

Lima, setiembre 2022

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 06-2022

Derivados de artemisinina para el tratamiento de malaria (*Plasmodium falciparum*) en gestantes en el 1^{er}, 2^{ndo} y 3^{er} trimestre de gestación



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Derivados de artemisinina para el tratamiento de malaria (*Plasmodium falciparum*) en gestantes en el 1er, 2do y 3er trimestre de gestación

Ciudad de Lima / Perú / Setiembre de 2022

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

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

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

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

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

Autor

Maria Calderon¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Maricela Curisinche¹

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

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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



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

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

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Derivados de artemisinina para el tratamiento de malaria (*Plasmodium falciparum*) en gestantes en el 1er, 2do y 3er trimestre de gestación. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, setiembre de 2022. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 06-2022.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVE.....	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	12
II. OBJETIVO.....	14
III. METODOLOGIA	14
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES	26
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	27
VII. DECLARACIONES DE INTERÉS.....	27
VIII. FINANCIAMIENTO	27
IX. REFERENCIAS	28
Anexo 1: Estrategias de búsqueda	30
Anexo 2: Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR	31
Anexo 3: Evaluación de la calidad del ensayo clínico incluido según herramienta Risk of Bias Cochrane	32

MENSAJES CLAVE

- La malaria es una enfermedad infecciosa causada por protozoos del género *Plasmodium* spp. Se estima que, globalmente, la infección por *P. falciparum* representa más del 90% de la mortalidad por malaria. Las mujeres gestantes corren un riesgo considerablemente mayor que la población general de contraer la malaria y presentar un cuadro clínico grave.
- El mejor tratamiento existente, en especial para la malaria causada por *Plasmodium falciparum*, es el tratamiento combinado con artemisinina (TCA). Aun así, la evidencia con respecto a la seguridad, eficacia y farmacocinética de la mayoría de los medicamentos antipalúdicos en gestantes es limitada.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión del uso, de los derivados de la artemisinina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en gestantes en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.
- La evidencia actual indica que los TCAs más comunes tienen una eficacia y tolerabilidad alta para el tratamiento de malaria por *P. falciparum* en gestantes en el segundo y tercer trimestre. No se identificaron diferencias significativas en los resultados del embarazo y riesgo de malaria placentaria entre el tratamiento con TCAs y los derivados de la quinina.
- La evidencia en gestantes en el primer trimestre es más escasa, aunque no se encontraron diferencias significativas en los riesgos de eventos adversos entre el tratamiento con TCAs y los derivados de la quinina en esta población.
- Debido a la escasez de la evidencia en gestantes en el primer trimestre, las actuales guías de práctica clínica solo recomiendan el uso de TCAs en gestantes en el segundo y tercer trimestre de gestación. La quinina-clindamicina está recomendada para gestantes en el primer trimestre.
- Los regímenes actuales de los TCAs más comunes resultan en una infradosificación del fármaco en gestantes. Un tratamiento prolongado de los TCAs podría resultar en concentraciones más altas en esta población, pero no se recomienda la modificación de las dosis estándar en este momento.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Estrategia sanitaria nacional de prevención y control de enfermedades metaxénicas y otras transmitidas por vectores

a. Cuadro clínico

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por protozoos del género *Plasmodium* spp. Se estima que, globalmente, la infección por *Plasmodium falciparum* representa más del 90% de la mortalidad por malaria. Algunos grupos corren un riesgo considerablemente mayor que la población general de contraer la malaria y presentar un cuadro clínico grave, incluidas las mujeres gestantes. La malaria en este grupo tiene efectos severos tanto en la salud maternal como en la salud del naciente, y existen probabilidades más altas de desarrollar malaria severa especialmente en el segundo y tercer trimestre de gestación.

b. Tecnología sanitaria

El mejor tratamiento existente, en especial para la malaria causada por *P. falciparum*, es el tratamiento combinado con artemisinina (TCA), que tiene por principal objetivo lograr una rápida y completa eliminación de los parásitos para evitar que un caso sin complicaciones derive en una forma grave o mortal de la enfermedad. Actualmente, la OMS recomienda el uso de TCAs para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones en niños y adultos (incluidas gestantes en el segundo y tercer trimestre), y el uso de quinina-clindamicina en gestantes en el primer trimestre de gestación. Los TCAs solo se recomiendan en gestantes en el primer trimestre si la quinina-clindamicina no está disponible o hay una falla del tratamiento. Esto es debido a que el primer trimestre es el momento de mayor preocupación por posible teratogenicidad. Aun así, la evidencia con respecto a la seguridad, eficacia y farmacocinética de la mayoría de los medicamentos antipalúdicos en gestantes es limitado.

OBJETIVO

El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión del uso de los derivados de la artemisinina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en gestantes en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones

internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se seleccionaron cuatro metaanálisis, una revisión sistemática (RS), tres ECAs y cuatro guías de práctica clínica (GPC).

Saito et al. publicaron dos metaanálisis con datos de pacientes individuales en 2020. El primer metaanálisis comparaba la eficacia y tolerabilidad de los derivados de la artemisinina y quinina como tratamientos para la malaria causada por *P. falciparum* no complicada en gestantes. Con datos derivados de 19 estudios realizados en África sub-Sahariana y Asia, se compararon un total de diez medicamentos antipalúdicos. El análisis encontró que la eficacia de los TCAs y quinina-clindamicina (QC) fue mayor del 90% en el día 28, 42 y 63 del tratamiento, mientras que la monoterapia con quinina tuvo la eficacia más baja en el día 28. El riesgo de falla de tratamiento comparado con el tratamiento estándar de artemisina-lumefantrina (AL) fue ligeramente menor para el tratamiento con artesunato-amodiaquina (ASAQ) y artesunato-mefloquina (ASMQ), y mayor para la monoterapia con quinina. En cuanto a la tolerabilidad, el tratamiento con AL tuvo el menor riesgo de eventos adversos, parecido al de la monoterapia con artesunato, y seguido de dihidroartemisinina-piperaquina (DP). Los tratamientos con quinina, ASAQ y ASMQ estuvieron asociados a un mayor riesgo de eventos adversos.

El segundo metaanálisis publicado por Saito et al. comparaba los resultados del embarazo y riesgo de malaria placentaria después del tratamiento con derivados de la artemisinina y quinina para la malaria causada por *P. falciparum* no complicada en gestantes. Se utilizaron datos derivados de 16 estudios realizados en África sub-Sahariana y Asia. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de anomalías congénitas ($p=0,68$), aborto espontáneo ($p=0,60$), nacimiento de un niño muerto, parto prematuro moderado a tardío, ni en el riesgo de tener un bebé pequeño para la edad gestacional o de la presencia de pigmento de malaria en la placenta, entre los tratamientos antipalúdicos más comunes (AL, ASAQ, ASMQ y DP) en gestantes en el segundo y tercer trimestre. Los resultados para otros tratamientos requieren una interpretación cuidadosa debido al pequeño número de mujeres incluidas en los análisis, pero en general se asociaron con riesgos similares al tratamiento con AL.

En 2017, Dellicour et al. publicaron un metaanálisis de estudios observacionales que investigaban el riesgo de eventos adversos en los resultados del embarazo relacionados al uso de derivados de la artemisinina y quinina en gestantes en el primer trimestre. Se incluyeron cinco estudios realizados en África sub-Sahariana y en la frontera entre Tailandia y Myanmar. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de aborto espontáneo asociado al uso de TCAs comparado con quinina en el primer trimestre de gestación, en el riesgo de nacimiento de un niño muerto, ni en la combinación de ambos eventos adversos. La prevalencia de anomalías congénitas mayores también fue similar entre ambos tratamientos. Sin embargo, el riesgo de aborto

espontáneo fue mayor en gestantes tratadas con quinina comparado con gestantes no tratadas con ningún antipalúdico, mientras que esta relación no se observó en gestantes tratadas con TCAs.

Burger et al. realizaron una RS en 2016 para investigar los efectos del embarazo sobre la farmacocinética de TCAs para el tratamiento de malaria en gestantes. El estudio concluyó que los regímenes actuales de artesunato, lumefantrina, sulfadoxina, atovacuona y proguanil resultan en una infradosificación del fármaco en gestantes, definida como una concentración plasmática del fármaco en el día 7 del tratamiento menor de 280 ng/ml, lo que es un umbral asociado con un mayor riesgo de recrudescimiento de la malaria.

A base de la evidencia de los efectos del embarazo sobre la farmacocinética y eficacia de los TCAs para el tratamiento de la malaria en gestantes, Kloprogge et al. realizaron un metaanálisis en 2018 para investigar mejoras en el actual régimen estándar de AL, el TCA más común. Los autores encontraron que la concentración venosa de lumefantrina en el día 7 de tratamiento con un régimen estándar de AL era 20,2% menor en gestantes en el segundo y tercer trimestre de gestación comparado con adultos no gestantes ($p < 0,001$). Los autores desarrollaron un modelo farmacocinético-farmacodinámico para comparar tres regímenes de dosificación alternativos: una dosis aumentada, un tratamiento prolongado y un tratamiento intensificado. El modelo concluyó que la dosis aumentada en gestantes no resultó en concentraciones de lumefantrina equivalentes a las de la población adulta no gestante, el tratamiento intensificado resultó en concentraciones similares, y el tratamiento prolongado mostró la probabilidad más alta de alcanzar concentraciones equivalentes.

Adicionalmente, tres ECAs fueron publicadas desde de la publicación de los metaanálisis y RS descritos, en 2020 y 2021, las cuales por lo general coincidieron con los resultados descritos anteriormente en relación a la eficacia, tolerabilidad y seguridad de varios TCAs. Un ECA, publicado en 2021, también investigó específicamente los efectos electrocardiográficos de cuatro antipalúdicos en gestantes con malaria no complicada (DP, ASMQ, un régimen prolongado de AL y la monoterapia con cloroquina). El estudio concluyó que ningún tratamiento sobrepasó el umbral asociado a un mayor riesgo de arritmia fatal, por lo que se demostró un perfil cardiotóxico seguro para los cuatro antipalúdicos investigados. Sin embargo, un ECA publicado por Onyamboko et al. en 2020 encontró discrepancias entorno a la concentración de lumefantrina en el día 7 de tratamiento con AL; no se observaron diferencias significativas entre gestantes y adultos no gestantes.

La OMS publicó una guía de las pautas para la malaria (2022). En esta guía se recomienda el uso de TCAs en gestantes en el segundo y tercer trimestre de gestación con malaria por *P. falciparum* no complicada. Los TCAs recomendados por la OMS son los siguientes: AL, ASAQ, ASMQ, DP y el artesunato-sulfadoxina-pirimetamina (ASSP). El artesunato-pironaridina también está incluido en la lista de medicamentos precalificados de la OMS, y se espera su recomendación oficial próximamente. Solo se recomienda el uso de quinina-clindamicina en esta población si no hay alternativas efectivas. Sin embargo, la guía no recomienda el uso de TCAs en gestantes en el primer trimestre con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones. En este periodo, se recomienda el uso de quinina-clindamicina, o la monoterapia con quinina si no hay disponibilidad

de clindamicina. Un TCA o artesunato oral más clindamicina es una alternativa si la quinina-clindamicina no está disponible o falla. La guía también especifica que, aunque las propiedades farmacocinéticas de los fármacos se alteran a menudo durante el embarazo, las alteraciones son insuficientes para justificar la modificación de la dosis en este momento. Las guías de práctica clínica (GPCs) publicadas en el Perú, Colombia y España siguen las recomendaciones establecidas por la OMS.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a la seguridad, eficacia y farmacocinética de la mayoría de los medicamentos antipalúdicos en gestantes, incluidos los TCAs, es limitada. Dos metaanálisis publicados en 2020 encontraron una alta eficacia y tolerabilidad de los TCAs más comunes en gestantes en el segundo y tercer trimestre con malaria por *P. falciparum* no complicada, y no se identificaron diferencias significativas en los resultados del embarazo y riesgo de malaria placentaria entre el tratamiento con TCAs y los derivados de la quinina. En cuanto al tratamiento de gestantes en el primer trimestre de gestación, la evidencia es aún más escasa, aunque un metaanálisis de estudios observacionales tampoco encontró diferencias significativas en los riesgos de eventos adversos entre el tratamiento con TCAs y los derivados de la quinina en esta población.

El embarazo causa una variedad de cambios fisiológicos que pueden afectar a la farmacocinética de los medicamentos tomados en este periodo, y que pueden reducir su eficacia. Una RS concluyó que los regímenes actuales de los TCAs más comunes también resultan en una infradosificación del fármaco en gestantes. Un tratamiento prolongado de los TCAs podría resultar en concentraciones más altas en gestantes.

Debido a la escasez de la evidencia en gestantes en el primer trimestre, las actuales GPCs solo recomiendan el uso de TCAs en gestantes en el segundo y tercer trimestre de gestación. La quinina-clindamicina está recomendada para gestantes en el primer trimestre de gestación. Tampoco se recomienda la modificación de las dosis estándar en este momento.

PALABRAS CLAVE: Malaria, *Plasmodium falciparum*, falciparum, gestantes, mujeres embarazadas, artemisininas

I. INTRODUCCIÓN

a. Cuadro clínico

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

En el Perú, la malaria es una enfermedad endémica y en 2020 se estima que hubo 29.745 casos (IC 95% 22.000-41.000) y 23 muertes (IC 95% 4-44) por malaria. Entre 2015 y 2020, se observó una reducción del número de casos en el país del 76%, lo cual llegó a la meta establecida por la Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030 de la OMS de reducir la incidencia del país por más del 40% para 2020.[3, 4] En el Perú, existe un riesgo alto de transmisión por malaria (>1 casos por 1.000 habitantes) en el área de la cuenca del Amazonas y a lo largo de la frontera con Brasil, un riesgo bajo (0-1 casos por 1.000 habitantes) en las zonas del país con una elevación por debajo de los 2.500m, y un riesgo nulo en el resto del país, incluidas las áreas costales y la ciudad de Lima. Se estima que en las áreas de transmisión de la malaria, las especies de parásito más prevalentes son *P. vivax* (75%) seguido de *P. falciparum* (24%).[5, 6]

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

Algunos grupos corren un riesgo considerablemente mayor que la población general de contraer la malaria y presentar un cuadro clínico grave: los niños menores de 5 años (incluidos los lactantes), gestantes y las personas con VIH/SIDA, así como las personas con baja inmunidad que se desplazan a zonas de alta transmisión de la malaria, como los trabajadores migrantes y los viajeros.[2]

La malaria en gestantes tiene efectos severos tanto en la salud maternal como en la salud del nacido. La infección por *P. falciparum* está asociada a complicaciones como la anemia maternal, bajo peso al nacer, aborto espontáneo, parto prematuro, mortinatos y la malaria congénita. Las probabilidades de desarrollar

malaria severa son más altas en gestantes en el segundo y tercer trimestre de gestación, comparado con adultos no gestantes, y también en áreas de baja transmisión de la enfermedad, ya que tiende a haber un nivel de inmunidad baja entre las mujeres.[7]

Existen una variedad de medicamentos para el tratamiento de la malaria, que incluyen la cloroquina, clindamicina, amodiaquina, pirimetamina-sulfadoxina, mefloquina, atovacuona-proguanil, quinina, doxiciclina y los derivados de la artemisina que a menudo son administrados en terapia combinada (TCA).[1]

b. Descripción de la Tecnología

La rapidez del diagnóstico y el tratamiento de la malaria disminuye la transmisión e incidencia de la enfermedad y su severidad. El mejor tratamiento disponible, en especial para la malaria causada por *P. falciparum*, es el tratamiento combinado con artemisinina (TCA), que tiene por principal objetivo lograr una rápida y completa eliminación de los parásitos para evitar que un caso sin complicaciones derive en una forma grave o mortal de la enfermedad. En el TCA, el componente de artemisina es de acción corta pero potente, reduciendo sustancialmente la cantidad de parásitos durante los primeros 3 días del tratamiento, mientras que el fármaco asociado tiene una acción más prolongada, lo cual elimina los parásitos restantes y previene la recaída de la enfermedad. El fármaco asociado, por lo tanto, proporciona un efecto profiláctico posterior al tratamiento, mientras haya una suficiente concentración del fármaco en sangre.[8] Los regímenes del TCA requieren una dosis óptima para conseguir una cura rápida de la enfermedad en el paciente, y retrasar el desarrollo de resistencia a los medicamentos por parte de los parásitos.[9]

Actualmente, la OMS recomienda el uso del TCA para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones en niños y adultos (incluidas gestantes en el segundo y tercer trimestres), y el uso de quinina-clindamicina en gestantes en el primer trimestre. El TCA solo se recomienda en gestantes en el primer trimestre si la quinina-clindamicina no está disponible o hay una falla del tratamiento. Esto es debido a que el primer trimestre es el momento de mayor preocupación por posible teratogenicidad.[9]

Los cinco TCAs actualmente recomendados oficialmente por la OMS para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones en niños y adultos de más de 5kg son el arteméter-lumefantrina (AL; Coartem®/Riamet® 20 mg/120 mg), el artesunato-amodiaquina (ASAQ; Winthrop® 25 mg/67.5 mg), el artesunato-mefloquina (ASMQ), la dihidroartemisinina-piperquina (DP; Eurartesim®) y el artesunato-sulfadoxina-pirimetamina (ASSP). El artesunato-pironaridina (ASP; Pyramax® 60 mg/180 mg) también está incluido en la lista de medicamentos precalificados de la OMS, y se espera su recomendación oficial próximamente.[9] El Eurartesim® y Pyramax® se diferencian de los otros tratamientos por el hecho de que requiere una dosis más simple de solo un comprimido por día durante 3 días (mientras que los otros tratamientos requieren dos comprimidos por día), además de tener un efecto profiláctico más duradero, permaneciendo en la sangre en una concentración efectiva durante 60 días después de la última dosis.[10]

El uso de los TCAs fue recomendado por la OMS por primera vez en 2001, en regiones donde la malaria hubiera desarrollado resistencia a tratamientos convencionales como la cloroquina.[11] Desde entonces, varios TCAs han sido aprobados globalmente: la European Medicines Agency (EMA) aprobó Eurartesim® en 2011[12] y Riamet® en 2015[13], y proporciono una opinión científica positiva de Pyramax® en 2012, recomendando su uso fuera de la Unión Europea.[14] La United States Food and Drug Administration (FDA), por otro lado, aprobó Coartem® en 2009.[15] En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) solamente mantiene vigente el registro sanitario para el artesunato (50 mg y 250 mg), la mefloquina (250 mg) y la primaquina (7.5 mg y 15 mg) para el tratamiento de la malaria.[16]

La evidencia con respecto a la seguridad, eficacia y farmacocinética de la mayoría de los medicamentos antipalúdicos en gestantes es limitada.

II. OBJETIVO

El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión del uso de los derivados de la artemisinina para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en gestantes en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.

III. METODOLOGIA

a. Formulación de pregunta PICO

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

Tabla 1: Pregunta PICO

Población	❖ Gestantes en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.
Intervención	❖ Derivados de la artemisinina para el tratamiento de la malaria por <i>Plasmodium falciparum</i> .
Comparador	❖ Otros antipalúdicos.
Outcome/Desenlace	❖ Tratamiento de la malaria por <i>Plasmodium falciparum</i> . ❖ Aceptabilidad de esquema. ❖ Adherencia al esquema. ❖ Eventos adversos asociados.
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs). ❖ Revisiones Sistemáticas (RS). ❖ Estudios de calidad de vida comparativos. ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC). ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS). ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región.

b. Estrategia de búsqueda

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

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

- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Guidelines International Network (GIN)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA)

c. Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de medicamentos se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)[17].

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

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de

acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis.[18, 19]

d. Extracción de datos

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

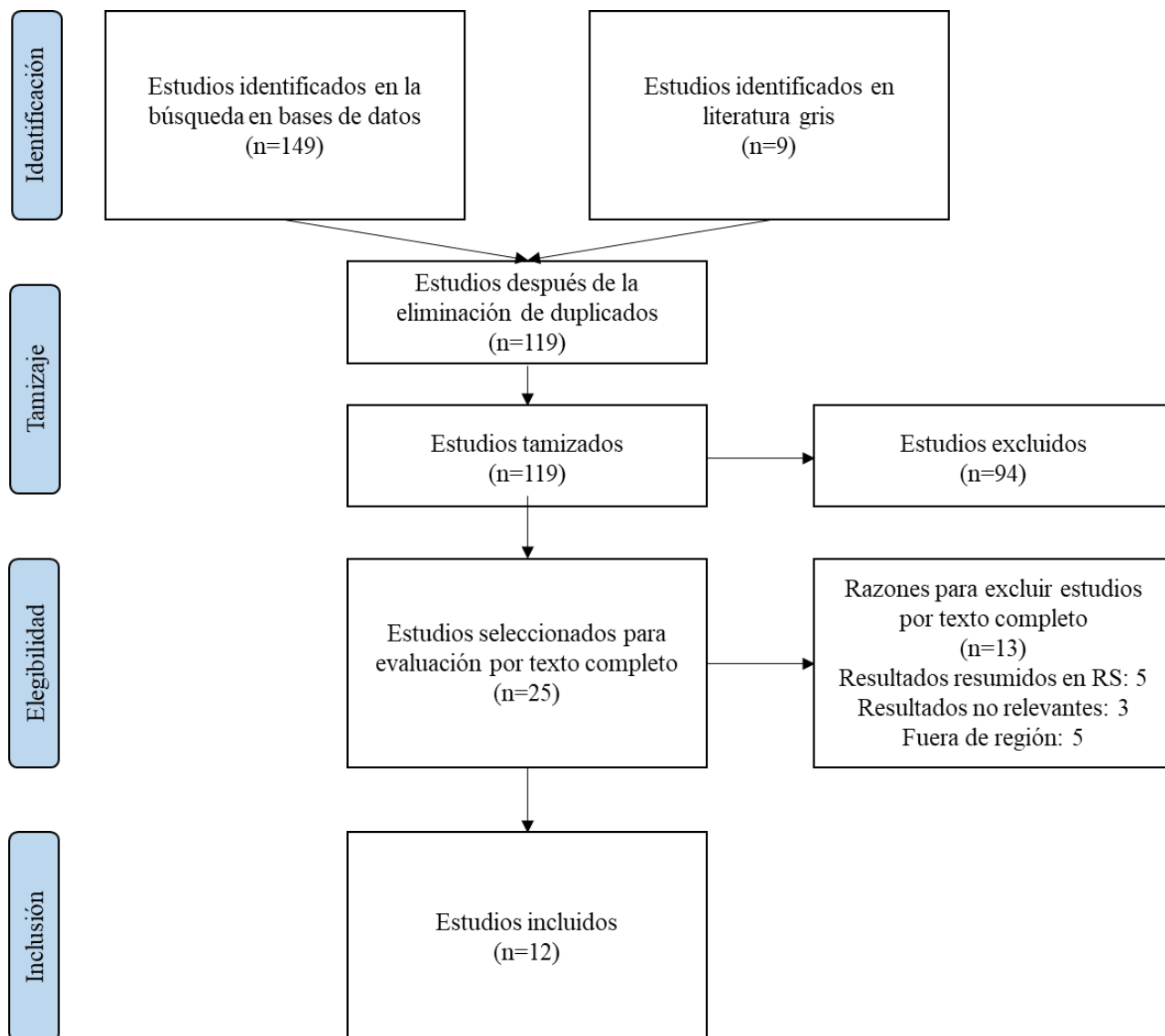
e. Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews).[20] Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), sí parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron cuatro metaanálisis, una revisión sistemática (RS), tres ECAs y cuatro guías de práctica clínica (GPC).

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



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

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

a. Revisiones sistemáticas

Saito et al. realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de pacientes individuales en 2020 para comparar la eficacia y tolerabilidad de los derivados de la artemisinina y quinina como tratamientos para la malaria causada por *P. falciparum* no complicada en gestantes, además de comparar varios TCAs entre sí, usando el tratamiento con AL, el TCA más común, como referencia.[21] El estudio fue registrado en PROSPERO (CRD42018104013). La búsqueda se realizó en abril de 2019 y se incluyó información individual de pacientes derivada de 4968 episodios de malaria de 19 estudios realizados entre 1995 y 2014 en 10 países: 9 estudios (3.813 episodios) se realizaron en África sub-Sahariana, y 10 estudios (1.155 episodios) en Asia. En total se compararon diez tratamientos antipalúdicos: AP, ASAQ, ASMQ, DP, ASSP, la monoterapia con artesunato, el artesunato-clindamicina (AC), al artesunato- atovacuona-proguanil (AAP), la monoterapia con quinina y la quinina-clindamicina (QC). La mayoría de los episodios de malaria ocurrieron en el segundo (67,0%) o tercer (32,4%) trimestre de gestación, y tan solo un 0,7% en el primer trimestre de gestación. El metaanálisis encontró que la eficacia del tratamiento fue mayor del 90% en el día 28, 42 y 63 de tratamiento para aquellos pacientes tratados con TCAs o QC, y la monoterapia con quinina tuvo la eficacia más baja en el día 28 (87,7 % (IC 95% 58,2–99,3%). El riesgo de falla de tratamiento comparado con el tratamiento con AL fue menor para el tratamiento con ASAQ (cociente de riesgos instantáneos ajustado [aHR, por sus siglas en inglés] 0,27; IC 95% 0,14–0,52; p<0,0001), ASMQ (0,56; IC 95% 0,34–0,94; p=0,03), DP (0,35; IC 95% 0,18–0,68; p=0,002) y AC (0,37; IC 95% 0,15–0,91; p=0,03), y mayor para la monoterapia con quinina (6,11; IC 95% 2,57–14,54; p<0,0001). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de falla de tratamiento con los otros tratamientos. En áreas de alta transmisión de malaria, la eficacia de la monoterapia con quinina en el día 28 fue del 42,0% (IC 95% 27,7–59,8) y del 86,2% (IC 95% 82,1–89,8) para AL. En áreas de transmisión baja, la eficacia incrementó para ambos tratamientos (66,4%; IC 95% 42,2–88,6 y 92,7%; IC 95% 63,2–99,9 respectivamente). La eficacia del tratamiento en el día 28 fue mayor de 95% para todos los otros TCAs, independientemente de la intensidad de transmisión. Los autores postulan que la menor eficacia de AL comparado con otros TCAs es debido a la infradosificación en gestantes, especialmente cuando el nivel de inmunidad es bajo. En relación a la tolerabilidad, Saito et al. concluyeron que el tratamiento con AL tuvo el menor riesgo de eventos adversos, parecido al de la monoterapia con artesunato, y seguido por el tratamiento con DP. Comparado con el tratamiento con AL, los tratamientos con quinina, ASAQ y ASMQ estuvieron asociados a un mayor riesgo de dolor abdominal, anorexia, mareos y vómitos. El riesgo de tinnitus también fue mayor para la monoterapia con quinina (razón de probabilidades ajustada [aOR, por sus siglas en inglés] 249,84; IC 95% 80,90–771,56; p<0,0001) y QC (71,91; IC 95% 19,45–265,86; p<0,0001), y el riesgo de dolor musculoesquelético (2,83; IC 95% 1,88–4,24; p<0,0001) y fatiga (12,65; IC 95% 8,70–18,38; p<0,0001) fue mayor para el tratamiento con ASAQ.

Saito et al. publicaron una segunda revisión sistemática y metaanálisis en 2020, utilizando la misma población que la anterior, comparando los resultados del embarazo y riesgo de malaria placentaria después del tratamiento con derivados de la artemisinina y quinina para la malaria causada por *P. falciparum* no complicada en gestantes.[22] Este estudio incluyó 4.765 mujeres de 16 estudios, de las cuales aproximadamente 68,1%

Derivados de artemisinina para el tratamiento de malaria (*Plasmodium falciparum*) en gestantes en el 1er, 2do y 3er trimestre de gestación

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 06-2022

Página 18 de 32

estaban en el segundo trimestre, 31,6% en el tercer trimestre, y 0,3% en el primer trimestre de gestación. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para la proporción de anomalías congénitas ($p=0,68$) ni aborto espontáneo en gestantes en el tercer trimestre ($p=0,60$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para la proporción del nacimiento de un niño muerto ni del parto prematuro moderado a tardío, usando el tratamiento con AL como referencia. Sin embargo, el riesgo de parto prematuro moderado a tardío sí fue mayor después del tratamiento con ASSP comparado con AP (aOR 4,90; IC 95% 1,23-19,48; $p=0,02$) cuando solo se incluyeron estudios de África sub-Sahariana. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para el riesgo de tener un bebé pequeño para la edad gestacional y de la presencia de pigmento de malaria en la placenta. Los autores destacan que no encontraron diferencias en los resultados del embarazo y malaria placentaria entre los tratamientos antipalúdicos más comunes (AL, ASAQ, ASMQ y DP) en gestantes en el segundo y tercer trimestre de gestación, y que los resultados para los otros tratamientos (ASSP, AS, AAP, monoterapia con quinina y QC) requieren una interpretación cuidadosa debido al pequeño número de mujeres incluidas en los análisis, pero que en general se asociaron con riesgos similares al tratamiento con AL. La pequeña proporción de gestantes en el primer trimestre en ambas publicaciones por Saito et al. no era suficiente para comparar el perfil de seguridad de los diferentes TCAs en esta población

Dellicour et al., sin embargo, publicaron en 2017 un metaanálisis de estudios observacionales que investigaban el riesgo de eventos adversos en los resultados del embarazo relacionados al uso de derivados de la artemisinina y quinina en mujeres en el primer trimestre de gestación.[23] La búsqueda se realizó en noviembre de 2015, y se incluyeron cinco estudios observacionales prospectivos independientes en seis países de África sub-Sahariana y en la frontera entre Tailandia y Myanmar, realizados entre 2004 y 2013, que incluyeron un total de 1.664 mujeres en el primer trimestre de gestación. El protocolo para este estudio fue registrado en PROSPERO (CRD42015032371). En este estudio, Dellicour et al. no encontraron diferencias significativas en el riesgo de aborto espontáneo asociado al uso de TCAs comparado con quinina en el primer trimestre de gestación (aHR 0,73; IC 95% 0,44-1,21; $I^2=0\%$; $p=0,228$), en el riesgo de nacimiento de un niño muerto (aHR 0,29; IC 95% 0,08-1,02; $p=0,053$), ni en la combinación de ambos eventos adversos (aHR 0,58; IC 95% 0,36–1,02; $p=0,099$). Tampoco hubo diferencias significativas cuando se restringió el análisis solamente al período del embarazo en el que el embrión es más sensitivo a efectos de la artemisinina. La prevalencia de anomalías congénitas mayores también fue similar entre ambos tratamientos (TCAs: 1,5%; IC95% 0,6%–3,5%; quinina: 1,2%; IC 95% 0,6%–2,4%). Por otro lado, el riesgo de aborto espontáneo fue mayor en mujeres tratadas con quinina comparado con mujeres no tratadas con ningún antipalúdico (aHR 1,48; IC 95% 1,18-1,86), mientras que esta relación no se observó en mujeres tratadas con TCAs (aHR 1,16; IC 95% 0,81–1,66).

Se conoce que el embarazo causa una variedad de cambios fisiológicos que pueden afectar a la farmacocinética de los medicamentos tomados en este período, y que pueden afectar su eficacia a causa de una disminuida absorción del fármaco, una eliminación del fármaco más acelerada, o por un aumento en el volumen de distribución de los fluidos corporales. Esto puede resultar en la necesidad de aumentar los regímenes de

dosificación en gestantes. Por ello, Burger et al. realizaron una revisión sistemática en 2016 para investigar los efectos del embarazo sobre la farmacocinética de TCAs para el tratamiento de malaria en gestantes.[24] La búsqueda se realizó en junio de 2015 e incluyó 27 estudios realizados entre 1990 y 2015, incluyendo un total de 829 gestantes y 377 adultos no gestantes. Se investigaron los efectos de once TCAs: artemisinina, artesunato, dihidroartemisinina, lumefantrina, amodiaquina, mefloquina, sulfadoxina, pirimetamina, piperquina, atovacuona y proguanil. La revisión fue registrada en PROSPERO (CRD42015023756). Burger et al. concluyeron que los regímenes actuales de artesunato, lumefantrina, sulfadoxina, atovacuona y proguanil resultan en una infradosificación del fármaco en gestantes, definida como una concentración plasmática del fármaco en el día 7 del tratamiento menor de 280 ng/ml, lo que es un umbral asociado con un mayor riesgo de recrudescimiento de la malaria. Este efecto no fue evidenciado para el uso de amodiaquina y piperquina. Por otro lado, los efectos del embarazo sobre la farmacocinética de los otros TCAs requieren más investigación y tamaños de muestra más grandes.

A base de la evidencia de los efectos del embarazo sobre la farmacocinética y eficacia de los TCAs para el tratamiento de la malaria en gestantes, Kloprogge et al. realizaron un metaanálisis en 2018 para investigar mejoras en el actual régimen estándar de AL, el TCA más común, que consiste en dos tabletas diarias durante tres días.[25] Se incluyeron 26 estudios realizados entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2012, en África, Oceanía y el sudeste asiático. El metaanálisis encontró que, tras el tratamiento estándar de AL, la concentración venosa de lumefantrina en el día 7 era 20,2% menor en gestantes en el segundo y tercer trimestre de gestación comparado con adultos no gestantes ($p < 0,001$). Los autores también desarrollaron un modelo farmacocinético-farmacodinámico con información individual de 3486 pacientes, de los cuales 4,7% eran mujeres embarazadas en el segundo y tercer trimestre de gestación. Con este modelo compararon tres regímenes de dosificación alternativos: una dosis aumentada (una tableta adicional por dosis), un tratamiento prolongado (régimen de dos tabletas diarias por 5 días), y un tratamiento intensificado (tres tabletas diarias por tres días), utilizando la concentración plasmática de lumefantrina en el día 7 como criterio de valoración farmacocinético. El modelo encontró que la dosis aumentada no resultó en concentraciones de lumefantrina en el día 7 equivalentes a las de la población adulta no gestante tratada con el régimen estándar, el tratamiento intensificado resultó en concentraciones similares, y el tratamiento prolongado mostró la probabilidad más alta de alcanzar el objetivo (75% de las concentraciones simuladas estaban por encima de la concentración media en adultos no gestantes tratados con el tratamiento estándar).

b. Ensayos clínicos/estudios observacionales comparativos

Saito et al. publicaron además un ECA en 2021 para comparar más detalladamente la eficacia, tolerabilidad y resultados del embarazo de tres regímenes distintos de TCAs (DP, ASMQ y un régimen prolongado de AL [AL+]) en gestantes con malaria no complicada en el borde de Tailandia y Myanmar.[26] Entre febrero de 2010 y agosto de 2016, participaron 511 gestantes, de las cuales 142 (27,8%) fueron diagnosticadas con malaria por *P. falciparum*, 353 (69,1%) por *P. vivax*, 15 (2,9%) por *P. falciparum* y *P. vivax*, y una (0,2%) por *P.*

malariae. Las características de referencia de las participantes fueron similares incluso cuando se estratificó por especie de *Plasmodium* spp. Los resultados de este ECA coinciden con los descritos en los metaanálisis anteriores: el tratamiento con DP obtuvo la tasa de curación más alta (93,7%; IC 95% 81,6-97,9) comparado con ASMQ (79,6%; IC 95% 66,1-88,1) y AL+ (87,5%; IC 95% 74,3-94,2), aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0,13$). Comparado con DP, el riesgo de falla del tratamiento también fue mayor en el grupo tratado con ASMQ (aHR 3,00; IC 95% 0,84-10,77; $p=0,09$) y AL+ (aHR 1,85; IC 95% 0,46-,40; $p=0,39$), aunque estas diferencias tampoco fueron significativas. No se encontraron diferencias en la incidencia de resultados adversos del nacimiento entre los distintos regímenes, incluido gestantes en el primer trimestre de gestación. Sin embargo, el grupo tratado con ASMQ se quejó más de efectos adversos, incluidos la náusea, vómitos, mareos y alteración del sueño, que ambos grupos tratados con DP o AL+ combinados, los cuales fueron relativamente bien tolerados.

Saito et al. publicaron otro ECA en 2021, usando la misma población que la anterior, para estudiar los efectos electrocardiográficos de cuatro antipalúdicos en gestantes con malaria no complicada: DP, ASMQ, AL+ y la monoterapia con cloroquina (administrada sólo a gestantes con malaria por *P. vivax* recurrente).[27] El estudio concluyó que los tratamientos con DP y cloroquina tuvieron un efecto similar sobre la prolongación del intervalo QT, y que ambos estuvieron asociados a un intervalo QT más prolongado comparado con ASMQ y AL+. Aun así, ningún tratamiento sobrepasó el umbral asociado a un mayor riesgo de arritmia fatal, por lo que se demostró un perfil cardiotóxico seguro para los cuatro antipalúdicos investigados.

Onyamboko et al. también publicaron un ECA en 2020 para asesorar la tolerabilidad, seguridad y farmacocinética del régimen prolongado de AL (régimen de dos tabletas diarias por 5 días; AL+) comparado con el régimen estándar de AL (régimen de dos tabletas diarias por 3 días) en gestantes y mujeres adultas no gestantes congoleñas africanas con malaria por *P. falciparum* no complicada.[28] Participaron 96 mujeres entre junio de 2013 y abril de 2014, las cuales tenían características de referencia demográficas, clínicas y microbiológicas similares. La tasa de curación fue similar para ambos tratamientos en el día 42 (AL: 90,9% [IC 95% 70,8-98,9], AL+: 90,0% [IC 95% 68,3-98,8], $p=0,92$). Los resultados de este estudio coincidieron con los publicados por Kloprogge et al., indicando una alta tolerabilidad y eficacia del tratamiento con AL+ en gestantes, sin evidencia de efectos adversos en gestantes. Sin embargo, existe una discrepancia con estudios previos ya que el embarazo no afectó significativamente la concentración de lumefantrina en el día 7 comparado con adultos no gestantes. La concentración sí que fue mayor en el grupo tratado con AL+ (1.545 ng/ml [537-3.650 ng/ml]) comparado con AL (597 ng/ml [216-928 ng/ml]) ($p<0,001$).

El resumen de las características relevantes de estos estudios se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Resumen de la evidencia de estudios primarios o revisiones sistemáticas incluidas

Se muestra el resumen de cuatro metaanálisis, una RS y tres ECAs.

Autor/Año	Tipo de estudio	Población	Comparación	Desenlaces relevantes
Saito et al. 2020[21]	RS/metaanálisis	Gestantes en el segundo y tercer trimestre con malaria por <i>P. falciparum</i> no complicada en África sub-Sahariana y Asia (n=4.968 episodios).	Eficacia y tolerabilidad de TCAs y derivados de la quinina.	La eficacia fue mayor para los TCAs y QC, mientras la monoterapia con quinina obtuvo la eficacia más baja. El riesgo de falla de tratamiento comparado con AL (tratamiento estándar) fue menor para ASAQ y ASMQ, y mayor para la quinina. La tolerabilidad más alta fue con AL; ASAQ y ASMQ tuvieron la menor tolerabilidad.
Saito et al. 2020[22]	RS/metaanálisis	Gestantes en el segundo y tercer trimestre con malaria por <i>P. falciparum</i> no complicada en África sub-Sahariana y Asia (n=4.765).	Resultados del embarazo y riesgo de malaria placentaria después del tratamiento con TCAs y derivados de la quinina.	No se encontraron diferencias significativas en los resultados del embarazo ni en el riesgo de malaria placentaria entre los distintos tratamientos.
Dellicour et al. 2017[23]	Metaanálisis	Gestantes en el primer trimestre con malaria por <i>P. falciparum</i> no complicada en África sub-Sahariana y en el borde entre Tailandia y Myanmar (n=1.664).	Riesgo de eventos adversos en los resultados del embarazo después del tratamiento con TCAs y derivados de la quinina.	No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de eventos adversos en los resultados del embarazo entre tratamientos. Sin embargo, el riesgo de aborto espontáneo fue mayor en gestantes tratadas con quinina comparado con gestantes no tratadas con ningún antipalúdico.
Burger et al. 2016[24]	RS	Gestantes (n=829) y adultos no gestantes (n=377) con malaria.	Farmacocinética entre varios TCAs en gestantes y adultos no gestantes.	Los regímenes actuales de artesunato, lumefantrina, sulfadoxina, atovacuona y proguanil resultan en una infradosificación del fármaco en gestantes, definida como una concentración plasmática del fármaco en el día 7 del tratamiento menor de 280 ng/ml, lo que es un umbral asociado con un mayor riesgo de recrudescimiento de la malaria.
Kloprogge et al. 2018[25]	Metaanálisis	Gestantes con malaria (n=3.486).	Eficacia de tres regímenes de AL alternativos comparado con el régimen estándar actual.	La dosis aumentada no resultó en concentraciones de lumefantrina en el día 7 equivalentes a las de la población adulta no gestante tratada con el régimen estándar, el tratamiento intensificado resultó en concentraciones similares, y el tratamiento prolongado mostró la probabilidad más alta de alcanzar el objetivo

Saito et al. 2021[26]	ECA	Gestantes con malaria no complicada en el borde entre Tailandia y Myanmar (n=511).	Comparación de la eficacia, tolerabilidad y resultados del embarazo de tres regímenes distintos de TCAs (DP, ASMQ y AL+).	DP obtuvo la tasa de curación más alta y tuvo el menor riesgo de falla de tratamiento, aunque estas diferencias no fueron significativas. No se encontraron diferencias en la incidencia de resultados adversos del nacimiento entre los distintos regímenes. El grupo con ASMQ reportó la menor tolerabilidad del tratamiento.
Saito et al. 2021[27]	ECA	Gestantes con malaria no complicada en el borde entre Tailandia y Myanmar (n=511).	Comparación de los efectos electrocardiográficos de cuatro antipalúdicos: DP, ASMQ, AL+ y la monoterapia con cloroquina.	DP y cloroquina tuvieron un efecto similar sobre la prolongación del intervalo QT, y ambos estuvieron asociados a un intervalo QT más prolongado comparado con ASMQ y AL+. Sin embargo, los cuatro tratamientos demostraron un perfil cardiotóxico seguro.
Onyamboko et al. 2020[28]	ECA	Gestantes y mujeres adultas no gestantes congoleñas africanas con malaria por <i>P. falciparum</i> no complicada (n=96).	Comparar la tolerabilidad, seguridad y farmacocinética de AL+ con el régimen estándar de AL.	La tasa de curación fue similar para ambos tratamientos en el día 42, y los resultados indican una alta tolerabilidad y eficacia del tratamiento con AL+ en gestantes, sin evidencia de efectos adversos. No se encontraron diferencias en la concentración de lumefantrina en el día 7 en gestantes comparado con adultos no gestantes.

RS: revisión sistemática, NA: no aplicable.

c. Ensayos clínicos/estudios observacionales comparativos

Saito et al. publicaron además un ECA en 2021 para comparar más detalladamente la eficacia, tolerabilidad y resultados del embarazo de tres regímenes distintos de TCAs (DP, ASMQ y un régimen prolongado de AL [AL+]) en gestantes con malaria no complicada en el borde de Tailandia y Myanmar.[26] Entre febrero de 2010 y agosto de 2016, participaron 511 gestantes, de las cuales 142 (27,8%) fueron diagnosticadas con malaria por *P. falciparum*, 353 (69.1%) por *P. vivax*, 15 (2.9%) por *P. falciparum* y *P. vivax*, y una (0.2%) por *P. malariae*. Las características de referencia de las participantes fueron similares incluso cuando se estratificó por especie de *Plasmodium* spp. Los resultados de este ECA coinciden con los descritos en los metaanálisis anteriores: el tratamiento con DP obtuvo la tasa de curación más alta (93,7%; IC 95% 81,6-97,9) comparado con ASMQ (79,6%; IC 95% 66,1-88,1) y AL+ (87,5%; IC 95% 74,3-94,2), aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0,13$). Comparado con DP, el riesgo de falla del tratamiento también fue mayor en el grupo tratado con ASMQ (aHR 3,00; IC 95% 0,84-10,77; $p=0,09$) y AL+ (aHR 1,85; IC 95% 0,46-,40; $p=0,39$), aunque estas diferencias tampoco fueron significativas. No se encontraron diferencias en la incidencia de resultados adversos del nacimiento entre los distintos regímenes, incluido gestantes en el primer trimestre de gestación. Sin embargo, el grupo tratado con ASMQ se quejó más de efectos adversos, incluidos la náusea, vómitos, mareos y alteración del sueño, que ambos grupos tratados con DP o AL+ combinados, los cuales fueron relativamente bien tolerados.

Saito et al. publicaron otro ECA en 2021, usando la misma población que la anterior, para estudiar los efectos electrocardiográficos de cuatro antipalúdicos en gestantes con malaria no complicada: DP, ASMQ, AL+ y la monoterapia con cloroquina (administrada sólo a gestantes con malaria por *P. vivax* recurrente).[27] El estudio concluyó que los tratamientos con DP y cloroquina tuvieron un efecto similar sobre la prolongación del intervalo QT, y que ambos estuvieron asociados a un intervalo QT más prolongado comparado con ASMQ y AL+. Aun así, ningún tratamiento sobrepasó el umbral asociado a un mayor riesgo de arritmia fatal, por lo que se demostró un perfil cardiotóxico seguro para los cuatro antipalúdicos investigados.

Onyamboko et al. también publicaron un ECA en 2020 para asesorar la tolerabilidad, seguridad y farmacocinética del régimen prolongado de AL (régimen de dos tabletas diarias por 5 días; AL+) comparado con el régimen estándar de AL (régimen de dos tabletas diarias por 3 días) en gestantes y mujeres adultas no gestantes congoleñas africanas con malaria por *P. falciparum* no complicada.[28] Participaron 96 mujeres entre junio de 2013 y abril de 2014, las cuales tenían características de referencia demográficas, clínicas y microbiológicas similares. La concentración de lumefantrina en el día 7 fue mayor con AL+ (1.545 ng/ml [537-3.650 ng/ml]) comparado con AL (597 ng/ml [216-928 ng/ml]) ($p<0,001$). Sin embargo, la tasa de curación fue similar para ambos tratamientos en el día 42 (AL: 90,9% [IC 95% 70,8-98,9], AL+: 90,0% [IC 95% 68,3-98,8], $p=0,92$). Los resultados de este estudio coincidieron con los publicados por Kloprogge et al., indicando una alta tolerabilidad y eficacia del tratamiento con AL+ en gestantes, sin evidencia de efectos adversos en gestantes.

d. Guías de práctica clínica

La OMS publicó una guía actualizada en junio de 2022 de las pautas para la malaria. En esta guía se recomienda el uso de TCAs en gestantes en el segundo y tercer trimestre con malaria por *P. falciparum* no complicada, ya que no se han reportado efectos nocivos sobre la madre o el feto. Los TCAs recomendados por la OMS son los siguientes: AL, ASAQ, ASMQ, DP y ASSP. El artesunato-pironaridina también está incluido en la lista de medicamentos precalificados de la OMS, y se espera su recomendación oficial próximamente. La quinina se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia en la última etapa del embarazo, y solo se recomienda su uso (con clindamicina) si no hay alternativas efectivas. La primaquina y tetraciclinas no están recomendadas durante el embarazo. La guía no recomienda el uso de TCAs en gestantes en el primer trimestre con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones debido a que la organogénesis ocurre en este periodo de gestación y podría haber una mayor preocupación por posible teratogenicidad. Se considera que la evidencia actualmente disponible sólo es suficiente para descartar un aumento del $\geq 4,2$ en el riesgo de defectos mayores detectables al nacer. La guía por lo tanto considera que los antipalúdicos seguros en el primer trimestre de gestación son la quinina, clindamicina, cloroquina y proguanil, y recomienda el uso de quinina más clindamicina (10 mg/kg dos veces al día durante 7 días) en este periodo, o la monoterapia con quinina si no hay disponibilidad de clindamicina. Un TCA o artesunato oral más clindamicina es una alternativa si la quinina más clindamicina no está disponible o falla. La guía también especifica que, aunque las propiedades farmacocinéticas de los fármacos se alteran a menudo durante el embarazo, las alteraciones son insuficientes para justificar la modificación de la dosis en este momento.

En 2020, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia publicó una versión adoptada en español de la guía anteriormente publicada por la OMS para su uso a nivel nacional. En Colombia, sin embargo, la guía especifica que la dosificación del tratamiento en gestantes en el primer trimestre con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones debe consistir en 10 mg/kg por dosis de quinina y 10 mg/kg por dosis de clindamicina. Esta dosis se debe completar cada 8 horas por 7 días.

En el Perú, el Ministerio de Salud (MINSA) publicó una norma técnica de salud para la atención de la malaria y malaria grave en el Perú en 2015. Esta norma técnica sigue las recomendaciones establecidas actualmente por la OMS, y establece el uso de un sólo esquema a nivel nacional para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* no complicada en adultos y niños (incluidas gestantes en el segundo y tercer trimestre). Para este esquema se administran tres fármacos: artesunato (4 mg/kg/día) y mefloquina (12.5 mg/kg/día) en un esquema de una sola toma por día durante tres días, más primaquina el primer día (0.75 mg/kg/día). No se recomienda el uso de artesunato y mefloquina en gestantes en el primer trimestre, por lo que se debe usar un esquema de dos fármacos: quinina (10 mg/kg tres veces al día por 7 días) y clindamicina (10 mg/kg dos veces al día por 5 días, empezando en el tercer día del tratamiento).

Además, se encontró un documento con recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) para el diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España, publicado en 2015. Este documento también sigue las recomendaciones publicadas por la OMS. Específicamente, para el tratamiento de gestantes en el primer trimestre con malaria por *P. falciparum* no complicada importada en España se recomienda el sulfato de quinina (dos comprimidos de 300-325 mg/8h) más clindamicina oral (450 mg/8h) durante 7 días. Para gestantes en el segundo y tercer trimestre, se recomienda el tratamiento con AL (4 comprimidos de Riamet® o Coartem® 20mg/120mg a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60h) tomados con comida rica en grasa. Como tratamiento de segunda línea para gestantes de todos los trimestres, se recomiendan el mismo tratamiento que para gestantes en el primer trimestre, o la monoterapia con mefloquina oral (750mg seguido a las 12h de 500mg). Para el tratamiento de gestantes en el primer trimestre con malaria por *P. falciparum* con criterios de gravedad, se recomienda el uso de quinina intravenosa (20 mg/kg dosis inicial a pasar en suero glucosado en 4h, seguido de 10 mg/kg en 4h cada 8h (máximo 1.800mg/día) asociado a clindamicina intravenosa 10 mg/kg/12h durante 7 días). Para gestantes en el segundo y tercer trimestre con criterios de gravedad, se recomienda el uso de artesunato intravenoso (2,4 mg/kg por 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72h, seguido de AL oral), o el mismo tratamiento que para gestantes en el primer trimestre como tratamiento de segunda línea.

e. Evaluaciones de tecnología sanitaria

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

f. Evaluaciones económicas de la región

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

g. Evaluación de calidad de los estudios

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

V. CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a la seguridad, eficacia y farmacocinética de la mayoría de los medicamentos antipalúdicos en gestantes, incluidos los TCAs, es limitada. Dos metaanálisis publicados en 2020 encontraron una alta eficacia y tolerabilidad de los TCAs más comunes en gestantes en el segundo y tercer trimestre con malaria por *P. falciparum* no complicada, y no se identificaron diferencias significativas en los resultados del embarazo y riesgo de malaria placentaria entre el tratamiento con TCAs y derivados de la quinina. En cuanto

al tratamiento de gestantes en el primer trimestre, la evidencia es aún más escasa, aunque un meta-análisis de estudios observacionales tampoco encontró diferencias significativas en los riesgos de eventos adversos entre el tratamiento con TCAs y derivados de la quinina en esta población.

El embarazo causa una variedad de cambios fisiológicos que pueden afectar a la farmacocinética de los medicamentos tomados en este periodo, y que pueden reducir su eficacia. Una RS concluyó que los regímenes actuales de los TCAs más comunes en efecto resultan en una infradosificación del fármaco en gestantes. Un tratamiento prolongado de los TCAs podría resultar en concentraciones más altas en gestantes.

Debido a la escasez de la evidencia en gestantes en el primer trimestre, las actuales GPCs sólo recomiendan el uso de TCAs en gestantes en el segundo y tercer trimestre. La quinina-clindamicina esta recomendada para gestantes en el primer trimestre. Tampoco se recomienda la modificación de las dosis estándar en este momento.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

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

VII. DECLARACIONES DE INTERÉS

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

VIII. FINANCIAMIENTO

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

IX. REFERENCIAS

1. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. *Malaria: Facts about malaria*. 2022; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/malaria/facts>].
2. Geneva: World Health Organization. *Malaria: Fact sheet*. 2022; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>].
3. Geneva: World Health Organization, *World malaria report 2021*. 2021.
4. Geneva: World Health Organization, *Global technical strategy for malaria 2016–2030, 2021 update*. 2021.
5. Centers for Disease Control and Prevention, *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. 2020.
6. Geneva: World Health Organization. *Malaria 2021 Country Profile: Peru*. 2021; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/malaria-2021-country-profile-per>].
7. Centers for Disease Control and Prevention. *About Malaria: How to Reduce Malaria's Impact*. 2018; Available from: https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/iptp.html#:~:text=Malaria%20infection%20during%20pregnancy%20can.a%20risk%20factor%20for%20death.].
8. Tarning, J., *Treatment of malaria in pregnancy*. 2016, Mass Medical Soc. p. 981-982.
9. Geneva: World Health Organization, *WHO Guidelines for malaria, 3 June 2022*. 2022.
10. European Medicines Agency, *Assessment report: Eurartesim*. 2011.
11. Geneva: World Health Organization. *Media centre: Surge in demand leads to shortage of artemisinin-based combination therapy for malaria*. 2004; Available from: <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr77/en/index.html>].
12. European Medicines Agency. *Eurartesim*. 2011; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eurartesim>].
13. European Medicines Agency. *Riamet*. 2015; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000777-pip01-09-m05>].
14. European Medicines Agency. *Press release: European Medicines Agency recommends new anti-malaria treatment for use outside the European Union*. 2012; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-new-anti-malaria-treatment-use-outside-european-union>].
15. U.S. Food and Drug Administration, *FDA News: FDA Approves Coartem Tablets to Treat Malaria*. 2009.
16. Dirección General de Medicamentos, I.y.D. *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos*. 2022; Available from: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>].
17. Matters, E., *The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*. United Kingdom: The University of York; 2002.
18. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. *Journal of clinical epidemiology*, 2009. **62**(10): p. e1-e34.
19. Page, M.J., et al., *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. *International Journal of Surgery*, 2021. **88**: p. 105906.
20. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. *bmj*, 2017. **358**.
21. Saito, M., et al., *Efficacy and tolerability of artemisinin-based and quinine-based treatments for uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a systematic review and individual patient data meta-analysis*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020. **20**(8): p. 943-952.
22. Saito, M., et al., *Pregnancy outcomes and risk of placental malaria after artemisinin-based and quinine-based treatment for uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient data meta-analysis*. *BMC medicine*, 2020. **18**(1): p. 1-17.

23. Dellicour, S., et al., *First-trimester artemisinin derivatives and quinine treatments and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: a meta-analysis of observational studies*. PLoS medicine, 2017. **14**(5): p. e1002290.
24. Burger, R.J., et al., *The influence of pregnancy on the pharmacokinetic properties of artemisinin combination therapy (ACT): a systematic review*. Malaria journal, 2016. **15**(1): p. 1-36.
25. Kloprogge, F., et al., *Artemether-lumefantrine dosing for malaria treatment in young children and pregnant women: a pharmacokinetic-pharmacodynamic meta-analysis*. PLoS medicine, 2018. **15**(6): p. e1002579.
26. Saito, M., et al., *A randomized controlled trial of dihydroartemisinin-piperaquine, artesunate-mefloquine and extended artemether-lumefantrine treatments for malaria in pregnancy on the Thailand-Myanmar border*. BMC medicine, 2021. **19**(1): p. 1-14.
27. Saito, M., et al., *Randomized Controlled Trial of the Electrocardiographic Effects of Four Antimalarials for Pregnant Women with Uncomplicated Malaria on the Thailand-Myanmar Border*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2021. **65**(4): p. e02473-20.
28. Onyamboko, M.A., et al., *A randomized controlled trial of three-versus five-day artemether-lumefantrine regimens for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in pregnancy in Africa*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2020. **64**(3): p. e01140-19.

Anexo 1: Estrategias de búsqueda

PubMed = 106

("Malaria, Falciparum"[MeSH] OR "Plasmodium falciparum Malaria"[tiab] OR "Malaria, Plasmodium falciparum"[tiab]) AND ("Pregnant Women"[MeSH] OR "Pregnant Woman"[tiab] OR "Woman, Pregnant"[tiab] OR "Women, Pregnant"[tiab] OR "Pregnancy"[MeSH] OR "Pregnancies"[tiab] OR "Gestation"[tiab]) AND ("Artemisinins /therapeutic use"[MeSH])

LILACS = 1

((MH:(Malaria, Falciparum)) OR (Malaria Falciparum) OR (MH:(Plasmodium falciparum)) OR (MH:(Malaria))) AND ((MH:(Pregnant Women)) OR (Mujeres Embarazadas) OR (Gestantes)) AND ((MH:(Artemisinins)) OR (Artemisininas)) AND (DB:("LILACS"))

COCHRANE = 34

(MeSH descriptor: [Malaria, Falciparum] explode all trees) AND ((MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees)) AND (MeSH descriptor: [Artemisinins] explode all trees)

Anexo 2: Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR

Crterios	Saito et al.[21]	Saito et al.[22]	Burger et al.[24]
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí	Sí
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No	Sí
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	Sí	Sí	Sí
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	Sí	Sí	Sí
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	No	Sí
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí	Sí	Sí
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Sí/p	Sí/p	Sí
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Sí	Sí	Sí
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
11. ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Sí	Sí	Sí
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	No	No	No
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí	Sí	Sí
Resultado/calidad	Media	Media	Alta

Anexo 3: Evaluación de la calidad del ensayo clínico incluido según herramienta Risk of Bias Cochrane

Autor y año de publicación	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
Saito et al. 2021[26]	+	+	-	+	-	+	Terminación del ECA antes de alcanzar el tamaño de la muestra.
Saito et al. 2021[27]	+	+	-	+	-	+	La aleatorización de la asignación sólo fue hecha para tres de los cuatro antipalúdicos (DP, ASMQ y AL+).
Onyamboko et al. 2020[28]	+	+	-	-	+	+	

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

La evaluación de la calidad fue en su mayoría de un bajo riesgo de sesgo, presentando riesgo alto en realización, detección y desgaste, y riesgo bajo en selección y notificación.