

Tratamiento antimalárico: una revisión actualizada

Antimalarious treatment: an up-to-date review

Dr. Aquiles José Rodríguez López ^I; Dr. Arvelio Ballester Pérez ^I; Dra. Julieta Salellas Brínguez ^{II}; Lic. Dania Expósito Marrero ^I

I Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

II Hospital Pediátrico Clínico Quirúrgico Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Con el propósito de ofrecer una panorámica sobre las drogas antimaláricas desde su surgimiento hasta la situación actual, se realiza una revisión actualizada que incluye una breve reseña histórica sobre la evolución que ha experimentado el tratamiento antipalúdico desde antes de Nuestra Era hasta la fecha actual. Se reflejó la introducción de las principales drogas en el manejo terapéutico de la enfermedad. También se describió el fenómeno de la resistencia a las drogas antimaláricas como problema para alcanzar el control de dicha afección, haciendo referencia a su definición, clasificación, factores y mecanismos que intervienen en la misma, así como su desarrollo cronológico y la situación mundial actual referente a la drogoresistencia. Además se mostraron las principales drogas antimaláricas usadas actualmente con sus dosis y vías de administración, y cuáles son las tendencias contemporáneas que recomiendan su utilización. Finalmente se relacionaron las perspectivas que tiene para el futuro el tratamiento antimalárico acorde con el nivel actual de conocimientos y las últimas investigaciones realizadas. Se concluyó que las estrategias terapéuticas deben fundamentarse en los niveles de resistencia existente en las diferentes zonas geográficas, utilizando combinaciones de drogas antipalúdicas, sobre todo aquellas que incluyan algún derivado del

artemisinín, y si esto no es posible al menos usar racionalmente combinaciones de otras acorde al nivel de resistencia de la región.

DeCs: malaria/ terapia; terapéutica; antimaláricos/administración y dosificación; revisión

ABSTRACT

With the purpose of offering a panoramic on antimalarial drugs from their emergence until the current situation, an up-to-date review was carried out that includes a brief historical review on the evolution that has experienced the antimalarial treatment from before Christ to date. The introduction of the main drugs in the therapeutic handling of the disease was reflected. The phenomenon of the resistance to the antimalarial drugs as problem to reach the control of this affection was also described, making reference to its definition, classification, factors and mechanisms that intervene, as well as its chronological development and the current world situation concerning to the drug-fast. The main antimalarial drugs currently used with their doses and administration pathways were also shown, and which are the contemporary tendencies that recommend their use. Finally the perspectives that have for the future the antimalarial treatment with the current level of knowledge were related and the last carried out investigations. We concluded that the therapeutic strategies should be based in the existent resistance levels in the different geographical areas, using combinations of antimalarial drugs, mainly those that include some derived of the artemisinin, and if this is not possible at least to use some other combinations rationally according to the resistance level of the region.

DeCs: malaria/ therapy; therapeutics; antimalarials/administration and dosage

INTRODUCCIÓN

La malaria ha afectado desde su descubrimiento a grandes masas poblacionales en el mundo, causando innumerables defunciones, aunque en los últimos 20 años ha mostrado un notable incremento en su incidencia y mortalidad debido a la reemergencia relacionada con la resistencia a los medicamentos antipalúdicos y a

los insecticidas. De esta forma actualmente se calcula que esta enfermedad afecta entre 300 y 500 millones de personas cada año y causa entre 1.5 y 2.7 millones de muertes por año, de los cuales más de la mitad son niños menores de cinco años de edad. La malaria es endémica en 91 países, predominantemente en África, Asia y Latinoamérica, y cerca del 40 % de la población mundial está en riesgo de padecer la afección en cualquier momento de su vida. ¹⁻³

Desde que el *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina fue reportado por primera vez en Tailandia en 1959 y en Colombia en 1961, la resistencia a las drogas antipalúdicas se ha vuelto uno de los más importantes problemas en el control de la enfermedad en los años recientes. Varias cepas de *Plasmodium falciparum* muestran ahora resistencia a todas las drogas antipalúdicas comúnmente usadas, excepto al artemisinín y sus derivados. ⁴⁻⁶

La presente revisión tiene el objetivo de ofrecer una panorámica sobre las drogas antimaláricas desde su surgimiento hasta la situación actual. Se hace énfasis en el fenómeno de la resistencia a dichas drogas y las estrategias que se recomiendan para contrarrestarlas.

DESARROLLO

Historia de las drogas antipalúdicas

Se considera que Hipócrates fue probablemente el primer "malariólogo", al ser el primero que describió la enfermedad en el hombre. Mientras que el médico griego Claudius Galenus de Pergamum, más popularmente conocido como Galeno, sugirió tratar la malaria con sangrías y purgantes al considerarla como un desbalance de los humores corporales.

Esta práctica fue mantenida durante los siguientes 1500 años, hasta que en 1620 - 1630 los misioneros jesuitas españoles aprendieron de los nativos el poder curativo que tenía la infusión preparada con la corteza de un árbol que se le denominó cinchona en honor a la condesa de Cinchón, esposa del virrey de Perú, que curó de malaria con dicha infusión.

El nombre científico del árbol realmente es *Cinchona lodgeriana* y su ingrediente activo, la quinina, fue aislado por primera vez en el año 1820 por los franceses Pierre Joseph Pelletier y Joseph Caventou y ha continuado usándose hasta nuestros días como una de las principales drogas para el tratamiento de la enfermedad.

Sin embargo, actualmente se ha reconocido que en realidad ya desde el año 350 de Nuestra Era, los chinos utilizaban la planta del qinhao (*Artemisa annua*) de forma

efectiva para el tratamiento de la malaria, planta de donde se deriva el actual artemisinín, droga que en nuestros días ha demostrado ser altamente efectiva contra las cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina.^{7, 8}

La quinina se continuó utilizando como el único tratamiento para esta enfermedad por más de tres siglos, hasta que en la década de los 40 de la pasada centuria, poco después de la Segunda Guerra Mundial, se introdujo la cloroquina que reemplazó a la quinina, por poseer menos efectos colaterales y por tanto ser mejor tolerada. Además se demostró que era efectiva contra todas las formas de malaria y una droga de bajo costo.

Posteriormente, en las próximas décadas, múltiples drogas han sido incorporadas al arsenal terapéutico disponibles para el tratamiento de la malaria en el mundo. Sin embargo, desde que el *P. falciparum* resistente a la cloroquina fue reportado por primera vez en Tailandia en 1959 y en Colombia en 1961, la malaria resistente a las drogas se ha vuelto uno de los más importantes problemas en el control de la enfermedad en los años recientes.^{9, 10}

Resistencia a las drogas antipalúdicas

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido resistencia como la capacidad de una cepa parasitaria de 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.¹¹

La resistencia a drogas antipalúdicas es más comúnmente vista en el *P. falciparum*. Sólo esporádicamente se han reportado casos de resistencia en el *P. vivax*; por este motivo la cloroquina permanece como la droga de elección para el *P. vivax*. Aunque la resistencia a la cloroquina es prevalente, como ya fue dicho anteriormente, esta resistencia también se ha extendido a las otras drogas antimaláricas.¹²

Aunque el problema de la resistencia a las drogas está presente en todas las zonas endémicas de paludismo en el mundo, las áreas reconocidas actualmente como más seriamente afectadas son la península de Indochina y la región del Amazonas en Suramérica.¹³⁻⁵

Varios mecanismos han sido valorados para explicar los cambios ocurridos en la sensibilidad a las drogas antipalúdicas:¹⁰

Adaptaciones fisiológicas debidas a cambios no genéticos.

Selección de las células droga-resistentes previamente existentes en una población mixta bajo la acción de la droga (selección de mutantes).

Mutación espontánea.

Mutación de genes extranucleares.

Existencia de factores similares a los plásmidos.

La selección de mutantes por las drogas por sí mismas aparenta ser un importante mecanismo de resistencia. En un ambiente donde los niveles subterapéuticos de las drogas antipalúdicas están presentes, aquellos parásitos que desarrollaron resistencia a través de su variación natural o a través de mutaciones tienen una clara ventaja biológica. Esto significa que se piensa que las formas resistentes fueron inicialmente una minoría, pero la continuada erradicación de las formas no resistentes ha permitido a las formas resistentes alcanzar la superioridad numérica a tal punto que las drogas se vuelven ineficaces.

La mayoría de los estudios realizados hasta ahora, señalan a esta selección de mutantes por las drogas como el principal responsable del desarrollo de la malaria resistente. Se relacionan directamente con los niveles plasmáticos subterapéuticos de las drogas hallados en muchas áreas donde las incontroladas e irresponsables conductas terapéuticas y profilácticas han erradicado la mayoría de las formas sensibles del parásito. Sin embargo se seleccionan las menos sensibles y las mutaciones espontáneas en estas formas tienden a ulterior reducción de la sensibilidad del parásito a la droga.

Afortunadamente el problema de las irresponsables políticas terapéuticas y profilácticas ha sido reconocido y ya se están tomando precauciones en este sentido, por ejemplo, en muchos países se ha ilegalizado la venta de cloroquina y otras drogas antimaláricas sin su correspondiente prescripción médica.¹⁰

Es obvio que la resistencia a las drogas antipalúdicas ha sido un problema continuo en los últimos años. En 1973 la cloroquina fue reemplazada por la combinación de sulfadoxina + pirimetamina, pero en 1985 ésta también se volvió inefectiva. De esta forma, la resistencia a cada una de las diferentes drogas antipalúdicas se ha desarrollado cierto tiempo después de la introducción de las mismas. Como ejemplo se menciona que entre 1985 y 1990 el tratamiento recomendado en Tailandia fue el que incluía mefloquina combinado con sulfadoxina + pirimetamina. Ya en 1990 la proporción de curaciones había caído a 71 % en adultos y 50 % en niños. Aunque la quinina permanece efectiva en muchos lugares del mundo, se ha detectado que puede haber hasta un 50 % de fallo a este tratamiento, a menos que ella sea suplementada con tetraciclinas y el cumplimiento del régimen de siete días sea estricto.¹⁶

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito tres grados de resistencia in vivo a las drogas antimaláricas del grupo:⁴

Grado I (bajo grado): recurrencia o infección entre 7 y 28 días del tratamiento completo siguiendo a una inicial solución de los síntomas y aclaramiento de la parasitemia.

Grado II (grado intermedio): reducción de la parasitemia asexual en más de un 75 % dentro de las 48h del tratamiento, pero con fallo del aclaramiento a los siete días.

Grado III (alto grado): el nivel de la parasitemia asexual no cae en más del 75 % dentro de las 48h del tratamiento.

De lo expuesto se deriva que esta clasificación está basada no sólo en la evolución clínica del enfermo, sino también en los niveles de parasitemia determinados mediante exámenes parasitológicos seriados que deben realizarse por un período de 28 días después del tratamiento. Además, se debe señalar que aunque esta clasificación originalmente fue concebida para valorar la resistencia a la cloroquina, ella puede ser aplicable a otras drogas antipalúdicas.⁴

El artemisinín y sus derivados, cuyo mecanismo de acción parece estar relacionado con la síntesis de proteínas en el parásito, representan las más recientes y más efectivas drogas antimaláricas. Sin embargo se hace imprescindible advertir que estas drogas deben ser protegidas y usadas racionalmente para prevenir la emergencia de la inevitable resistencia por al *P. falciparum* por el mayor tiempo posible. En el laboratorio ya han sido demostradas cepas resistentes al artemisinín.

17-20

Drogas antimaláricas más utilizadas

A continuación se relacionan las drogas antipalúdicas más usadas actualmente con sus respectivas dosis y vías de administración:^{21, 22}

DROGAS	DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN
ANTIMALARÍCAS	
Cloroquina	Oral: (tab-150mg). Dosis total: 1500 mg (25mg/Kg) que se reparten en 4 tab (10mg/Kg) como dosis inicial, 2 tab (5mg/Kg.) a las 6h, 2 tab el 2do día y 2 tab el 3er día. Intramuscular: (amp-200mg) dosis: 200mg (3.5mg/Kg) c/6h hasta completar la dosis total (25mg/Kg) (7 dosis). Intravenosa: (amp-200mg) dosis inicial: 10mg/Kg IV en infusión a durar 8 h, seguidos por 3 infusiones más a 5mg/Kg a durar 8 h cada una hasta completar la dosis total (25mg/Kg). Dosis profiláctica: 2 tab (300mg) /semana (comenzar 1 semana antes de viajar y continuar hasta dos semanas después de regresar)

Quinina	<p>Oral: (tab-325mg) dosis: 650mg (10 mg/Kg) c/8h por 7 días.</p> <p>Intravenosa: (amp-600mg) dosis inicial: 1200mg (20mg/Kg) en infusión a durar 4h, seguido de 600mg (10mg/Kg) a durar 4h c/8h, cuando el paciente mejore se pasa a la vía oral hasta completar 7 días de tratamiento.</p>
Quinidina	<p>Intravenosa: dosis inicial: 600mg (10mg/Kg) en infusión a durar 1-2h, seguido de infusión continua a 0.02 mg/Kg/min, cuando el paciente mejore se continúa con quinina por vía oral hasta completar 7 días de tratamiento.</p>
Primaquina	<p>Oral: (tab-15mg) dosis: 15mg/día por 14 días</p> <p>Dosis profiláctica: 30mg/dí</p>
Amodiaquina	<p>Oral: (tab-150mg) dosis total: 1500mg (10tab) que se reparten en 4 tab (600mg) el 1er día, seguido de 3 tab (450mg) a las 24 y a las 48h.</p>
Mefloquina	<p>Oral: (tab-250mg) dosis total: 1250mg (5tab) que se reparten en 3 tab (750mg) (15mg/Kg) como dosis inicial, seguido de 2 tab (500m (10mg/Kg) a las 12h.</p> <p>Dosis profiláctica: 250mg/semana (comenzar 2-3 semanas antes de viajar y continuar hasta cuatro semanas después de regresar)</p>
Doxiciclina	<p>100mg c/12h por 7 días</p> <p>Dosis profiláctica: 100mg/día</p>
Tetraciclina	<p>Oral: 250-500mg c/6h por 7 días:</p>
Halofantrina	<p>Oral: (tab-250mg). Dosis: 2 tab (500mg) c/6h por tres dosis.</p>
Fansidar (sulfadoxina+pirimetamina)	<p>Oral: (tab-500/25mg) dosis: 3 tab (25/1.25mg/Kg) en dosis única.</p>
Artesunate	<p>Oral: (tab-100mg) dosis: inicial: 200mg (4mg/Kg), seguido de 100mg/día por cuatro días más ó 200mg/día por tres días.</p> <p>Intramuscular o Intravenosa: (amp-60mg) dosis inicial: 120mg (2.4mg/Kg), seguido de 60mg (1.2 mg/Kg) a las 12 y a las 24h, y continuar con 60mg/día (1.2mg/Kg) diarios</p>
Artemether	<p>Oral: igual régimen que para el Artesunate</p> <p>Intramuscular: (amp-80 mg) dosis inicial: 160 mg (3.2 mg/Kg), seguido de 80 mg/día (1.6 mg/Kg)</p>

Malarone (atovaquone + proguanil)	Oral: (tab- 250/100 mg) dosis: 4 tab diarias por 3 días Dosis profiláctica: 1 tab diaria desde 1-2 días antes de viajar y continuar por 1 semana después de regresar
Coartem o Riamet (Arthemeter + lumenfantrina)	Oral: (tab-20/120mg) dosis inicial: 4 tab, seguido de 4 tab a las 8, 24, 36, 48 y 60h posteriores a la dosis inicial)
Proguanil	Dosis profiláctica. Oral: 200mg/día
Clindamicina	300 mg c/6h por 7 días

Recomendaciones terapéuticas actuales

Dada la elevada incidencia actual de la resistencia a las drogas antimaláricas, las principales estrategias actuales de tratamiento se fundamentan en la asociación de por lo menos dos antimaláricos diferentes, con el fin de combinar una droga que disminuye rápidamente la biomasa parasitaria con otra que erradica cualquier forma residual del parásito. Se ha visto que el uso de terapias con una sola droga tiene mayor tendencia al rápido desarrollo de resistencia.

La selección de los medicamentos debe seguir también criterios de eficacia, seguridad y conveniencia para el paciente, así como debe tenerse en cuenta el costo de los mismos. Todos estos criterios deben estar basados en evidencias provenientes de estudios adecuadamente diseñados con validaciones internas y externas.^{23, 24}

Entre las combinaciones propuestas en los últimos años para el tratamiento de la malaria ocasionada por cepas de Plasmodium falciparum que muestran resistencia a la cloroquina se encuentran las siguientes:²⁵

quinina + tetraciclina (o doxiciclina).

quinina + fansidar (sulfadoxina + pirimetamina).

quinina + clindamicina.

artesunate + mefloquina.

artesunate + amodiaquina.

artesunate + fansidar (sulfadoxina + pirimetamina).

coartem (artemeter + lumenfantrina).

artemeter + mefloquina.

proguanil + atovaquone.

Estas combinaciones actualmente son utilizadas en aquellos países donde dichas cepas resistentes son predominantes. No obstante, aquellas combinaciones que incluyen algún derivado del artemisinín, como el artesunate o el arthemeter, son las preferidas por sus elevados índices de efectividad.

Teniendo en cuenta el costo de estas terapias, en muchos países del Tercer Mundo es necesario aplicar regímenes mucho más baratos y asequibles a las grandes masas de población de estas regiones y que conserven una eficacia relativamente óptima para el tratamiento de la malaria producida por cepas de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina. Dentro de ellas, las combinaciones de quinina más tetraciclina (o doxiciclina) y quinina más clindamicina constituyen las más usadas en estos países de escasos recursos económicos.^{26, 27}

Como se expresó anteriormente la cloroquina conserva aún su efectividad contra el resto de las especies de plasmodios y por tanto se sigue recomendando para el tratamiento de la malaria ocasionada por las mismas.²⁸

Perspectivas en el tratamiento antimalárico

Recientes avances en el conocimiento de la biología del parásito, así como la disponibilidad de la secuencia del genoma, provee de nuevos blancos moleculares para la intervención con nuevas drogas que están siendo probadas en estos momentos.²⁹

Se ensayan nuevas drogas de origen natural o sintético dirigidas a las cepas resistentes del parásito y que fundamentan su acción en varias vías/blanco de los plasmodios, tales como la vía de salvamento de las purinas y la de la biosíntesis de pirimidinas.³⁰ También la vacunación preventiva contra la malaria es una solución ideal para este problema, pero se estima que una vacuna realmente efectiva tardará al menos una década para lograrse.³¹

No obstante todos los avances tecnológicos que se desarrollan en el mundo actual y la introducción relativamente reciente de la terapia combinada con el artemisinín, la situación económica actual de la mayoría de los países endémicos de malaria y la falta de financiamiento por parte de los países desarrollados y de los organismos internacionales, impide la incorporación de estos nuevos tratamientos en los programas de control de la enfermedad en estas naciones, por lo que sus políticas de salud deben estar dirigidas a un uso más racional de las drogas disponibles, con la monitorización periódica de los niveles de resistencia a las mismas, lo que puede contribuir a dictaminar las pautas terapéuticas a seguir en cada región.^{32, 33}

CONCLUSIONES

Dadas las dificultades encontradas para el control de la malaria en el mundo relacionadas con la rápida aparición de resistencia a las drogas antimaláricas, sobre todo con cepas del *Plasmodium falciparum*, se hace necesario utilizar estrategias

basadas en el uso de combinaciones de dos drogas con buena actividad contra el parásito, preferiblemente aquellas que incluyen los derivados del artemisinín. Debido al elevado costo de estas terapéuticas que dificultan su implementación en los países del Tercer Mundo, puede valorarse el uso racional de combinaciones con otras drogas de acuerdo a los niveles de resistencia exhibidos en las diferentes zonas geográficas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esparza A, Bernal O. La malaria en cifras [en línea] 2005, marzo [citado: 23 de abril del 2007]. Disponible en: URL: http://www.msf.es/imagen/MSFenfermedad_mortal_tcm3_3429.pdf.
2. Fuentes SMI, Ruíz GJM, Sanz J. Paludismo un diagnóstico emergente: Estudio descriptivo de 25 casos. Rev Clin Esp 2006; 206: 491-4.
3. Statistics and Malaria's Public Health Impact. 2004: [citado: 25 de mayo del 2007] Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/Malaria/impact/statistics.htm>.
4. Drug Resistance. [en línea] 2004, septiembre [citado: 23 de mayo del 2006] Disponible en: URL: <http://www.micro.msb.le.ac.uk/224/Bradley/Resistance.html>.
5. Malaria: [en línea] 2006, enero [citado: 22 de mayo del 2006]. Disponible en URL: <http://www.mdtravelhealth.com/infectious/malaria.html>
6. Wilson G, Camponovo E, Neira P, Subercaseux B, Muñoz N. Malaria por Plasmodium falciparum en el servicio de medicina del Hospital San Camilo de San Felipe. Parasitol Latinoam 2006; 61(1/2):82-85.
7. History of Malaria: [en línea] 2004, septiembre [citado: 21 de marzo del 2006]. Disponible en: URL: <http://www.malariasite.com/malaria/History.htm>].
8. Malaria: [en línea] 2005, marzo [citado: 23 de abril del 2006]. Disponible en URL: <http://www.micro.msb.le.ac.uk/224/Malaria.html>
9. Fungi M, Bonetti N. Malaria. Congreso de Malaria en Kinshasa, República Del Congo, Octubre del 2003. SALUD MILITAR 2005; 27(1): 99-112.
10. Drug resistant malaria. [en línea] 2006, febrero [citado: 23 de marzo del 2007]. Disponible en URL: http://www.malaria-ipca.com/class_of_malaria2.html]
11. World Health Organization. What is malaria? [en línea] 2006, febrero [citado: 20 de mayo del 2006]. Disponible en: URL: <http://w3.who.org/en/Section10/Section21/Section334.htm>].
12. Daily JP. Antimalarial drug therapy: the role of parasite biology and drug resistance. J Clin Pharmacol 2006; 46(12):1487-97.

13. World Health Organization. The World Malaria Report. Geneva: World Health Organization. [en línea] 2006, noviembre [citado: 21 de mayo del 2007]. Disponible en: URL: <http://rbm.who.int/wmr2005/>.
14. Organización Panamericana de la Salud. IV Reunión conjunta de las redes subregionales de vigilancia de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. *Rev Patol Trop* 2007; 36(supl.1):1-158.
15. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2005; 434:214-217.
16. Alrajhi A, Frayha HH: Chloroquine-Resistant *Plasmodium falciparum*: Is it our turn? [en línea] 2004, marzo [citado: 24 de mayo del 2006]. Disponible en URL: http://www.kfshrc.edu.sa/annals/172/97_017.htm.
17. Artemisinin H. [en línea] 2006, enero [citado: 22 de mayo del 2006]. Disponible en URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Artemisinin>.
18. Kuhn Tm, Wang Y. Artemisinin--an innovative cornerstone for anti-malaria therapy. *Prog Drug Res* 2008; 66:383, 385-422.
19. Majori G. Combined antimalarial therapy using artemisinin. *Parassitologia* 2004; 46(1-2):85-7.
20. Garner P. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta analysis. *Lancet* 2004; 363:9-17.
21. Ringwald P. Current antimalarial drugs: resistance and new strategies. *Bull Acad Natl Med* 2007; 191(7):1273-84.
22. Yeung S, White NJ. How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence. *Trop Med Int Health* 2005; 10:121-38.
23. Mehta SR, Das S. Management of malaria: recent trends. *J Commun Dis* 2006; 38(2):130-8.
24. Mutabingwa TK. Artemisinin-based combination therapies (ACTs): best hope for malaria treatment but inaccessible to the needy. *Acta Trop* 2005; 95(3):305-15.
25. Figueiras FL, Costa CG, Wannmacher L, García-Serpa C. Malária não complicada por *Plasmodium vivax* e *P. falciparum* no Brasil, evidências sobre fármacos isolados e associações medicamentosas empregados em esquemas terapêuticos recomendados pelo protocolo terapêutico oficial. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 (10): 102-3.
26. Ajayi IO, Browne EN, Garshong B, Bateganya F, Yusuf B, Agyei-Baffour P, et al. Feasibility and acceptability of artemisinin-based combination therapy for the home management of malaria in four African sites. *Malar J* 2008; 7:6-10.
27. Amin AA, Zurovac D, Kangwana BB, Greenfield J, Otieno DN, Akhwale WS, et al. The challenges of changing national malaria drug policy to artemisinin-based combinations in Kenya. *Malar J* 2007; 6:72-6.

28. Rodrigues A, Escobar AL, Souza-Santos R. Análise espacial e determinação de áreas para o controle da malária no Estado de Rondônia. Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41(1): 55-64.
29. Sahu NK, Sahu S, Kohli DV. Novel molecular targets for antimalarial drug development. Chem Biol Drug Des 2008; 71(4):287-97.
30. Choi SR, Mukherjee P, Avery MA. The fight against drug-resistant malaria- novel plasmodial targets and antimalarial drugs. Curr Med Chem 2008; 15(2):161-71.
31. Ogbonna A. Uneke Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated malaria in sub-Saharan Africa- the efficacy, safety, resistance and policy implementation since Abuja 2000. Trans Soc Trop Med Hyg 2008; 102(7):621-7.
32. Checkley AM, Whitty CJ. Artesunate, artemether or quinine in severe Plasmodium falciparum malaria?. Therapy 2007; 5 (2): 199-204.
33. Shanks GD. Treatment of falciparum malaria in the age of drug resistance. J Postgrad Med 2006; 52(4):277-80.

Recibido: 12 de febrero de 2009

Aprobado: 28 de mayo de 2009

Dr. Aquiles José Rodríguez López. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Master en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. arolo@iscmc.cmw.sld.cu