaxis en viajeros de corta estancia y que con la toma de una única dosis de carga a la salida se mantendría una protección durante aproximadamente 30 días. En otro estudio realizado en 426 adolescentes gaboneses que recibieron diferentes dosis (250, 125, 62,5 y 31,25 mg) diariamente durante 3 días o placebo se observó que a los 77 días, tan sólo uno de los 79 pacientes en el brazo de 125 mg y ninguno de los 84 pacientes en el brazo de 250 mg adquirió malaria, por lo que se ha propuesto como un firme candidato a la profilaxis en viajeros⁵¹. En otro estudio realizado en una población semiinmune en Kenia se aleatorizaron 4 grupos para recibir diferentes dosis (grupo A, 400 mg/día durante 3 días; grupo B, 200 mg/día durante 3 días seguido de 200 mg a la semana, y grupo C, 400 mg/día durante 3 días seguido de 400 mg a la semana) o placebo: a las 13 semanas el 99% del grupo placebo desarrolló parasitemia, mientras que la eficacia de las distintas pautas fue del 68, 86 y 89% en los grupos A, B y C, respectivamente⁵². Podría estar indicado en viajeros no inmunes que realicen viajes cortos a áreas endémicas y la dosis podría ser de 200-400 mg una vez a la semana, durante un máximo de 2-3 meses.

Elección de la pauta

En las recomendaciones actuales se encuentran variaciones importantes dependiendo del organismo que las realice. En la tabla 5 se muestran la pautas generales de profilaxis antipalúdica según zona y organismo^{53,54}.

Organización Mundial de la Salud

Respecto a la profilaxis antipalúdica, la OMS ha venido dividiendo el mapa del mundo en 4 zonas, cuyos límites geográficos se han ido modificando a medida que se han extendido las resistencias. El último mapa de estas

características se editó en el año 2001⁵⁵, etiquetando las zonas como:

1. Zona sin riesgo.
2. Zona A: de muy bajo riesgo y generalmente estacional, sin riesgo en la mayoría de las zonas, sin resistencias a cloroquina.
3. Zona B: de bajo riesgo en la mayoría de las zonas, moderada resistencia a cloroquina.
4. Zona C: de alto riesgo en la mayoría de las zonas de África, excepto en zonas concretas ubicadas a ciertas alturas; de riesgo bajo en la mayoría de las zonas de Asia y América (pero alto en la cuenca del Amazonas), resistencias a cloroquina y pirimetamina-sulfadoxina frecuentes en Asia y variable en África y América.

Pero en las recomendaciones para el año 2002⁵⁴ aparece de forma diferente: áreas sin paludismo, áreas con riesgo limitado, y áreas donde se produce transmisión del paludismo. Se recomienda la elección del antipalúdico por listado de países y no por zonas. Considera las siguientes pautas de profilaxis:

1. Cloroquina: en áreas de *P. falciparum* sensible y áreas de *P. vivax*.
2. Cloroquina-proguanil: de primera elección en Oriente medio (Afganistán, Arabia Saudí, Irán [cloroquina en ciertas áreas del país] Yemen); subcontinente indio (Bangladesh [mefloquina en ciertas áreas del país], Bhután, India, Nepal, Pakistán, Sri Lanka); Asia (Filipinas, Indonesia [mefloquina en ciertas áreas del país], Malasia [mefloquina en ciertas áreas del país]); Pacífico (Islas Salomon, Vanuatu); América del sur (Colombia [mefloquina en ciertas áreas del país]) y África (Mauritania, Namibia).
3. Mefloquina: en áreas de *P. falciparum* resistente, de elección en subcontinente indio (sólo en áreas concretas de Bangladesh); Asia (China [zona muy concreta]); Indonesia (sólo en Irian Jaya), Laos, Vietnam, Malasia (en ciertas áreas), Myanmar; Pacífico y Oceanía (Comoras, Mayotte y Papúa Nueva Guinea); América (Bolivia [en ciertas áreas del país], Brasil [en ciertas áreas del país], Colombia [en ciertas áreas del país], Ecuador [en ciertas áreas del país], Guayana Francesa, Guyana, Panamá [en ciertas áreas del país], Perú [en ciertas áreas del país] y Venezuela [en ciertas áreas del país]); África (en todos los países del África subsahariana [excepto Mauritania y Namibia]).
4. Doxiciclina: en el sudeste de Asia (Camboya, Myanmar, Tailandia [en ciertas áreas del país] y Timor Este).
5. Atovacuona-proguanil: lo considera como alternativa en viajeros que no toleren mefloquina o doxiciclina, y sólo para personas de más de 40 kg y en viajes de duración inferior a 28 días.

Centers for Disease Control and Prevention

Este organismo ha simplificado desde hace años el mapa palúdico en 3 zonas, sin considerar la zona que la OMS estimaba como B: zona sin riesgo; zona de riesgo sin resistencia a cloroquina y; zona de riesgo con resistencia a cloroquina^{53,54}. En cuanto a las pautas de

quimioprofilaxis para los años 2001-2002, difiere de la OMS en los siguientes puntos:

1. Considera hidroxiclороquina (recientemente comercializada en España) como alternativa a cloroquina, cuando ésta no se tolere, en viajes a zonas de *P. falciparum* sensible a cloroquina y *P. vivax*.

2. No recomienda nunca cloroquina-proguanil como profilaxis de *P. falciparum* resistente a cloroquina.

3. Recomienda atovacuona-proguanil como una entre las de primera elección (junto con mefloquina o doxiciclina) y sin las restricciones de la OMS, para viajes a zonas de *P. falciparum* con resistencia a cloroquina.

4. Considera que mefloquina puede emplearse como profilaxis de larga duración.

5. Propone doxiciclina al mismo nivel que mefloquina y la recomienda especialmente en el área fronteriza entre Tailandia-Camboya-Myanmar.

6. Indica primaquina como tratamiento durante 14 días al regreso, en aquellos que han residido en áreas con intensa transmisión de *P. vivax* o *P. ovale*.

Otras instituciones

Otras guías nacionales, como la inglesa, también recomiendan proguanil solo (200 mg al día) como alternativa a cloroquina en áreas sin resistencia y pirimetamina-dapsona (Maloprim® 12,5 mg-100 mg/semana), como alternativa en pacientes epilépticos (que no pueden tomar cloroquina ni mefloquina) en áreas de resistencia a cloroquina⁶⁶.

Situaciones especiales

Viajeros de larga estancia

Es el caso de misioneros, cooperantes o expatriados que van a permanecer en zonas palúdicas durante periodos prolongados (superiores a los 6-12 meses). Aquí cada caso ha de valorarse muy individualmente, sopesando la profilaxis y aconsejando un estado de alerta frente a la enfermedad que permita un rápido diagnóstico y tratamiento. El uso prolongado de cloroquina (con o sin proguanil) no suele presentar problemas, pero se recomienda una revisión oftalmológica (para detectar una retinopatía incipiente) cada 6 meses en aquellos que han tomado 300 mg de cloroquina semanales durante más de 5 años (o 100 mg de cloroquina a diario durante más de 3 años) y necesiten continuar con la profilaxis (riesgo de retinopatía cuando la dosis total acumulada es superior a 75 g de cloroquina base). Los estudios realizados en los voluntarios de los cuerpos de paz americanos destinados en África del Oeste durante periodos de 2-3 años demostraron que mefloquina semanal era el 94% más efectiva que cloroquina-proguanil y el 82% más eficaz que mefloquina bisemanal en prevenir los casos confirmados de malaria por *P. falciparum*, siendo la adherencia a ambos regímenes similar (95% con mefloquina y 90% con cloroquina-proguanil). La frecuencia de efectos adversos entre los que tomaban mefloquina fue del 44% en aquellos que la usaron durante un periodo inferior a 4 meses, pero del 19% en aquellos que la usaron durante más de un año; y sólo menos del 1% abandonó la profilaxis con mefloquina por efectos adversos graves³⁴. Éste y otros

estudios prospectivos³⁶ indican que la profilaxis de larga duración con mefloquina es eficaz, se tolera bien, sin aumento de efectos adversos y que no se alcanzan niveles acumulativos del fármaco⁵⁷. Con doxiciclina hay muy poca experiencia en el uso prolongado; sin embargo, se ha mostrado como una pauta bien tolerada en misiones militares de las Naciones Unidas en las que se ha empleado por periodos hasta de un año³¹. La eficacia y tolerancia a largo plazo de atovacuona-proguanil o tafenoquina se desconocen.

Viajeros de corta estancia o muy frecuentes

Es el caso de periodistas, viajes de negocios, tripulaciones de líneas aéreas, excursiones a zonas de riesgo de 3-4 días de duración en el seno de un viaje más prolongado, etc. En estos casos debe valorarse la profilaxis en contra del autotratamiento como medida más adecuada. La duración mínima de la profilaxis con cloroquina-proguanil y mefloquina es de 5 semanas (una semana antes y 4 semanas después) y de 4 semanas con doxiciclina (un día antes y 4 semanas después). Para los viajeros de corta estancia o de estancia más prolongada pero con una exposición de riesgo muy corta, la profilaxis con agentes causales como atovacuona-proguanil o primaquina podría ser la solución. Una comparación entre las distintas pautas para viajes cortos se muestra en la tabla 6.

Viajeros a zonas con alta transmisión de *Plasmodium vivax*/*Plasmodium ovale*

La estrategia con la que se elige el fármaco para prevenir la malaria va siempre encaminada a evitar los casos potencialmente graves y, por tanto, de *P. falciparum*. Ahora bien, hay zonas del mundo donde la transmisión y riesgo epidemiológico de *P. vivax* o *P. ovale* es similar o mayor a la de *P. falciparum*. Una opción consiste en recomendar un tratamiento completo con primaquina (15 mg/día durante 14 días) al finalizar la profilaxis tras un viaje prolongado a áreas con alta transmisión de *P. vivax* o *P. ovale*. En áreas donde predomine *P. vivax* sobre *P. falciparum* resistente a cloroquina, las mejores elecciones serían: primaquina, atovacuona-proguanil, cloroquina-proguanil y doxiciclina; mientras en aquellas que predomine *P. falciparum* resistente a cloroquina sobre *P. vivax* serían: atovacuona-proguanil, primaquina, doxiciclina y cloroquina-proguanil.

Autodiagnóstico y autotratamiento de emergencia

Ante la casi imposibilidad de diferenciar una malaria de otras enfermedades febriles sólo por la sintomatología, muchos viajeros sin malaria y ante el miedo de haberla contraído se automedicarían, resultando en un exceso de tratamientos que acarrearían una mayor incidencia de efectos secundarios⁵⁸⁻⁶¹. En la actualidad se dispone de un método fiable, sencillo y rápido que detecta, mediante inmunocromatografía, antígenos en sangre de *P. falciparum* y *P. vivax*. Ante la posibilidad de que un viajero se lleve uno de estos tests (que no necesitan frío) y se pueda autodiagnosticar correctamente en el trópico ha

TABLA 5. Pautas generales de profilaxis antipalúdica según zona

Zona	Resistencia de <i>Plasmodium falciparum</i>	Profilaxis recomendada
Europa del oeste	No malaria	No
Europa del este y antigua URSS	No en ningún país (salvo casos importados)	No profilaxis en casi todas las áreas Cloroquina en ciertas áreas (OMS) (CDC)
Oriente Medio	No en Irak, Siria y Turquía Cloroquina: descritas en Arabia Saudí (provincias occidentales), Emiratos Árabes Unidos (en región montañosa fronteriza con Omán), Irán (zona tropical y zona norte), Omán (provincia de Musandam) y Yemen (en casi todo el país, sobre todo en la isla de Sokotra)	No profilaxis en la mayoría de las áreas Cloroquina en ciertas áreas (OMS) (CDC) Cloroquina-proguanil (OMS) Mefloquina o doxiciclina o atovuona-proguanil (CDC)
Asia central	—	No profilaxis en muchas áreas Cloroquina-proguanil o mefloquina en ciertas áreas (OMS) Mefloquina o doxiciclina o atovuona-proguanil (CDC)
Subcontinente indio	Cloroquina: diseminada en Afganistán, Bangladesh, Bhután, India, Nepal, Pakistán y Sri Lanka	Cloroquina-proguanil o mefloquina en ciertas áreas (OMS) Mefloquina o doxiciclina o atovuona-proguanil (CDC)
Asia del este	No en Corea del Norte, Corea del Sur y la mayor parte de China Cloroquina y pirimetamina-sulfadoxina en China (Hainan, Yunnan, Guangxi)	No profilaxis en áreas urbanas Cloroquina en ciertas áreas (OMS) (CDC) Cloroquina-proguanil o mefloquina en ciertas áreas (OMS) Mefloquina o doxiciclina o atovuona-proguanil (CDC)
Sureste de Asia	No en muchas áreas de Filipinas Cloroquina y pirimetamina-sulfadoxina: en Camboya, Filipinas (Luzon, Basilian, Mindoro, Palawan, Mindanao y archipiélago de Salu), Indonesia (sobre todo Irian Jaya), Laos, Malasia (sobre todo Borneo), Myanmar, Timor oriental y Vietnam Mefloquina y quinina: en zonas puntuales, pero diseminada en Camboya (provincias occidentales fronterizas con Tailandia), Tailandia (en zonas fronterizas con Camboya y Myanmar) y Myanmar (estados orientales de Shan, Kayah y Kayin)	Cloroquina-proguanil o mefloquina en ciertas áreas (OMS) Mefloquina o doxiciclina o atovuona-proguanil (CDC) En fronteras Tailandia-Myanmar-Camboya: doxiciclina (OMS); doxiciclina o atovuona-proguanil (CDC)

Oceanía y Pacífico	Cloroquina y pirimetamina-sulfadoxina: en Papúa Nueva Guinea, Islas Salomon y Vanuatu	No en la mayoría de las islas, pero alto riesgo en Papúa, Nueva Guinea, Islas Salomon y Vanuatu Mefloquina o cloroquina-proguanil en ciertas áreas (OMS) Mefloquina o doxiciclina o atovacuona-proguanil (CDC)
América del norte	No en ningún país	No
América central/México y Caribe	No, en ningún país salvo Panamá Cloroquina: al sureste del canal de Panamá (Darién y San Blas)	No profilaxis en áreas urbanas, ni en la mayor parte de los países Cloroquina (OMS) (CDC)
América del sur	No en Paraguay Cloroquina y pirimetamina-sulfadoxina: en Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Guyana, Perú, Surinam y Venezuela Mefloquina y quinina: puntualmente en cuenca del Amazonas	No profilaxis en urbes, si en áreas rurales de la cuenca del Amazonas Mefloquina (OMS) Mefloquina o doxiciclina o atovacuona-proguanil (CDC)
África del norte	No en ningún país	No profilaxis (OMS) (CDC)
África subsahariana	No en Mauricio Cloroquina y pirimetamina-sulfadoxina: diseminada en todos los países Mefloquina: puntualmente en África occidental	No profilaxis en Mauricio, Cabo Verde, Leshoto, Seychelles, ni en áreas de Mauritania, Eritrea, Etiopía, Bostwana, Namibia, Sudáfrica y Swazilandia Mefloquina (OMS) Mefloquina o doxiciclina o atovacuona-proguanil (CDC)

OMS: Organización Mundial de la Salud; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; OMS considera a atovacuona-proguanil como alternativa en viajeros que no toleren mefloquina o doxiciclina, y sólo para personas de más de 40 kg y en viajes de duración inferior a 28 días.

Europa del oeste: Alemania, Andorra, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Islandia, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Noruega, Portugal (con las islas Azores y Madeira), Reino Unido, San Marino, Suecia y Suiza.

Europa del este: Albania, Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bosnia/Herzegovina, Bulgaria, Croacia, Eslovenia, Estonia, Georgia, Hungría, Kazajistán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Moldova, Polonia, República Checa, República Eslovaca, Rumania, Rusia, Serbia/Montenegro, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania, Uzbekistán.

Oriente medio: Arabia Saudí, Bahrein, Chipre, Emiratos Árabes Unidos, Irak, Irán, Israel, Jordania, Kuwait, Líbano, Omán, Qatar, Siria, Turquía y Yemen.

Subcontinente indio: Afganistán, Bangladesh, Bhután, India, Maldivas, Nepal, Pakistán y Sri Lanka.

Asia del este: China (con Hong Kong y Macao), Corea del Norte, Corea del Sur, Japón, Mongolia y Taiwán.

Sur este de Asia: Brunei-Darussalam, Camboya, Filipinas, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar (Birmania), Singapur, Tailandia y Vietnam.

Oceanía y Pacífico: Australia, Estados Federados de Micronesia, Fiji, Guam, Islas Marshall, Islas Salomon, Kiribati, Nauru, Niue, Nueva Caledonia, Nueva Zelanda, Palau, Papúa Nueva Guinea, Polinesia Francesa (Tahití), Samoa, Tokelau, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Wallis y Futuna.

América del norte: Canadá y Estados Unidos de América (incluido Hawái).

América central: Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua y Panamá.

Caribe: Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Caímán, Cuba, Dominica, Granada, Guadalupe, Haití, Islas Vírgenes (EE.UU.), Islas Vírgenes (Reino Unido), Jamaica, Martinica, Monserrat, Puerto Rico, República Dominicana, San Vicente y Granadinas, San Cristóbal y Nieves, San Martín, Santa Lucía, Trinidad y Tobago.

América del sur: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana, Guayana Francesa, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela.

África del norte: Argelia, Egipto, Libia, Marruecos y Túnez.

África subsahariana: África del Oeste: Benín, Burkina Faso, Cabo Verde, Costa de Marfil, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Liberia, Mali, Mauritania, Níger, Nigeria, Senegal, Sierra Leona y Togo. África Central: Angola, Camerún, Chad, Congo, Gabón, Guinea Ecuatorial, República Centro Africana, República Democrática del Congo (Zaire) y Santo Tomé y Príncipe. África del Este: Burundi, Comoras, Djibouti (Yibuti), Eritrea, Etiopía, Kenia, Madagascar, Malawi (Malawi), Mauricio, Mozambique, Reunión, Ruanda, Seychelles, Somalia, Sudán, Tanzania, Uganda, Zambia y Zimbabue (Zimbabue). África del Sur: Botswana (Botsuana), Lesotho, Namibia, Sudáfrica y Swazilandia (Suazilandia).

TABLA 6. Pautas de autotratamiento de emergencia

Profilaxis	Autotratamiento	Dosis
Ninguna	Cloroquina (Resochín®) Pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar®)	25 mg base/kg, repartidos en 4 dosis, durante 3 días Adulto: 3 comp., dosis única (1.500 mg sulfadoxina 75 mg pirimetamina) Niño: 5-10 kg = 1/2 comp.; 11-20 kg = 1 comp.; 21-30 kg = 1 1/2 comp.; 31-45 kg = 2 comp.
	Mefloquina (Lariam®) ± Pirimetamina-sulfadoxina	15 mg/kg dosis única
	Atovacuona-proguanil (Malarone®)	Adulto: 4 comp. al día (1.000 mg atovacuona + 400 mg proguanil), durante 3 días Niño: < 10 kg = no dar; 11-20 kg = 1 comp.; 21-30 kg = 2 comp.; 31-40 kg = 3 comp.
	Quinina	8 mg/kg, oral, 3 veces día, durante 7 días.
Cloroquina, o Cloroquina-proguanil	Pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar®)	Adulto: 3 comp., dosis única (1.500 mg sulfadoxina 75 mg pirimetamina) Niño: 5-10 kg = 1/2 comp.; 11-20 kg = 1 comp.; 21-30 kg = 1 1/2 comp.; 31-45 kg = 2 comp.
	Mefloquina (Lariam®) ± Pirimetamina-sulfadoxina	15 mg/kg dosis única
	Atovacuona-proguanil (Malarone®)	Adulto: 4 comp. al día (1.000 mg atovacuona + 400 mg proguanil), durante 3 días. Niño: < 10 kg = no dar; 11-20 kg = 1 comp.; 21-30 kg = 2 comp.; 31-40 kg = 3 comp.
	Quinina	8 mg/kg, oral, 3 veces día, durante 7 días
Mefloquina	Pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar®)	Adulto: 3 comp., dosis única (1.500 mg sulfadoxina 75 mg pirimetamina) Niño: 5-10 kg = 1/2 comp.; 11-20 kg = 1 comp.; 21-30 kg = 1 1/2 comp.; 31-45 kg = 2 comp.
	Atovacuona-Proguanil (Malarone®)	Adulto: 4 comp. al día (1.000 mg atovacuona + 400 mg proguanil), durante 3 días Niño: < 10 kg = no dar; 11-20 kg = 1 comp.; 21-30 kg = 2 comp.; 31-40 kg = 3 comp.
	Quinina ± Doxiciclina	8 mg/kg, oral, 3 veces día, durante 7 días + doxiciclina 200 mg el día 1, seguido de 100 mg día durante 6 días
Doxiciclina	Mefloquina (Lariam®) Atovacuona-proguanil (Malarone®)	25 mg/kg en 2 dosis, 15 mg/kg en 1ª dosis y 10 mg/kg pasadas 6-24 h Adulto: 4 comp. al día (1.000 mg atovacuona + 400 mg proguanil), durante 3 días Niño: < 10 kg = no dar; 11-20 kg = 1 comp.; 21-30 kg = 2 comp.; 31-40 kg = 3 comp.
	Quinina ± Doxiciclina	8 mg/kg, oral, 3 veces día, durante 7 días + doxiciclina 200 mg el día 1, seguido de 100 mg día durante 6 días

Las artemisininas combinadas con otro fármaco son una buena opción en áreas de multirresistencia: Artemeter-lumefantrina (Riamet®), 6 dosis de 4 comp., repartidos en 3 días; artesunato + mefloquina, 12 mg/kg, repartidos en 3 días + 25 mg/kg, repartidos en 2-3 dosis. Halofantrina no se recomienda en el adulto.

alentado esta estrategia, pero la decepcionante realidad ha sido que en la práctica, los viajeros son incapaces de realizar de forma correcta el test siguiendo las indicaciones del fabricante, obteniéndose muchos falsos negativos⁶². Para evitar esto, se recomienda un entrenamiento en la realización e interpretación del test antes de la salida⁶³, y se esperan nuevos tests más fáciles y con instrucciones más asequibles. La OMS define el autotratamiento como aquél administrado por el propio paciente en caso de sospecha de malaria y sin que éste pueda tener acceso a una atención médica en un período de 24 h tras iniciarse los síntomas. El objetivo que se persigue es evitar las complicaciones que pudieran acontecer por la demora en el diagnóstico y tratamiento de la malaria en un viajero o la de evitar la toxicidad de la quimioprofilaxis antipalúdica en determinados

viajeros. Esta estrategia es de utilidad tanto si se asocia o no a una profilaxis antipalúdica y podría indicarse a personas muy bien seleccionadas como: viajes sin profilaxis a zonas de baja endemia o endemia estacional; viajes cortos y frecuentes sin profilaxis; residentes de larga estancia en zonas endémicas, en combinación o no con profilaxis; viajes de riesgo que por cualquier motivo se niegue a la profilaxis; viajeros con toxicidad o contraindicaciones; viajes sin ruta definida, en los que puede cambiarse de destino, pasando a zonas palúdicas o a zonas de multirresistencia. Los viajes aislados de menos de 7 días no lo precisan (ya que el período de incubación mínimo es de 6-7 días y desarrollarían la enfermedad al regreso). Aquellos a los que se recomiende el autotratamiento de emergencia deberán recibir información precisa sobre los síntomas del paludismo, de

las pautas de tratamiento, de los posibles efectos adversos de los fármacos y de las acciones que deben tomarse si el tratamiento fracasa. El autotratamiento nunca debe sustituir a la atención médica, que ha de recibir tan pronto como sea posible (preferiblemente antes de las primeras 24-48 h). La profilaxis antipalúdica, en caso de que se estuviera realizando, se reanudará como norma una semana después de la primera dosis de tratamiento, aunque en el caso de mefloquina se hará una semana después de la última dosis de quinina. Una vez iniciada, se tomará el tratamiento completo. La pauta de elección depende de la toma de profilaxis y de las resistencias en la zona. Además, existen variaciones en las recomendaciones según el organismo que las realice. La OMS incluye cloroquina, pirimetamina-sulfadoxina o pirimetamina-sulfaleno (Metakelfin® = 25-500 mg), mefloquina a dosis de 15 o 25 mg/kg y quinina con o sin doxiciclina o tetraciclina. Los CDC incluyen únicamente pirimetamina-sulfadoxina y atovaquona-proguanil, excluyendo mefloquina por la alta frecuencia de toxicidad a dosis de tratamiento y quinina. Aparte de estas pautas, las artemisininas siempre combinadas con otro fármaco, son una buena opción, especialmente en áreas de multirresistencia: artemeter-lumefantrina (Riamet®), 6 dosis de 4 comprimidos, repartidos en 3 días; artesunato-mefloquina, 12 mg/kg, repartidos en 3 días, 25 mg/kg, repartidos en 2-3 dosis. En la tabla 6 se muestran las distintas pautas de autotratamiento de emergencia.

Bibliografía

- Malaria, 1982-1997. Wkly Epidemiol Rec 1999;74:265-70.
- Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985-95): Trends and perspectives. Bull World Health Organ 1999;77:560-6.
- Rotaache V, Henández G, Mateo S. Vigilancia epidemiológica del paludismo en España: 1996-1999. Bol Epidemiol Semanal 2001:21-5.
- López-Vélez R, Viana A, Pérez-Casas C, Martín-Aresti J, Turrientes MC, García-Camacho A. Clinicoepidemiological study of imported malaria in travelers and immigrants to Madrid. J Travel Med 1999;6:81-6.
- Freedman DO, Woodall J. Emerging infectious diseases and risk to the traveler. Med Clin North Am 1999;83:865-83.
- López-Vélez R, García Camacho A. Malaria, África y viajes: un triángulo de riesgo. Rev Clin Esp 1998;198:494-5.
- Jelinek T, Nothdurft HD, Loscher T. Malaria in Nonimmune Travelers: A Synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients. J Travel Med 1994;1:199-202.
- Bradley J, Warhurst D, Blaze M. Malaria imported into the United Kingdom in 1996. Euro Surveill 1998;3:40-2.
- Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. N Engl J Med 2002;347:13-8.
- Conner BA. Expert recommendations for antimalarial prophylaxis. J Travel Med 2001;8(Suppl 3):S57-S64.
- Schlagenhauf P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: A review. J Travel Med 1999;6:122-33.
- Croft AM, Garner P. Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travellers. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000138.
- Schlagenhauf P, Tschoop A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers; a randomized, double-blind, four arm study. Acta Tropica 2002;83:S39.
- Keystone J, Kozarsky P. Closing the circle. En: Schlagenhauf P, editor. Traveler's malaria. Hamilton: Ontario: Dekker, 2001:510-5.
- Kain KC, Shanks GD, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. I. Currently recommended drug regimens. Clin Infect Dis 2001;33:226-34.
- Shanks GD, Kain KC, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. Clin Infect Dis 2001;33:381-5.
- Shanks GD, Kremsner PG, Sukwa TY. Atovaquone and proguanil hydrochloride for prophylaxis of malaria. J Travel Med 1999; 6(Suppl 1):21-7.
- Ling J, Baird JK, Fryauff DJ, Sismadi P, Bangs MJ, Lacy M, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atovaquone/Proguanil for the Prevention of *Plasmodium falciparum* or *Plasmodium vivax* Malaria among Migrants to Papua, Indonesia. PG - 825-33. Clin Infect Dis 2002;35:825-33.
- Shapiro TA, Ranasinha CD, Kumar N, Barditch-Crovo P. Prophylactic activity of atovaquone against *Plasmodium falciparum* in humans. Am J Trop Med Hyg 1999;60:831-6.
- Hogh B, Clarke PD, Camus D, Nothdurft HD, Overbosch D, Gunther M, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: A randomized, double-blind study. Malarone International Study Team. Lancet 2000;356:1888-94.
- Overbosch D, Schilthuis H, Bienze U, Behrens RH, Kain KC, Clarke PD, et al. Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: Results from a randomized, double-blind study. Clin Infect Dis 2001;33:1015-21.
- Kuschner RA, Heppner DG, Andersen SL, Welde BT, Hall T, Schneider I, et al. Azithromycin prophylaxis against a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium falciparum*. Lancet 1994;343:1396-7.
- Anderson SL, Berman J, Kuschner R, Wesche D, Magill A, Welde B, et al. Prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria with azithromycin administered to volunteers. Ann Intern Med 1995;123:771-3.
- Taylor WR, Richie TL, Fryauff DJ, Picarima H, Ohrt C, Tang D, et al. Malaria prophylaxis using azithromycin: A double-blind, placebo-controlled trial in Irian Jaya, Indonesia. Clin Infect Dis 1999;28:74-81.
- Heppner D, Wongsrichanalai C, Walsh DS. Azithromycin for the prophylaxis of malaria in Thailand. Proceedings of the 48th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, nov 28-dec 2, 1999.
- Orth C, Willingmyre GD, Lee P, Knirsch C, Millous W. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2518-24.
- Weiss WR, Oloo AJ, Johnson A, Koech D, Hoffman SL. Daily primaquine is effective for prophylaxis against *falciparum* malaria in Kenya: Comparison with mefloquine, doxycycline, and chloroquine plus proguanil. J Infect Dis 1995;171:1569-75.
- Ohrt C, Richie TL, Widjaja H, Shanks GD, Fitriadi J, Fryauff DJ, et al. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1997;126:963-72.
- Andersen SL, Oloo AJ, Gordon DM, Ragama OB, Aleman GM, Berman JD, et al. Successful double-blinded, randomized, placebo-controlled field trial of azithromycin and doxycycline as prophylaxis for malaria in western Kenya. Clin Infect Dis 1998;26:146-50.
- Baudon D, Martet G, Pascal B, Bernard J, Keundjian A, Laroche R. Efficacy of daily antimalarial chemoprophylaxis in tropical Africa using either doxycycline or chloroquine-proguanil; a study conducted in 1996 in the French Army. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999;93:302-3.
- Shanks GD, Roessler P, Edstein MD, Rieckmann KH. Doxycycline for malaria prophylaxis in Australian soldiers deployed to United Nations missions in Somalia and Cambodia. Mil Med 1995;160:443-5.
- Arthur JD, Echeverría P, Shanks GD, Karwacki J, Bodhidatta L, Brown JE. A comparative study of gastrointestinal infections in United States soldiers receiving doxycycline or mefloquine for malaria prophylaxis. Am J Trop Med Hyg 1990;43:608-13.
- Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, Naef V, Funk M, Schlagenhauf P, et al. Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. Lancet 1993;341:1299-303.
- Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. Lancet 1993;341: 848-51.
- Muehlberger N, Jelinek T, Schlipkoeter U, Von Sonnenburg F, Nothdurft HD. Effectiveness of chemoprophylaxis and other determinants of malaria in travellers to Kenya. Trop Med Int Health 1998;3:357-63.
- Hopperus Buma AP, Van Thiel PP, Lobel HO, Ohrt C, Van Ameijden EJ, Veltink RL, et al. Long-term malaria chemoprophylaxis with mefloquine in Dutch marines in Cambodia. J Infect Dis 1996;173:1506-9.
- Lobel HO, Varma JK, Miani M, Green M, Tood GD, Grady K, et al. Monitoring for mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum* in Africa: implications for travelers' health. Am J Trop Med Hyg 1998;59:129-32.
- Wallace MR, Sharp TW, Smoak B, Iriye C, Rozmajzl P, Thornton SA, et al. Malaria among United States troops in Somalia. Am J Med 1996;100:49-55.
- Boudreau E, Schuster B, Sánchez J, Novakowski W, Johnson R, Redmond D, et al. Tolerability of prophylactic Lariam regimens. Trop Med Parasitol 1993;44:257-65.

40. Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: Postal and telephone survey of travellers. *BMJ* 1996;313:525-8.
41. Schlagenhauf P, Steffen R. Neuropsychiatric events and travel: Do antimalarials play a role? *J Travel Med* 2000;7:225-6.
42. Schlagenhauf P, Abo El, Ela H, Niederberger W. Drug safety database analysis of the events suicide, attempted suicide and suicidal ideation reported in association with the use of Lariam(r) chemoprophylaxis, Proceedings of the ISTM Conference, Innsbruck, may 27-31, 2001.
43. Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Saf* 1996;14:131-45.
44. Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58: 17-21.
45. Smoak BL, Writer JV, Keep LW, Cowan J, Chantelois JL. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army servicewomen. *J Infect Dis* 1997;176:831-3.
46. Baird JK, Fryauff DJ, Basri H, Bangs MJ, Subianto B, Wiady I, et al. Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52:479-84.
47. Baird JK, Lacy MD, Basri H, Barcus MJ, Maguire JD, Bangs MJ, et al. Randomized, parallel placebo-controlled trial of primaquine for malaria prophylaxis in Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1990-7.
48. Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, Sumawinata I, Purnomo, Richie TL, et al. Randomized placebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. *Lancet* 1995;346:1190-3.
49. Soto J, Toledo J, Rodríguez M, Sánchez J, Herrera H, Padilla J, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled assessment of chloroquine/primaquine prophylaxis for malaria in nonimmune Colombian soldiers. *Clin Infect Dis* 1999;29:199-201.
50. Schwartz E, Regev-Yochay G. Primaquine as prophylaxis for malaria for nonimmune travelers: A comparison with mefloquine and doxycycline. *Clin Infect Dis* 1999;29:1502-6.
51. Lell B, Faucher JF, Missinou MA, Borrmann S, Dangelmaier O, Horton J, et al. Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: A randomized study. *Lancet* 2000;355:2041-5.
52. Shanks GD, Oloo AJ, Aleman GM, Ohrt C, Klotz FW, Braitman D, et al. A new primaquine analogue, tafenoquine (WR 238605), for prophylaxis against Plasmodium falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 2001;33:1968-74.
53. CDC. Health information for international travel 2001-2002: US Department of Health and Human Services, Atlanta, 2001.
54. WHO. International Travel and Health. Situation as on 1 January 2002: World Health Organization, Genève, 2002.
55. WHO. International Travel and Health. Situation as on 1 January 2001: World Health Organization, Genève, 2001.
56. Bradley DJ, Bannister B. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom for 2001. *Commun Dis Public Health* 2001;4:84-101.
57. Pennie RA, Koren G, Crevoisier C. Steady state pharmacokinetics of mefloquine in long-term travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87:459-62.
58. Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:86-91.
59. Rendi-Wagner P, Noedl H, Wernsdorfer WH, Wiedermann G, Mikolasek A, Kollaritsch H. Unexpected frequency, duration and spectrum of adverse events after therapeutic dose of mefloquine in healthy adults. *Acta Trop* 2002;81:167-73.
60. Drug alert: halofantrine. *Wkly Epidemiol Rec* 1993;68:269-70.
61. Matson PA, Luby SP, Redd SC, Rolka HR, Meriwether RA. Cardiac effects of standard-dose halofantrine therapy. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:229-31.
62. Jelinek T, Grobusch MP, Nothdurft HD. Use of dipstick tests for the rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. *J Travel Med* 2000;7:175-9.
63. Behrens RH, Whitty CJ. Self-use of rapid tests for malaria diagnosis. *Lancet* 2000;355:237.
64. Bjorkman A, Phillips-Howard PA. Drug-resistant malaria: mechanisms of development and inferences for malaria control. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84:323-4.
65. Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002;2:209-18.
66. Rieckmann KH, Davis DR, Hutton DC. Plasmodium vivax resistance to chloroquine? *Lancet* 1989;2:1183-4.
67. Schwartz IK, Lackritz EM, Patchen LC. Chloroquine-resistant Plasmodium vivax from Indonesia. *N Engl J Med* 1991;324:927.
68. Murphy GS, Basri H, Purnomo, Andersen EM, Bangs MJ, Mount DL, et al. Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet* 1993;341:96-100.
69. Phillips EJ, Keystone JS, Kain KC. Failure of combined chloroquine and high-dose primaquine therapy for Plasmodium vivax malaria acquired in Guyana, South America. *Clin Infect Dis* 1996;23:1171-3.
70. Baird JK, Wiady I, Fryauff DJ, Sutanihardja MA, Leksana B, Widjaya H, et al. In vivo resistance to chloroquine by Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum at Nabire, Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:627-31.
71. Fryauff DJ, Tuti S, Mardi A, Masbar S, Patipelohi R, Leksana B, et al. Chloroquine-resistant Plasmodium vivax in transmigrant settlements of West Kalimantan, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:513-8.
72. Signorini L, Matteelli A, Castelnovo F, Castelli F, Oladeji O, Carosi G. Short report: Primaquine-tolerant Plasmodium vivax in an Italian traveler from Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:472-3.
73. Smoak BL, DeFraites RF, Magill AJ, Kain KC, Welde BT. Plasmodium vivax infections in U.S. Army troops: Failure of primaquine to prevent relapse in studies from Somalia. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:231-4.
74. Maguire JD, Sumawinata IW, Masbar S, Leksana B, Prodjodipuro P, Susanti I, et al. Chloroquine-resistant Plasmodium malariae in south Sumatra, Indonesia. *Lancet* 2002; 360:58-60.