



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Artesunato 60mg inyectable
Indicación específica:	Malaria grave
Institución que lo solicita:	Estrategia Sanitaria Nacional de enfermedades metaxénicas y otras transmitidas por vectores – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
Número de casos anuales:	10439 casos por <i>Plasmodium falciparum</i>

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Artesunato (P01BE01)
Formulación propuesta para inclusión	Artesunato 60mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	-----
Alternativas en el PNUME²:	-----

1. Pregunta de evaluación:

¿Es la artesunato inyectable más eficaz y seguro que la quinina inyectable para el tratamiento de malaria grave?

2. Metodología utilizada:

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Tripdatabase, The Cochrane Library, Bestpractice, Medicine complete, Dynamed, Uptodate, EBSCO, PubMed y las principales Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencias Reguladoras de Medicamentos, así como una búsqueda a texto libre en internet.

Se realizó el siguiente árbol de búsqueda en PUBMED:

<pre>(((("Malaria"[Mesh] AND "artesunate"[Supplementary Concept]) AND "Quinine"[Mesh] AND "2010/04/19"[PDat]: "2015/04/17"[PDat] AND</pre>
--

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.



"humans"[MeSH Terms]) OR (("Infusions, Parenteral"[Mesh] AND "artesunate"[Supplementary Concept]) AND "Malaria"[Mesh]) OR (("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Hemolysis"[Mesh]) AND "Child"[Mesh]) AND ("artesunate"[Supplementary Concept] AND "Malaria"[Mesh] AND "2010/04/15"[PDAT]: "2015/04/13"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms]) AND ("2010/04/19"[PDat] : "2015/04/17"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

Se acoto el periodo de tiempo de los últimos 5 años, se recuperaron 35 artículos científicos. No se incorporaron 28 estudios porque eran de muy baja calidad o no correspondían a la evaluación solicitada o estaban incluidos dentro del metaanálisis encontrada. Sólo 07 estudios cumplieron los criterios y fueron incorporados en la presente revisión

Se acoto un periodo de 5 años, se incluyeron los siguientes estudios:

- Efectividad: 01 revisión sistemática y 01 estudio prospectivo.
- Seguridad: 01 metaanálisis, 01 estudio prospectivo y 04 estudios retrospectivos.
- Costo: 01 estudio

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

1. Antecedentes:

La malaria grave se presenta en forma aguda con importantes signos de disfunción de órganos y / o alto nivel de parasitemia³, se considera que la mortalidad de la malaria grave sin tratamiento (en particular malaria cerebral) se acerca al 100%; con un tratamiento antimalárico rápido, eficaz y cuidados auxiliares la mortalidad baja en general a 15-20%; sin embargo, dentro de la definición amplia hay síndromes asociados con tasas de mortalidad inferiores (por ejemplo anemia grave) y superiores (acidosis metabólica). La defunción por malaria grave suele ocurrir pocas horas después del ingreso al hospital o al consultorio, por lo cual es decisivo que se alcancen cuanto antes las concentraciones terapéuticas de un antimalárico muy eficaz. El objetivo principal es impedir la muerte del paciente y los objetivos secundarios son la prevención de discapacidades y la recrudescencia.

En un paciente con parasitemia por formas asexuadas de *Plasmodium falciparum* y ninguna otra causa obvia de los síntomas, la presencia de una o más de las características clínicas o de laboratorio que se describen a continuación indica que el paciente tiene malaria grave: ⁴

Características clínicas

- pérdida de conciencia o coma profundo
- postración, es decir debilidad extrema con incapacidad para caminar o sentarse sin asistencia.
- incapacidad para alimentarse
- convulsiones múltiples: más de dos episodios en 24 horas
- síndrome de dificultad respiratoria
- colapso circulatorio o choque, presión arterial sistólica <70 mm Hg en adultos y <50 mmHg en niños

³ Taylor T. Treatment of severe falciparum malaria. UpToDate® (version 34). [Internet]. [Fecha de consulta: abril 015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁴ OPS/OMS Directrices para el tratamiento de la Malaria 2° edición 2012.



- ictericia clínica más indicios de disfunción de otro órgano vital
- hemoglobinuria
- hemorragia anormal espontánea
- edema pulmonar (radiológico).

Datos de laboratorio

- hipoglucemia (glucemia $<2,2$ mmol/l ó <40 mg/dl)
- acidosis metabólica (bicarbonato plasmático <15 mmol/l)
- anemia grave normocítica (Hb < 5 g/dl, hematócrito $< 15\%$)
- hemoglobinuria
- hiperparasitemia ($>2\%/100.000/\mu\text{l}$ en zonas de transmisión de baja intensidad ó $>5\%$ ó $250.000/\mu\text{l}$ en zonas de alta intensidad de transmisión estable de malaria)
- hiperlactatemia (lactato >5 mmol/l)
- insuficiencia renal (creatinina sérica >265 $\mu\text{mol/l}$).

Plasmodium vivax, la segunda especie más importante causante de malaria humana, representa cerca de un 40% de los casos mundiales de malaria. Es la especie predominante fuera de África, y es prevalente en las zonas endémicas de Asia y América Central y del Sur, Oriente Medio y Oceanía⁵. La malaria por *Plasmodium vivax* es benigna, con baja tasa de letalidad, esta forma de la enfermedad causa un cuadro febril debilitante y algunas veces también puede causar un cuadro clínico grave como en la malaria por *Plasmodium falciparum*. Las manifestaciones que con mayor frecuencia se han reportado fueron la malaria cerebral, anemia grave, trombocitopenia, pancitopenia, ictericia, ruptura esplénica, falla renal aguda y síndrome de dificultad respiratorio. El tratamiento y las medidas de soporte son los mismos que para el paludismo grave por *Plasmodium falciparum*⁶.

Epidemiología

En el 2013 a nivel mundial hay 97 países endémicos de malaria. Durante el 2012 existían aproximadamente 3.4 billones de personas en situación de riesgo, 207 millones de casos de malaria, y un estimado de 627.000 muertes, las tres cuartas partes fueron niños menores 5 años de edad. Más del 80% de los casos ocurren en el África Sub-Sahariana. Las mujeres embarazadas y los niños menores de 5 años de edad son los más susceptibles a la enfermedad en las zonas endémicas. Sin embargo, desde el año 2000 un gran esfuerzo y las inversiones se han dirigido en los programas internacionales para controlar y finalmente eliminar la malaria. Como resultado, ha habido una reducción significativa tanto en su incidencia y mortalidad. Entre el año 2000 y 2012 la mortalidad se redujo en un 42% en todos los grupos de edad, y se estima que el 90% de las muertes fueron evitadas en niños menores de 5 años en el África Sub-Sahariana. Cada año, entre 25 y 30 millones de personas de los EE.UU. y Europa viajan a los países tropicales, de los cuales aproximadamente 10.000 a 30.000 adquieren la malaria⁷.

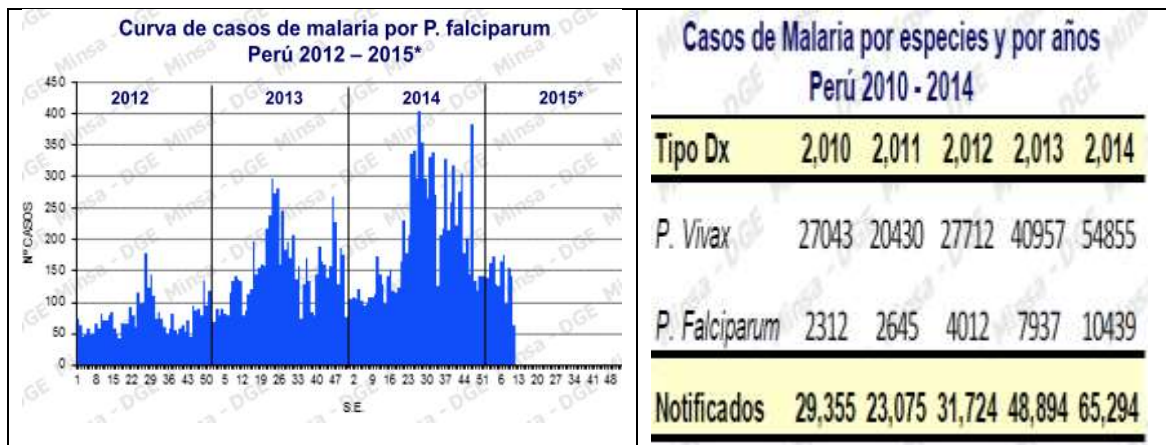
⁵ OMS/OPS. Directrices para el tratamiento de la malaria 2nd ed: WHO, Washington, D. C.: OPS, © 2011. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view

⁶ Asociación colombiana de Infectología. Guías de Práctica. Clínica. Guías de atención clínica de malaria. Fecha de acceso abril 2015. Infectio. 2011; 15(4): 302-323

⁷ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Malaria infection. [actualizada el 14/01/2015; consultado el 13/04/2015]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/161/basics/epidemiology.html>



Los datos epidemiológicos de malaria por *Plasmodium falciparum* se observan en el siguiente cuadro:⁸



Asimismo señala hasta la semana 12 del presente año se han notificado 8344 casos confirmados de malaria por *Plasmodium vivax* y 1826 casos confirmados por *Plasmodium falciparum*. El departamento de Loreto presenta mayor casos de malaria y se han reportado para el 2012 (8 muertes), 2013 (10 muertes) y para el 2014 (3 muertes).

La malaria por *Plasmodium falciparum*, puede ser potencialmente mortal, particularmente en los niños pequeños, los migrantes, los viajeros y mujeres embarazadas. El daño cerebral con encefalopatía y coma debido a la malaria grave es mortal en aproximadamente el 20% de los casos (alrededor de 50% durante el embarazo) y más del 2% de los sobrevivientes tienen secuelas neurológicas. La anemia severa es otra complicación potencialmente mortal⁹.

La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Enfermedades Metaxenicas, señala la necesidad de Artesunato para el tratamiento de malaria grave, en aquellos casos en los que no es posible emplear los medicamentos disponibles en el PNUME¹⁰. En dicho documento señalan que:

- a) La Norma Técnica de Salud¹¹ (NTS) N° 116 – MINS/DGSP-V., establece los siguientes tratamiento para malaria grave:
- Primera opción: derivado de artemisinina + clindamicina (*Plasmodium falciparum*) y derivado de artemisinina + clindamicina + primaquina (*Plasmodium vivax*).
 - Segunda opción: quinina IV+ clindamicina.
 - Manejo de gestante con malaria grave: primer trimestre (quinina + clindamicina) y en el segundo y tercer trimestre (artesanato + clindamicina).
 - Manejo de malaria grave en niños menores de 06 meses y menores de 5 kg: quinina y clindamicina. Solo en caso de no contar quinina administrar artesunato y clindamicina.

⁸ Casos de malaria por departamento 2015. Fuente Red Nacional de Epidemiología (RENACE) – DGE – MINS. Hasta la SE 12 del 2015. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2015/SE12/malaria.pdf>

⁹ Artesunate: The standard intravenous treatment for severe attacks of malaria Rev Prescrire July 2014; 34 (369): 497-498 .

¹⁰ Expediente N° 15-001819-1 Informe N° 01 – 2015-DGSP/ESN VIH-SIDA-DSS-DGSP/MINS. Anexo N° 2. Medicamento no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.

¹¹ Resolución Ministerial N° 116-2015/MINS. Norma Técnica de Salud – MINS/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Atención de Malaria y Malaria Grave en el Perú, aprobada el 25.02.2015



b) Según las recomendaciones OMS:

- Malaria grave adulto: El artesunato intravenosa debe usarse con preferencia a la quinina: El artesunato reduce significativamente el riesgo de muerte en casos de malaria grave, comparado con la quinina intravenosa (6 ensayos, 1938 participantes; RR 0,62, IC 95% 0,51 – 0,75; datos proporcionados de alta calidad). El artesunato intravenosa estaba asociado a un riesgo menor de hipoglicemia (2 ensayos, 185 participantes; RR 0,46, IC 95% 0.25 -0.87; datos probatorios de alta calidad)
- Malaria grave en niños: El artesunato intravenosa debe usarse con preferencia a la quinina para casos graves de malaria *Plasmodium falciparum*. El artesunato intravenoso o intramuscular ha demostrado reducir significativamente el riesgo de muerte en casos de malaria grave comparado con quinina (4 ensayos, 5765 participantes; RR 0.76 IC 95% 0.65 – 0.90; datos probatorios de alta calidad). Artesunato intravenoso fue asociado con un riesgo bajo de hipoglicemia (4 ensayos, 5765: RR 0.62, IC95% 0.45 – 0.87; datos probatorios de alta calidad).

c) Seguridad: Las notificaciones de reacciones adversas fueron trastorno gastrointestinales leves, mareos, tinnitus, reticulocitopenia, neutropenia, niveles elevados de enzimas hepáticas y anomalías electrocardiográficas, como bradicardia y prolongación del intervalo QT. El único efecto adverso potencialmente grave notificado fueron las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 en aproximadamente 1 de 3000 pacientes.

2. Descripción del medicamento a evaluar

2.1. FARMACOLOGIA

A principios de la década de 1970, la artemisinina, fue aislada de la hierba china Qinghao (sweetworm o *Artemisia annua*), quienes encontraron que era un agente antipalúdico muy potente. La artemisinina tiene una amplia especificidad de acción contra todas las etapas eritrocíticas del parásito, induce una rápida eliminación de parásitos y previene la maduración y el secuestro de parásitos. Para la administración parenteral, derivados semisintéticos de artemisinina fueron desarrollados con aún mayor actividad intrínseca que el compuesto original. El artesunato de sodio soluble en agua fue desarrollado para la administración IV.¹²

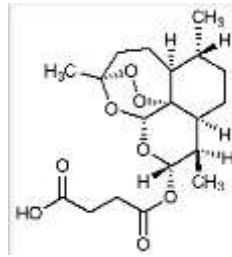
El artesunato es un derivado de hemisuccinato soluble en agua de la artemisinina. Es inestable en solución neutra y la formulación inyectable debe prepararse inmediatamente antes de su uso en solución de bicarbonato de sodio para producir el artesunato de sodio. Después de la administración parenteral, se hidroliza rápidamente a la dihidroartemisinina metabolito activo y su eliminación es rápida (Aprox. vida media 45 min). El grado de unión a proteínas es desconocida. No es necesario realizar modificaciones en la dosis en insuficiencia renal o hepática¹³.

¹² Kreeftmeijer-Vegter A, van Genderen P, Visser L, Bierman W, Clerinx J, de Vries P, et al. Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malaria Journal*.2012; 11: 102. Available from: MEDLINE Complete

¹³ WHO. Guidelines for the treatment of malaria 2nd ed. Geneva: WHO, 2010.

Fecha de acceso: abril 2015. Disponible en <http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/978924154>

Formula química de artesunato:



2.2. USOS/INDICACIONES

Micromedex¹⁴. DRUGDEX® Evaluations. Indica La dosis de artesunato para el tratamiento de la malaria severa en adultos es de 2,4 mg / kg IV o IM, luego a las 12 y 24 horas; la terapia parenteral se debe continuar por un mínimo de 24 horas. Después de 24 horas, el paciente se puede cambiar a la terapia oral si tolera.

La Norma Técnica de Salud para la atención de Malaria y Malaria Grave en el Perú¹⁵, señala que el paciente con diagnóstico de malaria grave (probable o confirmado) es UNA EMERGENCIA MÉDICA y se administra de la forma siguiente:

Tratamiento de malaria grave <i>Plasmodium falciparum</i> y <i>Plasmodium vivax</i>.	
Endovenosa	1era dosis: 2.4 mg/kg de peso, al ingreso del paciente, 2da dosis: 2.4 mg/kg de peso a las 12 horas de la primera, 3era dosis: 2.4 mg/kg a las 24 de la segunda dosis. De recuperar la tolerancia oral, administrar artesunato oral en dosis de 4mg/kg hasta completar los siete días de tratamiento incluyendo los días de administración parenteral
Intramuscular	Administrar artesunato a dosis de 2.4 mg/kg de peso, diluido en 5cc de dextrosa 5%, inmediatamente derivar al paciente, asegurando una derivación efectiva
	Gestante: Segundo y Tercer Trimestre Artesunato + clindamicina por siete (7) días. Según dosis indicada anteriormente. En caso de no contar con Artesunato: Administrar quinina + clindamicina por siete días.
	Niños menores de seis (6) meses y en niños menores de 5 Kg Quinina + clindamicina por siete (7) días. Según dosis indicada anteriormente Sólo en caso de no contar con Quinina: Administrar Artesunato + clindamicina por siete días."

3. Guías de Práctica Clínica (GPC)

Guía de Atención Clínica de Malaria en Colombia¹⁶: El manejo de la malaria complicada comprende tres principales áreas: i) evaluación clínica del paciente, ii) tratamiento antimalárico específico, iii) terapia de apoyo y cuidados de soporte.

¹⁴ Micromedex Drug Summary Information. Artesunate. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2015]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

¹⁵ Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 116-2015/MINSA. Norma técnica de salud para la Atención de Malaria y Malaria Grave en el Perú. Lima: MINSA; 2015

¹⁶ Asociación colombiana de Infectología. Guías de Práctica. Clínica. Guías de atención clínica de malaria. Fecha de acceso abril 2015. Infectio. 2011; 15(4): 302-323



En Colombia, el tratamiento recomendado y suministrado por el Ministerio de la Protección Social como de primera línea, es el artesunato sódico por vía intravenosa y, como de segunda línea, está el diclorhidrato de quinina por vía intravenosa.

Cuadro 9. Primera línea de tratamiento para el paludismo complicado*

Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración en adultos	Dosis y vía de administración en niños
Artesunato IV	2.4 mg / kg i.v al ingreso (tiempo 0) y luego a las 12 y 24 horas. Continuar una vez al día hasta tolerar VO o hasta completar 7 días	Igual a los adultos Contraindicado en menores de seis meses
Arteméter más lumefantrina, tabletas de 20 mg de arteméter y de 120 mg de lumefantrina	Al tolerar la vía oral: administrar seis dosis en total, distribuidas en dos tomas al día durante tres días.	Al tolerar la vía oral: administrar seis dosis en total, distribuidas en dos tomas al día durante tres días.

En el embarazo la hipoglucemia debe esperarse y a menudo es recurrente si la paciente está recibiendo quinina, por lo cual el artesunato es preferible a la quinina durante el segundo y tercer trimestres. En el primer trimestre, el riesgo de hipoglucemia asociado a la quinina es menor; por lo tanto, la quinina es la primera opción.

CDC (2013)^{17, 18} Según la Guía de tratamiento de Malaria en EEUU, el nuevo fármaco en investigación (artesunato) está disponible solo en pacientes hospitalizados por malaria severa que necesitan tratamiento intravenoso debido que la quinina no está disponible, el paciente tiene efectos adversos o contraindicaciones con el uso de este medicamento, incapacidad para tomar el medicamento por vía oral y la parasitemia superior al 10% del valor basal a las 48 horas después del uso de este fármaco.

¹⁷ CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Tratamiento de Malaria 2013. Fecha de acceso abril 2015. Disponible en <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>

¹⁸ Artesunate is available to treat severe malaria in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Disponible en: http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/artesunate



Severe malaria ^{14,15, 16}	All regions	<p>Quinidine gluconate¹⁴ plus one of the following: Doxycycline, Tetracycline, or Clindamycin</p> <p>Quinidine gluconate: 6.25 mg base/kg (=10 mg salt/kg) loading dose IV over 1-2 hrs, then 0.0125 mg base/kg/min (=0.02 mg salt/kg/min) continuous infusion for at least 24 hours. An alternative regimen is 15 mg base/kg (=24 mg salt/kg) loading dose IV infused over 4 hours, followed by 7.5 mg base/kg (=12 mg salt/kg) infused over 4 hours every 8 hours, starting 8 hours after the loading dose (see package insert). Once parasite density <1% and patient can take oral medication, complete treatment with oral quinine, dose as above. Quinidine/quinine course = 7 days in Southeast Asia; = 3 days in Africa or South America.</p> <p>Doxycycline: Treatment as above. If patient not able to take oral medication, give 100 mg IV every 12 hours and then switch to oral doxycycline (as above) as soon as patient can take oral medication. For IV use, avoid rapid administration. Treatment course = 7 days.</p> <p>Tetracycline: Treatment as above</p> <p>Clindamycin: Treatment as above. If patient not able to take oral medication, give 10 mg base/kg loading dose IV followed by 5 mg base/kg IV every 8 hours. Switch to oral clindamycin (oral dose as above) as soon as patient can take oral medication. For IV use, avoid rapid administration. Treatment course = 7 days.</p> <p>Investigational new drug (contact CDC for information): Artesunate followed by one of the following: Atovaquone-proguanil (Malarone™), Doxycycline (Clindamycin in pregnant women), or Mefloquine</p>	<p>Quinidine gluconate¹⁴ plus one of the following: Doxycycline⁴, Tetracycline⁴, or Clindamycin</p> <p>Quinidine gluconate: Same mg/kg dosing and recommendations as for adults.</p> <p>Doxycycline: Treatment as above. If patient not able to take oral medication, may give IV. For children <45 kg, give 2.2 mg/kg IV every 12 hours and then switch to oral doxycycline (dose as above) as soon as patient can take oral medication. For children ≥45 kg, use same dosing as for adults. For IV use, avoid rapid administration. Treatment course = 7 days.</p> <p>Tetracycline: Treatment as above</p> <p>Clindamycin: Treatment as above. If patient not able to take oral medication, give 10 mg base/kg loading dose IV followed by 5 mg base/kg IV every 8 hours. Switch to oral clindamycin (oral dose as above) as soon as patient can take oral medication. For IV use, avoid rapid administration. Treatment course = 7 days.</p> <p>Investigational new drug (contact CDC for information): Artesunate followed by one of the following: Atovaquone-proguanil (Malarone™), Clindamycin, or Mefloquine</p>
-------------------------------------	-------------	---	--



Según la Guía práctica para el tratamiento de Malaria en Brasil¹⁹, está indicado para malaria grave, pero no en el caso de la gestante en el primer trimestre

Tabela 11 – Esquemas recomendados para o tratamento da malária grave e complicada pelo *Plasmodium falciparum* e pelo *Plasmodium vivax*, em todas as faixas etárias

<p>Artesunato¹: 2,4 mg/kg (dose de ataque) por via endovenosa, seguida de 1,2 mg/kg administrados após 12 e 24 horas da dose de ataque. Em seguida, manter uma dose diária de 1,2 mg/kg durante 6 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.</p>	<p>Clindamicina: 20 mg/kg/día, dividida em 3 doses diárias, por 7 dias. Cada dose deverá ser diluída em solução glicosada a 5% (1,5 ml/kg de peso) e infundida gota a gota em 1 hora. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral, de acordo com a Tabela 9.</p>
<p>Não indicado para gestantes no 1º trimestre</p>	

Recomendaciones de la OMS para el TRATAMIENTO DE LA MALARIA GRAVE por *Plasmodium falciparum*²⁰

- La malaria grave es una urgencia médica. Después de una rápida evaluación clínica y una confirmación del diagnóstico, se debe comenzar a administrar dosis completas de tratamiento antimalárico parenteral con el primer antimalárico eficaz que esté disponible.
- Para adultos y niños, el tratamiento recomendado es artesunato, 2,4 mg/kg de peso corporal, IV o IM, en el momento de la internación (hora 0), luego a las 12 y 24 horas, y a continuación una vez al día. La quinina es una alternativa aceptable si no hay artesunato parenteral disponible.
- Administrar los antimaláricos parenterales en el tratamiento de la malaria grave durante un mínimo de 24 horas una vez comenzado este independientemente de la capacidad del paciente si puede tolerar la vía oral, y completar después el tratamiento con un ciclo completo de los antimaláricos orales.
- A las embarazadas que presentan malaria grave deben administrarse antimaláricos parenterales en dosis completas. El artesunato parenteral se prefiere sobre la quinina en el segundo y tercer trimestre porque la quinina está asociada con hipoglucemia recurrente. En el primer trimestre el riesgo de padecer hipoglucemia es menor y las incertidumbres sobre la seguridad de los derivados de la artemisinina son mayores.
- Para *Plasmodium vivax* el tratamiento el manejo de los casos deben ser los mismos que en los casos de malaria por *Plasmodium falciparum* grave/complicada

¹⁹ Ministerio da Saúde. Guia prática de tratamento da malária no Brasil. Brasilia-DF 2010. Fecha de acceso abril 2015. Disponible en http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf

²⁰ OMS/OPS. Directrices para el tratamiento de la malaria 2nd ed: WHO, Washington, D. C.: OPS, © 2011. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_vi



Recomendaciones del tratamiento del VIH en el embarazo de acuerdo a sumarios:

a. BestPractice²¹

Tratamiento de malaria Severa

Acute		
Patient group	Treatment line	Treatment <small>show all</small>
P falciparum: severe disease or unable to take orally		
• non-pregnant	1st	> intravenous antimalarial regimen
	plus ⁰	> switch to oral antimalarial regimen
	plus ⁰	> supportive care ± intensive care
• pregnant	1st	> intravenous antimalarial regimen
	plus ⁰	> switch to oral antimalarial regimen
	plus ⁰	> supportive + intensive care

Régimen de antimalaria intravenosa: Los pacientes con enfermedad grave deberían ser tratados agresivamente con tratamiento antimalárico parenteral. La terapia parenteral puede ser utilizada también para aquellos pacientes que no pueden tolerar la vía oral. Existe una fuerte evidencia para apoyar el uso de artesunato intravenoso (un derivado de la artemisinina) sobre la quinina intravenosa para la malaria severa. [Evidencia A]

El artesunato intravenoso debería darse hasta que el paciente sea capaz de tomar el tratamiento oral y la parasitemia haya descendido a <1% (Por lo general se sugiere un mínimo de 3 dosis), seguido por el régimen oral adecuado. Si el artesunato no está disponible, podría usarse la quinina intravenosa. Opciones de tratamiento de malaria grave:

²¹ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Malaria infection. [actualizada el 14/01/2015; consultado el 13/04/2015]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/161/basics/epidemiology.html>

**Primary options**

artesunate: children and adults: consult specialist for guidance on intravenous dose; switch to suitable oral regimen as soon as patient can tolerate and parasitaemia <1%

OR

quinine sulphate: children: consult specialist for guidance on dose; adults: 20 mg salt/kg loading dose intravenously over 4 hours, followed by 10 mg salt/kg every 8 hours; switch to oral quinine as soon as patient can tolerate and parasitaemia <1%

or

quinidine gluconate: children and adults: 6.25 mg base/kg loading dose intravenously over 1-2 hours, followed by 0.0125 mg base/kg/min continuous infusion for at least 24 hours; switch to oral quinine as soon as patient can tolerate and parasitaemia <1%

-- AND --

doxycycline: children ≥8 years of age and <45 kg: 2.2 mg/kg intravenously every 12 hours if patient cannot tolerate oral therapy; children ≥45 kg and adults: 100 mg intravenously every 12 hours if patient cannot tolerate oral therapy; switch to oral therapy as soon as patient can tolerate

or

clindamycin: children and adults: 10 mg base/kg loading dose intravenously, followed by 5 mg base/kg intravenously every 8 hours if patient cannot tolerate oral therapy; switch to oral therapy as soon as patient can tolerate

El tratamiento de la malaria severa en el embarazo: La infección complicada por *Plasmodium falciparum* debería inicialmente ser tratada agresivamente con la terapia parenteral. La opción recomendada en el primer trimestre es la quinina intravenosa. En el segundo o tercer trimestre, artesunato IV se puede utilizar con una alternativa a la quinina o quinidina intravenosa. Este es generalmente preferido en el segundo y tercer trimestres, debido a la hipoglucemia recurrente asociada con la terapia de la quinina. Opciones de tratamiento:

Primary options

quinine sulphate: adults: 20 mg salt/kg loading dose intravenously over 4 hours, followed by 10 mg salt/kg every 8 hours; switch to oral quinine as soon as patient can tolerate and parasitaemia <1%

or

quinidine gluconate: adults: 6.25 mg base/kg loading dose intravenously over 1-2 hours, followed by 0.0125 mg base/kg/min continuous infusion for at least 24 hours; switch to oral quinine as soon as patient can tolerate and parasitaemia <1%

-- AND --

clindamycin: children and adults: 10 mg base/kg loading dose intravenously, followed by 5 mg base/kg intravenously every 8 hours if patient cannot tolerate oral therapy; switch to oral therapy as soon as patient can tolerate

OR

artesunate: adults: consult specialist for guidance on intravenous dose; switch to suitable oral regimen as soon as patient can tolerate and parasitaemia <1%



b. Uptodate²²

El artesunato es el tratamiento de elección para el tratamiento del paludismo *falciparum* grave en adultos y niños en las zonas donde el artesunato intravenoso está disponible. Este enfoque se base de datos que sugieren que el artesunato es superior a la quinina intravenosa para el tratamiento malaria grave en adultos en Asia y niños en África.

I. Artemisinin derivative*	
Artesunate	2.4 mg/kg intravenously as first dose, followed by 2.4 mg/kg at 12 and 24 hours, followed by 2.4 mg/kg once daily
II. Quinine or quinidine^Δ	
Quinine dihydrochloride [◇]	16.7 mg base/kg (= 20 mg salt/kg) in 5 percent dextrose loading dose over four hours, followed by 25 mg base/kg/day (20 to 30 mg salt/kg/day) divided into two to three equal administrations of 8.35 mg base/kg (= 10 mg salt/kg) over two hours at 8 or 12 hour intervals (maximum 1800 mg salt/day)
Quinidine gluconate [§]	6.25 mg base/kg (= 10 mg salt/kg) loading dose intravenously (maximum 600 mg salt) in normal saline over one to two hours, followed by 0.0125 mg base/kg/min (= 0.02 mg salt/kg/minute) continuous infusion for at least 24 hours
	Alternative: 15 mg base/kg (= 24 mg salt/kg) loading dose intravenously in normal saline over four hours, followed by 7.5 mg base/kg (= 12 mg salt/kg) infused over four hours every eight hours, starting eight hours after the beginning of the loading dose
PLUS* one of the following: Doxycycline, Tetracycline, or Clindamycin	
Doxycycline	Adults: 100 mg orally twice daily. Children: 2.2 mg/kg (up to 100 mg) orally twice daily. Intravenous dosing acceptable if oral medication not tolerated; switch to oral dosing once patient is able to swallow. Treatment course is seven days.
Tetracycline	Adults: 250 mg orally four times daily. Children: 25 mg/kg/day (up to 1000 mg) divided into four equal doses. Treatment course is seven days.
Clindamycin [‡]	Adults and children: 20 mg base/kg/day orally (maximum 1800 mg) divided into three equal doses. Treatment course is seven days.

c. Dynamed²³

Artesunato parenteral para malaria severa:

- Artesunato reduce la mortalidad en comparación con la quinina en adultos y niños con paludismo grave (evidencia de nivel 1 [probablemente fiable])
- En niños con paludismo grave, el tratamiento parenteral con artesunato reduce la mortalidad en comparación con quinina (evidencia de nivel 1 [probablemente fiable])
- Artesunato IV reduce la mortalidad en comparación con quinina IV en pacientes con malaria severa (evidencia de nivel 1 [probablemente fiable])

²² Taylor T. Treatment of severe falciparum malaria. UpToDate® (version 34). [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

²³Malaria. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea] [actualizada 03 abril 2015]. [Fecha de consulta: abril 2015]. URL disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/delivery/printcitation?expand=s>



IV. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Abdallah T, et al²⁴ (2014), realizaron un ensayo aleatorizado abierto en Kassala, Sudán (octubre a diciembre 2012), en pacientes pediátricos con malaria severa por *Plasmodium falciparum*, los pacientes fueron asignados al azar para la administración de artesunato intravenosa a la dosis de 2.4 mg / kg a las 0, 12, y 24 horas diariamente, o quinina intravenosa a una dosis de carga 20 mg / kg, luego 10 mg / kg tres veces al día. Las medidas de respuesta fueron: tiempo de recuperación del coma, tiempo de desaparición de la fiebre y tiempo de eliminación de parásitos. De 98 pacientes que presentaron malaria severa por *Plasmodium falciparum*, 94 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron distribuidos en dos brazos de 47 cada uno. Las características clínicas y bioquímicas fueron similares en ambos grupos. La hipotensión, convulsiones, anemia severa, hipoglucemia, malaria cerebral, y la ictericia fueron las manifestaciones predominantes de la malaria grave. La media del tiempo de la desaparición de la fiebre para artesunato fue (10,8 [5,5]) vs quinina 14,0 [8,1] horas); $p = 0,028$ y el tiempo de eliminación del parásito para artesunato fue (16,5 [6,4]) vs quinina (21,7 [11,3] horas); $p = 0,007$ siendo significativamente menos horas en los pacientes tratados con artesunato. No hubo diferencia entre los dos grupos en el tiempo de recuperación del coma con artesunato (9,6 [2.1]) frente a quinina (8 [0] hora); $p = 0,007$).

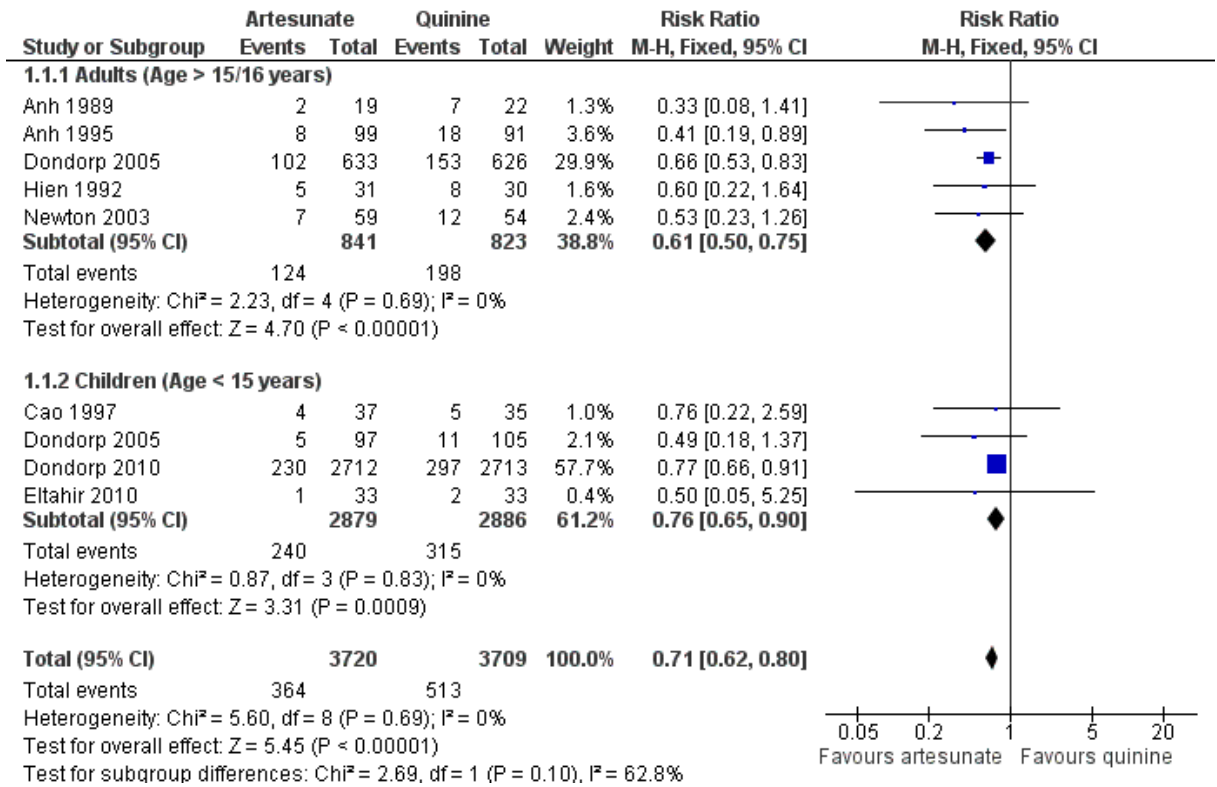
Sinclair D, et al (2012)²⁵, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar el artesunato con la quinidina para tratar a adultos y niños con malaria grave. Incluyeron en esta revisión 8 ensayos con 1664 adultos y 5765 niños. Las medidas de respuesta fueron: resultado primario (muerte por todas las causas) y el resultado secundario fueron secuelas neurológicas, tiempo de recuperación del coma, tiempo hasta el alta hospitalaria, tiempo de desaparición de la fiebre y tiempo de eliminación de parásitos; también evaluaron los efectos adversos graves que motivan la interrupción del tratamiento (p.ej., anomalías bioquímicas, efectos cardíacos), hipoglucemia (sintomática o asintomática) y otros eventos adversos, como tinnitus, hipoacusia, náuseas y vómitos. Los autores concluyen que las pruebas apoyan claramente la superioridad del artesunato parenteral sobre la quinina para el tratamiento del paludismo grave en adultos y en niños en diferentes regiones del mundo.

Los estudios incluidos los regímenes evaluados y los resultados se muestran en las siguientes tablas:

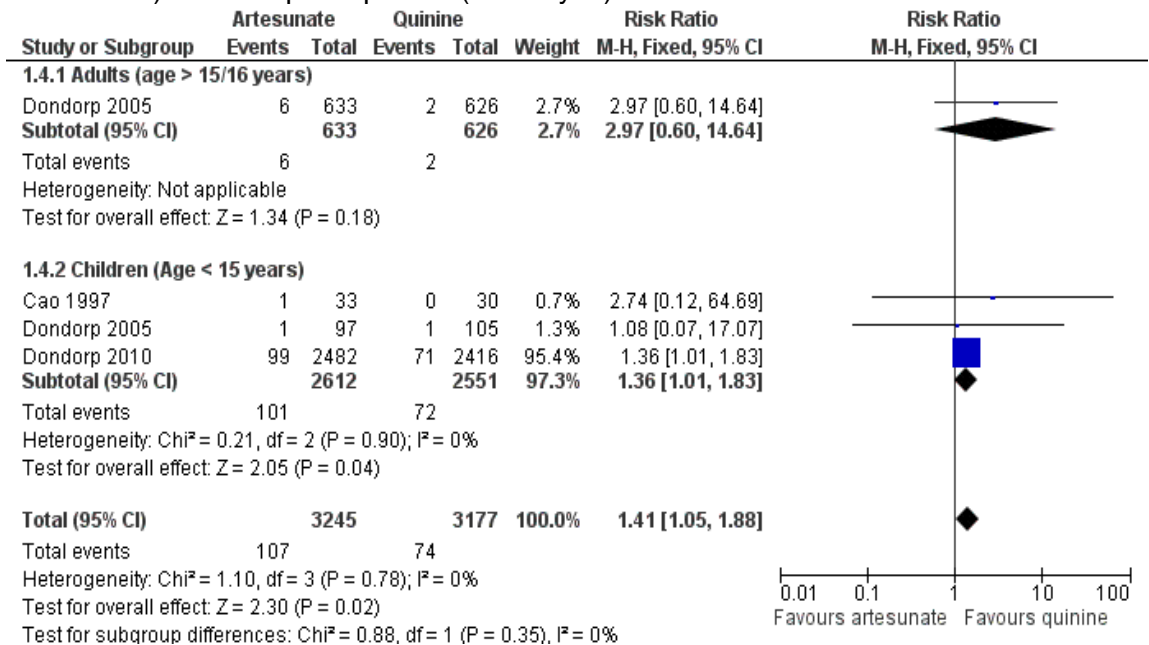
Muerte: El tratamiento con artesunato redujo significativamente el riesgo de muerte tanto en adultos (RR 0,61; IC del 95%: 0.50 -0,75) en 1664 participantes (5 ensayos) y en niños (RR 0,76, IC del 95%: 0,65-0,90) en 5765 participantes (4 ensayos). Esta reducción fue consistente en todos los ensayos independientemente del participante la edad o la región geográfica (prueba de I^2 para la heterogeneidad estadística = 0%).

²⁴ Abdallah T., Elmardi K, Elhassan A, Omer M, Elhag M, Desogi M, et al. Comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria at Kassala hospital, Sudan. *The Journal Of Infection In Developing Countries*. 2014; 8(05): 611-615.

²⁵ Sinclair D, Donegan S, Lalloo D. Artesunate versus quinine para el tratamiento del paludismo grave. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 3. Art. No.: CD005967. DOI: 10.1002/14651858.CD005967



Secuela neurológica: Al alta hospitalaria, las secuelas neurológicas fueron más comunes en pacientes tratados con artesunato que con quinina (RR 1.41, IC 95%: 1.05 a 1.88) en 6422 participantes (3 ensayos).





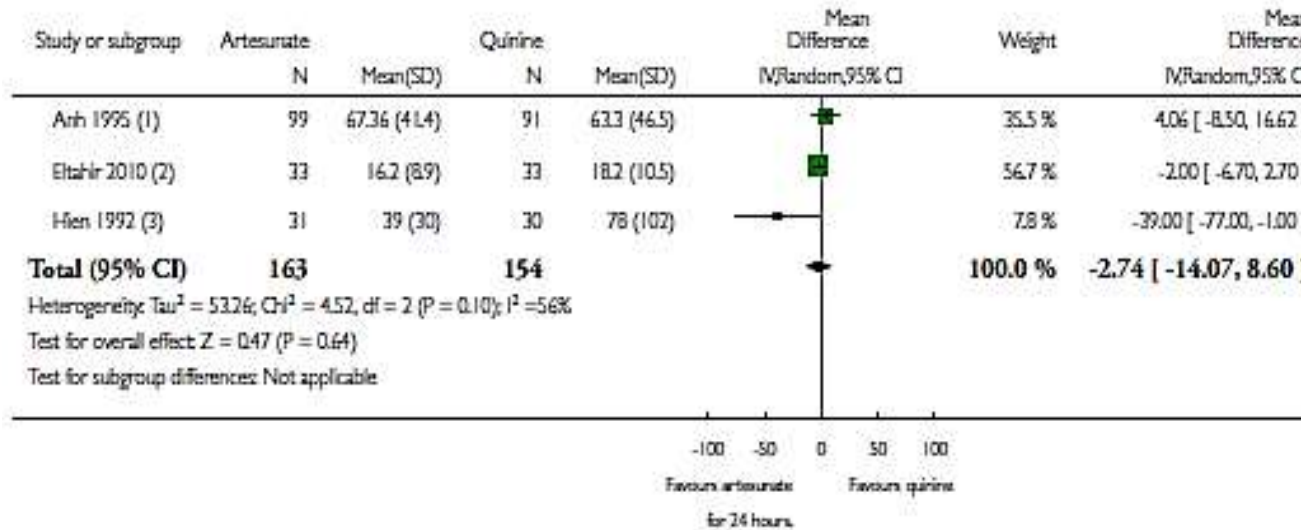
Tiempo de desaparición de la fiebre: No se observa diferencia entre los grupos.

Analysis 1.8. Comparison 1 Artesunate vs quinine, Outcome 8 Fever clearance time (hours).

Review: Artesunate versus quinine for treating severe malaria

Comparison: 1 Artesunate vs quinine

Outcome: 8 Fever clearance time (hours)





Tiempo de recuperación del coma: Tres ensayos informaron el tiempo de recuperación del coma y los datos de Eltahir 2010 fueron incompleta, observaron que no existe diferencia entre los grupos.

Outcome	Trial	Artesunate	Quinine	Comparative results reported in article
Coma recovery time (h): median (range), number	Hien 1992	35 (5 to 453); mode - 17; mean - 68.9	48 (7 to 144), mode - 43; mean - 58.1	'Not significantly different'
	Cao 1997	42 (4 to 228), n - 10	31 (4 to 66), n - 2	-
	Newton 2003	17 (1 to 125), n - 16	18 (1 to 188), n - 16	'P - 0.6'
	Eltahir 2010	mean - 8.1 (SD not given), n - 4	mean - 9.1, (SD not given), n - 5	'P-0.4'

Tiempo hasta el alta hospitalaria: Tres ensayos informaron este resultado de manera consistente y la evidencia no mostro diferencia

Outcome	Trial	Artesunate	Quinine	Comparative results reported in article
Time to hospital discharge (d): median (range/IQR), number	Cao 1997	8 (5 to 20), n - 33	8 (5 to 24), n - 29	'P - 0.99'
	Dondorp 2005	5 (0 to 54), n - 623	5 (0 to 45), n - 567	'P - 0.20'
	Dondorp 2010	3 (IQR 2 to 5), n - 2478	3 (IQR 2 to 5) n - 2412	'P - 0.059'

Tiempo de eliminación de parasito (PCT): Cinco ensayos informaron esta medida, de acuerdo a los resultados artesunato parece superior a quinina:

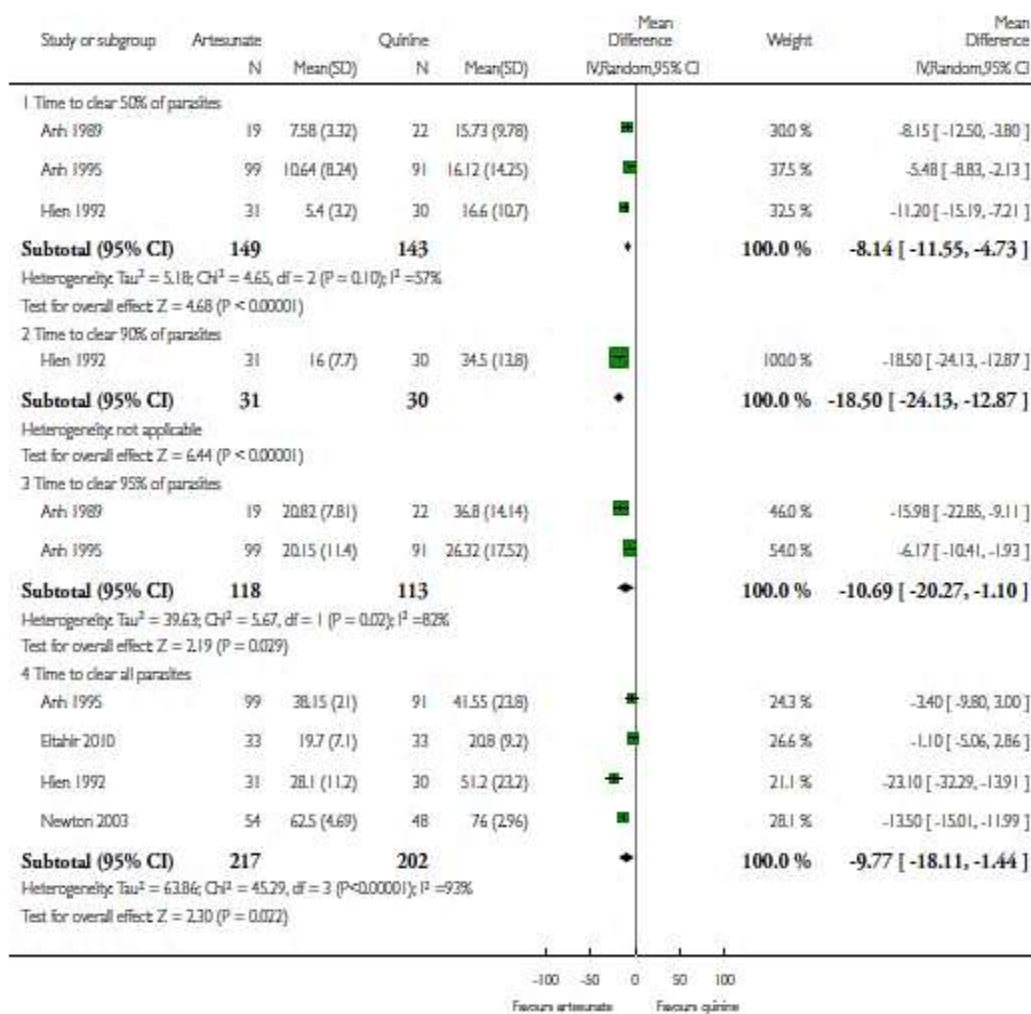
- Media 50% PCT (DM -8,14 horas; IC 95%: -11,55 a -4,73) en 292 pacientes (3 ensayos).
- Media 90% PCT (DM -18,50 horas, IC 95%: -24,13 a -12,87 en 61 Pacientes (un ensayo).
- Media 95% PCT (MD-10,69 horas, IC 95%: - 20,27 a -1,10 en 231 pacientes (2ensayos).
- Media 100% PCT (MD -9.77h IC 95%: -18,11 a -1,44, en 419 pacientes (4 ensayos)

**Analysis I.9. Comparison I Artesunate vs quinine, Outcome 9 Parasite clearance time (hours).**

Review: Artesunate versus quinine for treating severe malaria

Comparison: I Artesunate vs quinine

Outcome: 9 Parasite clearance time (hours)

**V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad**

Abdallah T, et al²⁶ (2014), realizaron un ensayo aleatorizado abierto en Kassala, Sudán de octubre a diciembre 2012 en pacientes pediátricos con malaria severa por *Plasmodium falciparum*. Se analizaron 94 pacientes (47 en cada brazo). Después de la infusión de quinina, diez pacientes desarrollaron tinnitus (p < 0,001), y cuatro tenían hipoglucemia (p = 0,033). En el grupo de artesunato no se detectaron tinnitus e hipoglucemia. Significativamente pocos pacientes presentaron náuseas y dolor abdominal con el artesunato 3/25 (12%) vs quinina 9/20 (45%), p= 0.012. Un paciente en el grupo de artesunato murió debido a las repetidas convulsiones.

²⁶ Abdallah T., Elmardi K, Elhassan A, Omer M, Elhag M, Desogi M, et al. Comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria at Kassala hospital, Sudan. *The Journal Of Infection In Developing Countries*. 2014; 8(05): 611-615.



Paczowski MM et al²⁷ (2014), revisaron los casos de hemólisis tardía después de la administración de artesunato parenteral para el tratamiento de la malaria. La hemólisis tardía post artemisinina (PADH) puede ocurrir 1-3 semanas después del inicio del tratamiento con antimaláricos derivado de artemisina (artesunato) y se caracteriza por una disminución en los niveles de hemoglobina así como la hemólisis. La CDC llevó a cabo una revisión de la literatura y se identificaron 18 casos de PADH hasta 2012, principalmente en los viajeros europeos y luego se reportaron dos casos más por la farmacovigilancia activa de los Estados Unidos. Algunos pacientes con PADH requirieron transfusiones de sangre, a los que se pudieron realizar un seguimiento la recuperación fue completa. Los resultados de esta revisión sugieren que PADH se produce debido a una eliminación tardía de eritrocitos infectados, probablemente como resultado de un efecto farmacológico de artesunato parenteral y no a la toxicidad relacionada con el fármaco. Por lo tanto, el artesunato parenteral todavía puede considerarse un tratamiento seguro para la malaria grave y debe seguir siendo una opción para su tratamiento.

Rolling T, et al²⁸ (2014), realizaron un estudio entre abril a septiembre 2012 como un subestudio del "Ensayo clínico comparativo, abierto de la dosis y optimización del Régimen de Seguimiento intravenosa e intramuscular del artesunato en niños africanos con malaria grave". Se incluyeron niños de 6 meses a 10 años con malaria grave en Lambarene, Gabon, Kumasi y Ghana a quienes se realizaron un seguimiento después del tratamiento con artesunato parenteral. La Dosis que recibieron fue lo siguiente:

Todos los pacientes recibieron 12 mg / kg de peso corporal de artesunato parenteral, seguido de un ciclo completo de artemeter / lumefantrina. El artesunato fue dado de acuerdo a 3 regímenes asignados al azar (3 dosis de 4 mg / kg de peso corporal por vía intravenosa, 3 dosis de 4 mg / kg de peso corporal por vía intramuscular o 5 dosis de 2,4 mg / kg por vía intramuscular).

Los parámetros clínicos, información sobre la medicación concomitante, síntomas y muestras de sangre se obtuvieron en los (Día 0) y en las visitas de seguimiento en los días 7 (± 2), 14 (± 2), y 28 (± 2). La medida de resultado primario fue la incidencia tardía de la hemólisis en el día 14. Un total de 72 niños completaron con los datos contribuyeron para la evaluación de resultado primario. La hemólisis se detectó en 5 niños (7% IC 95%: 1 -3%) en el día 14, un niño alcanzó un nivel de hemoglobina de 2,8 g / dL. Los pacientes con hemólisis tardía tenía recuentos de parásitos más altas al ingreso 306 968 /uL densidades medias geométricas de parásitos (GMPD) vs los que no presentaron hemólisis 92 642/uL $P = 0,028$ y eran más jóvenes los que presentaron hemólisis con una edad media de 24 meses vs lo que no presentaron hemólisis 43 meses, $p = 0,046$). No se observó correlación con el rasgo de células falciformes o la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Rolling T, et al (2013)²⁹, realizaron un estudio retrospectivo en pacientes adultos (≥ 18 años) que reciben tratamiento para la malaria grave por *Plasmodium falciparum* en el Centro Médico de la Universidad Hamburg- Eppendorf (2006 – 2012). La medida de resultado primario fue la proporción de pacientes con hemólisis tardía que recibe quinina versus artesunato; y como resultado secundario la proporción de

²⁷ Paczkowski M, Landman K, Arguin P. Update on cases of delayed hemolysis after parenteral artesunate therapy for malaria - United States, 2008 and 2013. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2014; 63(34): 753-755.

²⁸ Rolling T, Agbenyega T, Issifou S, Adegniko A, Sylverken J, Cramer J, et al. Delayed hemolysis after treatment with parenteral artesunate in African children with severe malaria--a double-center prospective study. The Journal of Infectious Diseases. 2014; 209(12): 1921-1928.

²⁹ Rolling T, Wichmann D, Schmiedel S, Burchard G, Kluge S, Cramer J. Artesunate versus quinine in the treatment of severe imported malaria: comparative analysis of adverse events focussing on delayed haemolysis. Malaria Journal.2013;12:241



cualquier evento adverso. Los medicamentos se administraron de la siguiente manera:

- En el grupo de Quinina: quinina intravenosa (20 mg/kg por 4 horas, seguido por 10 mg/kg cada 8 horas hasta que el tratamiento oral fuera posible) más doxiciclina o clindamicina por un periodo de tiempo de 7 días.
- Artesunato rectal (5 dosis de 200 mg)
- En el grupo de artesunato: El artesunato intravenoso se aplicó en cuatro dosis de 2,4 mg / kg (0 h, 12 h, 24 h, 48 h), seguido por un ciclo completo de mefloquina oral (3 dosis cada 8 horas de 750, 500 y 250 mg, respectivamente) o atovaquona / proguanil oral (1.000 mg / 400 mg una vez al día durante 3 días).

Un total de 36 pacientes con malaria grave se incluyeron en el análisis, de los cuales 16 pacientes contribuyeron con datos suficientes para evaluar la hemólisis tardía:

- 12 fueron tratados con quinina (8 (quinina iv) y 4 (quinina iv + artesunato intrarectal).
- 4 con artesunato.

Cinco casos de hemólisis tardía fueron detectados (dos con quinina iv + artesunato intrarectal y tres en pacientes con artesunato iv). No se presentó casos de hemólisis tardía en pacientes tratados con quinina sola. Los eventos adversos observados en los pacientes tratados con artesunato se limitaron a una hemólisis tardía y deterioro de la función renal, mientras que para el grupo de pacientes tratados con quinina se observaron un mayor efectos secundarios (71%) como se muestra en la tabla siguiente:

Table 5 Reported adverse events other than delayed haemolysis in patients treated with a primary regimen of quinine and of patients treated with a primary regimen of artesunate

Primary treatment	Quinine n = 31	Artesunate n = 5
Any adverse event	22 (71%)	3 (60%)
Hypoglycaemia (<50 mg/dl)	10 (32%)	0 (0%)
Hearing disturbances	12 (38%)	0 (0%)
Visual disturbances	1 (3%)	0 (0%)
Hepatotoxicity	1 (3%)*	0 (0%)
Prolongation of the QTc-interval (>500 ms)	3 (10%)	0 (0%)
Acute renal failure	8 (26%)	3 (60%)
Other**	2 (6%)	0 (0%)

* treated with quinine and doxycycline.

** 1 patient with SIADH, 1 patient with clindamycin-induced eosinophilic pneumonitis.

All p-values for between-group differences >0,05 by Fisher's exact test.

Sinclair D, et al (2012)³⁰, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar el artesunato con la quinidina para tratar adultos y niños con malaria grave. Evaluaron los efectos adversos graves que motivan la interrupción del tratamiento (p.ej., anomalías bioquímicas, efectos cardíacos), hipoglucemia (sintomática o asintomática) y otros eventos adversos, como tinnitus, hipoacusia, náuseas y vómitos. Los estudios incluidos los regímenes evaluados y los resultados se muestran en las siguientes tablas:

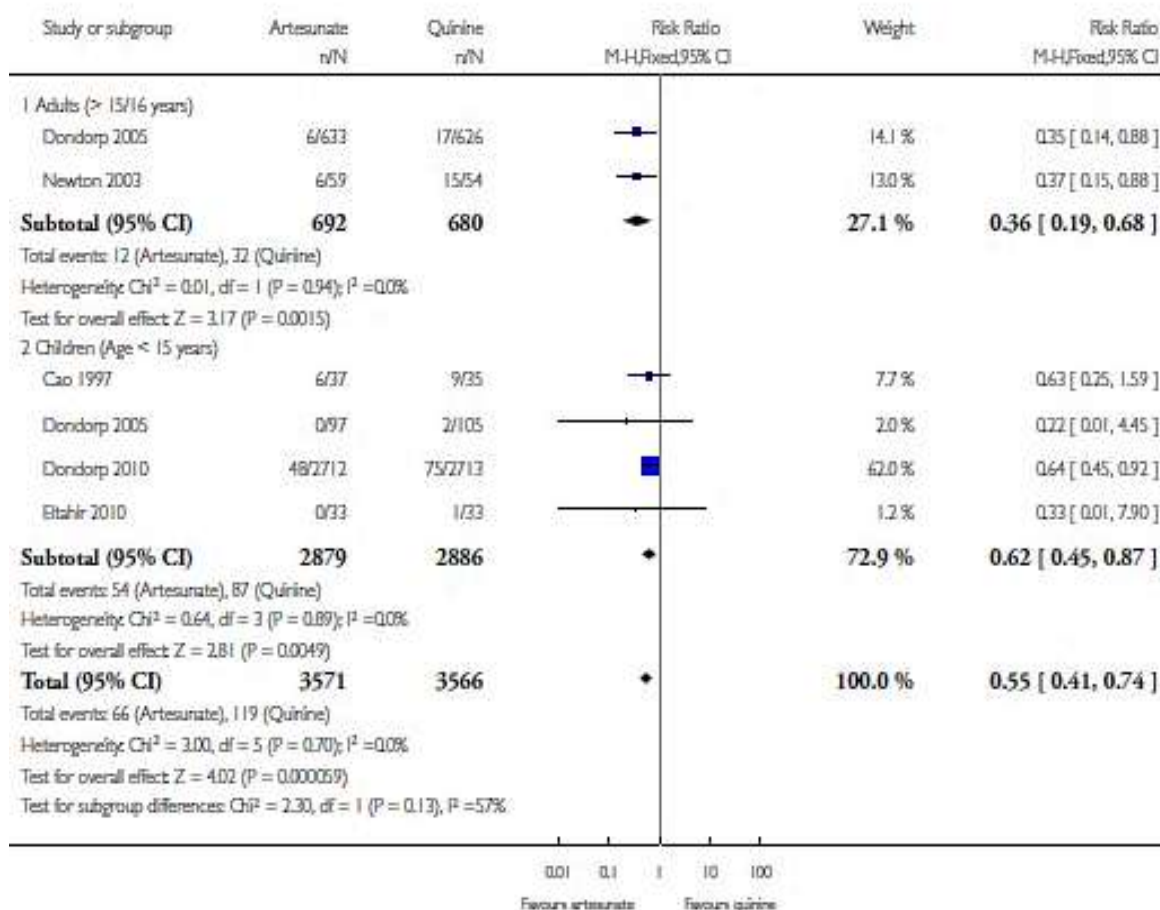
³⁰ Sinclair D, Donegan S, Lalloo D. Artesunato versus quinina para el tratamiento del paludismo grave. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 3. Art. No.: CD005967. DOI: 10.1002/14651858.CD005967

Eventos adversos: No se reporta interrupción de la medicación. Todos los efectos adversos podrían ser atribuible a la malaria con la excepción de hipoglucemia y tinnitus. El artesunato se asoció con una reducción estadísticamente significativa en los episodios de hipoglucemia (RR 0.55 IC 95%: 0,41 a 0,74) en 7137 participantes (4 ensayos).

Review: Artesunate versus quinine for treating severe malaria

Comparison: 1 Artesunate vs quinine

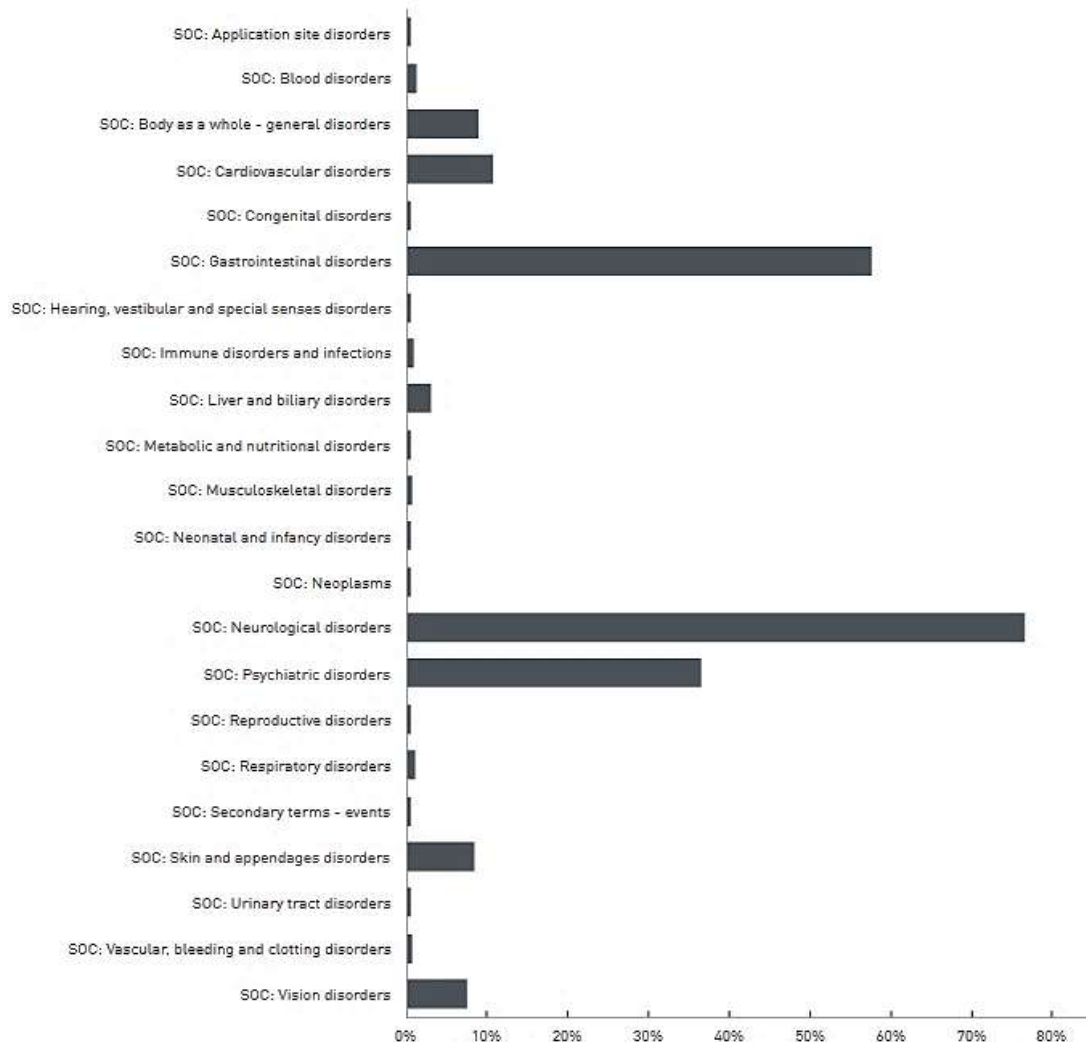
Outcome: 10 Hypoglycaemia episodes by age of participants



Eder M, et al³¹ (2012), evaluaron retrospectivamente la seguridad de artesunato IV en viajeros que retornaron con malaria severa (junio 2009- setiembre 2011). Se identificaron adultos (≥ 16 años) ingresados en la unidad de enfermedades infecciosas con malaria severa por *Plasmodium falciparum* y tratados con quinina IV (1991-2009) o Artesunato IV (2009-2011). La administración de la dosis fueron lo siguiente:
 Artesunato IV: 2.4 mg/ kg de peso corporal cada 12 horas y luego cada 24 seguido por (atovacuona / proguanil), cuatro tabletas al día durante tres días, o doxiciclina oral 100 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 100 mg al día durante 6 días.
 Quinina IV: 10 mg / kg cada 8 horas hasta que pueda tolerar un régimen oral seguido por doxiciclina.

³¹ Eder M, Farne H, Cargill T, Abbara A, Davidson R. Intravenous artesunate versus intravenous quinine in the treatment of severe falciparum malaria: a retrospective evaluation from a UK centre. Pathogens And Global Health. 2012; 106(3): 181-187.

Se evaluaron 167 pacientes: 24 recibieron artesunato IV y 143 quinina IV. Identificaron un solo caso de anemia hemolítica tardía. Se evaluaron los efectos hipoglucémicos (≤ 3.6 mmol / l) en 33 pacientes (22 en el grupo de artesunato y 11 en el grupo de quinina), observaron que ningún paciente del grupo de artesunato presentaba este efecto, mientras en el grupo de quinina 5 (45%) pacientes.



El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta abril 2015 un total de 2505 casos de los cuales el más frecuente fueron desórdenes neurológicos (76%), gastrointestinales (58%) y psiquiátricos (36%).

Asimismo los datos a nivel nacional del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia hasta diciembre 2014, el medicamento artesunato reporta 23 tipos de RAMs haciendo un total de 9 casos. Las RAMs más frecuentes fueron desórdenes del sistema nervioso central y periférico (52%) y gastrointestinal (26%).³²

³² The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2015]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org>



Prescrire (2014)³³:

Los efectos adversos del artesunato fueron principalmente trastorno gastrointestinal, cutáneo y neurológico, así como neutropenia, elevaciones de enzimas hepáticas, y prolongación del intervalo QT. Además 19 pacientes de Europa y Japón reportaron anemia hemolítica entre una semana y un mes después de terminar la terapia de artesunato IV; de estos pacientes 12 requirieron transfusiones sanguíneas y la anemia fue resuelta de cuatro a ocho semanas. Debido a la sospecha de la relación de artesunato con la anemia hemolítica, se debe realizar un seguimiento por 4 semanas después de iniciar con el tratamiento de artesunato para garantizar la terapia.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Lubell Y, *et al*³⁴ (2011), evaluaron los costos por atención hospitalaria en niños con malaria severa, en cuatro de los 11 sitios que recibieron tratamiento con artesunato y quinina endovenosa, los datos fueron recolectados durante los años junio 2009 a julio 2010. Para calcular el coste de la hospitalización se registraron los fármacos, exámenes de laboratorio, líquidos endovenosos y estancia hospitalaria suministrados a 2300 pacientes desde su ingreso hasta el alta, según la duración del ingreso del paciente. Los datos se compararon con los resultados clínicos agrupados e introducidos en un modelo de decisión para calcular el coste por año vida ajustada por discapacidad (AVAD) evitada y el coste por muerte evitada. El costo de tiempo de por vida por secuela neurológicas fueron excluidos.

De 5425 de los pacientes incluidos, la mortalidad de los pacientes tratados con quinina fue 10.9% vs artesunato 8.5%, con una diferencia 22.5% (IC 95% 8.1 – 36.9%). La NNT de artesunato para evitar una muerte fue 41% (95% IC: 25 -112); no hubo una diferencia en la tasa de secuelas neurológicas: artesunato 2.3 AVAD por paciente y quinina 3 AVAD por paciente

Table 3. Mortality and incidence of moderate or severe neurological sequelae

Parameter	Quinine	Artesunate
Mortality	297/2713 (10.9%)	230/2712 (8.5%)
Severe neurological sequelae	21/2713 (0.8%)	22/2712 (0.8%)
DALYs	3 (95% PI: 2.4–4.6)	2.3 (95% PI: 1.9–2.6) ^a
Incremental DALYs averted with the use of artesunate	–	0.7(95% PI: 0.2–1.3) ^a
Incremental number needed to treat (with artesunate) to avert 1 death	–	41 (95% CI: 25–112)

CI, confidence interval; DALY, disability-adjusted life year; PI, percentile interval.
^a The 95% PI represents the interval between the 2.5% and 97.5% percentiles.

El costo por tratamiento de pacientes fueron similares en ambos grupos: quinina \$ 63,5 (IC 95%: 61,7-65,2) y artesunato \$ 66,5 (IC del 95%: 63,7-69,2) o quinina S/. 196.85 (IC 95%: 191.27 – 202.12) y artesunato S/. 206.15 (IC 95%: 197.47 -214.52).
Cambio de dólar a soles: \$1 = S/.3.10³⁵

³³ Artesunate. The standard intravenous treatment for severe attacks of malaria *Rev Prescrire* July 2014; 34 (369): 497-498

³⁴ Lubell Y, Riewpaiboon A, Dondorp A, von Seidlein L, Mokuolu O, Yeung S, et al. Cost-effectiveness of parenteral artesunate for treating children with severe malaria in sub-Saharan Africa. *Bulletin of The World Health Organization*. 2011; 89(7): 504-512.

³⁵ Tipo de cambio al 05 de mayo del 2015. Banco de la Nación: Disponible en https://zonasegura1.bn.com.pe/TipoCambio/?KeepThis=true&TB_iframe=true&height=500&width=860



Table 4. Mean malaria inpatient treatment costs (in United States dollars, US\$) in each study arm according to cost category and study site

Cost category	Teule		Korogwe		Mbarara		Ilorin		All sites	
	QNN	ART	QNN	ART	QNN	ART	QNN	ART	QNN	ART
Trial drug	1.2 (1.0) ^a	2.0 (4.1)	1.6 (2.0)	3.5 (6.4)	1.2 (2.0)	3.7 (6.2)	1.2 (1.3)	3.5 (3.2)	1.3 (2.0)	3.3 (4.0)
Drugs	3.4 (5.1)	3.4 (5.0)	3.8 (6.6)	3.4 (6.2)	1.9 (3.2)	1.6 (2.8)	3.2 (3.7)	2.7 (2.4)	3 (4.7)	2.9 (4.3)
Fluids	12.3 (18)	12.2 (18)	16.7 (30)	12.3 (22)	13.1 (22)	12.5 (20)	11.6 (13)	13.6 (12)	13.5 (21)	12.5 (18)
Laboratories	18.4 (20)	18.2 (27)	10.5 (18)	10.4 (19)	5.9 (10)	5.9 (9.8)	3.5 (4.0)	4.9 (4.5)	11.6 (18)	11.5 (17)
Hotel	30.2 (46)	30.1 (45)	23 (41)	24.4 (45)	36.5 (62)	35.9 (60)	66.7 (77)	84 (77)	34.1 (53)	36.3 (54)
Total	65.5 (100)	66.7 (100)	55.6 (100)	54 (100)	56.6 (100)	59.6 (100)	86.2 (100)	108.7 (100)	83.5 (100)	66.5 (100%)

ART, artesunate; QNN, quinine.
^a The figures in parentheses represent the percentage of total costs.

Los costos promedio de un tratamiento completo por quinina, hasta que el paciente sea capaz de tomar el medicamento por vía oral, fue un promedio de US \$ 1,3 (IC del 95%: 1,25 a 1,34) o S/.4.03 (IC 95%: 3.88 – 4.15), en comparación en pacientes tratados con artesunato con costo promedio de US \$ 3,3 (95% CI: 3,2 a 3,4) o S/.10.23 (IC 95%: 10.23 a 10.54). Los costos de fluidos intravenosos fueron ligeramente mayor en el grupo de quinina, en parte debido a la quinina se administra como una infusión, mientras que el artesunato se administra como una inyección en bolo. Teniendo en cuenta estos costes y los resultados, el artesunato en comparación con la quinina como referencia, ha mostrado un coste incremental por AVAD evitado y un coste incremental por muerte evitada de US\$ 3,8 (S/.11.78) y US\$ 123 (S/. 381.3), respectivamente.

Table 5. Cost^a per disability-adjusted life year (DALY) averted and cost per death averted in each of the study sites

Parameter	United Republic of Tanzania		Mbarara, Uganda	Ilorin, Nigeria	All sites
	Muheza	Korogwe			
Mean incremental cost per patient treated with artesunate	1.2	-1.6	1.0	22.5	3.0
Mean DALYs averted with artesunate	0.7 (pooled data from all trial sites)				
NNT ^b to avert 1 death	41 (pooled data from all trial sites)				
Cost/DALY averted	1.5	-2.0	1.2	28.1	3.8
Cost/death averted	49	-66	41	922	123

NNT, number needed to treat.
^a All costs in United States dollars.
^b This represents the number of patients one would need to treat with artesunate instead of quinine to avert 1 death.

Los autores concluyeron que el artesunato es una alternativa a la quinina muy rentable y con una excelente relación coste-eficacia para el tratamiento de niños con malaria grave. Las implicaciones presupuestarias de la adopción del artesunato para su uso sistemático en la asistencia hospitalaria son insignificantes.

Costo

Medicamento	Precio unitario
Artesunato 60mg + solvente (cloruro de sodio 5mL y bicarbonato 1mL)	\$ 2.99 ³⁶
Artesunato 60mg inyectable	S/. 9.01 ³⁷

³⁶OMS. Guía internacional de precio de medicamentos 2013. Disponible en: http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide_2013_en.pdf

³⁷ Minsa. Información enviada a nivel nacional por usuario del SIMED. Enero 2012- Marzo del 2015



Medicamento	Régimen – dosis ²⁷ (*)	Costo por tratamiento (S/.)
Artesunato 60 mg/ml	2.4 mg/kg en el siguiente horario (0 h, 12 h, 24 h, 48h)	108.12

* Persona de 70 kg.

Consumo por año³⁸

Años de consumo de artesunato 60 mg INY	Consumo
2012	2941
2013	5055
2014	4741
2015	454
Total general	13191

VII. Resumen del estatus regulatorio

El artesunato inyectable, se encuentra incluido en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud³⁹.

VIII. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Artesunato 60mg inyectable, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de la malaria grave.

³⁸ Minsa. Información enviada a nivel nacional por usuario del SISMED. Enero del 2012-Marzo del 2015

³⁹ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 19 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado abril 2015; citado julio 2015]. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf