



ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

WHO/MAL/98.1086

Original: Inglés

Distr.: Limitada

EL EMPLEO DE LA ARTEMISININA Y SUS DERIVADOS COMO MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS

*Informe de una reunión de consulta oficiosa
conjunta de CTD/DMP/TDR
Ginebra, 10 al 12 de junio de 1998*

Paludismo
División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales
Organización Mundial de la Salud
www.who.ch/ctd

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means – electronic, mechanical or other - without prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

El presente documento no se distribuye al público en general, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reserva todos los derechos al respecto. El documento no puede ser comentado, resumido, citado, reproducido o traducido, ni en su totalidad ni en parte, a menos que la OMS lo autorice previamente por escrito. Ninguna parte de él puede introducirse en un sistema de almacenamiento de datos ni difundirse en forma alguna ni por medio alguno, sea éste electrónico, mecánico o de otra tipo, sin autorización escrita previa de la OMS.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	OBJETIVOS DE LA REUNIÓN	2
3.	ESTADO ACTUAL	2
3.1	Disponibilidad de sustancias y fórmulas medicinales	2
3.2	Registro	4
3.3	Control de calidad	6
3.4	Grado de utilización en los sectores público y privado	7
3.5	Precios	8
3.6	El empleo clínico de la artemisinina y sus derivados	9
3.6.1	Tratamiento de la malaria no complicada	9
3.6.2	Tratamiento de la malaria grave	10
3.6.3	Como medicamento antigametocítico	11
3.7	Toxicidad	12
3.8	Resistencia	13
3.9	Empleo de combinaciones de medicamentos	14
3.10	Supositorios	15
4.	ÁMBITOS PRIORITARIOS PARA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	16
4.1	Investigación básica	16
4.2	Tratamiento de la malaria no complicada	17
4.3	Cumplimiento	17
4.4	Tratamiento de la malaria grave	17
4.5	Uso en el embarazo	17
4.6	Actividad antigametogénesis	18
4.7	Vigilancia de las reacciones adversas	18
4.8	Vigilancia de la farmacoresistencia y la eficacia terapéutica	18
4.9	Políticas sobre medicamentos antimaláricos	18
4.10	Elaboración de medicamentos y control de su calidad	18
5.	REGÍMENES RECOMENDADOS	19
5.1	Tratamiento de la malaria no complicada	19
5.2	Tratamiento de la malaria grave y complicada	20
6.	USO EN EL EMBARAZO	20
7.	RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES	21
7.1	Utilización	21
7.2	Registro	22
7.3	Vigilancia de la sensibilidad a los medicamentos y control posterior a la comercialización	23
7.4	Información	23
8.	REFERENCIAS	25
9.	LISTA DE PARTICIPANTES	30



INTRODUCCIÓN

La artemisinina y sus derivados, descubiertos, probados y comercializados por primera vez en China, ofrecen una resolución más rápida de la fiebre y la parasitemia que todos los demás agentes antimaláricos conocidos. En vista de esas propiedades notables, existe la preocupación de que el uso descontrolado y generalizado de dichos productos, particularmente como preparados orales, pueda provocar una rápida aparición de la farmacoresistencia adquirida a los mismos. Esa inquietud se vio reflejada en las recomendaciones hechas en reuniones de consulta oficiosas de la OMS en 1993 y 1995 (WHO, 1994; 1996).

Desde que se formularon esas recomendaciones se fue adquiriendo mayor experiencia en el uso de la artemisinina y sus derivados. Aumentó la prevalencia de la malaria falciparum farmacoresistente, con el consiguiente cambio en las políticas nacionales sobre medicamentos antimaláricos, sobre todo en África al sur del Sahara. La sulfadoxina/pirimetamina reemplazó a la cloroquina como tratamiento de primera línea de la malaria no complicada en Malawi en 1993 y en Botswana, Kenya y Sudáfrica en 1997. Ello provocó dificultades en la elección del medicamento de segunda línea en caso de fallar la terapia con sulfadoxina/pirimetamina, porque sólo se dispone de un número limitado de medicamentos antimaláricos. Por ejemplo, en Malawi se eligió la amodiaquina por considerarse que la mefloquina era demasiado costosa y su nivel de reacciones adversas posibles era inaceptable; tampoco la quinina oral resultaba aceptable por problemas en relación con el cumplimiento del régimen necesario de 7 días por parte del paciente. Estas dificultades se ven agravadas por informes sobre una resistencia creciente del P. falciparum a la sulfadoxina/pirimetamina en algunas regiones de África oriental donde aumentó el empleo de esa combinación de medicamentos.

La disponibilidad de preparados orales de medicamentos basados en la artemisinina aumentaría la gama de productos que podrían usarse en programas antimaláricos en África si a) se pudieran ofrecer a un precio accesible y b) su uso no provocara una aparición temprana de la resistencia a los mismos. En 1997 Papua Nueva Guinea, que se enfrentaba también con un nivel inaceptable de fracasos terapéuticos con cloroquina, decidió cambiar su política de medicamentos antimaláricos, estando pendientes las pruebas de eficacia correspondientes, para pasar a una asociación de cloroquina más sulfadoxina/pirimetamina como medicamento de primera línea, dejando el artesunato oral por sí solo como producto de segunda línea, y el artesunato por vía parenteral o rectal para el tratamiento de casos graves de la enfermedad (Dres. K. Palmer y Allan Schapira, informe de misión, WPRO, octubre de 1997).

En vista de todo ello, entre el 10 y el 12 de junio de 1998 se celebró en Ginebra una reunión de consulta oficiosa sobre el uso de la artemisinina y sus derivados como medicamentos antimaláricos, para actualizar las políticas de la OMS sobre el empleo de dichos medicamentos. La consulta reunió a personas con experiencia en la evaluación

preclínica y clínica de medicamentos, en cuestiones normativas y en el uso de esos medicamentos en los programas antimaláricos, y contó asimismo con la asistencia de representantes de la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Productos Farmacéuticos.

Además de escucharse las ponencias de los participantes, en la reunión se analizaron los documentos de trabajo y las conclusiones de una conferencia sobre *El uso racional del qinghaosu y sus derivados*, organizada por la Fundación Internacional Laveran y la Fundación Marcel Mérieux y celebrada en Annecy del 19 al 22 de abril de 1998. Esos materiales fueron proporcionados amablemente por el profesor P. Ambroise-Thomas (Fundación Internacional Laveran y Fundación Marcel Mérieux, 1998).

2. OBJETIVOS DE LA REUNIÓN

La reunión tuvo por objeto:

- i. examinar recomendaciones existentes de la OMS sobre la función y el uso de la artemisinina y sus derivados a la luz de las investigaciones contemporáneas y las experiencias operacionales;
- ii. asesorar a la OMS en cuanto a políticas y pautas para la selección y el empleo correcto de la artemisinina y sus derivados en distintas situaciones epidemiológicas; y
- iii. definir las necesidades futuras de investigación y desarrollo.

3. ESTADO ACTUAL

3.1 Disponibilidad de sustancias y fórmulas medicinales

China y Viet Nam siguen siendo los principales productores de artemisinina y sus derivados, como sustancias medicinales y también como presentaciones para empleo por vía tanto oral como parenteral.

Las presentaciones de **mayor disponibilidad** son las siguientes:

Presentaciones orales (país de producción)

Comprimidos de artemisinina (Viet Nam)	250 mg
Comprimidos de artesunato (China y Viet Nam)	50 mg
Comprimidos de artesunato (Suiza *)	200 mg
Comprimidos de artesunato (Francia *)	50 mg
Cápsulas de arteméter (China)	40 mg
Comprimidos de compuesto de arteméter (China)	50 mg
Comprimidos de dihidroartemisinina (China)	20, 60 y 80 mg

* registro limitado en países endémicos

Presentaciones parenterales (país de producción)

(i) de administración por vía intramuscular

Inyección de arteméter (China y Francia **)	ampolla de 80 mg/1 ml
Inyección de arteéter(India)	ampolla de 150 mg/2 ml
** disponible también como ampolla de 40 mg para uso pediátrico	

(ii) de administración intravenosa o intramuscular

Artesunato (China y Viet Nam)	vial de 60 mg/1 ml
-------------------------------	--------------------

Supositorios

Artemisinina (Viet Nam)	100, 200, 300, 400 y 500 mg/supositorio
Artesunato (China)	100 mg/supositorio
Artesunato (Suiza***)	200 mg/rectocap
Dihidroartemisinina (China)	80 mg/supositorio
*** registro limitado en países endémicos	

Sustancias medicamentosas

La artemisinina, el arteéter, el arteméter, el artesunato y la dihidroartemisinina se pueden adquirir a productores en China como sustancias medicamentosas; asimismo, la artemisinina, el arteméter y el artesunato se pueden adquirir en Viet Nam.

Los precios correspondientes se indican en la sección 3.5.

Presentaciones en desarrollo

Las siguientes presentaciones están en una etapa de desarrollo avanzada en el seno de la industria farmacéutica; su registro se ha solicitado o está a punto de solicitarse en América del Norte, Europa occidental, y en el futuro se hará lo propio en los países donde la malaria es endémica:

- Arteéter, inyección intramuscular - Artecef B.V., Maarsse, Países Bajos.
- Co-arteméter (arteméter más lumefrantrina [= benflumetol]), preparado para administración por vía oral - Novartis Pharma, A.G., Basilea, Suiza.
- Dihidroartemisinina reparado para administración por vía oral - Artecef B.V., Maarsse, Países Bajos.
- Inyección intravenosa de artelinato - Walter Reed Army Institute of Research, Washington, EE.UU.

3.2 Registro

La artemisinina y sus derivados están registrados en forma generalizada para su uso como medicamentos antimaláricos en países con endemicidad de malaria. Hasta la fecha no se ha registrado ninguna formulación en Europa ni en América del Norte, si bien en Francia y Dinamarca se puede proporcionar arteméter para aplicación por vía intramuscular a pacientes individuales en caso de necesidad.

El proceso de registro y autorización para emplear dichos medicamentos varía en función del estado de avance de la agencia reguladora correspondiente. En algunos países la toma de decisiones se ha basado en una evaluación de la situación epidemiológica local.

Ciertos países, como Bangladesh y Filipinas, no tienen problemas de malaria con farmacoresistencia múltiple, por lo cual no han registrado esos productos, que, por ende, no se consiguen comercialmente. Otros países, como Myanmar y Viet Nam, que afrontan el problema de la farmacoresistencia múltiple y conscientes de que algunos grupos de la población no tienen acceso a médicos ni a servicios de salud pública, permiten el comercio de artemisinina a farmacias privadas y públicas y a vendedores en los mercados de las aldeas.

Fuera de China y Viet Nam, Tailandia fue uno de los primeros países en registrar esos medicamentos. A principios de los años noventa, este país sufría problemas graves de farmacoresistencia múltiple, ya que la cloroquina y la sulfadoxina/pirimetamina eran totalmente ineficaces, la quinina iba perdiendo su eficacia y la mefloquina alcanzaba índices de fracaso superiores a 50% en ciertas regiones. En Tailandia los fabricantes, importadores y vendedores de medicamentos deben tener una licencia, exigiéndoseles la presentación de un expediente completo que incluya detalles sobre estudios preclínicos y clínicos. En lo que hace a los derivados de la artemisinina, los expedientes presentados, según la traducción de los archivos del producto chino, contenían un nivel ínfimo de detalles científicos y técnicos, ya que no proporcionaban en forma adecuada datos básicos sobre la inocuidad o la eficacia del producto, ni datos de fabricación que permitieran vigilar adecuadamente su calidad. Pese a estas deficiencias, el Subcomité Técnico de la FDA tailandesa aprobó el registro del artesunato oral y el arteméter intramuscular en julio de 1991, y del artesunato intravenoso en enero de 1992, en vista de que a) los datos provenientes de ensayos clínicos realizados en Tailandia y en otros países fuera de China confirmaban la eficacia y seguridad de dichos compuestos y b) existía en el país una necesidad clínica y humanitaria de esos medicamentos para tratar infecciones de falciparum con farmacoresistencia múltiple. Su registro a título de prueba se hizo en un principio por dos años, y a condición de que: a) su empleo se limitara a los sectores gubernamentales, b) los recipientes de los productos ostentaran claramente en su exterior el rótulo "utilícese solamente en el sector gubernamental", c) se realizara una vigilancia posterior a la comercialización y d) la calidad de todos los lotes de medicamentos importados fuera controlada por la FDA tailandesa. Asimismo, Tailandia registró el uso de rectocaps de artesunato a principios de 1998 (véase también la sección 3.10).

El registro y el uso aprobado también se ven restringidos en Brasil únicamente a los hospitales aprobados por el gobierno pero, a diferencia de lo que ocurre en Tailandia, sólo para el tratamiento de los casos de malaria grave.

Pese a recomendaciones previas, los derivados de artemisinina han sido objeto de un registro generalizado en África al sur del Sahara, donde se consiguen con facilidad, si bien no se los utiliza en programas de salud pública. El arteméter inyectable y el artesunato oral, ambos producidos por compañías francesas, se han registrado en 25 y 13 países (principalmente francófonos) africanos, respectivamente. También se consiguen preparados de origen chino. Si bien el arteméter inyectable no está registrado oficialmente en Sudáfrica, se lo puede usar para pacientes individuales en caso de necesidad.

El proceso de registro se encuentra en distintas etapas de evolución en África, pudiendo asumir cualquiera de las siguientes formas:

- *Notificación.* Se trata del proceso más sencillo, en el que lo único que se le exige a la compañía es que informe a las autoridades de registro sobre su intención de comercializar el medicamento. Los datos auxiliares requeridos, cuando se requieren, son ínfimos y la compañía no necesita aprobación de las autoridades para sus actividades de comercialización.
- *Autorización.* Por lo general se solicita (pero no necesariamente se evalúa) información en cuanto a fabricación, calidad, toxicidad en los animales y eficacia e inocuidad en el ser humano. La compañía necesita autorización para la comercialización.
- *Registro integral.* Se trata, en principio, del método aplicado en los países industrializados, y en tan sólo un puñado de naciones africanas. Uno de los requisitos correspondientes es el de presentar pruebas integrales de eficacia e inocuidad para el ser humano en el propio país, mediante protocolos de ensayos clínicos aprobados por la autoridad reguladora. La propia autoridad se encarga de las pruebas de control de calidad de los productos para complementar los datos proporcionados por la empresa que solicita el registro de sus productos. Sin embargo, eso escapa al alcance de la mayoría de los países africanos, que se ven obligados a depender de la certificación suministrada por la empresa exportadora. El Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional es una manera útil para garantizar la calidad de los medicamentos importados por esos países.

Muchos países también insisten en que la empresa exportadora suministre un certificado de registro y de venta libre en el país de origen. Sin embargo, con ello no se asegura la calidad del producto importado, porque los lotes exportados no necesariamente se fabrican en las mismas condiciones que los que se utilizan a nivel local.

Los sistemas normativos deficientes de muchos países del mundo constituyen uno de los obstáculos más importantes para el suministro correcto y el empleo racional de medicamentos antimaláricos, incluida la artemisinina y sus derivados. Incluso allí donde existen mecanismos normativos bien establecidos, es probable que el sistema sea obviado por actividades ilícitas, incluida la importación de medicamentos de mala calidad y falsos.

Las restricciones más importantes en cuanto al control del uso de los medicamentos a base de artemisinina son las siguientes:

- falta de políticas para la selección de medicamentos esenciales y el registro de medicamentos;
- incapacidad de hacer cumplir los reglamentos que controlan la importación y distribución de medicamentos;
- falta de datos científicos para formular una política nacional adecuada sobre medicamentos antimaláricos;
- ignorancia y falta de cooperación por parte de quienes emiten recetas, en cuanto al empleo racional de medicamentos antimaláricos;
- falta de materiales de IEC (información, educación y comunicación) sobre la conducta apropiada para la búsqueda de tratamiento, que lleva a los pacientes a solicitar esos medicamentos en forma innecesaria; y
- fuerzas comerciales que puján en el seno del mercado para volver más asequibles los medicamentos antimaláricos.

3.3 Control de calidad

El control de calidad de los medicamentos, es decir, su producción de conformidad con las buenas prácticas de manufactura (BPM) y la vigilancia posterior de su calidad en toda la cadena de distribución, es un elemento fundamental de cualquier programa de medicamentos esenciales. Es esta una cuestión importante en relación con la artemisinina y sus derivados porque la mayoría de las presentaciones disponibles no se produce de conformidad con normas de BPM, habiéndose notificado en ciertas regiones el uso de medicamentos falsos. Por ello es fundamental que se redoblen esfuerzos para poner a las actuales plantas de producción de dichos medicamentos en un nivel a la altura de las BPM, y que existan sistemas de control de calidad. Algunos países, como China, Malasia, Tailandia y Viet Nam, tienen cierta experiencia en la realización de pruebas de control de calidad para la artemisinina y sus derivados.

La evaluación de la calidad de la artemisinina y sus derivados se puede realizar por distintos métodos:

- La cromatografía en capa fina (TLC) identifica el compuesto de origen y las sustancias afines, y puede proporcionar una estimación aproximada del contenido del ingrediente activo del medicamento;

- La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), sumada a un detector ultravioleta, permite hacer una cuantificación exacta del fármaco de origen y una cuantificación relativa de los diluyentes y los productos de degradación química; y
- Los perfiles de disolución *in vitro* que se están estableciendo para comprimidos, cápsulas y supositorios.

Actualmente, la OMS está participando en la formulación y evaluación de especificaciones sobre la calidad de fármacos y presentaciones para artemisinina, arteméter, arteéter, artesunato y dihidroartemisinina, para su publicación en *Farmacopea internacional*.

La OMS ha establecido vínculos de colaboración para el control de calidad de medicamentos antimaláricos con la *University Sains Malaysia*, de Penang, Malasia, que acepta muestras de cualquier medicamento antimalárico, incluidos los basados en artemisinina; sin embargo, dicha institución no es suficiente, por lo cual no sólo se requieren otros centros de referencia internacionales/regionales, sino que además hay que reforzar las posibilidades nacionales al respecto.

3.4 Grado de utilización en los sectores público y privado

El grado de utilización actual de esos medicamentos puede ilustrarse con los siguientes datos. El programa nacional vietnamita de lucha contra la malaria distribuyó a los servicios de salud pública del país, entre 1991 y 1998, 31,6 millones de comprimidos de artemisinina, 10,5 millones de comprimidos de artesunato y 793.500 viales de artesunato inyectable. Además, entre 1995 y 1997, empresas farmacéuticas en el país produjeron en forma anual 7 millones de comprimidos de artemisinina, 1,5 millones de comprimidos de artesunato y más de 500.000 viales de artesunato inyectable, para su venta en el sector privado. Si bien no se dispone de datos recientes provenientes de China, se ha informado que las ventas de comprimidos de artesunato aumentaron de 185.000 a 2.545.000 entre 1991 y 1995. En Tailandia, que no produce esos medicamentos, y donde los mismos sólo se consiguen en el sector público, el consumo de artesunato creció de 2.880 comprimidos en 1993 a 653.199 en 1997.

En algunos países, la artemisinina y sus derivados se consiguen en el sector privado a precios muy superiores a los indicados más abajo. A veces es común la automedicación. Un estudio sobre los patrones de utilización de medicamentos en siete lugares centinela de Myanmar muestra que, en general, 16% de quienes respondieron al mismo practican la automedicación con artemisinina. Dicha cifra excede el 50% en Monghsat, estado de East Shan, cerca de la frontera con Tailandia. Esas situaciones pueden conducir a una infradosificación y a tratamientos de combinaciones inadecuadas que a la postre provocan el fracaso de la terapia, conllevan un riesgo de malaria grave y tienen un costo excesivo para los pacientes, pudiendo asimismo acelerar la aparición de la farmacoresistencia. De estudios realizados en Myanmar se desprende también que incluso si los medicamentos a base de artemisinina fueron recetados por un médico, sólo 30% de los profesionales recetó la dosis correcta ciñéndose a las directrices de las políticas nacionales.

3.5 Precios

A continuación se indican los costos oficiales de exportación FOB (franco a bordo) más el costo de entrega desde los puertos de los países productores:

(i) China

Preparados

Comprimidos de artesunato	US\$ 2,00 por caja de 12 comprimidos
Caja doble de artesunato inyectable	US\$ 4,80 por caja de 6 ampollas
Cápsulas de arteméter	US\$ 2,00 por plancheta de 10 cápsulas
Arteméter en aceite para inyecciones	US\$ 4,80 por caja de 6 ampollas
Comprimidos de dihidroartemisinina	se desconoce el precio

Sustancias medicamentosas

Artemisinina	US\$ 420/kg
Arteméter	US\$ 3.500/kg
Arteéter	US\$ 3.600/kg

Precios semejantes a los cotizados en 1993.

(ii) Viet Nam

Comprimidos de artesunato	US\$ 1,70 por 12 comprimidos
Comprimidos de artemisinina	US\$ 1,50 por 10 comprimidos

(iii) Francia (presentaciones fabricadas de conformidad con las BPM)

Comprimidos de artesunato	US\$ 6,00 por 12 comprimidos
Inyección intramuscular de arteméter	US\$ 11,88 por 6 ampollas con un contenido 80 mg
	US\$ 6,93 por 6 ampollas con un contenido de 40 mg

(iv) India

Inyección intramuscular de arteéter	US\$ 5,00 por 6 ampollas con un contenido de 150 mg
-------------------------------------	---

Los precios en el mercado libre en China y Viet Nam son semejantes a los aquí indicados. Los medicamentos antimaláricos son proporcionados a título gratuito a los pacientes por el programa nacional vietnamita de lucha contra la malaria, que adquiere dichos medicamentos de los fabricantes por un precio de alrededor de US\$ 1,00 por 10 comprimidos de artemisinina, US\$ 0,70 por 12 comprimidos de artesunato y US\$ 3,50 por 6 ampollas de artesunato inyectable.

Sin embargo, los precios sufren variaciones considerables en los países importadores, donde las fuerzas del mercado influyen en los costos. En Myanmar, el arteméter intramuscular cuesta US\$ 7,00 por 6 ampollas, el arteméter oral US\$ 1,50 por 12 cápsulas,

el artesunato inyectable US\$ 3,50 por 6 ampollas y el artesunato oral US\$ 1,00 por 12 tabletas. En Tailandia, el precio oficial del artesunato asciende a 13 bahts (US\$ 0,30) por comprimido, pero en el mercado negro se pagan 20 ó 30 veces esta cantidad por comprimido en la frontera con Myanmar. A su vez, en otros países y regiones, el artesunato o el arteméter para vía parenteral pueden costar unos US\$ 30 por tratamiento, y el artesunato oral alrededor de US\$ 6. Los precios en el mercado negro pueden ser aun más elevados. Estas cifras son semejantes a las notificadas en 1993.

3.6 El empleo clínico de la artemisinina y sus derivados

3.6.1 Tratamiento de la malaria no complicada

La artemisinina, el arteméter y el artesunato se han venido usando en China para el tratamiento de la malaria no complicada desde hace más de 20 años, y en forma creciente en el resto de Asia Sudoriental en los últimos diez años. La dihidroartemisinina oral se introdujo hace poco, pero hay mucho menos información sobre este compuesto (Zhao y Song, 1993; Looareesuwan *et al.*, 1996a). No parecen existir demasiadas diferencias en cuanto a eficacia o tolerancia entre los distintos derivados cuando se los administra en las dosis recomendadas actualmente, pero los datos comparativos son limitados.

En general, los preparados orales de estos medicamentos se absorben en forma rápida pero incompleta, y su biodisponibilidad es baja (Bethell *et al.*, 1997). Existen pruebas convincentes de que sufren un profundo metabolismo hepático de primer paso. Tanto el artesunato como el arteméter se transforman rápidamente en dihidroartemisinina, por lo cual el metabolito está presente en general a concentraciones más elevadas que el compuesto de origen (Teja-Isavadharm *et al.*, 1996). Si bien la dihidroartemisinina es el derivado más activo en forma molar, cada uno de los fármacos de origen está presente en la gama baja de nM, y se sabe que logran niveles muy superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas en el plasma. Pese a su rápida eliminación y su grado de transformación, los fármacos de origen pueden ser responsables de gran parte del efecto antimalárico en la sangre (Hien y White, 1993; ter Kuile *et al.*, 1993).

No se ha detectado ninguna interacción farmacológica con otros medicamentos, si bien en teoría existe el riesgo de que una interacción farmacodinámica con la desferoxamina pueda atenuar la actividad antimalárica (Looareesuwan *et al.*, 1996b). Todos los medicamentos a base de artemisinina impiden el desarrollo de parásitos en fase de anillo a las fases patógenas más maduras que forman rosetas y citoadherencias en los capilares (Watkins *et al.*, 1993; Udomsangpetch *et al.*, 1996).

Pese a las limitaciones de muchos clínicos de los que se tiene noticia, los derivados de la artemisinina producen siempre un alivio más rápido de los síntomas clínicos y una eliminación más veloz de los parásitos de la sangre que otros productos antimaláricos (Hien y White, 1993). En cerca de 90% de los pacientes a quienes se les administraron dichos medicamentos, las fiebres se resolvieron y las parasitemias desaparecieron dentro de las 48 horas posteriores al tratamiento. Se ha estimado que los medicamentos en cuestión reducen la biomasa de parásitos por un factor aproximado de 10^4 por cada ciclo asexual del parásito (36 a 48 horas), y por un factor de entre 10^6 y 10^8 en el transcurso de 3 días de

tratamiento (White, 1997a). Pese a sus semividas de eliminación breves, es decir, de 1,6 a 2,6 horas, los medicamentos a base de artemisinina son eficaces cuando se los administra en forma diaria.

El problema con esos medicamentos es que cuando se los utiliza por sí solos durante períodos breves (menos de 5 días) la eliminación de la parasitemia de la sangre no es sino temporal en un máximo de 50% de los pacientes. Este índice de recrudescencia elevado obedece a la eliminación rápida de estos productos y a la necesidad de que el medicamento antimalárico esté presente en la sangre en concentraciones eficaces durante cuatro ciclos asexuales (más de 6 días) para lograr la eliminación del parásito (White, 1997a). Con regímenes de 5 y, especialmente, de 7 días se logra una eficacia mayor, pero esto se debe a un menor cumplimiento por parte de los pacientes ambulatorios.

La experiencia, principalmente en China, Myanmar, Tailandia y Viet Nam, sigue indicando que estos medicamentos son tolerados muy bien por adultos y niños, sin que se haya informado sobre efectos adversos graves después de su uso clínico (en la sección 3.7 se trata la toxicidad correspondiente). Se trata de medicamentos de buena eficacia contra la malaria falciparum con farmacoresistencia múltiple cuando se los asocia con mefloquina (Nosten *et al.*, 1994), pero la monoterapia en regímenes de 5 días no parece alcanzar índices de curación de 90% en ninguna región (McIntosh y Olliaro, 1998). En zonas de resistencia a la mefloquina, la asociación de esta con derivados de artemisinina mejora la eliminación de parásitos en comparación con el efecto de cualquiera de esos productos por sí solo, pero hay muy pocos datos publicados sobre la terapia de asociación con otros medicamentos aparte de la mefloquina. No obstante, en la empresa Novartis Pharma A.G. se encuentra en una etapa avanzada de desarrollo una combinación fija de arteméter con lumefrantrina.

Existen datos limitados sobre el empleo de presentaciones orales de medicamentos a base de artemisinina en África. En Nigeria y Tanzania se comprobó que el artesunato y el arteméter eliminan las parasitemias con más eficacia que la cloroquina y la sulfadoxina/pirimetamina (Alin *et al.*, 1996a, b; Ezedinachi, 1996).

3.6.2 Tratamiento de la malaria grave

En 1993, la OMS recomendó que el empleo de arteméter o artesunato por vía parenteral se restrinja a las zonas en las que se pueda comprobar resistencia a la quinina, porque los escasos datos disponibles no mostraban ninguna ventaja clara de dichos medicamentos con respecto a esta última (WHO, 1994).

Desde entonces se han hecho varios estudios comparativos entre los derivados de artemisinina y la quinina en el tratamiento de la malaria grave. La comparación entre dichos estudios es difícil debido al tamaño reducido de las muestras correspondientes, las distintas vías de administración y la estructura de los análisis. Sin embargo, la OMS/TDR coordinó cuatro ensayos integrales para la comparación del arteméter y la quinina en Gambia, Kenya, Malawi y Viet Nam, y estudios de alcance más reducido en África y Asia Sudoriental para tratar este problema. Del metanálisis de la mortalidad hecho en esos ensayos se desprende que un paciente tratado con arteméter tenía por lo menos las mismas perspectivas de supervivencia que otro tratado con quinina (McIntosh y Olliaro, 1998b).

Los medicamentos a base de artemisinina eliminaron los parásitos más rápidamente que la quinina en los pacientes con malaria grave, pero la supresión de la fiebre fue semejante en ambos casos. Sin embargo, el arteméter y el artesunato para vía parenteral son más fáciles de usar que la quinina y no provocan hipoglucemia. Dos de esos estudios (los hechos en niños de Gambia y en adultos de Viet Nam) indicaron, frente a estados comatosos, tiempos de recuperación mucho más prolongados en los pacientes tratados con arteméter que en los tratados con cloroquina o quinina, desconociéndose las razones causales de este hallazgo (van Hensbroek *et al.*, 1996; Hien *et al.*, 1996).

En 3% de los adultos y 10% de los niños se registra una deficiencia neurológica persistente tras la malaria cerebral. El único estudio que evaluó este fenómeno fue el realizado en Gambia, de cuyos resultados se desprende que los niños tratados con arteméter exhibieron, al cabo de 6 meses de seguimiento, una incidencia ligeramente menor de secuelas neurológicas residuales que los tratados con quinina (van Hensbroek *et al.*, 1996).

Existen ciertas pruebas de que la malaria grave puede modificar la cinética del artesunato, pero se requieren nuevos estudios para confirmar esta observación y determinar si tiene consecuencias terapéuticas clínicamente significativas.

3.6.3 Como medicamento gametocitocida

La artemisinina y sus derivados tienen un efecto importante en la gametocitogénesis. Ciertos estudios de laboratorio muestran que impiden el desarrollo de gametocitos gracias a su efecto en las fases anular y temprana de los mismos (fases I a III) (Kumar y Zheng, 1990; Mehra y Bhasin, 1993), observaciones que fueron confirmadas con estudios de campo (Chen *et al.*, 1994).

Entre 1992 y 1995, una evaluación de la gametocitemia en más de 5.000 adultos y niños del oeste de Tailandia, cerca de la frontera con Myanmar, reveló que el tratamiento de la malaria falciparum no complicada, con artesunato o arteméter, reducía mucho la gametocitemia (Price *et al.*, 1996). En comparación con la mefloquina, los derivados de la artemisinina disminuían los índices de gametocitos por un factor de 8 en infecciones primarias y de 18,5 en las recrudescentes. Los factores de riesgo relacionados con la presencia de gametocitos fueron la anemia o la parasitemia patente en la presentación, afección de larga evolución, infecciones recrudescentes, esplenomegalia y fracaso terapéutico posterior de los medicamentos.

Estos resultados parecen indicar que los medicamentos basados en la artemisinina pueden reducir la transmisión y, por ende, la propagación de cepas resistentes. Datos epidemiológicos recientes de la misma zona indican que, pese a la presencia de vectores y condiciones climáticas adecuadas, tras la introducción de la asociación de artesunato y mefloquina en 1991 se registró una disminución de la incidencia de malaria falciparum, pero no de la de malaria vivax. En el mismo período la sensibilidad del parásito a la mefloquina no disminuyó, pese a que sí lo había hecho en forma pronunciada entre 1986 y 1991, cuando la mefloquina se usaba por sí sola.

Se requieren nuevos estudios en otros lugares para confirmar estas observaciones. La experiencia con la primaquina, que actualmente es el único medicamento gametocitocida operativamente útil, indica que su efecto se ve influido por el grado de cobertura de la administración del medicamento, el nivel de transmisión y la presencia de portadores de gametocitos.

3.7 Toxicidad

Los estudios clínicos prospectivos de más de 10.000 pacientes y el uso de medicamentos a base de artemisinina en varios millones de pacientes, incluida la vigilancia posterior a la comercialización en más de 4.600 pacientes en Tailandia, no han revelado ningún efecto adverso grave relacionado con los fármacos. Los efectos adversos más comunes notificados tras el uso de medicamentos a base de artemisinina son cefalea, náusea, dolor abdominal, vómitos y diarrea ocasional, síntomas relacionados con la malaria y que se resuelven con un tratamiento adecuado. Ensayos no controlados arrojaron ciertos indicios de una supresión temporal de la respuesta de reticulocitos sin que se produjera anemia, habiéndose informado sobre la inducción de fiebre hemoglobinúrica con la misma frecuencia que la quinina en el tratamiento de la malaria grave. En Tailandia, la vigilancia posterior a la comercialización también detectó dos casos de trastornos hemorrágicos posiblemente relacionados con la administración de artesunato (Ministry of Health, Tailandia, 1996).

Sin embargo, estudios hechos en animales revelaron un nivel limitado de indicios sintomáticos y anatomopatológicos de neurotoxicidad tras la administración parenteral de dosis elevadas de arteméter o arteéter (Brewer *et al.*, 1992, 1994a, b; Petras *et al.*, 1997). Ambos fármacos produjeron un patrón singular de neuronopatía en los núcleos del tronco encefálico de ratas, perros y monos rhesus. El probable "nivel sin efectos observados (NSEO)" del arteéter, y posiblemente también del arteméter, oscila entre 6,25 mg/kg/día en el perro y 100 mg/kg/día en el mono. En cambio, no se obtuvieron datos reproducibles que demuestren la misma neurotoxicidad del artesunato o del ácido artelínico en la rata, con dosis intramusculares máximas de 175 mg/kg/día y 420 mg/kg/día, respectivamente. Cabe señalar que no se realizaron estudios con artesunato ni ácido artelínico en otras especies.

En estos animales se produce un daño neuronal en forma de cromatólisis y necrosis de algunas neuronas dispersas en ciertos núcleos del tronco encefálico y el techo del cerebelo, sin que se haya confirmado daño en otras partes del sistema nervioso central.

Por ello, se llegó a la conclusión que el riesgo de neurotoxicidad en el ser humano, frente a la administración por vía oral o rectal de presentaciones de medicamentos a base de artemisinina, probablemente sea bajo. Sin embargo, el uso parenteral de arteméter o arteéter puede conllevar ciertos riesgos, si bien los NSEO de ambos compuestos administrados por esta vía en animales indican que no serían tóxicas las dosis utilizadas para tratar la malaria en el hombre.

De hecho, hasta ahora los estudios prospectivos de más de 10.000 pacientes no han arrojado pruebas clínicas de neurotoxicidad grave frente al uso de cualquier medicamento a base de artemisinina en el hombre. Además, un estudio retrospectivo realizado hace poco en la zona central de Viet Nam, donde se ha hecho un uso intensivo de la artemisinina y

sus derivados, no detectó ningún cambio provocado por los medicamentos en los potenciales auditivos estudiados en los niños y los adultos que habían recibido dosis de artemisinina durante un año (Hien T.T., comunicación personal, 1998). Ese estudio se repitió en Tailandia con 80 pacientes a quienes se les suministraron dos o más tratamientos a base de derivados de artemisinina. Además, otros 1.100 casos en ese mismo país se sometieron a exámenes neurológicos integrales tras el tratamiento, sin que se detectaran en dichos pacientes patrones específicos de anormalidades neurológicas (Informe de la reunión de consulta oficiosa del Programa de TDR sobre las investigaciones neurológicas clínicas requeridas para pacientes tratados con compuestos y derivados de artemisinina, 20 de julio de 1998, Ginebra).

Si bien esos resultados sugieren que el riesgo de reacciones adversas graves a la artemisinina parece ser bajo, indican asimismo que se requieren una vigilancia constante y un control posterior a la comercialización en todos los países en los que se comercializan y utilizan medicamentos a base de artemisinina.

3.8 Resistencia

No se ha informado sobre resistencia clínica a los medicamentos a base de artemisinina. Se demostró que los aislados clínicos y las cepas de laboratorio varían en su sensibilidad a dichos medicamentos, pero no hay indicios de que ello se deba a un fracaso clínico (Basco y Le Bras, 1993; Wongsrichanalai *et al.*, 1997). Sin embargo, en laboratorio se obtuvieron cepas de *P. falciparum* (Inselberg, 1985) y *P. yoelli* (Peters *et al.*, 1993) resistentes a la artemisinina, si bien que una resistencia de características inestables.

En estudios de laboratorio también se demostró que las cepas resistentes a la mefloquina parecen ser menos sensibles a la artemisinina, probablemente debido a que ambos fármacos son sinérgicos (Chawira *et al.*, 1987; Ekong y Warhurst, 1990). Las observaciones *in situ* convalidan estas observaciones de laboratorio. Por ejemplo, en aislados provenientes del distrito Yaha, en el sur de Tailandia, donde la mefloquina alcanza índices de curación elevados en el tratamiento de la malaria falciparum, se observó una gran sensibilidad a la mefloquina, la quinina y el artesunato *in vitro*. En cambio, en la provincia de Tak, fronteriza con Myanmar, la sensibilidad al artesunato y la mefloquina disminuyó entre 1991 y 1994, época en la cual en Tailandia no se conseguían ni artemisinina ni ninguno de sus derivados (Wongsrichanalai *et al.*, 1998).

Se ha informado acerca de una susceptibilidad reducida de las infecciones de falciparum a la artemisinina en zonas de la provincia china de Yunnan lindantes con la República Democrática Popular Laos y con Myanmar, donde la infraestructura de los servicios de salud se ha deteriorado, el nivel de autotratamientos aumentó y se registran grandes migraciones humanas (WHO, 1997).

No hay duda de que la resistencia a la artemisinina va a aparecer, pero es imposible predecir dónde y cuándo. Es probable que el empleo creciente de artemisinina y sus derivados, particularmente con regímenes no vigilados e incompletos, constituya un factor de riesgo. Ese uso es mayor en algunos países de Asia Sudoriental, donde por general los niveles de inmunidad de la población son bajos y los desplazamientos de población

provocan un riesgo temporal de contagio intenso. Estos factores ya contribuyeron en el pasado a la aparición de la resistencia a otros medicamentos antimaláricos y puede que hagan lo mismo en relación con la resistencia a la artemisinina.

Estas observaciones ponen de relieve la necesidad de a) establecer sistemas para detectar cambios en la susceptibilidad de los parásitos a dichos medicamentos, b) vigilar su eficacia terapéutica en forma sistemática, y c) formular estrategias que puedan evitar o retardar la aparición de la resistencia.

3.9 Empleo de asociaciones de medicamentos

La asociación de medicamentos con modos de acción independientes para evitar la aparición de la resistencia se fundamentó por primera vez en el marco de la quimioterapia antituberculosa, antibacteriana y antimalárica, y desde entonces se adoptó en la quimioterapia para cáncer y, en fecha más reciente, en el tratamiento del SIDA y la lepra. El principio correspondiente es que la resistencia surge a partir de las mutaciones del microorganismo, y la posibilidad de que surja un mutante resistente a dos o más medicamentos es el producto de las tasas de mutación individuales por parásito si no se vinculan las mutaciones genéticas que confieren resistencia. Por ejemplo, si 1 en 10^{10} parásitos son resistentes al medicamento A y 1 en 10^8 lo son al medicamento B, sólo 1 en 10^{18} serán resistentes tanto al A como al B. Como la mayoría de los pacientes tienen a la presentación entre 10^8 y 10^{12} de parásitos de malaria, sólo cerca de 1 de cada 100 millones de pacientes tratados tendría parásitos farmacoresistentes sobrevivientes a ambos medicamentos (White, 1998).

La aparición de la resistencia depende en parte de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos. Los medicamentos antimaláricos con vida media prolongadas son particularmente vulnerables a dicha aparición porque a) existen mayores posibilidades de contraer una infección nueva y no relacionada con la primera mientras las concentraciones de medicamentos tras el tratamiento caen por debajo de las suficientes para impedir la multiplicación de parásitos y curar la infección nueva, y b) si la infección original no se ha curado, los parásitos sobrevivientes estarán sujetos a la presión de los medicamentos conforme los ciclos asexuales se expongan a concentraciones menores en la sangre (Watkins y Mosobo, 1993; White, 1997). Existen pruebas convincentes de que los medicamentos antimaláricos de vida media breve son menos susceptibles de generar la aparición de resistencia.

La artemisinina y sus derivados tienen vida media breves y constituyen los medicamentos antimaláricos más potentes y de acción más rápida que se conocen. Reducen la biomasa de los parásitos por un factor aproximado de 10.000 por cada ciclo asexual y, de momento, no se tiene noticia de resistencia a los mismos. Se ha demostrado que tanto las asociaciones de artesunato con mefloquina como las de arteméter con lumefrantrina son sumamente activas contra las infecciones de falciparum con farmacoresistencia múltiple. Existen indicios (véase la sección 3.6.3 *supra*) de que la asociación de artesunato y mefloquina puede haber tenido algo que ver tanto en la disminución del ritmo de aparición de resistencia a la mefloquina como en la reducción de la transmisión de malaria en una región tailandesa de gran resistencia a dicho fármaco (Price *et al.*, 1997). Ello se atribuyó a dos factores: a) la asociación brinda índices de

curación elevados porque los parásitos que quedan al cabo de tres días de tratamiento con artesunato se ven expuestos a concentraciones máximas de mefloquina, que se elimina más lentamente. Únicamente esos parásitos restantes (un máximo de 10^5) se ven expuestos a la mefloquina por sí sola, de tal modo que la presión selectiva para la aparición de mutantes con sensibilidad reducida a dicho fármaco disminuye considerablemente; y b) el artesunato reduce los índices de gametocitemia y, por ende, de transmisión, disminuyendo así la presión selectiva para la propagación de la resistencia.

Las asociaciones de derivados de artemisinina también podrían ser útiles en África a la hora de frenar el ritmo de aparición de la resistencia a otros medicamentos antimaláricos como la cloroquina y la sulfadoxina/pirimetamina.

La asociación de medicamentos puede conducir a una modificación de las propiedades farmacocinéticas, una menor eficacia y un aumento de las reacciones adversas. Sin embargo, no parece haber interacciones medicamentosas ni aumento de las reacciones adversas en relación con la asociación de derivados de artemisinina ya sea con mefloquina o con lumefrantrina, pero se requieren estudios de farmacocinética, tolerancia e inocuidad para otras asociaciones posibles (en la sección 4.2 se enumeran esas combinaciones).

Por supuesto, el empleo de asociación aumenta el costo directo de los tratamientos. Por ejemplo, agregar artesunato a la mefloquina lo hace en alrededor de 50%. Si una dosis para adultos de cloroquina o sulfadoxina/pirimetamina cuesta de US\$ 0,10 a US\$ 0,20, agregar artesunato lleva ese precio a US\$ 1,80 - US\$ 2,20 (según los precios actuales del artesunato en China y Viet Nam), es decir, un aumento de entre 10 y 20 veces. El costo de tratamiento de un niño de 20 kg sería de unos US\$ 0,70 (White, 1998). Sin embargo, estos costos deben contraponerse a los posibles ahorros indirectos provenientes tanto de la menor morbilidad como de los costos evitados a nivel de tratamiento de las recrudescencias (Bloland *et al.*, 1993; Sudre *et al.*, 1992).

En condiciones ideales, los componentes de las asociaciones deberían presentarse en un solo comprimido o cápsula, pero ello se consideraría como medicamento nuevo, para cuyo registro se requerirían costosos estudios de farmacocinética y toxicológicos. Una opción menos satisfactoria pero más sencilla sería la de combinar los distintos componentes en paquetes tipo "blisters", como en la farmacoterapia múltiple de la tuberculosis y la lepra. La obtención de licencias sería más sencilla, pero los fármacos de la asociación requerirían aprobación de las autoridades reguladoras. Las recetas dobles serían el método más económico, pero el cumplimiento sería un problema importante.

3.10 Supositorios

La administración por vía rectal de medicamentos antimaláricos para casos de malaria grave o pacientes a los que no se les puede dar tratamiento por vía oral tiene varias ventajas. Es una forma de administración sencilla y puede ser realizada por personas no calificadas. Además, permite evitar los problemas de la administración por vía parenteral, incluidos el uso de inyecciones no esterilizadas o incorrectas y el riesgo de transmitir otras enfermedades, como la hepatitis y la infección por el VIH. Así, tiene posibilidades como medida de atención sanitaria para salvar vidas a nivel comunitario allí donde la

administración de inyecciones tal vez no sea posible y donde se puede producir un gran número de muertes durante el traslado al hospital.

Gran parte de la experiencia con supositorios de artemisinina proviene de China y Viet Nam (Li, 1984; Li *et al.*, 1985; Hien *et al.*, 1991, 1992; Cao *et al.*, 1997; Ha *et al.*, 1997). Los estudios correspondientes revelaron sistemáticamente que los supositorios de artemisinina eran muy bien tolerados y eliminaban rápidamente la parasitemia. Las dosis iniciales utilizadas oscilaban entre 10 y 40 mg/kg, pero queda por determinar si la dosis total y el régimen de administración se pueden seguir optimizando. Hay pocos informes publicados sobre la farmacocinética de los preparados de supositorios de artemisinina y sus derivados como para poder optimizar los regímenes de dosificación. De todas maneras, esos informes muestran que la administración por vía rectal conduce a una absorción variable de los medicamentos, si bien la eficacia clínica de esos supositorios, según los estudios hechos hasta la fecha, es equivalente a la registrada con las vías de administración oral y parenteral. El único efecto adverso notificado fue una depresión transitoria de los reticulocitos, que no se tradujo en anemia y que volvió al estado normal sin que mediara tratamiento.

En pruebas iniciales realizadas en Tailandia se administraron rectocaps de artesunato de 200 mg en los siguientes regímenes: una dosis total de 1600 mg en 3 días y una de 1200 a 1600 mg en 60 horas (Looareesuwan *et al.*, 1995, 1997). La administración más frecuente en las primeras 24 horas se tradujo en una eliminación más rápida de los parásitos, pero sin diferencias en cuanto a los tiempos de supresión de la fiebre. En esas pruebas y en otras realizadas en Myanmar los rectocaps fueron bien tolerados y resultaron ser rápidamente eficaces, pero no queda claro si el régimen de dosificación total y de administración se puede optimizar. Hay estudios que también demostraron la eficacia e inocuidad de la administración rectal del arteméter inyectable (Teja-Isavadharm *et al.*, 1996).

Con base en esas experiencias, la OMS/TDR está desarrollando, con "socios" del sector industrial, cápsulas de artesunato recubiertas de gelatina, para ofrecer un tratamiento de emergencia para pacientes de zonas periféricas, hasta que se les puedan administrar medicamentos orales o se los pueda remitir a un establecimiento capaz de proporcionarles un tratamiento por vía parenteral.

Los supositorios de artemisinina se comercializan en Viet Nam. En fecha más reciente se han registrado y comenzado a comercializar supositorios de dihidroartemisinina en China, y rectocaps de artesunato en Brasil, Costa de Marfil y Tailandia.

4. ÁMBITOS PRIORITARIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

4.1 Investigación básica

- Estudios sobre el modo de acción y el mecanismo de la resistencia.

- Identificación de los marcadores genéticos de la resistencia.
- Estudios sobre el mecanismo de la toxicidad selectiva.

4.2 Tratamiento de la malaria no complicada

- Evaluación clínica de asociaciones de derivados de artemisinina con otros medicamentos antimaláricos, como sulfadoxina/pirimetamina, amodiaquina, cloroquina, pironaridina, doxiciclina y tetraciclina, para determinar las interacciones farmacocinéticas, la eficacia y la tolerancia correspondientes y sus efectos sobre la aparición de resistencia a los componentes. Esos estudios, particularmente los que se realicen con sulfadoxina/pirimetamina, deben ser objeto de la más alta prioridad.
- Determinación de los regímenes óptimos para la administración oral de dihidroartemisinina y arteméter.
- Estudios sobre el papel posible de los derivados de artemisinina en el tratamiento de malaria vivax resistente a la cloroquina.

4.3 Cumplimiento

- Estudios para determinar si los regímenes de los derivados de artemisinina se pueden abreviar, sin atentar contra su eficacia, cuando se usan en combinación con otros medicamentos.
- Estudios sobre la presentación y envasado de los medicamentos basados en artemisinina para mejorar el cumplimiento correspondiente.

4.4 Tratamiento de la malaria grave

- Determinación de regímenes óptimos para la administración de derivados de artemisinina por vía parenteral y rectal.
- Determinación de la velocidad y fiabilidad de la absorción de los derivados de artemisinina cuando se administran por vía intramuscular y rectal.
- Determinación de la importancia clínica de la recuperación demorada frente a un estado comatoso tras la administración de derivados de artemisinina.

4.5 Uso en el embarazo

- Determinación de la inocuidad de los medicamentos a base de artemisinina durante el primer trimestre de embarazo, mediante el seguimiento de pacientes a quienes se les proporcionaron medicamentos en forma involuntaria durante las etapas iniciales de embarazos no notificados.

4.6 Actividad antigametocitogénesis

- Determinación de la importancia de la actividad de los medicamentos a base de artemisinina sobre la gametocitogénesis en distintas situaciones epidemiológicas, haciendo especial referencia a la incidencia y la transmisión de la malaria.

4.7 Vigilancia de las reacciones adversas

- Ampliación de la vigilancia posterior a la comercialización, que actualmente sólo se realiza en Tailandia, a otros países en los que la artemisinina y sus derivados se utilizan mucho.
- Vigilancia constante de mujeres embarazadas a quienes se les administran medicamentos a base de artemisinina y de todos los pacientes que reciben tratamientos en repetidas ocasiones, prestando especial atención a la supresión temporal de la respuesta de los reticulocitos y la neurotoxicidad.

4.8 Vigilancia de la farmaco-resistencia y la eficacia terapéutica

- Evaluación de protocolos de datos recientes para la vigilancia de la eficacia terapéutica de los medicamentos antimaláricos, a fin de determinar su aplicabilidad a los medicamentos a base de artemisinina.
- Evaluación adicional de pruebas *in vitro* para determinar la sensibilidad de *P. falciparum* a la artemisinina y sus derivados.
- Establecimiento de la vigilancia de las pruebas sobre eficacia terapéutica, en lugares centinela.

4.9 Políticas sobre medicamentos antimaláricos

- Determinación de las implicaciones a nivel de costos del empleo de derivados de artemisinina en combinación con otros medicamentos adecuados.
- Evaluación del efecto de las recomendaciones mundiales relativas al uso de la artemisinina y sus derivados sobre las políticas de medicamentos y su empleo en los sectores público y privado.

4.10 Elaboración de medicamentos y control de su calidad

- Desarrollo de presentaciones mejoradas y nuevos derivados de la artemisinina.
- Desarrollo de presentaciones pediátricas para administración por vía oral.
- Transferencia tecnológica para llevar a un nivel equivalente a las BPM las normas de fabricación de todas las presentaciones.
- Prolongación del período máximo de almacenamiento de las presentaciones.

- Fortalecimiento de los reglamentos y las capacidades nacionales y regionales para el control de la calidad de la artemisinina y sus derivados.

5. REGÍMENES RECOMENDADOS

5.1 Tratamiento de la malaria no complicada

(i) Terapia de asociación

La artemisinina y sus derivados se deben administrar en asociación con otro esquizonticida sanguíneo eficaz para reducir las recrudescencias y retardar la aparición de la resistencia. Los datos de que se dispone en la actualidad convalidan solamente el uso operacional de la asociación con mefloquina (15 a 25 mg/kg de base), pero existe una combinación fija de arteméter con lumefrantrina que está en una etapa avanzada de desarrollo, y también se están llevando a cabo investigaciones sobre otras combinaciones. La administración de mefloquina el segundo o tercer día reduce considerablemente el riesgo de vómitos una vez mejorada la situación clínica. La tolerancia a las dosis básicas de 25 mg/kg de mefloquina puede mejorarse aun más administrando 15 mg/kg de base el segundo o tercer día, y el resto entre 6 y 24 horas después. Si el cumplimiento es objeto de preocupación, la mefloquina se puede administrar el primer día. La dosis depende de la sensibilidad local del parásito a dicho medicamento.

La asociación de dihidroartemisinina con mefloquina y con otros medicamentos se sigue evaluando en pruebas clínicas.

- **Artemisinina:** 20 mg/kg como dosis de carga dividida el primer día, seguida por una de 10 mg/kg una vez por día por otros 2 días, más mefloquina (15 a 25 mg/kg de base) como dosis única o dividida el segundo o tercer día.
- **Artesunato:** 4 mg/kg una vez por día durante 3 días, más mefloquina (15 a 25 mg/kg de base) como dosis única o dividida el segundo o tercer día.
- **Arteméter:** 4 mg/kg una vez por día durante 3 días, más mefloquina (15 a 25 mg/kg de base) como dosis única o dividida el segundo o tercer día.

(ii) Monothérapie

Cuando el empleo de asociaciones de artemisinina resulta imposible, por ejemplo debido a la intolerancia del paciente a la mefloquina, se puede recurrir a la monoterapia con medicamentos a base de artemisinina en regímenes de 7 días, velando en todo lo posible por que se cumpla con el tratamiento. La administración de regímenes más breves a pacientes no inmunes se traduce en niveles inaceptablemente elevados de recrudescencias.

- **Artemisinina:** 20 mg/kg como dosis de carga dividida el primer día, seguida por una de 10 mg/kg una vez por día durante 6 días.

- **Artesunato:** 4 mg/kg como dosis de carga dividida el primer día, seguida por una de 2 mg/kg una vez por día durante 6 días.
- **Arteméter:** 4 mg/kg como dosis de carga dividida el primer día, seguida por una de 2 mg/kg una vez por día durante 6 días.

Existen datos limitados sobre la dihidroartemisinina, y hacen falta más investigaciones para determinar los regímenes de dosificación óptimos.

5.2 Tratamiento de la malaria grave y complicada

Se recomiendan los siguientes regímenes para adultos y niños de más de 6 meses de edad. Sin embargo, se requieren más investigaciones para determinar regímenes óptimos.

Arteméter intramuscular

Se administran 3,2 mg/kg como dosis de carga el primer día, seguida por otra de 1,6 mg/kg por día durante por lo menos 3 días, hasta que el paciente pueda someterse a una terapia con un medicamento antimalárico eficaz por vía oral. La dosis diaria de arteméter se puede administrar en una sola inyección. En los niños es aconsejable el empleo de una jeringa de tuberculina de 1 ml porque los volúmenes que se les deben inyectar son pequeños. Un fabricante tiene una presentación (40 mg/1 ml) de uso más fácil en niños.

Artesunato intramuscular

Se administran 2,4 mg/kg como dosis de carga el primer día, seguida por una de 1,2 mg/kg por día durante por lo menos 3 días, hasta que el paciente pueda someterse a una terapia con un medicamento antimalárico eficaz por vía oral.

El contenido de ácido anhídrico se disuelve en 0,6 ml de hidrogenocarbonato sódico al 5% (peso/volumen). La solución debe prepararse justo antes de su utilización, debido a la inestabilidad del ácido, y diluirse con 5,4 ml de solución de dextrosa al 5% (peso/volumen) o de dextrosa en una solución salina normal.

6. USO EN EL EMBARAZO

Cuando se administran a animales de laboratorio, los medicamentos a base de artemisinina pueden provocar la resorción del feto incluso en dosis relativamente bajas, como 1/200 – 1/400 de la DL_{50} , es decir, por encima de los 10 mg/kg (WHO, 1994). Los estudios preclínicos no ofrecen ninguna prueba de que dichos medicamentos sean mutagénicos o teratogénicos. La experiencia clínica limitada obtenida hasta la fecha, incluido un estudio específico de doscientos bebés a quienes se les hizo un seguimiento durante los dos años posteriores al tratamiento con artesunato administrado a sus madres durante el embarazo, no ha demostrado ninguna toxicidad.

Para el tratamiento de la malaria no complicada en el embarazo, la artemisinina y sus derivados se pueden usar en el segundo y el tercer trimestre, pero no se recomienda su empleo en el primer trimestre del embarazo.

En la malaria grave, los derivados de artemisinina son los medicamentos de elección en el segundo y el tercer trimestre. Para el tratamiento de dicha afección en el primer trimestre, las ventajas de los medicamentos de artemisinina frente a la quinina, especialmente el riesgo más bajo de hipoglucemia, se deben contraponer al hecho de que sigue siendo limitada la documentación que existe sobre los resultados en el embarazo tras el empleo de esos medicamentos.

Lo inadecuado de los conocimientos actuales sobre el uso de esos medicamentos durante el embarazo debe ser entendido por los proveedores de atención sanitaria y, de ser posible, se deben vigilar todos los embarazos expuestos a dichos fármacos. Es menester presentar ante las autoridades reguladoras informes sobre todos los resultados clínicos, hayan tenido éxito o no.

7. RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES

La artemisinina y sus derivados son los medicamentos antimaláricos de acción más rápida y son eficaces contra la malaria falciparum, incluidas las infecciones con agentes de farmacoresistencia múltiple. Actualmente constituyen el único grupo de medicamentos antimaláricos para los que todavía no ha aparecido resistencia *in situ* a *P. falciparum*, por lo cual están llamados a desempeñar un papel fundamental en el control de la malaria. Para ello es menester asegurarse de que: a) sean económicamente accesibles para las poblaciones necesitadas de ellos, b) tengan una calidad aceptable, y c) se usen en forma racional y tengan una protección lo más prolongada posible contra la aparición de la farmacoresistencia adquirida por parte del parásito. Ello requerirá no solamente investigaciones ulteriores sino además la formulación, ejecución y evaluación de políticas mundiales y nacionales para su registro y utilización, y la cooperación de los sectores sanitarios público y privado y de la comunidad en su conjunto.

7.1 Utilización

7.1.1 La artemisinina y sus derivados son opciones seguras y eficaces frente a la quinina para el tratamiento de la malaria grave. En zonas en las que la sensibilidad de *P. falciparum* a la quinina se ve reducida, la artemisinina y sus derivados constituyen el tratamiento de elección. En otras regiones, el cambio de la quinina a la artemisinina y sus derivados no mejora necesariamente las posibilidades de supervivencia, pero dichos medicamentos pueden preferirse en vista de sus efectos colaterales menos numerosos y su facilidad de administración.

7.1.2 La artemisinina y sus derivados son medicamentos potentes y eficaces para el tratamiento de la malaria no complicada, pero, de momento, su utilización debería limitarse a los pacientes aquejados de malaria con farmacoresistencia múltiple, mientras no se cuente con los resultados de mayores investigaciones.

- 7.1.3 Para mejorar la eficacia y retardar la aparición de la resistencia, estos medicamentos se deberían usar siempre junto con otro antimalárico eficaz. En circunstancias excepcionales, como frente a antecedentes de reacciones adversas al agente de asociación, podría resultar indicada la monoterapia de artemisinina, pero se recomienda un tratamiento de 7 días, velando por su cumplimiento.
- 7.1.4 En zonas donde la mefloquina ya es el medicamento de primera línea, o se está estudiando la posibilidad de un cambio a la misma, se debería administrar un tratamiento de 3 días con un medicamento de artemisinina en combinación con mefloquina.
- 7.1.5 La terapia de asociación con artemisinina y sus derivados podría retardar la aparición de la resistencia a cada componente, y es una estrategia interesante y prometedora para el tratamiento de la malaria en zonas donde la cloroquina, la amodiaquina o la sulfadoxina/pirimetamina es el medicamento de primera línea y donde ya hay señales de resistencia a la cloroquina. Se requieren urgentemente estudios para evaluar la tolerancia, la eficacia y los costos de distintas estrategias de terapias de asociación, particularmente en función de su libre uso posible en África al sur del Sahara.
- 7.1.6 No se justifica el empleo de presentaciones parenterales de los medicamentos de artemisinina en pacientes que pueden tomar fármacos por vía oral.
- 7.1.7 Este grupo de medicamentos no resulta indicado para el tratamiento de la malaria causada por *Plasmodium malariae*, *P. ovale* o *P. vivax* sensible a la cloroquina. Se requieren investigaciones sobre el empleo de esos medicamentos para el posible tratamiento de *P. vivax* resistente a la cloroquina.
- 7.1.8 La artemisinina y sus derivados no se deben usar para quimioprofilaxis.

7.2 Registro

- 7.2.1 Dado que la artemisinina y sus derivados se cuentan entre los antimaláricos más eficaces que se conocen, es importante reglamentar su utilización. Los gobiernos nacionales deben formular políticas en cuanto a su fabricación, importación, promoción, distribución y uso, a fin de evitar o retardar la aparición de la resistencia a los mismos. Es importante realizar una labor informativa y obtener el apoyo de todos los proveedores de atención y de quienes participan en la distribución y venta de dichos medicamentos, para la ejecución de esas políticas. Los suministros a través de las agencias de cooperación y las organizaciones de servicios comunitarios también deberían realizarse de conformidad con la política nacional en la materia.
- 7.2.2 Muchos medicamentos del grupo de la artemisinina no se producen de conformidad con las prácticas adecuadas de fabricación (BPM) acordadas internacionalmente. Hay en circulación medicamentos de calidad y eficacia inciertas. Hay que asignarle gran prioridad al empleo de productos fabricados de conformidad con las BPM. Donde ello no sea posible, la OMS brindará asistencia a los gobiernos en relación

con la selección de productos para su registro, y ayudará a garantizar su calidad, eficacia e inocuidad mediante:

- (a) el Sistema de Certificación de la OMS, que brinda información sobre el estado de un producto en materia normativa en el país exportador; y
- (b) suministro de cooperación técnica a los gobiernos nacionales en lo que hace al desarrollo de sistemas para la evaluación y el control de calidad de los medicamentos.

7.2.3 Vista la labilidad de esos medicamentos, hay que prestar especial atención a la planificación de las adquisiciones correspondientes, sus fuentes y su pedido, envío, almacenamiento y distribución.

7.3 Vigilancia de la susceptibilidad a los medicamentos y control posterior a la comercialización

7.3.1 Despierta gran preocupación la posibilidad de que el uso generalizado y deficiente de esos medicamentos favorezca la aparición de resistencia en los parásitos. La vigilancia de la resistencia es responsabilidad de los programas nacionales de lucha contra la malaria, y debe realizarse en lugares centinela según un cronograma periódico y repetitivo. Es aconsejable un seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento estándar, a fin de poder detectar cualquier cambio que pueda ser signo de una sensibilidad decreciente del parásito al fármaco.

7.3.2 Dondequiera que se introduzcan estos medicamentos se debería establecer un control posterior a su comercialización para detectar los problemas de calidad, estabilidad, eficacia y reacciones adversas. Si bien ya se cuenta con una abultada información que confirma la inocuidad de los regímenes estándar con estos medicamentos, se sigue justificando un seguimiento de los resultados a largo plazo del tratamiento en lo que hace a toxicidad retardada, particularmente en mujeres embarazadas y pacientes que hayan recibido tratamientos repetidos.

7.4 Información

7.4.1 Las autoridades nacionales deben formular directrices claras en cuanto al uso de la artemisinina y sus derivados, y distribuirlos a todos los proveedores de asistencia y quienes participan en la distribución y venta de medicamentos. Esto incluye formularios de medicamentos y directrices farmacéuticas nacionales, amén de información práctica sobre indicaciones ya dosificación.

7.4.2 Para evitar un uso incorrecto por parte del consumidor, es importante educar a quienes dispensan medicamentos, al público en general y a los pacientes potenciales o reales, en cuanto al uso correcto de la artemisinina y sus derivados, haciendo hincapié en la importancia que reviste el cumplimiento de un tratamiento.

7.4.3 A los organismos que hacen donaciones, las organizaciones de servicios al consumidor (que son oficialmente ONG) y las compañías farmacéuticas se las debería disuadir para que no promuevan ni importen esos medicamentos por vías que no sean los canales autorizados oficialmente.

7.4.4 Los países que comparten problemas de farmacoresistencia múltiple y que utilizan artemisinina y sus derivados deben establecer mecanismos comunes para el intercambio de información y experiencias sobre las políticas y el empleo de medicamentos, la vigilancia de la eficacia de los fármacos y el control posterior a la comercialización de los mismos.

8. REFERENCIAS

ALIN, M.H., ASHTON, M., KIHAMIA, C.M., *et al.* (1996a). Clinical efficacy and pharmacokinetics of artemisinin monotherapy and in combination with mefloquine in patients with falciparum malaria. *Journal of Clinical Medicine*, **41**: 587-592.

ALIN, M.H., ASHTON, M., KIHAMIA, C.M., *et al.* (1996b). Multiple dose pharmacokinetics of oral artemisinin and comparison of its efficacy with that of oral artesunate in falciparum malaria patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **90**: 61-65.

BASCO, L.K. and LE BRAS, J. (1993). *In vitro* activity of artemisinin derivatives against African isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **49**: 301-307.

BETHELL, D.B., TEJA-ISAVADHARM, P., PHUONG, C.X.T., *et al.* (1997). Pharmacokinetics of oral artesunate in children with moderately severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **91**: 195-198.

BREWER, T.G., GRATE, S.J. and PEGGINS, J.O. (1992). Fatal neurotoxicity due to arteether (AE) and artemether (AM). *American Journal of Tropical Medicine*, **47**: 93.

BREWER, T.G., GRATE, S.J., PEGGINS, J.O., *et al.* (1994a). Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. *American Journal of Tropical Medicine*, **51**: 251-259.

BREWER, T.G., PEGGINS, J.O., GRATE, S.J., *et al.* (1994b). Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **88**, (Suppl.1): 33-36.

BLOLAND, P.B., LACKRITZ, E.M., KAZEMBE, P.N., *et al.* (1993). Beyond chloroquine: implications for evaluating malaria efficacy and treatment policy in Africa. *Journal of Infectious Diseases*, **167**: 932-937.

CAO, X.T., BETHELL, D.B., PHAM, T.P., *et al.* (1997). Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine for the treatment of severe childhood malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **91**: 335-342.

CHAWIRA, A.N., WARHURST, D.C., ROBINSON, B.L. *et al.* (1987). The effect of combinations of qinghaosu (artemisinin) with standard antimalarial drugs in the suppressive treatment of malaria in mice. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **81**: 554-558.

CHEN, P.Q., LI, G.Q., GUO, X.B., *et al.* (1994). The infectivity of gametocytes of *Plasmodium falciparum* from patients treated with artemisinin. *Chinese Medical Journal*, **107**: 709-711.

EKONG, R. and WARHUST, D.C. (1990). Synergism between arteether and mefloquine or quinine in a multidrug-resistant strain of *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **84**: 757-758.

EZEDINACHI, E. (1996). *In vivo* efficacy of chloroquine, halofantrine, pyrimethamine-sulfadoxine, and qinghaosu (artesunate) in the treatment of malaria in Calabar, Nigeria. *Central African Journal of Medicine*, **42**: 109-111.

HA, V., NGUYEN, N.H., TRAN, T.B., *et al.* (1997). Severe and complicated malaria treated with artemisinin, artesunate, or artemether in Viet Nam. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **91**: 465-467.

HIEN, T.T. and WHITE, N.J. (1993). Qinghaosu. *Lancet*, **341**: 603-608.

HIEN, T.T., TAM, D.T., CUC, N.T., *et al.* (1991). Comparative effectiveness of artemisinin suppositories and oral quinine in children with acute falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **85**: 210-211.

HIEN, T.T., ARNOLD, K., VINH, H., *et al.*, (1992). Comparison of artemisinin suppositories with intravenous artesunate and intravenous quinine in the treatment of cerebral malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **86**: 582-583.

HIEN, T.T., DAY, N.P., NGUYEN, H.P., *et al.* (1996). A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *New England Journal of Medicine*, **335**: 76-83.

INSELBERG, J. (1985). Induction and isolation of artemisinin-resistant mutants of *Plasmodium falciparum*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **34**: 417-418.

INTERNATIONAL LAVERAN ASSOCIATION AND MARCEL MERIEUX FOUNDATION (1998). *The rational use of qinghaosu and its derivatives*. Working papers of a Conference held in Annecy, France, 19-22 April 1998.

KUMAR, N. and ZHENG, H. (1990). Stage-specific gametocytocidal activity effect *in vitro* of the antimalarial drug qinghaosu on *Plasmodium falciparum*. *Parasitological Research*, **76**: 214-218.

LI, Y.Q. (1984). [Effect of qinghaosu by rectal administration in the treatment of vivax malaria]. *Chi. Sheng. Chung. Hsueh. Yu. Chi. Sheng. Chung. Ping. Tsa. Chih*, **2**: 279.

LI, Q.T., GUO, X.B., JIAN, H.X., *et al.* (1985). Observation on the efficacy of qinghaosu suppository in 100 cases of falciparum malaria. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **5**: 159-161.

LOOAREESUWAN, S., WILAIRATANA, P., VANIJANONTA, S., *et al.* (1995). Efficacy and tolerability of a sequential, artesunate suppository plus mefloquine, treatment of severe falciparum malaria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **89**: 469-475.

LOOAREESUWAN, S., WILAIRATANA, P., VANNAHAN, S. *et al.* (1996a). Treatment of acute, uncomplicated falciparum malaria with oral dihydroartemisinin. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **90**: 21-28.

LOOAREESUWAN, S., WILAIRATANA, P., VANNAHAN, S. *et al.* (1996b). Co-administration of desferrioxamine B with artesunate in malaria: an assessment of safety and tolerance. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **90**: 551-554.

LOOAREESUWAN, S., WILAIRATANA, P., MOLUNTO, W., *et al.* (1997). A comparative clinical trial of sequential treatments of severe malaria with artesunate suppository followed by mefloquine in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **57**: 348-353.

McINTOSH, H.M. and OLLIARO, P. (1998a). Artemisinin derivatives in the treatment of uncomplicated malaria. The Cochrane Library, (available only on CD-ROM and diskette), London, BMJ Publishing.

McINTOSH, H.M. and OLLIARO, P. (1998b). Artemisinin derivatives in the treatment of severe malaria. The Cochrane Library, (available only on CD-ROM and diskette), London, BMJ Publishing.

MEHRA, N. and BHASIN, V.K. (1993). *In vitro* gametocytocidal activity of artemisinin and its derivatives on *Plasmodium falciparum*. *Japanese Journal of Medical sciences and Biology*, **46**:37-43.

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH, THAILAND (1996). *Post-registration surveillance of the artemisinin derivatives used operationally in Thailand*. Technical Division, Food and Drug Administration, Tiwanon Road, Nonthaburi 11000, Thailand, pp163.

NOSTEN, F., LUXEMBERGER, C. ter KUILE, F.O., *et al.* (1994). Treatment of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria with 3-day artesunate-mefloquine combination. *Journal of Infectious Diseases*, **170**: 971-977.

PETERS, W., ROBINSON, B.L., ROSSIER, J.C. *et al.* (1993). The chemotherapy of rodent malaria. XLIX. The activities of some synthetic 1,2,4-trioxanes against chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant parasites. Part 2: Structure activity studies on cis-fused cyclopenteno-1,2,4-trioxanes (fenozens) against drug-sensitive and drug-resistant lines of *Plasmodium berghei* and *P. yoelii* ssp. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **87**: 9-16.

PETRAS, J.M., KYLE, D.E., GETTAYACAMIN, M., *et al.* (1997). Arteether: risks of two-week administration in *Macca mulatta*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **56**: 390-396.

PRICE, R.N., NOSTEN, F., LUXEMBERGER, C., *et al.* (1996). Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet*, **347**: 1654-1658.

PRICE, R.N., NOSTEN, F., LUXEMBERGER, C., *et al.* (1997). Artesunate-mefloquine treatment of 1967 patients with multi-drug resistant falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **91**: 574-577.

SUDRE, P., BREMAN, J.G., McFARLAND, D., *et al.* (1992). Treatment of chloroquine-resistant malaria in African children: a cost-effectiveness analysis. *International Journal of Epidemiology*, **21**: 146-154.

TEJA-ISAVADHARM, P., NOSTEN, F., KYLE, D.E., *et al.* (1996). Comparative bio-availability of oral, rectal, and intramuscular artemether in healthy subjects – use of simultaneous measurement by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **42**: 599-604.

ter KUILE, F.O., WHITE, N.J. *et al.* (1993). *Plasmodium falciparum*: *in vitro* studies of the pharmacodynamic properties of drugs used for the treatment of severe malaria. *Experimental Parasitology*, **76**: 85-95.

UDOMSANGPETCH, R., PIPITAPORN, B., KRISHNA, S., *et al.* (1996). Antimalarial drugs prevent cytoadherence and rosetting in falciparum malaria. *Journal of Infectious Diseases*, **173**: 691-698.

van HENSBROEK, M.B., ONYIORAH, E., JAFFAR, S., *et al.* (1996). A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *New England Journal of Medicine*, **335**: 69-75.

WATKINS, W.M. and MASOBO, M. (1993). Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulfadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **87**: 75-78.

WATKINS, W.M., WOODROW, C. and MARSH, K. (1993). Falciparum malaria: differential effects of antimalarial drugs on *in vivo* parasite viability during the critical early phase of therapy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **49**: 106-112.

WHITE, N.J. (1997a) Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs *in vivo*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **41**: 1413-1422.

WHITE, N.J. (1998) Preventing antimalarial drug resistance through combinations. *Drug Resistance Updates*, **1**: 3-9.

WONGSRICHANALAI, C., NGUYEN, T.D., TRIEU, N.T. *et al.* (1997). *In vitro* susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates in Vietnam to artemisinin derivatives and other antimalarials. *Acta Tropica*, **63**: 151-158.

WONGSRICHANALAI, C., WIMONWATTRAWATEE, T., SOOKTO, P., *et al.* (1998). *In vitro* susceptibility of *Plasmodium falciparum* in Thailand. *Bulletin of the World Health Organization*. (In press)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (1994). *The role of artemisinin and its derivatives in the current treatment of malaria (1994-1995)*. Unpublished WHO document WHO/MAL/94.1067.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (1996). *Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travellers*. Unpublished WHO document WHO/MAL/96.1075 Rev 1 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (1997). *Report on Interregional Meeting on Malaria Control with Emphasis on Drug Resistance*. Manila, Philippines, 21-24 October 1996. Unpublished WHO document, Regional Office for the Western Pacific, (WP)MAL/ICP/CTD/011-E, Report Series No. RS/96/GE/12(PHL).

9. LISTA DE PARTICIPANTES

Dr Marie-Thérèse Abena Obama

Pédiatre
Chef de Service de Pédiatrie
Hôpital Central de Yaoundé
Faculté de Médecine et des Sciences
Biomédicales
Université de Yaoundé
Yaoundé
Cameroun

Tel: 00237 22 50 84

Fax: 00237 22 44 82

00237 23 06 87

Professor Pierre Ambroise-Thomas Vice-President

Laveran International Association
Université Joseph Fourier
Faculté de Médecine de Grenoble
Domaine de la Merci 38706
La Tronche
Cedex-France

Tel: 0033 3 7676 54 90

Fax: 0033 4 7676 56 60

E-mail: <Pierre. Ambroise-Thomas@ujf.grenoble.fr>

Dr Odette Morin Carpentier

Manager
Pharmaceutical & Biological Affairs
International Federation of Pharmaceutical
Manufacturers Associations
30, rue de St. Jean
P.O. Box 9
1211 Geneva 18
Switzerland

Tel: 0041 22 340 12 00

Fax: 0041 22 340 13 80

Dr Maria das Graças Costa Alecrim

Instituto de Medicina Tropical de Manaus
Av. Pedro Teixeira No. 25
Bairro Dom Pedro I
C.E.P.: 69040-000
Manaus
Amazonas
Brazil

Tel.: 0055 92 238 5364/2801

Fax: 0055 92 238

7220/3762/2801

E-mail:

<imtam@pop_am.rnp.br>

Professor Brian M. Greenwood

Department of Medical Parasitology
London School of Hygiene and Tropical
Medicine
Keppel Street
London, WC1E 7HT
UK

Tel.: 0044 171 927 2348/636
8636

Fax: 0044 171636 8739

E-mail:

<b.greenwood@lshtm.ac.uk>

Mr Jean-Pierre Helenport

Consultant
Pharmaceutical & Biological Affairs
International Federation of Pharmaceutical
Manufacturers Associations
30, rue de St. Jean
P.O. Box 9
1211 Geneva 18
Switzerland

Tel: 0033 1 55 717144
Fax: 0033 4 55 71 70 91
E-mail: <jean-pierre-
helenport@rp-rorer.rp.fr>

Dr Khin Mon Mon

Assistant Malariologist
Central Vector Borne Disease Control
Ministry of Health
Yangon
Myanmar

Dr Krongthong Thimasarn

Director, Malaria Division
Department of Communicable Disease Control
Tiwanond Road
Nonthaburi 11000
Thailand

Tel: 00662 590 1365-6
Fax: 00662 591 8562-3
E-mail:
<krongtho@health.moph.go.th>

Dr Le Dinh Cong

Institute of Malariology, Parasitology and
Entomology
B.C. 10 200 Tuliem
Hanoi
Viet Nam

Tel: 0084 4 854 3034
Fax: 0084 48 543015

Professor V. Navaratnam

Director
Centre for Drug Research
Universiti Sains Malaysia
Penang
Malaysia

Tel: 0060 5 658 3444
Fax: 0060 5 657 7957
E-mail: <nava@usm.my>

Dr François Nosten

Faculty of Tropical Diseases
Mahidol University
420/6 Rajvithi Road
Bangkok
Thailand

Tel: 00662 245 7288 or 246
0832
Fax: 00662 246 7795
E-mail:
<Francois_Nosten@sala.icn.net
>

Dr Pakdee Pothisiri

Deputy Permanent Secretary of Public Health
Ministry of Public Health
Tiwanon Road
Nonthaburi 11000
Thailand

Tel: 00662 590 1012
Fax: 00662 591 1137
E-mail:
<ppakdee@health.moph.go.th>

Dr Trenton Ruebush II

Chief Malaria Epidemiology Section
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta
GA 30341-3742
USA

Tel: 001 770 488 7789
Fax: 001 770 488 7761
E-mail: <tkr1@cdc.gov>

Professor Lateef A. Salako

Director-General
National Institute for Medical Research
Federal Ministry of Health and Social Services
Edmond Crescent
(off Murtala Muhammed Way)
P.M.B. 2013
Yaba, Lagos
Nigeria

Tel.: 00234 1 862 865
00234 1 492 5715
00234 1 810 0843
Fax: as above
E-mail:
<ayo@odeku.med.VI.edu.ng>

Professor Sornchai Looareesuwan

Head, Division of Clinical Care for Tropical
Diseases
Hospital for Tropical Diseases
Faculty of Tropical Medicine
Mahidol University
420/6 Rajvithi Road
Bangkok
Thailand

Tel: 00662 246 0321
Fax & Tel: 00662 247 1688/588
3769
E-mail: <tmslr@mahidol.ac.th>

Dr Tang Lin Hua

Deputy Director and Associate Professor
Institute of Parasitic Diseases
Chinese Academy of Preventive Medicine
Shanghai
China

Tel: 0086 21 643 76308
Fax: 0086 21 643 32670

Dr Terrie E. Taylor

College of Medicine
University of Malawi
Blantyre 3
Malawi

Fax: 00265 630 129
E-mail:
<ttmalawi@malawi.net>

and

Department of Internal Medicine
College of Osteopathic Medicine
Michigan State University
B305 West Fee Hall
East Lansing
MI 48824-1316
USA

Tel: 001 517 353 3211 or 8975
Fax: 001 517 432 1062
E-mail: <TaylorT@crani-
um.com.msu.edu>

Dr Tran Tinh Hien
Deputy Director
Centre for Tropical Diseases
Cho Quan Hospital
190 Ben Ham Tu
Quan 5
Ho Chi Minh City
Viet Nam

Tel: 0084 8 835 3954
Fax: 0084 8 835 3904
E-mail: <tthien@hcm.vnn.vn>

Dr Marian Warsame
Department of Public Health Sciences
Karolinska Institute
IHCAR
SE17176 Stockholm
Sweden

Tel.: 0046 8 51770000
Fax: 0046 8 31 1590
E-mail: <staff.ihar@phs.ki.se>

Professor Nicholas J. White
Faculty of Tropical Diseases
Mahidol University
420/6 Rajvithi Road
Bangkok
Thailand

Tel.: 00662 245 7288 or 246
0832
Fax: 00662 246 7795
E-mail:
<tmnjw@mucc.mahidol.ac.th>

Regional Offices:

Dr Renato Gusmão
Regional Adviser – Malaria
World Health Organization
Pan American Sanitary Bureau
525, 23rd Street, N.W.
Washington, D.C. 20037
USA

Tel: 001 202 974 3000
Fax: 001 202 974 3663
E-mail: <gusmaore@paho.org>

Dr Valery S. Orlov

Senior Regional Adviser, MAL & VBC
World Health Organization
Regional Office for South-East Asia
Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Road
New Delhi 110002
India

Tel: 0091 11 331 7804 to
0091 11 331 7823
Fax: 00 91 11 331 8607/332
7972
E-mail: <orlov@who.ernet.in>

Dr Allan Schapira

Medical Officer
c/o WHO Representative in the
Socialist Republic of Viet Nam
P.O. Box 52
Hanoi
Viet Nam

Tel: 0084 4 845 7901
Fax: 0084 4 823 3301
E-mail: <malaria@who.org.vn>

Dr Oledapo Walker

World Health Organization
Regional Office for Africa
Parirenyatwa Hospital
Mazoe Street
P.O. Box. BE 773
Belvedere, Harare
Zimbabwe

Tel.: 00263 4 70 69 51 or 4 70
74 93
Fax: 00263 4 70 56 19 or 4 70
20 44
E-mail: <walkero@whoafr.org>

Secretariat

Division of Control of Tropical Diseases (CTD)

Dr Andrea Bosman, Malaria Unit
Dr Charles Delacollette, Malaria Unit
Dr Anatoli V. Kondrachine, Chief, Malaria Unit
Dr Awash Teklehaimanot, Malaria Unit
Dr Peter I. Trigg, Malaria Unit (Co-Secretary)

Division of Drug Management and Policies (DMP)

Dr Mary Couper, Drug Selection and Information (Co-Secretary)
Dr Juhana E. Idänpään-Heikkilä, Director
Ms M. Schmid, Quality Assurance

Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)

Dr Melba Gomes, Applied Field Research
Dr Win E. Gutteridge, Manager, (Co-Secretary)
Dr Piero Olliaro, Product Development Unit