

METODO CUANTITATIVO PARA HACER RECOMENDACIONES SOBRE PROFILAXIS DEL PALUDISMO¹

_____ *M. Pappaioanou,² H. O. Lobel² y C. C. Campbell²* _____

Para elaborar recomendaciones sobre profilaxis del paludismo, se necesita un método cuantitativo que encuentre el equilibrio entre el riesgo de la infección por Plasmodium falciparum y la toxicidad de los medicamentos antipalúdicos. Mediante el análisis de decisiones, se estimó la mortalidad esperada relacionada con tres esquemas profilácticos alternativos recomendados para viajeros estadounidenses que visitaron tres zonas con diferente riesgo de infección por P. falciparum resistente a la cloroquina. El modelo empleado tuvo en cuenta los riesgos de paludismo y de reacciones adversas a los fármacos antipalúdicos. Las estimaciones de los parámetros empleadas en el análisis se basaron en las observaciones realizadas en viajeros estadounidenses. La reducción del riesgo de paludismo tuvo mayor efecto sobre el descenso de la mortalidad esperada que el incremento de la eficacia quimioprofiláctica de los fármacos empleados, lo que pone de relieve la necesidad de que los viajeros que visiten regiones palúdicas adopten medidas contra los mosquitos. El método analítico que se describe puede emplearse para definir las estrategias óptimas para la prevención del paludismo.

Para elaborar recomendaciones sobre la prevención del paludismo en los viajeros, se necesita un método cuantitativo y sistemático. Dichas recomendaciones deben hallar el equilibrio entre el riesgo de la infección causada por *Plasmodium falciparum* y la toxicidad de los medicamentos antipalúdicos. En épocas pasadas, se suponía que la quimioprofilaxis del paludismo proporcionaba protección eficaz sin riesgos graves. En consecuencia, la quimioprofilaxis se aconsejaba a los viajeros sin importar la

probabilidad de exposición a la infección, lo que garantizaría que todos ellos quedarán protegidos de manera adecuada. Este enfoque daba por supuesto que los fármacos recomendados protegían de la enfermedad de forma eficaz, que su empleo no se acompañaba de un riesgo de reacciones adversas graves y que la mayoría de los viajeros tomarían los medicamentos en la forma prescrita. Por desgracia, la cloroquina, fármaco de reconocida eficacia e inocuidad (1), es actualmente menos eficaz a causa de la diseminación de *P. falciparum* resistente a la cloroquina (PFRC) y varios de los preparados

¹ Se publica en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 66, No 4, 1988, con el título "A quantitative approach to recommendations on malaria prophylaxis". © Organización Mundial de la Salud, 1988.

² Centros para el Control de Enfermedades, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América. Dirección postal: H. O. Lobel, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, GA 30333, EUA.

alternativos se acompañan de efectos colaterales graves (2-7). Por añadidura, algunos viajeros no utilizan los medicamentos antipalúdicos (8).

Recientemente, la información obtenida a partir de los estudios sobre conocimientos, actitudes y prácticas de los viajeros estadounidenses en relación con la profilaxis del paludismo (9) permitió utilizar métodos cuantitativos (análisis de decisiones) (10, 11) para evaluar y comparar los diferentes resultados de tres esquemas quimioprofilácticos alternativos. Este método se empleó en un estudio anterior para analizar conjuntos de datos dispares (12) y permitió estimar el riesgo de paludismo mortal para cada viajero. En el presente informe, en cambio, presentamos la aplicación del análisis de decisiones para cuantificar la mortalidad esperada por paludismo entre la población de viajeros estadounidenses, en relación con cada uno de tres esquemas quimioprofilácticos alternativos prescritos bajo diferentes condiciones de riesgo de infección y según los distintos grados de uso de los medicamentos.

MATERIALES Y METODOS

En relación con una cohorte hipotética de viajeros estadounidenses en zonas de PFRC de África oriental y occidental y de Asia sudoriental, se calculó la mortalidad esperada relacionada con cada uno de los siguientes esquemas profilácticos del paludismo: pirimetamina/sulfadoxina³ + mefloquina (esquema A), cloroquina sola (esquema B) y mefloquina (esquema C). Estos esquemas se eligieron porque representa-

³ Fansidar. Los nombres comerciales se usan únicamente con fines de identificación; su uso no implica respaldo del Servicio de Salud Pública ni del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos.

ban cierto intervalo de eficacia y de toxicidad probables.

Trazado del árbol de decisiones

El árbol de decisiones (figura 1, cuadro 1) representa las secuencias, en relación con diversos acontecimientos, de los siguientes parámetros: proporción de viajeros que no usaron quimioprofilaxis; proporción de viajeros que emplearon diversos fármacos en un esquema profiláctico; riesgo de muerte por reacciones adversas causadas por los medicamentos antipalúdicos; riesgo de infección por *P. falciparum*; eficacia profiláctica de los fármacos antipalúdicos, y tasa de letalidad de la infección por *P. falciparum* en los Estados Unidos.

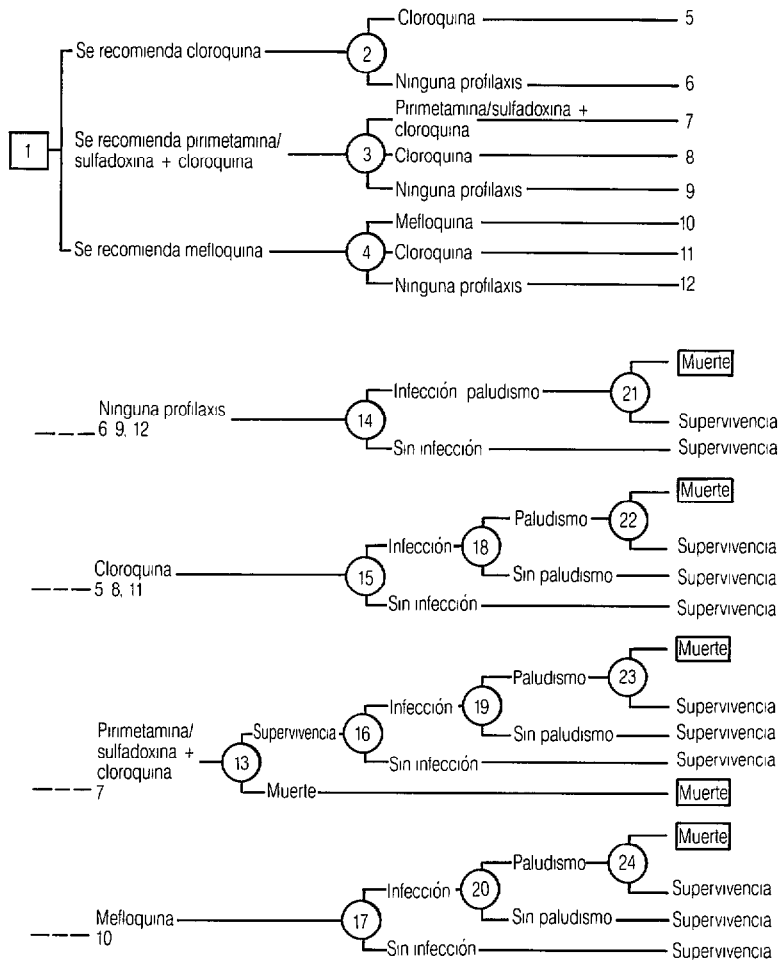
Las tasas de mortalidad para cada ramificación (es decir, los caminos a seguir) del árbol de decisiones se calcularon multiplicando las diversas proporciones y tasas que se encuentran en el trayecto. El número esperado de muertes se calculó multiplicando la tasa de mortalidad por el número de viajeros a cada zona.

Estimaciones y premisas

Las estimaciones empleadas en el análisis proceden de los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Paludismo de los Estados Unidos, de estadísticas de viajeros, de encuestas efectuadas entre viajeros estadounidenses, de investigaciones sobre efectos adversos y de ensayos sobre eficacia de medicamentos.

Proporciones de uso de medicamentos profilácticos (nudos 2 a 4). En 1984, las estimaciones de las proporciones de viajeros estadounidenses que usaron diversos fármacos profilácticos se obtuvieron a partir de

FIGURA 1. Arbol de decisiones para determinar los esquemas recomendados de profilaxis antipalúdica para reducir al mínimo la mortalidad esperada entre los viajeros estadounidenses. Los cuadrados indican un nudo de decisión; los círculos, uno de probabilidad, y los rectángulos, un resultado



encuestas (cuestionarios) de individuos que regresaban a los Estados Unidos en vuelos directos procedentes de Africa oriental y occidental (9) y de zonas rurales de Asia sud-oriental, es decir, de Filipinas, Indonesia,

Malasia y Tailandia (H. O. Lobel, observaciones inéditas, 1984). Más de 74% de los viajeros habían pasado menos de un mes en el extranjero.

De los 1 029 viajeros encuestados que procedían de Africa oriental, 47% habían usado pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina de manera regular, y 23% habían tomado cloroquina sola; en cambio, 30% no habían usado ninguna quimioprofilaxis. Por tanto, la proporción de uso de

CUADRO 1. Proporciones y riesgos estimados para diversos destinos y nudos del árbol de decisiones para viajeros estadounidenses^a

	Nudo ^b	Destino (%)	
		Africa oriental y occidental	Asia sudoriental
Viajeros que no usaron profilaxis	2, 3, 4	25	90
Viajeros que usaron:			
Cloroquina sola	2 3,4	75 25	10 5
Pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina	3	50	5
Mefloquina	4	50	5
Riesgo de:			
Muerte por reacción a la pirimetamina/sulfadoxina	13	0,01	0,01
Infección por <i>Plasmodium falciparum</i>	14-17	1,0/4,0	0,001
Probabilidad de fracaso de la profilaxis con:			
Cloroquina sola	18-(5, 8, 11)	40/10	80
Pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina	19-(7)	5	80
Mefloquina	20-(10)	1	1
Tasa de letalidad	21-24	2	2

^a Para mayores detalles, véase el texto.

^b Los números de esta columna se refieren a los nudos de la figura 1.

cloroquina sola para los esquemas A y C se estimó en 25%, mientras que la de pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina (esquema A) o de mefloquina (esquema C) fue de 50%. Para el esquema B, el empleo de cloroquina sola se estimó en 75%; se supuso que 25% de los viajeros no habían empleado medicamentos quimioprolifáticos en ninguno de los tres esquemas recomendados. Como la repercusión del riesgo de exposición sobre los decesos en las zonas con PFRC podía evaluarse con mayor facilidad si los viajeros de los distintos lugares presentaban igual grado de uso de fármacos, las mismas proporciones de Africa oriental se utilizaron para la cohorte de viajeros al Africa occidental.

De los 1 231 viajeros procedentes de Asia sudoriental que fueron encuestados, 4% habían utilizado pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina, y 4%, cloroquina sola; 92% no utilizaron ninguna

quimioprofilaxis. Por tanto, en el análisis se utilizaron proporciones de uso de 5% para la pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina y para la cloroquina sola, así como una ausencia de uso de 90%.

Mortalidad asociada con la utilización profiláctica de los fármacos (nudo 13). Se calcula que el riesgo de una reacción mortal relacionada con el uso profiláctico de pirimetamina/sulfadoxina oscila entre 1 por 11 000 y 1 por 25 000 (3). Para evitar la subestimación de dichos fallecimientos en el análisis, se supuso un riesgo de 1 por 10 000 (0,01%). Puesto que el empleo profiláctico de la cloroquina no se ha relacionado con reacciones mortales (1), y

como la frecuencia de reacciones adversas mortales relacionadas con el uso de mefloquina no está determinado, se supuso que el riesgo de reacciones adversas mortales relacionadas con el empleo de dichos productos era igual a cero.

Riesgo de infección por *Plasmodium falciparum* (nudos 14 a 17). El riesgo de infección por *P. falciparum* para los individuos que viajaron a África oriental (por ej., Kenya y la República de Tanzania) se estimó en 1%; para los que viajaron a África occidental (por ej., Costa de Marfil y Nigeria), en 42%, y para los que viajaron a Asia sudoriental (por ej., Tailandia), en 0,001%. Para hacer estas estimaciones de riesgo, el número de casos de infección por *P. falciparum* entre los viajeros estadounidenses que no usaron quimioprofilaxis notificados específicamente por cada zona se dividió entre la población estimada de viajeros de cada zona que no usaron dicha profilaxis. En el último cociente, el denominador se calculó multiplicando las estimaciones del número de turistas estadounidenses que viajaban a cada zona por la proporción de viajeros que no usaron profilaxis (7, 13).

Eficacia de la cloroquina, la pirimetamina/sulfadoxina y la mefloquina en la prevención del paludismo por *Plasmodium falciparum* (nudos 18 a 20). La eficacia de los esquemas profilácticos para los viajeros estadounidenses no inmunes depende del riesgo de exposición al parásito, de la prevalencia de *P. falciparum* resistente a los medicamentos en la zona y del grado de uso de la profilaxis. No se dispone de estimaciones directas sobre la eficacia profiláctica en la mayor parte de las zonas. Por consiguiente, la eficacia profiláctica probable deriva generalmente de ensayos de eficacia terapéutica (7). Los resultados de los estudios *in vivo* de sensibilidad a la cloroquina efectuados en África oriental y occidental y en Asia sudoriental proporcionan estimaciones de la eficacia relativa de la cloroquina

y la pirimetamina/sulfadoxina contra las infecciones por PFRC (2, 14, 15). Entre los individuos que usaron cloroquina, 40% de las infecciones palúdicas adquiridas en África oriental eran presuntamente resistentes a dicho fármaco; la proporción correspondiente para África occidental fue de 10%, y para Asia sudoriental, de 80%. La proporción de infecciones resistentes a la combinación pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina entre los viajeros que tomaron estos medicamentos como profilaxis se presumió que fue de 5% en África oriental y occidental, y de 80% en Asia sudoriental. En cambio, únicamente 1% de las infecciones se consideraron resistentes a la mefloquina.

Tasas de letalidad (nudos 21 a 24). La tasa de letalidad observada en las infecciones por *P. falciparum* notificadas en ciudadanos estadounidenses es de 4% (16). Aunque la notificación de muertes relacionadas con el paludismo es casi completa en los Estados Unidos, solo se comunican 50% de los casos no mortales (H. O. Lobel, observaciones inéditas, 1986). Por tanto, se utilizó una tasa de letalidad ajustada de 2% para compensar la subnotificación.

Número de viajeros. Cada año, aproximadamente 50 000 ciudadanos estadounidenses viajan a África oriental y 25 000 a África occidental. Por lo tanto, empleamos cohortes hipotéticas de 50 000 a cada región para asegurar la comparabilidad de los resultados. Se estima que 400 000 ciudadanos estadounidenses viajan anualmente a Asia sudoriental (17).

Análisis de la sensibilidad

El análisis de la sensibilidad consiste en cambiar de modo sistemático los valores asignados a una o más variables del árbol de decisiones y calcular el resultado correspondiente (11). De esta manera, los efectos de diferentes riesgos de infección y grados de uso de medicamentos sobre la mortalidad esperada para distintas prevalencias de PFRC se estimaron variando las proporciones y calculando el resultado. El número de muertes relacionadas con los tres esquemas se obtuvo para dos riesgos de infección (1 y 4%), dos proporciones de ausencia de profilaxis (10 y 25%) y cuatro tasas de prevalencia de PFRC (10, 40, 80 y 100%).

Validación de los resultados

Los resultados de los esquemas A y B en África oriental se compararon con el número de muertes notificadas por paludismo y por medicamentos entre viajeros estadounidenses que visitaron dicha región en 1984 y 1986, cuando se aconsejaba el empleo de los esquemas A y B, respectivamente (17, 18).

RESULTADOS

África oriental

Sobre la base de los riesgos y proporciones estimados que se emplearon en los cálculos, se esperaban 6,25 muertes por año por cada 50 000 viajeros a África oriental que hubieran empleado un esquema profiláctico de pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina (cuadro 2, esquema A). De dichas muertes, las reacciones adversas a la pirimetamina/sulfadoxina habrían causado 2,5, y el paludismo las demás. El esquema B

(cloroquina sola) causaría 5,5 muertes, lo que significaría un incremento en la mortalidad relacionada con el paludismo en comparación con el esquema A, y una disminución del número global de muertes. El esquema C (mefloquina) se relacionó con el menor número de muertes (3,55).

África occidental

Los resultados revelaron que el esquema A (pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina) causaría 14,5 muertes esperadas, de las que 2,5 corresponderían a reacciones adversas producidas por la pirimetamina/sulfadoxina y las demás al paludismo (véase el cuadro 2). Los esquemas B y C darían por resultado 13,0 y 11,2 muertes por paludismo, respectivamente. En África occidental, a pesar de una baja prevalencia de PFRC (10%), el riesgo de infección de 4% se esperaba que produjera de dos a tres veces más muertes que las calculadas en África oriental para los tres esquemas.

Asia sudoriental

El riesgo de infección por *P. falciparum* en esta región es bajo porque la mayoría de los viajeros visitan zonas urbanas. A pesar del gran número de visitantes estadounidenses y del grado presuntamente alto de farmacorresistencia de las especies de *P. falciparum*, los tres esquemas se asociarían con una mortalidad por paludismo inferior a un caso por año (cuadro 3). Si suponemos que 5% de los viajeros emplearon pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina como profilaxis, se esperaría que 2 muertes por cada 400 000 viajeros por año fueran causadas por reacciones adversas a la pirimetamina/sulfadoxina.

Análisis de la sensibilidad

Las modificaciones en el riesgo de infección tuvieron el mayor efecto sobre la mortalidad esperada para los tres esquemas (cuadro 4). Tal como se muestra en

CUADRO 2. Número esperado de muertes por año en una cohorte hipotética de 50 000 viajeros estadounidenses que visitaron por corto tiempo^a África oriental y occidental, según los grados de uso de medicamentos de los tres esquemas profilácticos

	Esquema A ^b		Esquema B ^c		Esquema C ^d	
	África oriental	África occidental	África oriental	África occidental	África oriental	África occidental
Prevalencia estimada de <i>Plasmodium falciparum</i> resistente a la cloroquina (%)	40	10	40	10	40	10
Viajeros con paludismo (No.)						
Ausencia de profilaxis	2,50	10,00	2,50	10,00	2,50	10,00
Fracaso de la cloroquina	1,00	1,00	3,00	3,00	1,00	1,00
Fracaso de la pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina	0,25	1,00
Fracaso de la mefloquina	0,05	0,20
Muertes por paludismo (No)	3,75	12,00	5,50	13,00	3,55	11,20
Reacciones adversas mortales a la pirimetamina/sulfadoxina (No.)	2,50	2,50
Total de muertes esperadas (No.)	6,25	14,50	5,50	13,00	3,55	11,20

^a Viajaron a una zona por ≤ 3 semanas.

^b Grados de uso: pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina, 50%; cloroquina, 25%; ausencia de profilaxis, 25%

^c Grados de uso: cloroquina, 75%; ausencia de profilaxis, 25%

^d Grados de uso: mefloquina, 50%; cloroquina, 25%; ausencia de profilaxis, 25%

CUADRO 3. Número esperado de muertes^a por año en una cohorte hipotética de 40 000 viajeros estadounidenses que visitaron Asia sudoriental por corto tiempo,^b según los grados de uso de medicamentos de los tres esquemas profilácticos

	Esquema A ^c	Esquema B ^d	Esquema C ^e
Viajeros con paludismo (No.)			
Ausencia de profilaxis	0,072	0,072	0,072
Fracaso de la cloroquina	0,003	0,006	0,003
Fracaso de la pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina	0,003
Fracaso de la mefloquina	0,000
Muertes por paludismo (No.)	0,078	0,078	0,075
Reacciones adversas mortales a la pirimetamina/sulfadoxina (No.)	2,000
Total de muertes esperadas (No.)	2,078	0,078	0,075

^a Se calculó suponiendo 80% de fracasos de la cloroquina para evitar el paludismo por *Plasmodium falciparum*

^b Viajaron a una zona por ≤ 3 semanas.

^c Grados de uso: pirimetamina/sulfadoxina, 5%, cloroquina, 5%; ausencia de profilaxis, 90%.

^d Grados de uso: cloroquina, 10%; ausencia de profilaxis, 90%.

^e Grados de uso: mefloquina, 5%, cloroquina, 5%; ausencia de profilaxis, 90%.

CUADRO 4. Número esperado de muertes en una cohorte hipotética de 50 000 viajeros, según esquema profiláctico, riesgo de paludismo por *Plasmodium falciparum*, grados de ausencia de uso de medicamentos y prevalencia de *P. falciparum* resistente a la cloroquina (PFRC)^a

Riesgo de infección (%)	Ausencia de uso de medicamentos (%)	Prevalencia de PFRC (%)	Muertes esperadas por paludismo en los individuos que no usaron profilaxis (No.)	Esquema A			Esquema B			Esquema C		
				Pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina ^b	Cloroquina ^b	Total ^c	Cloroquina ^b	Total ^c	Mefloquina ^b	Cloroquina ^b	Total ^c	
1	25 ^d	10	2,5	0,25	0,25	5,50	0,75	3,25	0,05	0,25	2,80	
		40		0,25	1,00	6,25	3,00	5,50	0,05	1,00	3,55	
		80		0,25	2,00	7,25	6,00	8,50	0,05	2,00	4,55	
		100		0,25	2,50	7,75	7,50	10,00	0,05	2,50	5,05	
10 ^e		10	1,0	0,25	0,40	4,15	0,90	1,90	0,05	0,40	1,45	
		40		0,25	1,60	5,35	3,60	4,60	0,05	1,60	2,65	
		80		0,25	3,20	7,00	7,20	8,20	0,05	3,20	4,25	
		100		0,25	4,00	7,75	9,00	10,00	0,05	4,00	5,05	
25		10	10,0	1,00	1,00	14,50	3,00	13,00	0,20	1,00	11,20	
		40		1,00	4,00	17,50	12,00	22,00	0,20	4,00	14,20	
		80		1,00	8,00	21,50	24,00	34,00	0,20	8,00	18,20	
		100		1,00	10,00	23,50	30,00	40,00	0,20	10,00	20,20	
4	10	10	4,0	1,00	1,60	9,10	3,60	7,60	0,20	1,00	5,20	
		40		1,00	6,40	13,90	14,40	18,40	0,20	6,40	10,60	
		80		1,00	12,80	20,30	28,80	32,80	0,20	12,80	17,00	
		100		1,00	16,00	23,50	36,00	40,00	0,20	16,00	20,20	

^a Se mantuvieron constantes las siguientes probabilidades de profilaxis: eficacia de la pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina, 95%; eficacia de la mefloquina, 99%; tasa de letalidad, 2%.

^b Muertes relacionadas con el paludismo.

^c Incluye las muertes entre las personas que no usaron profilaxis, las relacionadas con el paludismo y las 2,5 muertes relacionadas con reacciones adversas a la pirimetamina/sulfadoxina.

^d Los grados supuestos de uso de medicamentos fueron los siguientes: esquema A: pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina, 50%; cloroquina sola, 25%. Esquema B: cloroquina, 75%. Esquema C: mefloquina, 50%; cloroquina, 25%.

^e Los grados supuestos de uso de medicamentos fueron los siguientes: Esquema A: pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina, 50%; cloroquina, 40%. Esquema B: cloroquina, 90%. Esquema C: mefloquina, 50%; cloroquina, 40%.

el cuadro, un incremento de 1 a 4% en el riesgo de infección produciría un aumento de dos a cuatro veces en la mortalidad esperada para cada prevalencia de PFRC. Por ejemplo, con una prevalencia de 40% de PFRC y una ausencia de uso de fármacos de 10%, un aumento del riesgo de infección de 1 a 4% elevó el número esperado de muertes de 5,35 a 13,9 para el esquema A, de 4,6 a 18,4 para el B, y de 2,65 a 10,6 para el C.

Para evaluar los efectos del aumento de la prevalencia de PFRC sobre la mortalidad esperada, examinamos los resultados del esquema B, dado que la mayor mortalidad se esperaba entre los viajeros que tomaron cloroquina sola. Con un riesgo de infección de 1% y una ausencia de uso de fármacos de 25%, un incremento de la prevalencia de PFRC de 10 a 100% provocaría una mortalidad 3,07 veces mayor.

Cuando la ausencia de profilaxis disminuyó de 25 a 10%, la mortalidad esperada presentó tan solo una ligera reducción para las prevalencias bajas de PFRC. Cuando la proporción de uso era alta (ausencia de uso, 10%), no se observaba reducción de la mortalidad al presumir que 100% de las infecciones por *P. falciparum* eran resistentes a la cloroquina. Incluso para el esquema C, cuando se esperaba que 50% de los viajeros tomaran mefloquina, un fármaco eficaz e inocuo, y estuvieran sometidos a transmisión intensa y grados altos de PFRC, el número esperado de muertes se mantuvo relativamente alto.

Validación de los resultados

En 1984, el programa de vigilancia epidemiológica del paludismo llevado a cabo por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) tuvo noticias de ocho muertes entre civiles estadounidenses debi-

das a infección por *P. falciparum* (19); en ese año los CDC habían aconsejado el uso del esquema A para la profilaxis del paludismo. Tres de los fallecidos eran individuos que habían viajado a África oriental (muertes esperadas, 3,75; véase el cuadro 1). Uno de ellos no había tomado medicamentos profilácticos (muertes esperadas, 2,5); otro había tomado cloroquina sola (muertes esperadas, 1,0), y del tercero se desconocían los antecedentes de profilaxis. Además, en 1984 dos viajeros procedentes de África oriental murieron a causa de reacciones adversas a la pirimetamina/sulfadoxina (muertes esperadas, 2,50) (prueba de χ^2 para la bondad de ajuste, dos grados de libertad, $P > 0,2$, no significativa). En 1986, año en que se aconsejó el esquema B, tres ciudadanos estadounidenses murieron a causa de infección por *P. falciparum* adquirida en África oriental (muertes esperadas, 5,50). Dos de ellos habían tomado cloroquina sola (muertes esperadas, 3,00), mientras que el otro no usó ninguna profilaxis (muertes esperadas, 2,50) (prueba de χ^2 para la bondad de ajuste, $P > 0,2$, no significativa). No se registraron muertes relacionadas con reacciones adversas a la pirimetamina/sulfadoxina (muertes esperadas, 0).

DISCUSION

Dado que no se dispone de un medicamento supresor del paludismo que sea totalmente eficaz e inocuo (7), todos los esfuerzos por mejorar la profilaxis se han centrado en la obtención de nuevos medicamentos antipalúdicos que cumplan ambas condiciones. Un hallazgo importante e inesperado en el presente análisis es que el efecto del riesgo de infección sobre la mortalidad esperada es mucho mayor que el de la profilaxis. Las diferencias de la mortalidad esperada entre África oriental y occidental y Asia sudoriental indican que la reducción del riesgo de infección es la mejor opción en potencia para reducir el número total de

muerres esperadas por paludismo. Esto podría conseguirse mediante el uso regular de ropas protectoras, repelentes de insectos y mosquiteros.⁴ Sin embargo, para fomentar el empleo adecuado y extenso de dichos métodos, su uso debería incorporarse en las recomendaciones profilácticas establecidas.

Nuestro análisis demostró también la eficacia protectora relativa de la combinación pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina contra la mortalidad relacionada con el paludismo en las zonas con PFRC; por desgracia, este efecto fue contrarrestado por las muertes ocasionadas por las reacciones adversas a la pirimetamina/sulfadoxina. Para prevalencias bajas de PFRC, se esperan menos muertes con el esquema B (cloroquina sola) que con el A (pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina). En cambio, cuando la prevalencia de PFRC se acerca a 100%, se esperaría que el uso del esquema B se relacionara con más muertes que el A. La mefloquina representó la mejor opción quimioprofiláctica para limitar al mínimo la mortalidad por paludismo y la relacionada con fármacos entre los viajeros que visitaban zonas con PFRC; sin embargo, el uso de este medicamento aún no se ha extendido y no se conoce bien el riesgo de las reacciones adversas que provoca. Asimismo, a pesar de su elevada eficacia profiláctica, siguió siendo alto el número de muertes esperadas en condiciones de transmisión intensa, tal como sucede en Africa occidental.

⁴ Organización Mundial de la Salud. Bases for development of recommendations on protection for short-term travellers against malaria. WHO/MAL/87.1040, 1987. Documento inédito.

Véase también: Organización Mundial de la Salud. Development of recommendations for the protection of short-stay travellers to malaria-endemic areas: Memorandum from two WHO Meetings. *Bull WHO* 66:177-196, 1988.

Además de la mortalidad, la morbilidad por paludismo y por reacciones adversas a fármacos también son resultados importantes que deben tenerse en cuenta al evaluar los esquemas óptimos de profilaxis. En cálculos adicionales, incorporamos al árbol de decisión un riesgo de 0,05% de sufrir una reacción adversa no mortal que precisara hospitalización en individuos que tomaran pirimetamina/sulfadoxina + cloroquina, cloroquina o mefloquina (R. Steffen, comunicación personal, 1987). Los resultados obtenidos mostraron que el número de viajeros que se esperaba resultaran afectados por la morbilidad relacionada con los medicamentos y con el paludismo no difirió de manera considerable para los tres esquemas. A causa de la subnotificación de las infecciones palúdicas y de las reacciones adversas no mortales a fármacos, así como de las diferencias en la gravedad del paludismo y las reacciones graves a fármacos, los datos de morbilidad se consideraron menos exactos que los de mortalidad. La incorporación del riesgo de morbilidad al árbol de decisiones no facilitó la definición del esquema profiláctico óptimo; por lo tanto, se escogió únicamente la mortalidad como el resultado que se debe estudiar. Existe, además, una certeza razonable de que todas las muertes relacionadas con el paludismo entre los viajeros estadounidenses se identifican por medio del sistema de vigilancia epidemiológica del paludismo de los CDC y de que se identificaron todas las muertes relacionadas con el uso profiláctico de la pirimetamina/sulfadoxina que ocurrieron entre 1984 y 1986 (3). Estos criterios son importantes para validar los resultados del análisis. El costo económico de las infecciones por paludismo y las reacciones adversas medicamentosas son también importantes variables de resultado susceptibles de cuantificación que podrían evaluarse en futuros estudios.

En el análisis de sensibilidad se determinó el efecto sobre la mortalidad esperada que tienen los cambios en los grados de uso de medicamentos y en los riesgos de

infección para diferentes prevalencias de PFR. Los cambios en la tasa de letalidad también influyen sobre la mortalidad; sin embargo, no se incluyeron en el análisis porque la tasa de letalidad es independiente del uso de quimioprofilaxis, del riesgo de infección y del grado de PFR.

El análisis de decisiones es, pues, un método valioso para integrar en un proceso de evaluación sistemática los múltiples factores que afectan a los riesgos de morbilidad y mortalidad relacionados con el paludismo entre los viajeros estadounidenses; asimismo, proporciona una base para elaborar recomendaciones óptimas para la prevención del paludismo en dichos individuos.

REFERENCIAS

- 1 Black, R. H., Canfield, C. J., Clyde, D. F., Peters, W. y Wernsdorfer, W. H. *Quimioterapia del paludismo*. [Director de la publicación: L. J. Bruce-Chwatt.] Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1982. Serie de Monografías 27.
- 2 Spencer, H. Drug-resistant malaria-changing patterns mean difficult decisions. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79:748-758, 1985.
- 3 Miller, K. D. *et al.* Severe cutaneous reactions among travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 35:451-458, 1986.
- 4 Hatton, C. S. R. *et al.* Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet* 1:411-414, 1986.
- 5 Neftel, K. A. *et al.* Amodiaquine-induced agranulocytosis and liver damage. *Br Med J* 292:721-723, 1986.
- 6 Bruce-Chwatt, J. L. y Hutchinson, D. B. A. Maloprim and agranulocytosis. *Lancet* 2:1487-1488, 1983.
- 7 Lobel, H. O. y Campbell, C. C. Malaria prophylaxis and distribution of drug resistance. In: Strickland, G. T., ed. *Clinics in tropical medicine and communicable diseases*, Vol. 1. Londres, W. B. Saunders, 1986, pp. 225-242.
- 8 Lobel, H. O. *et al.* Recent trends in the importation of malaria caused by *Plasmodium falciparum* into the United States from Africa. *J Infect Dis* 152:613-617, 1985.
- 9 Lobel, H. O. *et al.* Use of malaria prophylaxis by American travelers to Africa and Haiti. *JAMA* 257:2626-2627, 1987.
- 10 Weinstein, M. C. y Fineberg, H. V. *Clinical decision analysis*. Filadelfia, W. B. Saunders, 1980.
- 11 Pauker, S. G. y Kassirer, J. P. Decision analysis. *N Engl J Med* 316:250-258, 1987.
- 12 Peto, T. E. A. y Gilks, C. F. Strategies for the prevention of malaria in travellers: comparison of drug regimens by means of risk-benefit analysis. *Lancet* 1:1256-1260, 1986.
- 13 Lobel, H. O. *et al.* Efficacy of malaria prophylaxis in American and Swiss travelers to Kenya. *J Infect Dis* 155:1205-1209, 1987.
- 14 Khoromana, C. O. *et al.* *In vivo* efficacy of chloroquine treatment for *Plasmodium falciparum* in Malawian children under five years of age. *Am J Trop Med Hyg* 35:465-471, 1986.
- 15 Le Bras, J. *et al.* Chloroquine-resistant falciparum malaria in Benin. *Lancet* 2:1043-1044, 1986.
- 16 Lobel, H. O. *et al.* Fatal malaria in U.S. citizens. *Lancet* 1:873, 1985.
- 17 Centros para el Control de Enfermedades. Revised recommendations for preventing malaria in travelers to areas with chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *MMWR* 34:185-190, 1985.
- 18 Centros para el Control de Enfermedades. Prevention of malaria in travelers 1982. *MMWR* 31:1S-28S, 1982.
- 19 Centros para el Control de Enfermedades. *Annual malaria surveillance summary 1984*. Atlanta, GA, 1985.

SUMMARY

A QUANTITATIVE APPROACH TO RECOMMENDATIONS ON MALARIA PROPHYLAXIS

In order to develop recommendations for malaria prophylaxis, a quantitative method is needed to balance the risk of *Plasmodium falciparum* malaria infections against the toxicity of antimalarial drugs. Using decision analysis, we estimated the expected mortality associated with three alternative regimens of prophylactic drugs for visitors to three areas with different risks of

infection with chloroquine-resistant *P. falciparum*. The model used took into account the risks of malaria and of adverse reactions to antimalarial drugs. Estimates of the parameters used in the analysis were based on observations made on U.S. travelers. Reducing the risk of malaria infection was found to have a far greater impact on lowering the expected mortality than that of increasing the chemoprophylactic efficacy of the drugs used, thereby emphasizing the need for travelers to use anti-mosquito measures in malarious areas. The analytical method described can be used to define optimal malaria prevention strategies.

Curso de protección respiratoria

La Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho (FUNDACENTRO) organiza el Curso de Protección Respiratoria que tendrá lugar en São Paulo, Brasil, el 19 y 20 de julio de 1989. Dirigidas a los médicos que se desempeñan en el área de la seguridad laboral, las clases incluirán temas tales como clasificación y metodología de ensayos de filtros mecánicos, medidas de presión y vacío, construcción de manómetros, y medidas de pérdida de carga en filtros mecánicos y químicos, y en válvulas de inhalación y exhalación. Para obtener más información, dirigirse a: Centro Técnico Nacional da FUNDACENTRO, Setor de Congressos e Eventos, Rua Capote Valente 710, CEP 05409, São Paulo (SP), Brasil; Teléfono (011) 853-6588, ext. 327.