

Lima, setiembre de 2022

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 07-2022

Evaluación de tecnología sanitaria de mefloquina vs doxiciclina para profilaxis de malaria falciparum en personal militar



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Evaluación de tecnología sanitaria de mefloquina vs doxiciclina para profilaxis de malaria falciparum en personal militar

Ciudad de Lima / Perú / setiembre 2022

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Maricela Curisinche Rojas
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado a solicitud de la Estrategia sanitaria nacional de prevención y control de enfermedades metaxénicas y otras transmitidas por vectores

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Maria Calderon¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹
Maricela Curisinche¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Evaluación de tecnología sanitaria de mefloquina vs doxiciclina para profilaxis de malaria falciparum en personal militar. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, setiembre de 2022. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 07-2022.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVE.....	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO.....	12
III. METODOLOGIA	12
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES	17
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	18
VII. DECLARACIONES DE INTERÉS.....	18
VIII. FINANCIAMIENTO	18
IX. REFERENCIAS.....	19
Anexo 1: Estrategias de búsqueda	20
Anexo 2: Evaluación de la calidad del ensayo clínico incluido según herramienta Risk of Bias Cochrane	21

MENSAJES CLAVE

- La malaria es una enfermedad infecciosa causada por protozoos del género *Plasmodium* spp. Se estima que, globalmente, la infección por *P. falciparum* representa más del 90% de la mortalidad por malaria. Algunos grupos corren un riesgo considerablemente mayor que la población general, incluidas las poblaciones itinerantes como la población militar.
- En general, no existe consenso con respecto a profilaxis en población militar. Muchos estudios reportan que la preferencia de una tecnología a otra depende del lugar geográfico donde se establezcan los militares y el riesgo de malaria de la zona. La mefloquina es un antipalúdico ampliamente utilizado sin un modo de acción conocido. Mientras que la doxiciclina es un antibiótico lipofílico que actúa intracelularmente, uniéndose al ARNm ribosómico e inhibiendo la síntesis de proteínas. Estos dos medicamentos son utilizados como profilaxis de malaria.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión del uso de mefloquina vs doxiciclina para profilaxis de malaria falciparum en personal militar.
- Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).
- Se seleccionaron dos estudios comparativos de mefloquina vs doxiciclina en personal militar. Además, se identificaron dos guías de práctica clínica. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia comparativa de mefloquina y doxiciclina para profilaxis de malaria por *P. falciparum* es escasa y se basa en un ECA. Este estudio muestra que estas dos alternativas son efectivas como profilaxis de malaria y que los eventos adversos son similares. Un estudio observacional con una muestra grande encontró que los dos comparadores fueron eficaces, sin embargo, los pacientes que tomaron doxiciclina tuvieron mayor frecuencia de eventos adversos no severos. Las principales guías de práctica clínica en el mundo y Perú de malaria no mencionan recomendaciones específicas para profilaxis en poblaciones militares específicamente. Sin embargo, documentos militares de UK mencionan a mefloquina como una opción si los militares tienen que ir a un lugar endémico de malaria con alta resistencia a cloroquina. Otro documento de Estados Unidos menciona a la doxiciclina como segunda línea y mefloquina como tercera línea para profilaxis de malaria en esta población, sin embargo, esta recomendación no está basada en literatura.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

a. Cuadro clínico

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por protozoos del género *Plasmodium* spp. Se estima que, globalmente, la infección por *P. falciparum* representa más del 90% de la mortalidad por malaria. Algunos grupos corren un riesgo considerablemente mayor que la población general de contraer la malaria, incluidas las poblaciones itinerantes como la población militar.

b. Tecnología sanitaria

En general, no existe consenso con respecto a profilaxis en población militar. Muchos estudios reportan que la preferencia de una tecnología a otra depende del lugar geográfico donde se establezcan los militares y el riesgo de malaria de la zona. La mefloquina es un antipalúdico ampliamente utilizado sin un modo de acción conocido. Mientras que la doxiciclina es un antibiotico lipofílico que actúa intracelularmente, uniéndose al ARNm ribosómico e inhibiendo la síntesis de proteínas. Este medicamento es ampliamente utilizado para la profilaxis de malaria también.

OBJETIVO

El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión del uso de mefloquina vs doxiciclina para profilaxis de malaria falciparum en personal militar.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se seleccionaron dos estudios comparativos de mefloquina vs doxiciclina en personal militar. Además, se identificaron dos guías de práctica clínica. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitarias ni evaluaciones económicas de la región.

Un ECA publicado en el año 1997 compara mefloquina y doxiciclina para la profilaxis de malaria en el Noreste de Irian Jaya, Indonesia. Se incluyeron 204 soldados. Después del tratamiento curativo radical, los participantes fueron asignados al azar para recibir 100 mg de doxiciclina por día y un placebo de mefloquina; 250 mg de mefloquina por semana (precedidos de una dosis de carga de 250 mg/día durante 3 días) y placebo de doxiciclina; o placebos para ambos fármacos. La profilaxis duró aproximadamente 13 semanas. En el grupo

de placebo, 53/69 soldados desarrollaron malaria (9,1 años-persona), lo que resultó en una tasa de ataque de 5,8 casos por año-persona (IC95%; 4,3 a 7,7 casos por año-persona). No se presentó malaria en los 68 soldados (16,9 años-persona) en el grupo de mefloquina; por lo que la eficacia protectora de la mefloquina fue del 100 % (IC95%; 96 % a 100 %). En el grupo de doxiciclina, malaria por *P. falciparum* ocurrió en 1 de 67 soldados (16,0 años-persona), lo que resultó en una eficacia protectora del 99 % (IC95%, 94 % a 100 %). Ambos fármacos fueron muy bien tolerados

Un estudio observacional compara esquemas de mefloquina y doxiciclina en personal militar de Afganistán. Un total de 1400 soldados fueron sometidos a regímenes profilácticos con doxiciclina 100 mg/día (n=986) o mefloquina 250 mg/semana (n=414). Todos los soldados fueron monitoreados hasta 6 meses después de regresar a casa. En ninguno de los brazos se observó un caso confirmatorio de malaria y no hubo efectos secundarios graves en ninguno de los grupos. Los efectos secundarios totales en el grupo de doxiciclina fueron significativamente mayores ($P < 0,001$). El cumplimiento de los que tomaban mefloquina fue mejor que el de los que tomaban doxiciclina ($P < 0,05$).

Las principales guías de práctica clínica en el mundo y Perú de malaria no mencionan recomendaciones específicas para profilaxis en poblaciones militares específicamente. Sin embargo, documentos militares hacen mención a la profilaxis de malaria en lugares endémicos. Se seleccionaron una GPC del Ministerio de Defensa del Reino Unido en el cual se menciona que la elección del esquema profiláctico depende de la zona donde el militar se movilizará. Además, menciona que la mefloquina se recomienda para prevenir o tratar la malaria en personal militar en áreas donde existe un alto riesgo de paludismo resistente a la cloroquina. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos publicó en el año 2019 un capítulo del CDC Yellow Book. En las recomendaciones respectivas al viaje por trabajo, se menciona específicamente a población militar cuando estos debes localizarse en áreas endémicas de malaria. Se menciona que se prefiere como primera línea a atovaquone-proguanil (malarone®) y como segunda línea a la doxiciclina. Mefloquina se recomienda solamente cuando no se encuentra disponible alguna de las dos antes mencionadas. Sin embargo, guías más recientes de la CDC no especifican a esta población en sus recomendaciones.

CONCLUSIONES

La evidencia comparativa de mefloquina y doxiciclina para profilaxis de malaria por *P. falciparum* es escasa y se basa en un ECA. Este estudio muestra que estas dos alternativas son efectivas como profilaxis de malaria y que los eventos adversos son similares. Un estudio observacional con una muestra grande encontró que los dos comparadores fueron eficaces, pero sin embargo, los pacientes que tomaron doxiciclina tuvieron mayor frecuencia de eventos adversos no severos. Las principales guías de práctica clínica en el mundo y Perú de malaria no mencionan recomendaciones específicas para profilaxis en poblaciones militares específicamente.

Sin embargo, documentos militares de UK mencionan a mefloquina como una opción si los militares tienen que ir a un lugar endémico de malaria con alta resistencia a cloroquina. Otro documento de Estados Unidos menciona a la doxiciclina como segunda línea y mefloquina como tercera línea para profilaxis de malaria en esta población, sin embargo, esta recomendación no está basada en literatura.

PALABRAS CLAVE: Malaria, *Plasmodium falciparum*, profilaxis, mefloquina, doxiciclina

I. INTRODUCCIÓN

a. Cuadro clínico

La malaria o paludismo es una enfermedad infecciosa transmitida por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*. Existen aproximadamente 60-100 especies conocidas de mosquito *Anopheles* capaces de transmitir la malaria.[1] La malaria está causada por protozoos del género *Plasmodium spp.*, del cual cinco especies causan malaria en humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, y más recientemente *P. knowlesi*. La malaria es una enfermedad global y se estima que en 2020 casi la mitad de población mundial estaba expuesta al riesgo de padecer esta enfermedad.[2] Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 hubo 241 millones de casos y 627.000 muertes por malaria a nivel mundial, un incremento del 6% y 11% respectivamente comparado con el año anterior. Se estima que, globalmente, la infección por *P. falciparum* representa más del 90% de la mortalidad por malaria.[3]

En el Perú, la malaria es una enfermedad endémica y en 2020 se estima que hubo 29.745 casos (IC95% 22.000-41.000) y 23 muertes (IC95% CI 4-44) por malaria. Entre 2015 y 2020, se observó una reducción del número de casos en el país del 76%, lo cual llegó a la meta establecida por la Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030 de la OMS de reducir la incidencia del país por más del 40% para 2020.[3, 4] En el Perú, existe un riesgo alto de transmisión por malaria (>1 casos por 1.000 habitantes) en el área de la cuenca del Amazonas y a lo largo de la frontera con Brasil, un riesgo bajo (0-1 casos por 1.000 habitantes) en las zonas del país con una elevación por debajo de los 2.500m, y un riesgo nulo en el resto del país, incluidas las áreas costales y la ciudad de Lima. Se estima que en las áreas de transmisión de la malaria, las especies de parásito más prevalentes son *P. vivax* (75%) seguido de *P. falciparum* (24%).[5, 6]

El periodo de incubación de la malaria usualmente varía entre los 5 y los 15 días. La presentación clínica de la malaria se caracteriza por la presencia de fiebre y síntomas parecidos a la gripe, los cuales usualmente incluyen escalofríos, dolor de cabeza, mialgia y malestar general. Estos síntomas pueden aparecer a intervalos. La malaria también puede estar asociada a anemia e ictericia, y la infección por *P. falciparum* puede causar síntomas más graves que incluyen convulsiones, confusión mental, insuficiencia renal, coma y la muerte, particularmente en niños menores de cinco años.[1]

Algunos grupos de población corren un riesgo considerablemente mayor que otros de contraer la enfermedad y presentar un cuadro clínico grave: los lactantes, los menores de 5 años, las embarazadas y los pacientes con VIH/sida, así como las personas con baja inmunidad que se desplazan a zonas de intensa transmisión palúdica, como puedan ser trabajadores migrantes, viajeros y poblaciones itinerantes. Entre este último grupo se encuentra el personal militar.[2]

b. Descripción de la Tecnología

En general, no existe consenso con respecto a profilaxis en población militar. Muchos estudios reportan que la preferencia de una tecnología a otra depende del lugar geográfico donde se establezcan los militares y el riesgo de malaria de la zona.

La mefloquina es un antipalúdico ampliamente utilizado sin un modo de acción conocido.[7] En el Reino Unido, la mefloquina (Lariam - Roche) se comercializa desde 1990 tanto para la profilaxis del paludismo como para el tratamiento agudo del paludismo falciparum. En 1991, concluimos que la profilaxis con mefloquina era adecuada para aquellos que viajaban a áreas donde las cepas de Plasmodium falciparum resistentes a la cloroquina y el proguanil son comunes. Desde entonces, las recomendaciones del Reino Unido han cambiado varias veces. Recientemente, el uso de mefloquina como profiláctico ha sido cuestionado debido a informes de efectos no deseados neuropsiquiátricos. [8]

La dosis recomendada para profilaxis de malaria depende del peso del adulto y se describe a continuación:

Adulto (peso corporal 25–44 kg): 187,5 mg una vez a la semana, la dosis se inicia 2-3 semanas antes de ingresar al área endémica y continúa durante 4 semanas después de salir. [9]

Adulto (peso corporal a partir de 45 kg): 250 mg una vez a la semana, la dosis se inicia 2–3 semanas antes de ingresar al área endémica y se continúa durante 4 semanas después de salir.[9]

Por otro lado, la doxiciclina es un antibiótico lipofílico y actúa intracelularmente, uniéndose al ARNm ribosómico e inhibiendo la síntesis de proteínas. Actúa como un profiláctico supresor. La doxiciclina tiene una eficacia profiláctica para malaria comparable a la de la mefloquina. [10] En el Reino Unido solo está licenciado para niños mayores de 12 años debido a su potencial para causar daño óseo y decoloración de los dientes. Este límite de edad varía entre países. [11]

Adulto: 100 mg una vez al día, para comenzar 1 o 2 días antes de ingresar al área endémica y continuar durante 4 semanas después de salir. [12]

II. OBJETIVO

El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión del uso de mefloquina vs doxiciclina para profilaxis de malaria falciparum en personal militar.

III. METODOLOGIA

a. Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta PICO (por sus siglas en inglés Patient, Intervention, Comparison, Outcome) de investigación en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Pregunta PICO

Población	❖ Profilaxis de malaria falciparum.
Intervención	❖ Mefloquina
Comparador	❖ Doxiciclina
Outcome/Desenlace	❖ Efectividad de la Profilaxis de malaria falciparum ❖ Aceptabilidad de esquema. ❖ Adherencia al esquema. ❖ Eventos adversos asociados.
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs). ❖ Revisiones Sistemáticas (RS). ❖ Estudios de calidad de vida comparativos. ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC). ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS). ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región.

b. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). La fecha de búsqueda se realizó hasta julio del 2022 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el Anexo 1.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Guidelines International Network (GIN)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA)

c. Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de medicamentos se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)[13].

Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis.[14, 15]

d. Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

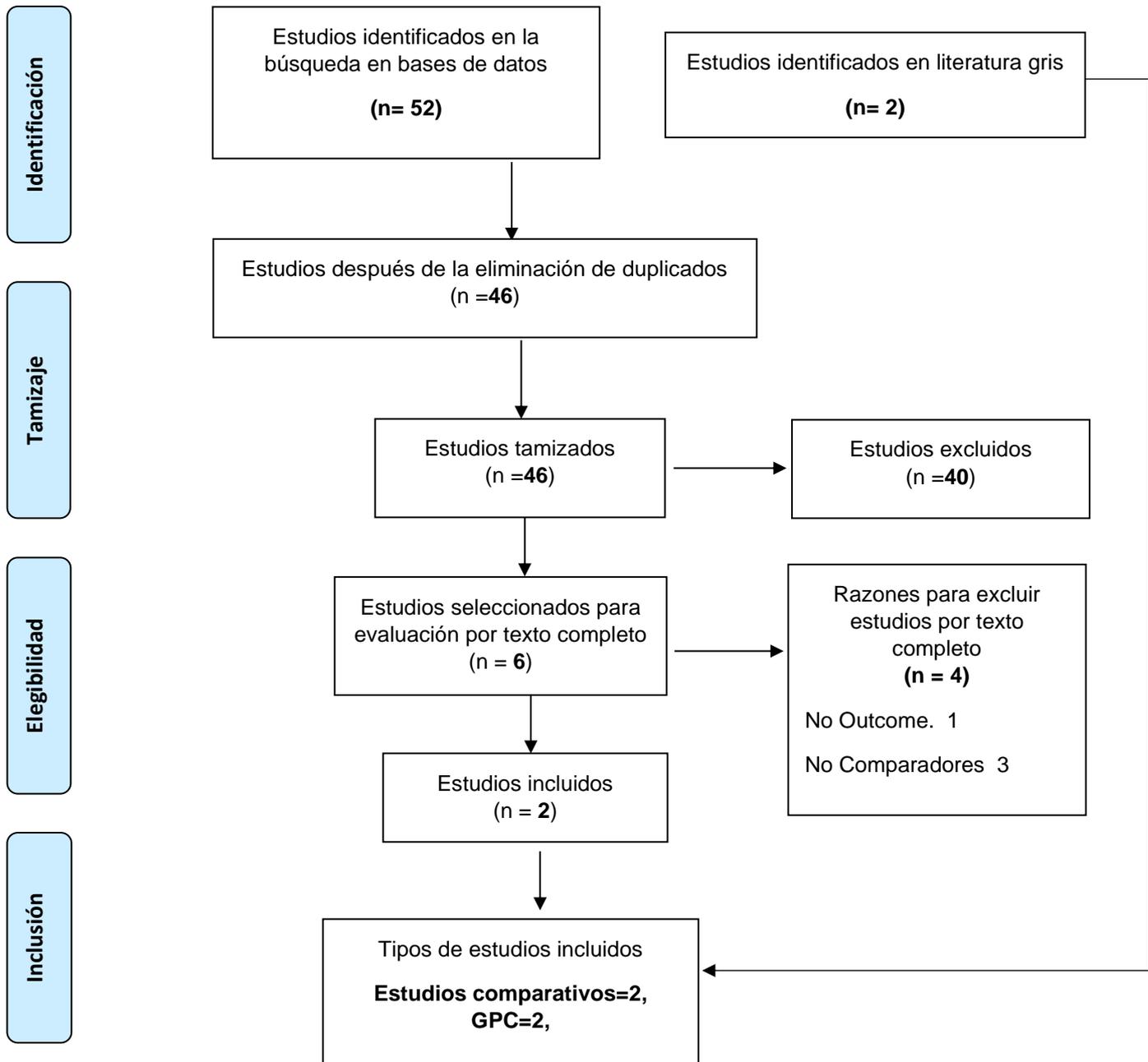
e. Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews).[16] Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron dos estudios comparativos de mefloquina vs doxiciclina en personal militar. Además, se identificaron dos guías de práctica clínica. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

a. Estudios Primarios Comparativos

En el año 2005, Sommez et al compararon esquemas de mefloquina y doxiciclina en personal militar en Afganistan. Este fue un estudio observacional comparativo con el objetivo de comparar la eficacia y la tolerabilidad de los dos regímenes en los soldados turcos establecidos en Kabul, Afganistán. Un total de 1400 soldados fueron sometidos a regímenes profilácticos con doxiciclina 100 mg/día (n=986) o mefloquina 250 mg/semana (n=414). La profilaxis duró alrededor de 12 semanas. Todos los soldados fueron monitoreados hasta 6 meses después de regresar a casa. En ninguno de los brazos se observó un caso confirmatorio de malaria y no hubo efectos secundarios graves en ninguno de los grupos. Los efectos secundarios totales en el grupo de doxiciclina fueron significativamente mayores ($P < 0,001$). El cumplimiento de los que tomaban mefloquina fue mejor que el de los que tomaban doxiciclina ($P < 0,05$). [17]

En el año 1997, Ohrt et al publicaron un ECA que compara mefloquina y doxiciclina para la profilaxis de malaria. El diseño fue un ensayo de campo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de quimioprofilaxis de la malaria en el Noreste de Irian Jaya, Indonesia. Se incluyeron 204 soldados. Después del tratamiento curativo radical, los participantes fueron asignados al azar para recibir 100 mg de doxiciclina por día y un placebo de mefloquina; 250 mg de mefloquina por semana (precedidos de una dosis de carga de 250 mg/día durante 3 días) y placebo de doxiciclina; o placebos para ambos fármacos. La profilaxis duró aproximadamente 13 semanas. El desenlace de eficacia se basó en el diagnóstico de malaria documentada por un frotis positivo. Los frotis de paludismo se obtuvieron semanalmente y cuando los pacientes presentaban síntomas sugestivos. Los síntomas informados se registraron diariamente. En el grupo de placebo, 53/69 soldados desarrollaron malaria (9,1 años-persona), lo que resultó en una tasa de ataque de 5,8 casos por año-persona (IC95%; 4,3 a 7,7 casos por año-persona). De las especies encontradas *Plasmodium falciparum* representó el 57% de los casos y *P. vivax* representó el 43% de los casos. No se presentó malaria en los 68 soldados (16,9 años-persona) en el grupo de mefloquina; por lo que la eficacia protectora de la mefloquina fue del 100 % (IC95%; 96 % a 100 %). En el grupo de doxiciclina, malaria por *P. falciparum* ocurrió en 1 de 67 soldados (16,0 años-persona), lo que resultó en una eficacia protectora del 99 % (IC95%, 94 % a 100 %). Ambos fármacos fueron muy bien tolerados. [10]

No se encontraron otros estudios que comparan cabeza a cabeza mefloquina y doxiciclina en personal militar.

b. Guías de práctica clínica

Las principales guías de práctica clínica en el mundo y Perú de malaria no mencionan recomendaciones específicas para profilaxis en poblaciones militares específicamente. Sin embargo, documentos militares hacen mención a la profilaxis de malaria en lugares endémicos

El departamento de salud pública de Inglaterra (Public Health England, actualmente Health Security Agency UK) publicó en el 2021 una guía para prevención de malaria en viajeros. En este documento Comité Asesor

para la Prevención de la Malaria reconoce que el riesgo de paludismo es diferente en viajeros militares y civiles. El Ministerio de Defensa del Reino Unido ha elaborado directrices para la prevención de la malaria específicas para el personal militar. En este documento se menciona que la elección del esquema profiláctico depende de la zona donde el militar se movilizará. La mefloquina se recomienda para prevenir o tratar la malaria en personal militar. Se puede recetar como uno de varios medicamentos quimioprofilácticos alternativos para el personal militar desplegado en áreas donde existe un alto riesgo de paludismo resistente a la cloroquina. [18]

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos publicó en el año 2019 un capítulo del CDC Yellow Book. En las recomendaciones respectivas al viaje por trabajo, se menciona específicamente a población militar cuando estos deben localizarse en áreas endémicas de malaria. Se menciona que se prefiere como primera línea a atovaquone-proguanil (malarone ®) y como segunda línea a la doxiciclina. Mefloquina se recomienda solamente cuando no se encuentra disponible alguna de las dos antes mencionadas. Guías más recientes de la CDC no especifican a esta población específicamente en sus recomendaciones. [19]

c. Evaluaciones de tecnología sanitaria

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria de nuestra intervención de interés.

d. Evaluaciones económicas de la región

No se encontraron evaluaciones económicas de la región de nuestra intervención de interés.

e. Evaluación de calidad de los estudios

La evaluación de la calidad de la evidencia de los ECAs se presenta en el Anexo 2 y se basa en la herramienta Risk of Bias de la Colaboración Cochrane.

V. CONCLUSIONES

La evidencia comparativa de mefloquina y doxiciclina para profilaxis de malaria por *P. falciparum* es escasa y se basa en un ECA. Este estudio muestra que estas dos alternativas son efectivas como profilaxis de malaria y que los eventos adversos son similares. Un estudio observacional con una muestra grande encontró que los dos comparadores fueron eficaces, sin embargo, los pacientes que tomaron doxiciclina tuvieron mayor frecuencia de eventos adversos no severos. Las principales guías de práctica clínica en el mundo y Perú de malaria no mencionan recomendaciones específicas para profilaxis en poblaciones militares específicamente.

Evaluación de tecnología sanitaria de mefloquina vs doxiciclina para profilaxis de malaria falciparum en personal militar

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2022

Página 17 de 21

Sin embargo, documentos militares de UK mencionan a mefloquina como una opción si los militares tienen que ir a un lugar endémico de malaria con alta resistencia a cloroquina. Otro documento de Estados Unidos menciona a la doxiciclina como segunda línea y mefloquina como tercera línea para profilaxis de malaria en esta población, sin embargo, esta recomendación no está basada en literatura.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. MC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIONES DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. *Malaria: Facts about malaria*. 2022; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/malaria/facts>].
2. Geneva: World Health Organization. *Malaria: Fact sheet*. 2022; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>].
3. Geneva: World Health Organization, *World malaria report 2021*. 2021.
4. Geneva: World Health Organization, *Global technical strategy for malaria 2016–2030, 2021 update*. 2021.
5. Centers for Disease Control and Prevention, *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. 2020.
6. Geneva: World Health Organization. *Malaria 2021 Country Profile: Peru*. 2021; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/malaria-2021-country-profile-per>].
7. Wong, W., et al., *Mefloquine targets the Plasmodium falciparum 80S ribosome to inhibit protein synthesis*. Nat Microbiol, 2017. **2**: p. 17031.
8. *Mefloquine and malaria prophylaxis*. Drug Ther Bull, 1998. **36**(3): p. 20-2.
9. *BNF: Mefloquine*. NICE: National Institute for Health and Care Excellence: Reino Unido.
10. Ohrt, C., 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**(12): p. 963-72.
11. *Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2021*. 2021, Public Health England: Reino Unido.
12. *BNF: Doxycycline*. NICE: National Institute for Health and Care Excellence: Reino Unido.
13. Matters, E., *The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*. United Kingdom: The University of York; 2002.
14. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. Journal of clinical epidemiology, 2009. **62**(10): p. e1-e34.
15. Page, M.J., et al., *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. International Journal of Surgery, 2021. **88**: p. 105906.
16. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. bmj, 2017. **358**.
17. Sonmez, A., et al., *The efficacy and tolerability of doxycycline and mefloquine in malaria prophylaxis of the ISAF troops in Afghanistan*. J Infect, 2005. **51**(3): p. 253-8.
18. *Mefloquine Prescribing in UK Armed Forces 12 September 2016 to 30 September 2021*, in 2021, Ministry of Defense: UK.
19. *Chapter 4: Travel-Related Infectious Diseases*. 2019, Centers for Disease Control and Prevention: United States of America.

Anexo 1: Estrategias de búsqueda

Pubmed=48

("Mefloquine"[Mesh] OR mefloquine[tiab] OR "WR-177,602"[tiab] OR mefloquine[tiab]) AND ("Doxycycline"[Mesh] OR Doxycycline Monohydrate[tiab] OR Vibramycin[tiab] OR Atridox[tiab] OR doxycycline[tiab])) AND (military[tiab] OR army[tiab] OR "Military Personnel"[Mesh] OR "Personnel, Military"[tiab] OR Military[tiab] OR "Armed Forces Personnel"[tiab] OR "Personnel, Armed Forces"[tiab] OR "Army Personnel"[tiab] OR "Personnel, Army"[tiab] OR "Coast Guard"[tiab] OR Submariners[tiab] OR Submariner[tiab] OR "Navy Personnel"[tiab] OR "Personnel, Navy"[tiab] OR Sailors[tiab] OR Sailor[tiab] OR Soldiers[tiab] OR Soldier[tiab] OR Marines[tiab])

Lilacs=4

("mefloquine" OR "mefloquina") AND ("doxycycline" OR "doxiciclina") AND ("malaria) AND (db:("LILACS" OR "IBECs"))

Cochrane=0

"mefloquine hydrochloride" in Title Abstract Keyword AND "doxycycline" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

Anexo 2: Evaluación de la calidad del ensayo clínico incluido según herramienta Risk of Bias Cochrane

Autor y año de publicación	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
Ohr et al. 1997	+		-		+		

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo.

La evaluación de la calidad fue en su mayoría de un alto riesgo de sesgo, presentando riesgo alto en selección, realización y detección, y riesgo bajo en desgaste y notificación. No se identificaron otras fuentes de sesgo.