

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-430/V1/02022026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de artesunato (Artesunato Amivas®) en el tratamiento inicial de la malaria grave en adultos y niños

Fecha de publicación: 02 de febrero de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Artesunato (Artesunato Amivas®) (10)	3
Farmacología (1,10).....	4
Eficacia (1,10,12,13).....	4
Ensayos <i>SEAQUAMAT</i> y <i>AQUAMAT</i>	4
Estudios de apoyo.....	6
Seguridad.....	7
Discusión	9
Conclusión.....	13
Grupo de expertos	15
Anexo.....	16
Referencias.....	18

Introducción

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal causada por una infección protozoaria de los eritrocitos por parásitos pertenecientes al género *Plasmodium*, y transmitida a los seres humanos por la picadura de un mosquito anofelino hembra infectado por *Plasmodium*, generalmente entre el anochecer y el amanecer (1).

Se estima que en el año 2024 hubo 282 millones de casos de malaria, y el número estimado de muertes fue de 610.000. El 95 % de estos casos y de estas muertes de malaria, respectivamente, tuvieron lugar en la región africana, y la población con un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves son los niños menores de 5 años. En la Unión Europea (UE) y Estados Unidos (EE. UU.), los casos de malaria tienen lugar en los viajeros de regreso o inmigrantes muy recientes de áreas endémicas de malaria. En el año 2022, la incidencia global de malaria en la UE fue de 0,8 casos por cada 100.000 habitantes, y una tasa bruta de mortalidad por *Plasmodium falciparum* de 0,6 %. En España, en el año 2022 la incidencia fue de 1,4 por cada 100.000 habitantes, y en 2023, la tasa de mortalidad asociada a malaria importada en España fue del 0,7 % (1-6).



Existen cinco especies de *Plasmodium* que infectan a los seres humanos: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. Los casos más graves de malaria se deben a *P. falciparum*, aunque también se han reconocido casos graves por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi* (1).

En el momento de la picadura, los mosquitos infectados inyectan esporozoitos, que constituyen el estado infeccioso y móvil de *Plasmodium* spp. Los esporozoitos viajan a través de la piel hasta los vasos linfáticos y los hepatocitos. Dentro de los hepatocitos, un único esporozoito puede generar decenas de miles de merozoitos, que se liberan al torrente sanguíneo donde se introducen en los eritrocitos y comienzan a replicarse. Sumado a ello, una fracción de los merozoitos se diferencia y madura en gametocitos masculinos y femeninos, que constituyen el estado que infecta al mosquito huésped cuando se alimenta de sangre (4).

La aparición de síntomas clínicos ocurre generalmente 7-10 días después de la picadura inicial del mosquito. Los signos y síntomas de la malaria suelen incluir fiebre, cefalea, dolor de espalda, escalofríos, aumento de la sudoración, mialgia, náuseas, vómitos, diarrea y tos. Las infecciones no tratadas en pacientes sin antecedentes de malaria y causadas por *P. falciparum* pueden progresar rápidamente a coma, insuficiencia renal, dificultad respiratoria y muerte (1,4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la malaria grave por *P. falciparum* de acuerdo con una o más de las siguientes manifestaciones clínicas y en presencia de parasitemia asexual por *P. falciparum* (1,7):

- Alteración del nivel de conciencia: puntuación de Glasgow < 11 en adultos o puntuación de coma de Blantyre < 3 en niños.
- Convulsiones múltiples: más de 2 episodios en 24 horas.
- Postración: debilidad generalizada: incapacidad para sentarse, estar de pie o caminar sin ayuda.
- Sangrado significativo: incluye sangrado recurrente o prolongado por nariz, encías o sitios de venopunción; hematemesis o melena.
- Shock: shock compensado (relleno capilar ≥ 3 segundos o gradiente térmico en la pierna, pero sin hipotensión) o shock descompensado (presión arterial sistólica < 80 mmHg en adultos o < 70 mmHg en niños, con evidencia de perfusión deteriorada).
- Edema pulmonar: edema pulmonar confirmado radiológicamente o saturación de oxígeno < 92 % en aire ambiente con frecuencia respiratoria > 30/min, a menudo con tiraje torácico y crepitaciones a la auscultación.
- Hipoglucemia: glucosa en sangre o plasma < 2,2 mmol/L (40 mg/dL).
- Acidosis: déficit de base > 8 mEq/L o bicarbonato plasmático < 15 mmol/L o lactato plasmático venoso ≥ 5 mmol/L.
- Anemia grave por malaria: hemoglobina ≤ 5 g/dL o hematocrito ≤ 15 % en niños < 12 años (≤ 7 g/dL y < 20 %, respectivamente, en adultos) con parasitemia > 10.000/ μ L.
- Hiperparasitemia: parasitemia por *P. falciparum* > 5 % (> 2,5 % en personas no inmunes) (8).
- Insuficiencia renal: creatinina sanguínea > 265 μ mol/L (3 mg/dL) o nitrógeno ureico en sangre (BUN) > 20 mmol/L.
- Ictericia: bilirrubina > 50 μ mol/L (3 mg/dL) con > 100.000 parásitos/ μ L.

La malaria grave por *P. vivax* se define igual que la malaria por *P. falciparum*, pero sin umbrales de densidad parasitaria. La malaria grave por *P. knowlesi* se define igual que la malaria por *P. falciparum*, pero con dos umbrales de densidad parasitaria: hiperparasitemia > 100.000/ μ L o ≈ 2 %; o ictericia con densidad parasitaria > 20.000/ μ L.



La malaria grave suele ser mortal y se presenta con anemia grave y diversas manifestaciones de daño multiorgánico, que pueden incluir malaria cerebral. Las complicaciones de la malaria grave se deben a la obstrucción microvascular provocada por la presencia de parásitos en fase eritrocitaria en los capilares. En este estadio de la enfermedad, la mortalidad en las personas que reciben tratamiento es habitualmente del 10-20 %. Sin embargo, si la enfermedad permanece sin tratar, la malaria grave es mortal en la mayoría de los casos. En adultos, la malaria grave causada por *P. falciparum* se caracteriza por daño multiorgánico, mientras que en niños la malaria grave se presenta comúnmente con postración, dificultad respiratoria, anemia grave y/o malaria cerebral. Para los pacientes de la UE, es especialmente preocupante la ausencia de antecedentes inmunológicos al parásito y el posible retraso en el diagnóstico, ya que ambos podrían aumentar el riesgo de un curso grave y desenlace fatal (4).

El objetivo principal en el tratamiento de la malaria grave es prevenir la muerte del paciente y los objetivos secundarios son la prevención de discapacidades y de la recidiva de la infección. Este tratamiento debe instaurarse con la mayor rapidez posible, administrándose de forma inicial un antipalúdico parenteral seguido de terapia oral combinada basada en artemisinina. El tratamiento debe iniciarse de forma empírica ante toda sospecha de malaria grave y en malaria no grave si el diagnóstico se va a demorar (1,7-9).

Actualmente existen múltiples medicamentos dirigidos al tratamiento y la profilaxis de la malaria, como son cloroquina, amodiaquina, primaquina, sulfadoxina-pirimetamina, mefloquina, atovuona-proguanil, quinina, doxiciclina, piperquina tetrafosfato-artenimol y otros tratamientos combinados con derivados de artemisinina. Sin embargo, no todos ellos cuentan con autorización de comercialización en España, y solo dos tipos están indicados para el tratamiento parenteral de la malaria grave: los derivados de la artemisinina (artesanato o artemeter) y los alcaloides de la quina (quinina y quinidina) (ver Tabla A1 del Anexo) (4,7).

A pesar de la existencia de estos tratamientos, en Europa solo artesunato cuenta con autorización de comercialización específica para el tratamiento inicial de la malaria grave.

Artesunato (Artesunato Amivas®) (10)

Artesunato (Artesunato Amivas®) ha recibido autorización de comercialización en el tratamiento inicial de la malaria grave en adultos y niños.

Artesunato obtuvo la designación de medicamento huérfano para el tratamiento de la malaria (4,11).

Se presenta como dos viales de polvo de artesunato 110 mg y dos viales de disolvente para solución inyectable. Tras su reconstitución, la solución inyectable contiene 10 mg de artesunato por mL.

Artesunato se administra exclusivamente por vía intravenosa (IV). La solución reconstituida debe administrarse mediante una inyección lenta en bolo endovenoso durante 1-2 minutos. Debido a la inestabilidad de artesunato en soluciones acuosas, la solución reconstituida debe utilizarse en las 1,5 horas siguientes a su preparación. Por tanto, debe calcularse la dosis necesaria de artesunato (dosis en mg = peso del paciente en kg x 2,4) para determinar el número de viales de artesunato necesarios antes de reconstituir el polvo del medicamento.

La dosis recomendada es de 2,4 mg/kg (0,24 mL de solución reconstituida para inyección por kg) mediante inyección IV a las 0, 12 y 24 horas. Después de al menos 24 horas (3 dosis) de tratamiento con artesunato, los pacientes que no toleren el tratamiento por vía oral pueden seguir recibiendo tratamiento IV con 2,4 mg/kg una vez cada 24 horas (a partir de 48 horas después del inicio del tratamiento).

El tratamiento con artesunato debe interrumpirse cuando los pacientes puedan tolerar el tratamiento por vía oral. Después de interrumpir el tratamiento con artesunato, todos los pacientes deben recibir un ciclo completo de tratamiento con un régimen antipalúdico de combinación oral adecuado.

Farmacología (1,10)

La artemisinina es una lactona sesquiterpénica producida por la hierba medicinal china *Artemisia annua*. La dihidroartemisinina (DHA) es el metabolito activo in vivo de todos los derivados de lactol semisintéticos utilizados clínicamente. La activación del puente endoperóxido es esencial para la actividad antipalúdica de la artemisinina.

Se cree que el mecanismo de acción del artesunato contra la malaria depende en general de la activación que implica la escisión de los puentes endoperóxido por hierro de la DHA para generar un radical orgánico libre inestable seguido de su alquilación, donde el radical libre se une a proteínas del parásito de la malaria, provocando la destrucción de las membranas del parásito.

Los datos in vitro disponibles indican que las concentraciones inhibitorias al 50 % de artesunato (valores de IC50) son comparables en términos generales para *P. falciparum* y para las demás especies de *Plasmodium* que causan malaria en humanos (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

Eficacia (1,10,12,13)

La autorización de comercialización de artesunato en el tratamiento inicial de la malaria grave en adultos y niños se fundamenta en los resultados de los ensayos clínicos *SEAQUAMAT* (12) y *AQUAMAT* (13).

Ensayos *SEAQUAMAT* y *AQUAMAT*

Diseño

El estudio *SEAQUAMAT* (por sus siglas en inglés de South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial [ensayo clínico comparativo de malaria entre la quinina y el artesunato en el Sudeste asiático]) es un ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado que evaluó la administración parenteral de artesunato frente a la administración parenteral de quinina en adultos (mayoritariamente) y niños con malaria grave por *P. falciparum* hospitalizados en Asia y Sudeste asiático. El estudio tuvo lugar entre los años 2003 y 2005 en Bangladesh, la India, Indonesia y Myanmar.

El estudio *AQUAMAT* (por sus siglas en inglés de African Quinine Artesunate Malaria Trial [ensayo clínico comparativo entre la quinina y el artesunato en África]) es un ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado que evaluó la administración parenteral de artesunato frente a la administración parenteral de quinina en niños <15 años con malaria grave por *P. falciparum* hospitalizados en África. El estudio tuvo lugar entre los años 2005 y 2010.

El estudio *SEAQUAMAT* incluyó pacientes ≥ 2 años con un test de antígenos en sangre de la proteína 2 rica en histidina (HRP-2) positivo para *P. falciparum* y diagnóstico de malaria grave según el criterio del clínico que realizó el ingreso. Se excluyó a todos aquellos pacientes que tuvieran antecedentes convincentes de tratamiento completo con quinina (40 mg/kg el primer día y 30 mg/kg cualquier día posterior) o un derivado de artemisinina durante más de 24 horas antes del ingreso.

Con respecto al estudio *AQUAMAT*, incluyó pacientes <15 años con test de diagnóstico rápido positivo para la lactato deshidrogenasa (LDH) de *P. falciparum* y malaria grave evaluada por el clínico que realizó el ingreso. Se excluyó a todos aquellos pacientes que tuvieran antecedentes convincentes de tratamiento completo con quinina parenteral o un derivado de la artemisinina durante más de 24 horas antes del ingreso.

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria al brazo de artesunato o al brazo de quinina. En ambos estudios, los pacientes aleatorizados al brazo de artesunato recibieron 2,4 mg/kg de peso corporal en el momento de ingreso, a las 12 y 24 horas, y posteriormente una vez al día hasta que pudieran tolerar el tratamiento oral. La administración se realizó por vía IV en ambos estudios, o mediante inyección intramuscular (IM) en la parte anterior del muslo (vía de administración alternativa solo en el ensayo *AQUAMAT*). En el estudio *SEAQUAMAT*, tras la administración de artesunato IV se continuó el tratamiento con 2 mg/kg/día de sal de artesunato oral hasta completar un ciclo total de 7



días (incluyendo el tratamiento parenteral). Ambos brazos de tratamiento (artesanato y quinina) se combinaron con doxiciclina oral 100 mg dos veces al día durante 7 días una vez que el paciente pudo recibir tratamiento oral, a excepción de los niños <8 años, mujeres embarazadas y los pacientes ingresados en los hospitales de Chittagong (Bangladesh) y Orissa (India).

En ambos ensayos, el dihidrocloruro de quinina se administró vía parenteral en una dosis de carga de 20 mg/kg administrada por perfusión durante 4 horas, seguido de 10 mg/kg perfundido entre 2-8 horas tres veces al día hasta iniciar el tratamiento oral. En el ensayo *SEAQUAMAT*, el tratamiento oral del brazo quinina consistió en la administración de 10 mg/kg de quinina cada 8 horas hasta completar un total de 7 días. En el estudio *AQUAMAT*, tras un mínimo de 24 horas de tratamiento parenteral, ambos brazos de tratamiento recibieron 1,5/9 mg/kg de artemeter/lumefantrina oral dos veces al día durante 3 días con leche o alimento graso.

Tanto en el estudio *SEAQUAMAT* como *AQUAMAT*, la variable principal evaluada fue la muerte por malaria grave, definida como la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa medida hasta el momento del alta hospitalaria. Como variables secundarias, se evaluó la incidencia de secuelas neurológicas; la combinación de muerte o secuelas neurológicas; otras secuelas significativas (no especificadas); tiempos de recuperación (para comer, hablar, sentarse y alta hospitalaria); tiempo hasta fallecimiento y aparición de complicaciones graves no presentes en el momento del ingreso.

En el ensayo *SEAQUAMAT*, el análisis de la variable principal se realizó en la población por intención de tratar (ITT), definida como todos los pacientes que fueron aleatorizados.

La variable principal se analizó como una variable dicotómica con un nivel alfa bilateral de 0,05. La comparación entre las tasas de mortalidad de ambos brazos de tratamiento se estratificó por centro de estudio. No existía un plan formal preespecificado para controlar el error tipo I.

Para el estudio *AQUAMAT*, la metodología estadística fue similar, pero los criterios para definir la malaria grave por *P. falciparum* no fueron idénticos entre ambos estudios.

Resultados

El ensayo clínico *SEAQUAMAT* incluyó 1.461 pacientes (1.259 adultos y 202 niños <15 años) con malaria grave por *P. falciparum*, de los cuales 730 fueron aleatorizados al brazo artesunato y 731 al brazo quinina. El 5 % de los pacientes no tuvo un diagnóstico de malaria por *P. falciparum* confirmado por la presencia de parásitos en un frotis de sangre, y la malaria grave por *P. falciparum* se confirmó en el 70 % de los pacientes del brazo artesunato y 74 % del brazo quinina. El 75 % de los pacientes del brazo artesunato y el 72 % del brazo quinina fueron varones. La edad media fue de 27,9 años en ambos brazos, siendo un 13 % niños <15 años en el brazo artesunato y un 14 % en el brazo quinina. Entre las mujeres en edad fértil, un 17 % y un 18 % de las pacientes en los brazos artesunato y quinina, respectivamente, estaban embarazadas. El 17 % y 16 % de los pacientes del brazo artesunato y quinina, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con antipalúdicos efectivos (quinina, derivados de artemisinina o mefloquina, excluyendo cloroquina y sulfadoxina-pirimetamina que son ineficaces en toda esta región).

La mortalidad en la población ITT, evaluada como variable principal de eficacia, fue del 14,7 % en el brazo artesunato, en comparación con el 22,4 % en el brazo quinina (riesgo relativo [RR]: 0,67; intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 0,54-0,83; odds ratio [OR] 0,60; IC 95 %: 0,45-0,79). Esto supone una reducción relativa de la probabilidad de muerte ajustada por centro de estudio del 40 % (IC 95 %: 21-55 %; $p = 0,0002$). El análisis de la mortalidad en los pacientes con diagnóstico positivo en frotis de sangre arrojó resultados similares (RR: 0,69; IC 95 %: 0,55-0,85; OR: 0,62; IC 95 %: 0,47-0,82). La prueba de homogeneidad de Breslow-Day a través de los estratos no fue significativa ($p=0,340$).

La mortalidad en el subgrupo de pacientes con malaria grave confirmada en el brazo artesunato fue del 19,8 % en comparación con el 28,1 % en el brazo quinina (RR: 0,73; IC 95 %: 0,59-0,90; OR: 0,64; IC 95 %: 0,48-0,87), lo que supone



una reducción relativa en la probabilidad de muerte ajustada por centro del estudio del 35 % (IC del 95 %: 13-52 %; $p=0,003$).

Con respecto a los resultados de las variables secundarias, un 1 % y un 0,4 % de los pacientes del brazo artesunato y quinina, respectivamente, recibieron el alta hospitalaria con secuelas neurológicas residuales (RR: 2,34; IC 95 %: 0,61; 9,00; $p=0,23$). Los resultados de la variable secundaria combinada de muerte y secuelas neurológicas fueron del 15,6 % en el brazo artesunato y 22,8 % en el brazo quinina (RR: 0,68; IC 95 %: 0,55, 0,85). La incidencia de cualquier secuela significativa fue del 5,9 % vs 4,1 % en los brazos artesunato y quinina, respectivamente (RR: 1,44; IC 95 %: 0,91, 2,26; $p=0,1171$). Entre los pacientes que sobrevivieron, no hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento para los tiempos para comer, hablar, sentarse o el alta hospitalaria. Con respecto a la aparición de complicaciones graves, se observaron diferencias en la tasa de hipoglucemia, siendo mayor en el brazo quinina vs artesunato (RR: 3,2; IC 95 %: 1,3,-7,9).

El ensayo clínico *AQUAMAT* incluyó 5.425 pacientes, 2.712 en el brazo artesunato y 2.713 en el brazo quinina. Aproximadamente el 85 % de los pacientes aleatorizados tuvieron un diagnóstico confirmado de malaria grave. La media de edad fue de aproximadamente 3 años, y los pacientes más pequeños tenían >18 meses de edad. El 48 % de los pacientes de ambos brazos eran mujeres. El 37 % y el 36 % de los pacientes del brazo artesunato y quinina, respectivamente, había recibido un tratamiento previo con antipalúdicos efectivos (en función de la región; principalmente quinina y derivados de la artemisinina).

La mortalidad en la población ITT fue del 8,5 % en el brazo artesunato, en comparación con el 10,9 % en el brazo quinina (RR: 0,78; IC 95 %: 0,66-0,91; OR: 0,75; IC 95 %: 0,63-0,90), lo que supone una reducción relativa de la probabilidad de muerte ajustada por centro del estudio del 25 % (IC 95 %: 10-37 %; $p=0,0022$). No se observó heterogeneidad entre los centros de estudio ($p=0,99$).

La mortalidad en niños del subgrupo con malaria grave confirmada del brazo artesunato fue del 9,9 % comparado con el 12,4 % en el brazo quinina (OR: 0,77; IC 95 %: 0,64-0,93), lo que supone una reducción relativa en la probabilidad de muerte ajustada por centro del estudio del 23 % (IC 95 %: 7-36 %; $p=0,0055$).

Con respecto a los resultados de las variables secundarias, el desarrollo de coma, deterioro de la puntuación en la escala de coma y convulsiones tuvieron lugar con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron quinina que los pacientes tratados con artesunato. Un total de 170 pacientes (99 del brazo artesunato y 71 del brazo quinina) de los 4.898 supervivientes no habían alcanzado la recuperación neurológica completa en el momento del alta hospitalaria. La tasa global de secuelas neurológicas persistentes en los supervivientes evaluados 28 días después de la malaria cerebral fue del 3,2 % (24 de 706 en el brazo artesunato y 23 de 737 en el brazo quinina), y la tasa de secuelas neurológicas graves fue del 2,3 % (17 de 706 y 17 de 737, respectivamente).

En los pacientes supervivientes de la malaria cerebral, el tiempo desde la aleatorización hasta que el niño pudo localizar un estímulo doloroso o pudo hablar fue ligeramente mayor en los pacientes del brazo artesunato frente a los pacientes del brazo quinina. El tiempo hasta poder comer y sentarse sin apoyo no difirió entre ambos brazos de tratamiento.

Estudios de apoyo

El estudio *R-CDC-060* (14) es un análisis retrospectivo realizado en pacientes de EE.UU. que recibieron artesunato IV para el tratamiento inicial de la malaria grave bajo un protocolo de Nuevo Fármaco en Investigación (IND, por sus siglas en inglés) a través de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) en EE.UU.. El estudio incluyó pacientes que cumplieran al menos uno de los criterios de cada uno de los grupos de criterios A, B y C: el grupo de criterios A requería un diagnóstico de malaria confirmado por microscopía; el grupo B la necesidad de tratamiento IV; y el grupo C la necesidad de artesunato IV.



La posología fue de un total de 4 dosis de 2,4 mg/kg administradas a las 0, 12, 24 y 48 horas. La elección del tratamiento antimalárico oral de seguimiento se hizo a discreción del médico. Si tras 3 días de tratamiento con artesunato IV el paciente todavía no podía tolerar la medicación oral, se permitieron las siguientes opciones: continuar con artesunato IV, sin exceder un ciclo total de 7 días; o cambiar a un tratamiento con doxiciclina IV (7 días) o clindamicina IV (7 días).

La variable principal del estudio fue la evaluación del perfil de seguridad. Aunque la eficacia no se evaluó formalmente, los cambios en parámetros clínicos beneficiosos se trataron como variables secundarias. Estos incluyeron: tiempo hasta la parasitemia negativa, tiempo hasta el inicio de la terapia oral de seguimiento, tiempo hasta el alta de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y cambio en los criterios de inclusión del grupo B con respecto al basal.

La población de seguridad incluyó un total de 102 pacientes, de los cuales el 91 % completaron el tratamiento con artesunato IV. El 61 % eran hombres y la edad media fue de 38,1 años (rango de 1 a 72 años), siendo 10 pacientes <15 años. El 63 % eran de raza negra o afroamericana, 25 % caucásicos, 9 % asiáticos y 3 % de raza desconocida. El 46 % notificó exposición previa a quinidina.

7 de los 102 pacientes (6,9 %) fallecieron, incluyendo 5 pacientes que fallecieron antes de completar las 4 dosis de artesunato IV. Todas las muertes se consideraron relacionadas con la gravedad de la malaria. La población evaluable (pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, recibieron artesunato y tuvieron un diagnóstico de *P. falciparum* confirmado por microscopía) incluyó 87 pacientes. La mediana de tiempo hasta parasitemia negativa fue de 42,7 horas. 49 pacientes de la población evaluable no recibieron tratamiento antimalárico concomitante, por lo que pudo evaluarse su tiempo hasta el inicio de la terapia oral. El 80 % de estos pacientes cambiaron satisfactoriamente al tratamiento antimalárico oral en una media de 3,8 días. La mediana de tiempo hasta el alta de la UCI en los pacientes expuestos a quinidina fue de 6 días, mientras que en los pacientes no expuestos fue de 4 días. Los pacientes que recibieron tratamiento antimalárico concomitante recibieron el alta en una mediana de 5 días, mientras que los pacientes que no recibieron tratamiento antimalárico concomitante la mediana fue de 4 días. Los cambios en los criterios de inclusión del grupo B reflejaron que los signos y síntomas clínicos de la malaria grave mejoraron o se resolvieron para la mayoría de los pacientes al tercer día de tratamiento con artesunato.

Seguridad

Además de los resultados procedentes de los ensayos *SEAQUAMAT* y *AQUAMAT*, el perfil de seguridad de artesunato se fundamenta en los resultados procedentes de varios estudios:

- Estudio 1128 (15): ensayo clínico de fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y escalada de dosis única en participantes sanos (EE. UU.).
- Estudio 1142 (16): ensayo clínico de fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y escalada de dosis múltiple en participantes sanos (EE. UU.).
- Estudio 1168 (17): ensayo clínico de fase 2, abierto y no aleatorizado en pacientes adultos con malaria no complicada por *P. falciparum* (Kenia).
- Estudio 1263ab (18): ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, abierto y estudio de rango de dosis en adultos y niños con malaria no complicada por *P. falciparum* (Tailandia, Kenia).
- Estudio R-CDC-060 (14): series de casos retrospectivos en adultos y niños con malaria grave o complicada (EE. UU.).

En estos estudios, un total de 282 participantes recibieron al menos una dosis de artesunato (fase 1; n=50; fase 2; n=130; R-CDC-060; n=102). En conjunto, el 41,5 % de los participantes tuvieron una exposición a artesunato IV equivalente al



régimen recomendado (2,4 mg/kg x 4 dosis o exposición total de 9,6 mg/kg), mientras que un 45,4 % recibieron un régimen menor y 13,1 % tuvieron una exposición mayor que el régimen recomendado. Sin embargo, el 46,9 % de los participantes que estuvieron expuestos a un régimen menor al recomendado recibieron una pauta de 2,4 mg/kg x 3 dosis (exposición total de 7,2 mg/kg).

Adicionalmente, 194 niños con malaria grave estuvieron expuestos a artesunato IV en el estudio *EDCTP-MMV07-01* (19), ensayo clínico de fase 2, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y de grupos paralelos que evaluó la eficacia de dos regímenes de dosificación de artesunato IV (2,4 mg/kg x 3 dosis vs 2,4 mg/kg x 5 dosis) en niños con malaria grave por *P. falciparum*.

Con respecto a los estudios de fase 1, en el estudio *1128* los eventos adversos (EA) notificados con más frecuencia en todos los grupos de dosis fueron los trastornos del sistema nervioso, incluyendo mareos (33 %), disgeusia (33 %) y cefalea (17 %). Los mareos y la disgeusia parecieron estar relacionados con la dosis. En el estudio *1142*, los EA más frecuentemente notificados fueron los trastornos del sistema nervioso (disgeusia, cefalea, mareos, parestesia y somnolencia), anemia e infecciones del tracto respiratorio. Entre estos, solo la disgeusia pareció ser dosis-dependiente.

En los estudios de fase 2, el 98 % de los pacientes con malaria no complicada notificaron al menos un EA. Entre un 20-43,3 % de los pacientes en todos los grupos de dosis notificaron anemia, mientras que un 32 % notificaron leucopenia. Los EA no hematológicos notificados en todos los regímenes de artesunato incluyeron dolor abdominal, vómitos, diarrea, pirexia, cefalea, mareo, tos y rinorrea. La mayoría de los EA fueron leves. El mayor porcentaje de EA de grado ≥ 3 (6,8 %) se notificó con la dosis más alta (14,4 mg/kg) del estudio *1263ab*. La mayoría de estos EA (73,9 %) fueron trastornos de la sangre y el sistema linfático. 6 EA se consideraron posiblemente relacionados a artesunato, de los cuales 3 asociados a dolor en el punto de inyección y 1 caso de cada uno de los siguientes EA: hipotensión, vómitos y eosinofilia. Otros 4 EA se consideraron definitivamente relacionados al tratamiento con artesunato, siendo EA de eosinofilia y disgeusia, aunque ninguno de ellos mostró una relación dosis-respuesta.

En el estudio *R-CDC-060*, el 92,2 % de los pacientes notificaron al menos un EA y los EA más frecuentemente notificados fueron anemia (65 %), aumento de transaminasas hepáticas (49 %), trombocitopenia (18 %), hiperbilirrubinemia (14 %), insuficiencia renal aguda (10 %) y síndrome de distrés respiratorio agudo (8 %). El 25 % y el 20 % de los EA notificados fueron de grado 3 y grado 4, respectivamente, siendo los más frecuentes los trastornos de la sangre y del sistema linfático (42,1 % del total de EA de grado 3 y 4). 6,9 % de los pacientes fallecieron, y todas las muertes estuvieron relacionadas con consecuencias de la malaria grave.

En el estudio *EDCTP-MMV07-01*, el 68,6 % de los pacientes notificaron al menos un EA (68,0 % de los pacientes del brazo de 5 dosis vs 69,1 % de los pacientes del brazo de 3 dosis). Los EA notificados con mayor frecuencia fueron las infecciones e infestaciones (29 % vs 38 %, respectivamente) y los trastornos gastrointestinales (22 % vs 24 %, respectivamente). Los EA de anemia se notificaron en un 19 % y 11 % de los pacientes, respectivamente, mientras que no se observaron EA de trombocitopenia, leucocitosis, linfopenia, neutropenia y aumento de transaminasas.

Con respecto a los resultados del ensayo clínico *SEAQUAMAT*, la frecuencia de EA fue en general similar entre el brazo artesunato y quinina. Tras la hospitalización e inicio del tratamiento el 40,5 % de los pacientes del brazo artesunato y el 46,4 % del brazo quinina notificaron al menos un EA. Los EA notificados con mayor frecuencia fueron los trastornos renales y urinarios (24,4 % vs 24,4 %, respectivamente), infecciones e infestaciones (14,7 % vs 17,6 %, respectivamente), y trastornos del sistema nervioso (10,5 % vs 12,9 %, respectivamente). Tras el alta hospitalaria, el 5,3 % de los pacientes del brazo artesunato y el 3,7 % del brazo quinina notificaron al menos un EA. Los EA notificados con más frecuencia fueron los trastornos del sistema nervioso (1,2 % vs 0,4 %, respectivamente), trastornos de la sangre y sistema linfático (1,0 % vs 0,7 %) e infecciones e infestaciones (0,5 % vs 0,5 %).

En el ensayo clínico *AQUAMAT*, el 4,6 % de los pacientes tratados con artesunato y el 5,7 % de los pacientes tratados con quinina presentaron anemia aguda como EA. Con respecto a los trastornos del sistema nervioso, el 3,5 % y 8,3 % de los pacientes del brazo artesunato y el 5,1 % y 10,1 % de los pacientes del brazo quinina presentaron coma y convulsiones, respectivamente.

Como EA de especial interés, cabe destacar la reticulocitopenia y la hemólisis tardía tras el tratamiento con artesunato (PADH, por las siglas en inglés de post-artemisin delayed haemolysis). El recuento de reticulocitos es el parámetro hematológico que con mayor frecuencia se ve alterado por la administración IV de artesunato en todos los estudios. Las artemisininas han mostrado efectos inhibidores directos sobre los precursores eritroides humanos in vitro e inhiben las respuestas de la médula ósea (especialmente los precursores de glóbulos rojos) en modelos animales. Tanto los datos preclínicos en animales como los obtenidos en humanos procedentes de ensayos clínicos han sugerido que se produce reticulocitopenia reversible al menos frecuentemente asociada al tratamiento con artesunato IV. El recuento de reticulocitos se recupera tras la interrupción del tratamiento. Con respecto a la PADH, esta se ha descrito principalmente en pacientes procedentes de áreas no endémicas que contraen la malaria durante el viaje. La caída media de hemoglobina es de aproximadamente el 30 %, y tiene lugar a una media de $16,3 \pm 5,5$ días tras el inicio del tratamiento. Los pacientes afectados presentaban una parasitemia media elevada ($20,5 \% \pm 10,9 \%$) que desapareció tras una media de $4,1 \pm 2,3$ días tras el tratamiento con artesunato. Casi todos los pacientes tenían LDH elevada y haptoglobina baja o indetectable. Entre el 5 y el 50 % de los pacientes que presentan PADH necesitan transfusiones (1,10).

Discusión

Los datos de eficacia de artesunato en malaria grave se fundamentan en los resultados de los estudios *SEAQUAMAT* y *AQUAMAT*. El estudio *SEAQUAMAT* es un ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado que evaluó la administración IV de artesunato frente a la administración IV de quinina en adultos y niños con malaria grave por *P. falciparum*. A su vez, el estudio *AQUAMAT* es un ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado que evaluó la administración parenteral (IV o IM) de artesunato frente a la administración (IV o IM) de quinina en niños <15 años con malaria grave por *P. falciparum*.

En cuanto al diseño de los estudios *SEAQUAMAT* y *AQUAMAT*, ambos se realizaron en poblaciones que diferían en el rango de edad y la distribución geográfica. Inevitablemente, estos estudios se realizaron en áreas endémicas, donde se adquiere cierto grado de inmunidad parcial a la malaria a medida que los sujetos envejecen, por lo que los pacientes incluidos no son representativos de la población europea. Otro punto a destacar es la diferencia existente entre ambos estudios en lo que respecta al tratamiento de seguimiento oral. En el estudio *SEAQUAMAT*, la administración IV de artesunato fue seguida de artesunato oral, mientras que la administración IV de quinina fue seguida de quinina oral, ambos regímenes administrados junto con doxiciclina oral salvo que estuviera contraindicado. Esto hace que la contribución de los tratamientos orales a las tasas globales de mortalidad intrahospitalaria y al resto de variables no pueda determinarse en este diseño de estudio. Asimismo, no se realizó el recuento seriado de parásitos durante el tratamiento, lo que impide comparar el impacto inicial de ambos tratamientos parenterales en la densidad parasitaria. En cambio, todos los pacientes del estudio *AQUAMAT* recibieron un ciclo completo de artemeter-lumefantrina oral tras el tratamiento parenteral inicial (ya sea artesunato o quinina). De esta forma, se podría esperar que el uso del mismo tratamiento oral de seguimiento en ambos brazos redujera las diferencias observadas entre ambos brazos de tratamiento en lo que respecta a los resultados medidos tras el cambio a vía oral. De esta forma, es probable que cualquier diferencia entre ambos brazos de tratamiento refleje el impacto del tratamiento parenteral inicial.

En el estudio *SEAQUAMAT*, el 95 % de los pacientes aleatorizados presentaron malaria por *P. falciparum* confirmada por microscopía en frotis de sangre, y la mayoría de los pacientes eran ≥ 15 años. Por ello, el análisis de eficacia en la



población ITT fundamentalmente refleja la eficacia en adultos con malaria complicada, entendiendo malaria complicada por aquella que no cumple los criterios de malaria grave, pero en la que se necesita tratamiento parenteral inicial. No obstante, aproximadamente el 70 % de la población ITT cumplía al menos uno de los criterios de malaria grave.

Los resultados de la variable principal de eficacia (mortalidad intrahospitalaria en la población ITT) fueron del 14,7 % en el brazo artesunato, en comparación con el 22,4 % en el brazo quinina (RR: 0,67; IC 95 %: 0,54-0,83), siendo estos resultados estadísticamente significativos a favor del brazo artesunato ($p = 0,0002$). Esto supone una reducción relativa de la probabilidad de muerte ajustada por centro de estudio del 40 % (IC 95 %: 21-55 %). En los pacientes con malaria grave confirmada (población por protocolo; aproximadamente el 70 % del total de pacientes), la mortalidad en el brazo artesunato fue del 19,8 % en comparación con el 28,1 % del brazo quinina (RR: 0,73; IC 95 %: 0,59-0,90), lo que supone una reducción relativa en la probabilidad de muerte ajustada por centro del estudio del 35 % (IC del 95 %: 13-52 %; $p = 0,003$), mostrando un resultado estadísticamente significativo.

Los resultados de la variable secundaria de secuelas neurológicas no alcanzaron la significación estadística ($p = 0,23$) y, dado que muy pocos pacientes de ambos brazos de tratamiento presentaron secuelas neurológicas, los resultados de la variable secundaria combinada de muerte y secuelas neurológicas estuvieron determinados por las tasas de mortalidad. Las tasas de mortalidad variaron de forma significativa entre los países donde se realizó el estudio. Sin embargo, la reducción del riesgo absoluto en cada país se situó entre 5-9 puntos porcentuales.

El beneficio del tratamiento con artesunato IV sobre el riesgo de mortalidad se observó durante las primeras 24 horas de tratamiento, si bien la mayor parte del efecto del tratamiento mostró una reducción de la mortalidad tras las primeras 24-48 horas del estudio. Este hecho es destacable dado que ambos brazos de tratamiento recibieron tratamientos orales de seguimiento diferentes, lo que habría influido en las tasas de supervivencia global y respuesta clínica.

Con respecto al estudio *AQUAMAT*, los pacientes aleatorizados fueron niños africanos de edades comprendidas entre los 18 meses y <5 años, siendo esta una población de estudio más homogénea que la incluida en el estudio *SEAQUAMAT*. No se observaron diferencias significativas en las características basales de los pacientes de ambos brazos de tratamiento.

La mortalidad en la población ITT, evaluada como variable principal, fue del 8,5 % en el brazo artesunato, en comparación con el 10,9 % en el brazo quinina (RR: 0,78; IC 95 %: 0,66-0,91), lo que supone una reducción relativa de la probabilidad de muerte ajustada por centro del estudio del 25 % (IC 95 %: 10-37 %; $p = 0,0022$). Los resultados muestran un beneficio estadísticamente significativo a favor del tratamiento inicial con artesunato frente a quinina cuando ambos regímenes fueron seguidos por un tratamiento oral completo de artemeter-lumefantrina. En aquellos pacientes con malaria grave confirmada (población por protocolo), la mortalidad en el brazo artesunato fue del 9,9 % comparado con el 12,4 % en el brazo quinina, lo que supone una reducción relativa en la probabilidad de muerte ajustada por centro del estudio del 23 % (IC 95 %: 7-36 %; $p = 0,0055$) y una diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a los resultados de las variables secundarias, el desarrollo de coma, deterioro de la puntuación en la escala de coma y convulsiones tuvieron lugar con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron quinina que los pacientes tratados con artesunato. Un total de 170 pacientes (99 del brazo artesunato y 71 del brazo quinina) de los 4.898 supervivientes no habían alcanzado la recuperación neurológica completa en el momento del alta hospitalaria. Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo no se observaron diferencias apreciables entre ambos brazos en cuanto al número de pacientes con déficits neurológicos residuales.

Al igual que en estudio *SEAQUAMAT*, no se realizó el recuento de parásitos durante el tratamiento.

Con respecto al estudio *R-CDC-060*, a pesar de que es un estudio retrospectivo no controlado, este proporciona datos relevantes sobre el uso de artesunato IV para el tratamiento inicial de la malaria. Dado que este estudio se realizó en



viajeros que regresan de regiones donde la malaria es endémica, la importancia de sus resultados radica en que describe los resultados en personas que probablemente no tengan ninguna inmunidad adquirida naturalmente a la malaria o, al menos, ninguna inmunidad preexistente sustancial. No todos los pacientes que se incluyeron en este estudio presentaban necesariamente malaria grave y las infecciones no se limitaban a aquellas producidas por *P. falciparum*. Además, la seguridad se midió como variable principal y los resultados de eficacia no se analizaron formalmente.

El 6,9 % de los pacientes fallecieron por causas relacionadas con la malaria grave. En la población evaluable, la mediana de tiempo hasta parasitemia negativa fue de 42,7 horas. En los pacientes que no recibieron tratamiento antimalárico concomitante durante el tratamiento con artesunato IV, el 80 % de ellos recibieron la terapia oral con un tiempo medio hasta el inicio de 3,8 días.

Los resultados de este estudio deben interpretarse con mucha cautela, sobre todo debido al limitado número de participantes y al número y tipo de desviaciones del protocolo (como el uso de antimaláricos concomitantes). Además, las características basales indicaban que una proporción sustancial de los pacientes se encontraba gravemente enferma al inicio del tratamiento. Sumado a ello, la mediana de tiempo hasta parasitemia negativa se proporciona para una población que incluye a los pacientes que recibieron tratamiento antimalárico concomitante y los que no. Sin embargo, no hubo evidencia de beneficio alguno al administrar antimaláricos concomitantes con artesunato IV.

A pesar de que la indicación no es específica para la malaria por *P. falciparum*, la mayoría de los datos clínicos corresponden al tratamiento de la malaria grave por *P. falciparum*, ya que esta especie es responsable de la gran mayoría de casos de malaria grave. Sin embargo, los datos in vitro respaldan la ausencia de delimitación de la especie en la indicación.

Los datos de eficacia clínica solo respaldan el uso de artesunato en niños a partir de 18 meses aproximadamente, y las publicaciones sobre su uso en lactantes son muy limitadas, reflejando el hecho de que la malaria grave es poco frecuente en los primeros 6 meses de vida. Dado que se trata de una afección potencialmente mortal y, a pesar de que no existen datos suficientes que permitan establecer la seguridad y eficacia de artesunato en niños menores de 6 meses, no existe ninguna razón para impedir su uso en esta población.

Con respecto al perfil de seguridad, los estudios *SEAQUAMAT* y *AQUAMAT* de la malaria grave realizados en regiones endémicas tuvieron un enfoque diferente en cuanto a la notificación de EA. En estos estudios, muchas de las observaciones realizadas durante el tratamiento se consideraron cambios normales en respuesta a la malaria grave y su tratamiento, de modo que la notificación de EA se limitó al deterioro del estado de los pacientes y al desarrollo de complicaciones. Es por ello que para establecer el perfil de seguridad de artesunato deben tenerse en cuenta los datos de seguridad procedentes de otros estudios adicionales.

En los estudios de fase 1, *1128* y *1142*, fueron frecuentes los EA no graves asociados al sistema nervioso, incluyendo cefalea, mareos y disgeusia. Durante el tratamiento de los estudios de fase 1 se observó reticulocitopenia reversible.

En los estudios de fase 2 en pacientes con malaria no complicada, los hallazgos hematológicos se vieron afectados por el tratamiento con artesunato, así como por el efecto y la recuperación de la malaria. Los EA de anemia y leucopenia se notificaron con frecuencia en todos los grupos de dosis. Por lo general, los parámetros hematológicos eran bajos al inicio del estudio, seguidos de una hiperrespuesta y un nuevo descenso, para finalmente volver a valores normales. Los cambios en los eritrocitos se consideraron característicos de los pacientes con malaria y se atribuyeron a la enfermedad. Los EA no hematológicos notificados en todos los regímenes de artesunato incluyeron dolor abdominal, vómitos, diarrea, pirexia, cefalea, mareo, tos y rinorrea.

En el estudio *R-CDC-060*, los EA notificados con mayor frecuencia fueron la anemia, alteración de las pruebas de función hepática y trombocitopenia. El recuento de reticulocitos no se evaluó de forma rutinaria, por lo que sus tasas no pueden compararse con las de otros estudios.



En el estudio *EDCTP-MMV07-01* los EA notificados con mayor frecuencia fueron las infecciones e infestaciones y los trastornos gastrointestinales. No se notificaron EA de trombocitopenia, leucocitosis, linfopenia, neutropenia y aumento de transaminasas.

Por último, los EA notificados en los ensayos *SEAQUAMAT* y *AQUAMAT* mostraron poca comparabilidad con los notificados en el estudio *R-CDC-060*. En el ensayo clínico *SEAQUAMAT*, la frecuencia de EA fue en general similar entre el brazo artesunato y quinina. Tras la hospitalización e inicio del tratamiento, los EA notificados con mayor frecuencia fueron los trastornos renales y urinarios, infecciones e infestaciones y trastornos del sistema nervioso. Tras el alta hospitalaria, los EA notificados con mayor frecuencia fueron los trastornos del sistema nervioso, trastornos de la sangre y sistema linfático e infecciones e infestaciones. En el ensayo *AQUAMAT*, los EA notificados con mayor frecuencia en ambos brazos de tratamiento fueron la anemia aguda, coma y convulsiones.

En lo que respecta a las secuelas neurológicas, en los estudios *AQUAMAT*, *SEAQUAMAT*, *EDCTP-MMV07-01* y *R-CDC-060*, los trastornos del sistema nervioso notificados con mayor frecuencia fueron el coma y las convulsiones. En los estudios comparativos, las tasas fueron ligeramente mayores en el brazo quinina que en el brazo artesunato. Por consiguiente, los datos no reflejan una asociación entre el tratamiento de la malaria grave con artesunato IV y un mayor riesgo de secuelas neurológicas.

Solo se notificaron muertes en los estudios que incluyeron pacientes con malaria grave. La muerte fue más probable en los pacientes con déficits neurológicos graves o hiperparasitemia al iniciar el tratamiento con artesunato IV. No hay indicios de que las muertes se debieran a artesunato IV.

Teniendo en cuenta todos estos resultados, la evaluación del perfil de seguridad de artesunato IV no es sencilla. Los datos más fiables proceden de los estudios de fase 1 y fase 2 *1128*, *1142*, *1168* y *1263ab*, pero ninguno de ellos incluyó pacientes con malaria grave. Los datos de seguridad procedentes del estudio no comparativo *R-CDC-060* indican que algunos EA reflejaron la infección subyacente, que en algunos pacientes empeoró con respecto al inicio incluso si finalmente se recuperaron, y en otros pacientes precedió a la muerte. Además, el momento de aparición de algunos EA fue posterior a la finalización del tratamiento con artesunato IV, lo que dificulta aún más la evaluación de la causalidad.

La opinión global es que el artesunato IV en sí mismo probablemente no esté asociado con problemas de seguridad importantes, pero, como todos los agentes farmacológicos, conlleva un riesgo de reacciones de hipersensibilidad que en ocasiones puede ser grave. Parece existir riesgo de cefalea, mareos y disgeusia. También existe la posibilidad de obtener pruebas de función hepática alteradas, además de cualquier reacción a la malaria grave. Asimismo, durante el tratamiento parece haber descensos tempranos en el recuento de células sanguíneas, que se recuperan rápidamente, pero con el riesgo adicional de PADH, que aparece tras una recuperación satisfactoria. Es por ello que se recomienda el seguimiento de los pacientes para detectar signos de anemia hemolítica durante las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento con artesunato.

Otra característica diferencial entre el tratamiento parenteral de artesunato y quinina es que la administración de artesunato se realiza en forma de bolus, mientras que la administración de quinina se realiza en forma de perfusión IV lenta tres veces al día y cuidadosamente controlada para evitar una hipotensión grave. Además, la administración IM de quinina es localmente tóxica (debido a su acidez). Sumado a ello, la administración de quinina puede producir hipoglucemia, especialmente en mujeres embarazadas, en las que tiene un difícil manejo (7,8,13).

Como se introdujo inicialmente, solo dos tipos de fármacos están indicados para el tratamiento parenteral de la malaria grave: los derivados de la artemisinina (artesunato o arteméter) y los alcaloides de la quina (quinina y quinidina) (7).

La eficacia y seguridad de arteméter se ha comparado en múltiples ensayos clínicos frente a artesunato y quinina. Con respecto a quinina, en niños probablemente haya poca o ninguna diferencia en el riesgo de muerte entre arteméter



IM y quinina (RR 0,97; IC 95 %: 0,77-1,21; 13 ensayos, 1659 participantes). El tiempo hasta resolución del coma podría ser aproximadamente cinco horas más corto con arteméter (diferencia de medias (DM): -5,45; IC 95 %: -7,90 a -3,00; 6 ensayos, 358 participantes), y podría producir poca diferencia en las secuelas neurológicas (RR 0,84; IC 95 %: 0,66-1,07; 7 ensayos, 968 participantes). En comparación con quinina, arteméter probablemente acorta el tiempo de eliminación del parásito en unas nueve horas (DM: -9,03; IC 95 %: -11,43 a -6,63; 7 ensayos, 420 participantes), y podría acortar el tiempo de desaparición de la fiebre en unas tres horas (DM: -3,73; IC 95 %: -6,55 a -0,92; 8 ensayos, 457 participantes). Para los adultos, el tratamiento con arteméter IM probablemente resulte en menos muertes que el tratamiento con quinina (RR: 0,59; IC 95 %: 0,42 a 0,83; 4 ensayos, 716 participantes).

Con respecto a artesunato, la administración de arteméter y artesunato en niños no se ha comparado de forma directa en ensayos aleatorizados. En adultos, la tasa de mortalidad es mayor en pacientes tratados con arteméter IM que en pacientes tratados con artesunato (RR: 1,80; IC 95 %: 1,09-2,97; 2 ensayos; 494 participantes) (7,20).

En base a estos estudios, arteméter puede no ser más efectivo que quinina para prevenir muertes por malaria grave en niños. Sin embargo, en adultos arteméter probablemente es más efectivo que quinina para prevenir muertes. Con respecto a otros resultados clínicos, como el tiempo de desaparición de la fiebre y de los parásitos, arteméter parece ser más efectivo que quinina tanto en niños como en adultos. En los adultos, arteméter tuvo un efecto considerable en la reducción de muertes en comparación con quinina, pero otros resultados fueron en gran medida no reportados o no mostraron diferencias significativas. Adicionalmente, arteméter es más fácil de administrar que quinina y requiere de un menor volumen de administración IM.

Por otra parte, arteméter no ha sido comparado con artesunato en niños y, aunque hay poca evidencia directa que compare arteméter con artesunato en adultos, arteméter probablemente aumente el riesgo de muerte en comparación con artesunato. Es por ello que las recomendaciones de la OMS establecen artesunato como tratamiento de primera elección y, en entornos donde artesunato no está disponible, arteméter sigue siendo una mejor alternativa que quinina para el tratamiento de la malaria grave en adultos y niños (7,20).

Por último, a fecha de redacción de este informe solo artesunato cuenta con autorización de comercialización, y a nivel nacional únicamente se puede acceder a quinina como medicamento extranjero. Si bien la guía de la OMS establece que cuando artesunato no está disponible se prioriza el uso de arteméter antes que quinina, diferentes protocolos nacionales establecen artesunato como la opción de primera elección, y si este no está disponible, administrar quinina como opción alternativa (8,21,22).

Conclusión

Artesunato ha obtenido autorización de comercialización para el tratamiento inicial de la malaria grave en adultos y niños. La autorización de artesunato en esta indicación se fundamenta principalmente en los resultados de los ensayos *SEAQUAMAT* y *AQUAMAT*.

En el estudio *SEAQUAMAT*, la mortalidad intrahospitalaria fue del 14,7 % en el brazo artesunato, en comparación con el 22,4 % en el brazo quinina (RR: 0,67; IC 95 %: 0,54-0,83), siendo estos resultados estadísticamente significativos a favor del brazo artesunato ($p = 0,0002$). Con respecto a los resultados del estudio *AQUAMAT*, la mortalidad fue del 8,5 % en el brazo artesunato, en comparación con el 10,9 % en el brazo quinina (RR: 0,78; IC 95 %: 0,66-0,91), lo que supone un beneficio estadísticamente significativo a favor del tratamiento inicial con artesunato frente a quinina cuando ambos regímenes fueron seguidos por un tratamiento oral completo de arteméter-lumefantrina.

Con respecto al perfil de seguridad, la evaluación de los datos de seguridad de artesunato IV no es sencilla. En los estudios *SEAQUAMAT* y *AQUAMAT*, muchas de las observaciones realizadas durante el tratamiento se consideraron cambios normales en respuesta a la malaria grave y su tratamiento, de modo que la notificación de EA se limitó al deterioro del estado de los pacientes y al desarrollo de complicaciones. Es por ello que para establecer el perfil de



seguridad de artesunato deben tenerse en cuenta los datos de seguridad procedentes de otros estudios adicionales. Los datos más fiables proceden de los estudios de fase 1 y fase 2 *1128*, *1142*, *1168* y *1263ab*, pero ninguno de ellos incluyó pacientes con malaria grave. Además, el momento de aparición de algunos EA fue posterior a la finalización del tratamiento con artesunato IV, lo que dificulta aún más la evaluación de la causalidad. Parece existir riesgo de cefalea, mareos y disgeusia. En lo que respecta a las secuelas neurológicas, los trastornos del sistema nervioso notificados con mayor frecuencia fueron el coma y las convulsiones, si bien los resultados no reflejan una asociación entre el tratamiento de la malaria grave con artesunato IV y un mayor riesgo de secuelas neurológicas. También existe la posibilidad de obtener pruebas de función hepática alteradas, además de cualquier reacción a la malaria grave. Asimismo, durante el tratamiento parece haber descensos tempranos en el recuento de células sanguíneas, que se recuperan rápidamente, pero con el riesgo adicional de PADH, que aparece tras una recuperación satisfactoria.

Artesunato es el único medicamento que cuenta con autorización de comercialización en la UE para esta indicación, mientras que en España el acceso a quinina solo puede realizarse como medicamento extranjero.

Los datos disponibles presentan varias limitaciones e incertidumbres. A pesar de ello y, dado que se trata de una afección potencialmente mortal, la evidencia general respalda el uso de artesunato como un tratamiento altamente eficaz de la malaria grave. Adicionalmente, la administración parenteral de artesunato es más sencilla y segura que la administración de quinina IV. Teniendo en cuenta los datos anteriores, artesunato constituye una opción preferente con respecto a quinina en el tratamiento inicial de la malaria grave en adultos y niños.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (CGCOF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Asociación española de pediatría (AEPED), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap – FAPap), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Artesunato Amivas® (artesunato) (10)	Quinina* (8,22)
Presentación	Polvo y disolvente para solución inyectable 110 mg	Solución inyectable
Posología	2,4 mg/kg (0,24 ml de solución reconstituida para inyección por kg de peso corporal) mediante inyección intravenosa a las 0, 12 y 24 horas Después de al menos 24 horas (3 dosis) de tratamiento con artesunato, los pacientes que no toleren el tratamiento por vía oral pueden seguir recibiendo tratamiento intravenoso con 2,4 mg/kg una vez cada 24 horas (a partir de 48 horas después del inicio del tratamiento). Después de interrumpir el tratamiento con artesunato, todos los pacientes deben recibir un ciclo completo de tratamiento con un régimen antipalúdico de combinación oral adecuado.	20 mg/kg dosis inicial a pasar en suero glucosado en 4 h, seguido de 10 mg/kg en 4 h cada 8 h durante 7 días, o hasta inicio del tratamiento oral.
Indicación aprobada en FT o no	Sí. Indicado para el tratamiento inicial de la malaria grave en adultos y niños	No
Efectos adversos	Muy frecuentes: Anemia, reducción del recuento de reticulocitos, hemólisis tardía tras tratamiento con artesunato (mayor riesgo en viajeros no inmunes y parasitemias elevadas). Frecuentes: Rinitis, mareo, disgeusia, cefalea, bradicardia, hipotensión, flebitis, tos, dolor abdominal, diarrea, vómitos, hiperbilirrubinemia, ictericia, hemoglobinuria, insuficiencia renal aguda, pirexia, aumento de ALT, aumento de AST.	Fiebre, cinchonismo (vértigo, cefalea, tinnitus, náuseas, alteraciones visuales), delirios, síncope, hipoglucemia, riesgo de FV e hipotensión si administración intravenosa rápida (<2 h).
Conveniencia	Administración intravenosa	Administración intravenosa
Otras características diferenciales	El tratamiento inicial de la malaria grave con artesunato debe ir seguido siempre de un ciclo completo de tratamiento antipalúdico oral adecuado.	Medicamento extranjero Tan pronto como el paciente presente criterios de tratamiento oral, puede sustituirse la quinina IV por otro tratamiento oral eficaz de corta duración, como las combinaciones orales con artemisininas o la combinación



		atovucona-proguanil.
--	--	----------------------

* Información procedente de guías para el diagnóstico y tratamiento de la malaria.



Referencias

1. European Public Assessment Report (EPAR) Artesunate Amivas® (artesunate) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Informe epidemiológico sobre la situación de paludismo en España. Año 2023. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. CIBERESP; 2024 may.
3. World Health Organization (WHO) [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2025]. Malaria. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/malaria>
4. Orphan Maintenance Assessment Report- Artesunate Amivas® (artesunate) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/artesunate-amivas-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Malaria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
6. World malaria report 2025. Addressing the threat of antimalarial drug resistance [Internet]. World Health Organization; 2025 dic. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2025>
7. World Health Organization. WHO guidelines for malaria [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 ago [citado 11 de septiembre de 2025] p. 478 p. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/382254/B09514-eng.pdf?sequence=1>
8. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Perez Arellano JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1 de junio de 2015;33(6):e1-13.
9. Camprubí-Ferrer D, Díaz Menendez M, Crespillo-Andújar C, Galparsoro HA, Belhassen-García M, Cuadros González J, et al. Executive Summary of the Spanish Guidelines for the Diagnosis and Management of Imported Febrile Illnesses from the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMTSI), the Imported Pathology Group of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GEPI-SEIMC), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC), the Spanish Society of Primary Care Physicians (SEMERGEN) and the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES). Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed). 1 de agosto de 2024;42(7):380-5.
10. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2025]. Ficha Técnica Artesunate Amivas® (artesunate). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211582001/FT_1211582001.html
11. European Medicines Agency. EU/3/20/2251 - Orphan designation for treatment of malaria [Internet]. 2020 [citado 12 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2251>
12. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. The Lancet. 27 de agosto de 2005;366(9487):717-25.
13. Dondorp AM, Fanella CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. The Lancet. 13 de noviembre de 2010;376(9753):1647-57.
14. Twomey PS, Smith BL, McDermott C, Marino A, McCarthy W, Kachur SP, et al. Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe and Complicated Malaria in the United States: Clinical Use under an Investigational New Drug Protocol. Ann Intern Med. 6 de octubre de 2015;163(7):498-506.
15. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 27 de octubre de 2025]. Study of the Safety of Intravenous Artesunate. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00292929>
16. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 27 de octubre de 2025]. Study of the Safety of Intravenous Artesunate. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00292942>
17. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 27 de octubre de 2025]. Safety and Efficacy Study of IV Artesunate to Treat Malaria. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00298610>
18. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 27 de octubre de 2025]. Phase II Dose Ranging Study of Artesunate. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00459615>
19. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 27 de octubre de 2025]. Phase II Artesunate Study in Severe Malaria. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00522132>



20. Esu EB, Effa EE, Opie ON, Meremikwu MM. Artemether for severe malaria. Cochrane Database Syst Rev. 18 de junio de 2019;6(6):CD010678.
21. Venanzi E, López-Vélez Pérez R. Abordaje terapéutico actual de la malaria grave importada. Revista Española de Quimioterapia. 2016;29(Extra 1):66-71.
22. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Servicio de Farmacia, Servicio de Microbiología, Unidad de Urgencias Pediátricas, Servicio de Oftalmología. Malaria en pediatría. Protocolo diagnóstico-terapéutico [Internet]. Hospital Vall d'Hebron; 2023 mar. Disponible en: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocolo%20malaria%20diciembre%202023_0.pdf

