

L'artemisinina, de remei tradicional xinès a tractament universal de la malària

Elena Guardiola, Josep-Eladi Baños

Facultat de Medicina. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya. Vic. Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona.

Nota: article de la sèrie “Els fàrmacs a través de la història”, projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

La malària o paludisme és una malaltia infecciosa produïda per quatre espècies de protozous del gènere *Plasmodium*, transmesos als éssers humans per la picadura de la femella del mosquit del gènere *Anopheles*. La malaltia es caracteritza per accessos de calfreds, febre, suor, cefalea i fatiga i que, en cas de manca de tractament adequat, pot agreujar-se amb esplenomegàlia, anèmia, insuficiència renal i convulsions¹.

La denominació *malària* prové de l'italià *mala aria*, “mal aire”. Les denominacions *febre dels pantans*, *febre intermitent*, *febre terçana*, *malaltia miasmàtica* i *pesta verda* s'empraven antigament com a sinònims de *paludisme*, però actualment es consideren obsoletes¹.

L'artemisinina

L'artemisinina (Figura 1) és un fàrmac antipalúdic que s'extreu de l'artemisia (*Artemisia annua* L., família *Asteraceae*) (Figura 2) coneguda també amb el seu nom xinès, *qinghao*. Encara que en menors quantitats, també es troba a l'*Artemisia apiacea* Hance i a l'*Artemisia lancea* Vaniot.

L'interès mèdic del *qinghao* és antic; ja es feia servir a la Xina fa almenys 2.000 anys, encara que la seva indicació per al tractament del paludisme és més recent. S'atribueix a Ge Hong (283-343) la primera descripció de l'ús d'infusions de les seves flors i fulles per al tractament de les febres intermitents –un terme genèric que incloïa les palúdiques amb tota seguretat– a la seva obra *Manual de Tractaments d'Urgències* (*Zhou Hou Bei Ji Fang*) publicada l'any 340 o 341. Uns quants segles més tard, Li Shizhen (1518-1593) les va recomanar per al tractament simptomàtic de la malària al *Compendi de Matèria Mèdica* (*Ben Cao Gang Mu*), publicat pòstumament el 1596²⁻⁴. En aquestes obres, però, el *qinghao* no s'identificava amb

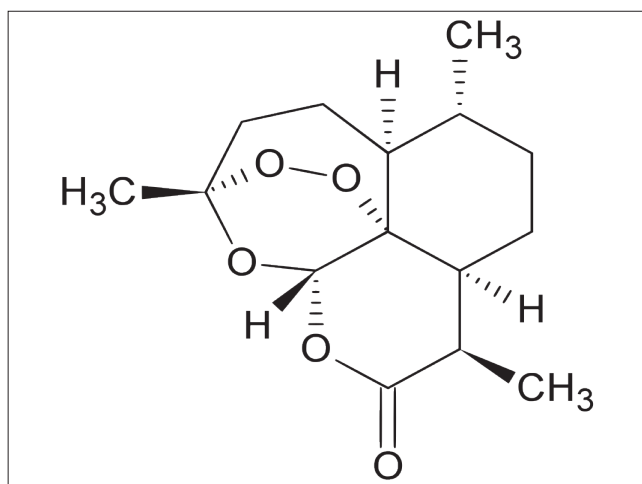


FIGURA 1. Fórmula de l'artemisinina



FIGURA 2. *Artemisia annua* L. (Wikipedia)

Correspondència: Elena Guardiola
Barcelona
Adreça electrònica: elenaguardiola.eg@gmail.com

l'*Artemisia annua*, sinó amb l'*Artemisia apiacea*, i la primera es coneixia com a *huanghuahao*, encara que aquesta distinció no estava sempre clara³⁻⁶. Per complicar més les coses, Zhang⁷ ha escrit que l'extracte *qinghaosu* (artemisinina) no prové de la planta *qinghao* (*Artemisia apiacea*) sinó de l'anomenada *huanghao* o *huanghuahao* (*Artemisia annua*), per la qual cosa seria més adequat anomenar-lo *huanghaosu* o *huanghuahaosu* i no pas amb el nom acceptat *qinghaosu*. A la pràctica, però, es manté la identificació del *qinghao* amb l'*A. annua*.

Alguns autors han volgut veure en aquesta confusió el fet que els mètodes d'extracció emprats en el passat, com l'ebullició, podrien donar remeis útils malgrat les evidències posteriors (vegeu més endavant) que aquest procediment inactivaria el principi actiu i que era millor fer l'extracció en fred^{3,5}. Així, Ge Hong aconsellava simplement submergir un manat de la planta en aigua i després beure el líquid. Una altra manera de preparar la droga vegetal en el passat utilitzava l'orina com a líquid extractor. Encara que pugui semblar estrany, Hsu^{3,5} manté la hipòtesi que aquest mètode podia ser més segur a causa de la contaminació freqüent de l'aigua pel *Vibrio cholerae* o per salmonel·les en temps passats i que les pròpies característiques químiques de l'orina podien afavorir el procés extractiu.

Els preparats de *qinghao* van continuar utilitzant-se en la medicina tradicional xinesa d'una manera o altra durant els segles següents. Tot i això, el seu 'redescobriments' parteix d'una interessant història, plena d'anades i vingudes, que mereix ser explicada.

Per al món occidental, el *qinghao* era desconegut fins que un grup important de científics xinesos va aconseguir aïllar, identificar i demostrar l'eficàcia del seu principi actiu, al que van anomenar artemisinina. Això va tenir un mèrit especial perquè es va realitzar íntegrament a la República Popular de la Xina durant els temps difícils de la Revolució Cultural i amb instrumentació científica antiquada, que s'havia abandonat a Occident feia anys.

L'artemisinina és una lactona sesquiterpènica que es pot extreure a partir de les fulles i les flors de la planta amb l'ús de solvents no polars². És un producte de fàcil disponibilitat a partir de l'*Artemisia annua*, però el seu ús farmacèutic es complica per la seva escassa hidro- i liposolubilitat. A la Xina, a la dècada de 1980, diversos grups de recerca van obtenir preparats semisintètics. Inicialment, el més important va ser la dihidroartemisinina, que va propiciar l'obtenció de derivats més lipofílics (artemèter) i hidrosolubles (artesunat), que van permetre la preparació de formulacions orals, injectables i rectals. Finalment, es va obtenir un derivat totalment sintètic, l'arteflen.

Les propietats antipalúdiques de l'artemisinina i els seus derivats són notables. Tenen un important efecte sobre els esquizonts de plasmodis resistents a altres antipalú-

dics i poden reduir ràpidament la població de paràsits. També són gametocides per al *Plasmodium falciparum*, cosa que és especialment rellevant per a limitar-ne la propagació².

Les artemisinines han suposat un canvi important en el desenvolupament de fàrmacs antimalàrics i una gran alternativa als derivats quinolítics. Van arribar en un moment clau per al tractament de la malària, ja que la resistència als antipalúdics tradicionals s'havia estès de manera molt important. El seu ús ha contribuït de manera decisiva a la reducció de la mortalitat causada per aquesta malaltia, especialment associada als antipalúdics sintètics⁸.

Etimologia

El nom artemisinina deriva, òbviament, de la principal font d'obtenció, l'*Artemisia annua* L.

Hi ha dues teories sobre l'origen del nom d'aquesta planta. La primera defensa que deriva d'Àrtemis o Àrtemis, deessa grega de la caça i de les virtuts curatives, especialment en els embarassos i els parts (Figura 3). La segona defensa que li va ser atorgat en reconeixement a la reina Àrtemisia II de Cària, una antiga regió històrica situada al sud-oest de l'actual Turquia.

Àrtemis o Àrtemis va ser una de les deesses més venerades de la mitologia grega. Segons Graves⁹, Zeus era un individu enamorat que va engendrar quatre deïtats fora del matrimoni. De la seva relació amb Leto, filla dels titans Ceos i Febe, van néixer Àrtemis i Apol·lo. La seva dona, Hera, es va enfurismar en saber-ho i va enviar la serp Pitó perquè perseguís Leto i li impedís parir en qualsevol lloc on existís la llum del sol. Finalment, va arribar a l'illa d'Ortígia i allà va donar a llum, sense dolors, Àrtemis qui, poc després del seu naixement, va ajudar la seva mare en el part de nou llargs dies del que va néixer Apol·lo. Aquesta accidentada arribada al món influiria en la seva vida posterior. En moltes de les imatges en què se la representa va armada amb un arc i una fletxa (Figura 3). Se la considerava la deessa de la caça i era la protectora dels nens petits i de tots els animals en període de lactància⁹. En èpoques posteriors, se la va identificar amb Selene, deessa grega de la Lluna, amb la deessa romana Diana, l'etrusca Artume i la grega o cària Hècate.

Àrtemisia II (c. 410-351 aC) era filla d'Hecatonmos o Hecatompos, fundador de la dinastia hecatònmida. Fou germana i també esposa de Mausol, rei de la Cària, i va regnar després de la seva mort. Va patir profundament la pèrdua del seu marit i es diu que barrejava les seves cendres en les begudes per pal·liar el seu dol; així se la representa en alguns quadres (Figura 4). En homenatge al record del seu marit, va fer construir el Mausoleu d'Halicarnàs, que era considerat una de les set meravelles del món antic. Àrtemisia era famosa pels seus coneixements de botànica i medicina i potser d'aquí el reconeixement



FIGURA 3. Àrtemis o Artemisa, deessa grega de la caça, pintada al segle XIX per Francesco Hayez (1791-1882). (Wikimedia)



FIGURA 4. Artemisia de Cària es prepara per a beure les cendres del seu espòs, Mausol. c. 1630, atribuït a Francesco Furini (1603-1646) (Yale University Art Gallery - Wikimedia)

ment de Carl von Linné en donar nom a l'*Artemisia annua*, sense que es pugui descartar, però, que l'escollís pensant en la deessa.

Història de l'artemisinina

Les circumstàncies com es va descobrir l'artemisinina i el desenvolupament de nous fàrmacs antipalúdics a partir d'aquesta ha estat motiu de múltiples publicacions, entre les quals es poden recomanar les de Dalrymple⁴, Zhang⁷, Rao i col·ls.¹⁰ i Tu¹¹.

La història moderna de l'artemisinina és motiu de certa polèmica pel reconeixement diferent del protagonisme d'alguns científics en la conversió d'un remei vegetal antic en un fàrmac modern^{4,12}. La primera part de la història no genera gaire conflicte; la segona, que afecta persones específiques, sí. Aquesta polèmica va reflectir-se a la premsa científica especialment després de la concessió del Premi Lasker i del Premi Nobel a una de les científiques que van participar en aquest procés, Tu Youyou^{3,4,7,12-15}. Hi ha diverses raons que podrien explicar el perquè de la polèmica. Entre elles destacaria el fet que al projecte van participar-hi prop de 600 científics xinesos, que va ser inicialment un secret d'origen militar i la reticència a publicar els resultats científics en revistes occidentals, especialment durant els anys de la Revolució Cultural. Per això, un gran nombre d'articles dels inicis de la investigació es van publicar en xinès i van tenir una difusió molt limitada fora de les seves fronteres¹². De fet, el primer article en anglès no es va publicar fins l'any 1979¹⁶ en una revista de difusió interna (Figura 5).

Tot ajudant Vietnam del Nord

Tot va començar l'any 1964. El govern del Vietnam del Nord, en guerra contra els Estats Units, va sol·licitar ajuda a les autoritats xineses en la seva lluita contra la malària a causa de l'elevada prevalença d'aquesta malaltia entre els seus soldats i la resistència cada vegada més gran del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina: estava causant més baixes que els combats tant a l'exèrcit vietnamita com al nord-americà.

Mentre els Estats Units iniciaven un poderós programa de recerca, que els va portar a provar l'eficàcia potencial de 214.000 compostos fins al 1972, el Vietnam del Nord no tenia estructura científica per afrontar el problema i, per això, va demanar auxili al seu aliat, la República Popular de la Xina¹¹. El dirigent vietnamita Ho Chi Minh va estar a punt de morir a causa del paludisme el 1945 i era especialment sensible a la importància de la malaltia¹⁷.

Una qüestió xinesa: el projecte 523

El govern xinès es va plantejar seriosament la qüestió i va decidir posar-se a treballar. No era una decisió desinteressada ja que, a banda de l'aliança politicomilitar amb el Vietnam del Nord, la Xina també tenia algunes regions

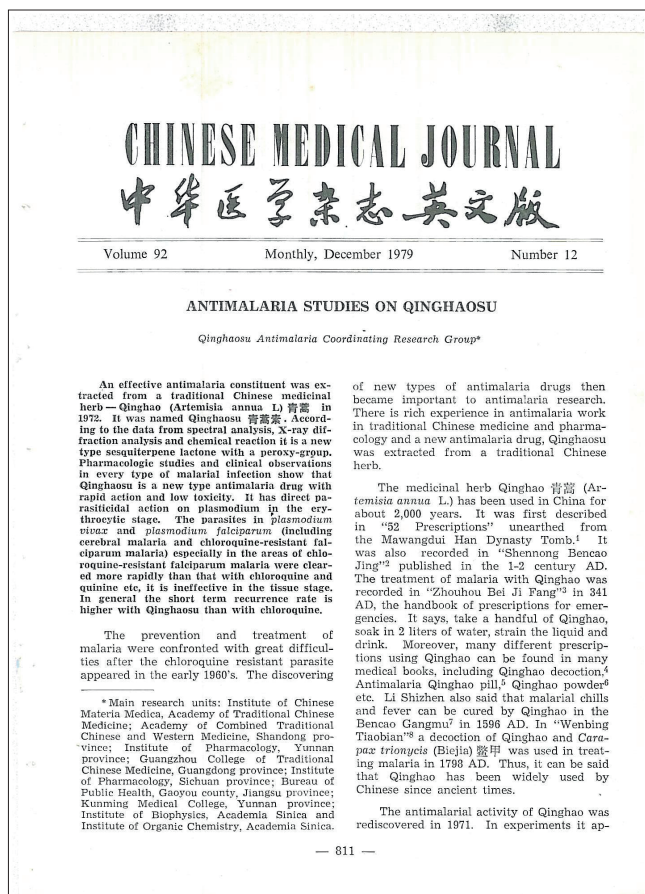


FIGURA 5. Primera publicació en anglès, al *Chinese Medical Journal*¹⁶ (1979), sobre el descobriment i desenvolupament del qinghaosu en el tractament de la malària

amb una elevada prevalença de paludisme resistent. De fet, alguns autors mantenen que l'inici del projecte va ser conseqüència d'un informe de científics xinesos enviats a Vietnam del Nord, que en tornar van transmetre la importància que la Xina desenvolupés els seus propis antipalúdics al Comitè Central Militar¹⁸. Donada la complexitat i la magnitud del projecte, es va decidir iniciar una operació secreta, que es va anomenar *projecte 523*; va ser el 23 de maig de 1967, durant una reunió a Pequín, i es va mantenir activa fins l'any 1980^{8,17,19}.

El govern va ordenar la recerca per trobar nous antipalúdics als científics del país que, paradoxalment, estaven essent socialment maltractats durant la Revolució Cultural iniciada l'any 1966. Més de 500 científics de seixanta centres de recerca van participar en el projecte²⁰. Per abordar de manera urgent la situació, van començar a emprar associacions d'antipalúdics mentre es trobaven nous fàrmacs: pirimetamina i dapsona, pirimetamina i sulfadoxina, i sulfadoxina i piperaquina¹².

El projecte 523 es va orientar en dues direccions. En primer lloc, es van analitzar els compostos químics dispo-

nibles i, en segon lloc, se'n van buscar de nous en els remeis emprats per a la febre per la medicina tradicional xinesa. Els primers intents amb les quinolines sintètiques i amb la febrífuga, un alcaloide obtingut de la *Dichroa febrifuga* Lour., no van tenir gaire èxit, a causa de l'escàs efecte dels primers i del fort efecte emètic del segon²¹.

Però, qui va fer el descobriment?

A partir d'aquest moment del relat de la història sorgeixen les discordances. Per a alguns autors va ser fonamental el paper de Tu Youyou (Figura 6) en el descobriment de l'artemisinina²⁰, mentre que per a d'altres aquesta investigadora només va ser una més entre molts i no mereixia aquest protagonisme. Així, Udaykumar²² ha defensat que el mèrit del descobriment de l'artemisinina no es pot donar a una sola persona i refereix que una fundació científica de Hong Kong va identificar deu líders en aquest projecte.

Els orígens, a la medicina tradicional xinesa

L'inici del projecte 523 no fou senzill. Els primers anys es van explorar gairebé 10.000 compostos de plantes sense èxit²¹. Per aquesta raó, el 1969 dos dels seus directors, Bai BingQiu i Zhang JianFang, van sol·licitar la col·laboració de la professora Tu Youyou, una experta en principis naturals que treballava a l'Institut Xinès de Matèria Mèdica. Després de visitar-la, Tu Youyou va ser nomenada directora de l'equip que s'encarregaria d'analitzar els remeis emprats per la medicina tradicional xinesa que poguessin tenir efectes antipalúdics^{8,19}.

L'equip de Tu va revisar més de 2.000 fórmules i, finalment, en van escollir 640 per a una revisió posterior¹⁹. Van provar més de 200 fórmules tradicionals i més de 380 extractes vegetals²⁰.



FIGURA 6. Tu Youyou (n. 1930), Premi Nobel de Fisiologia o Medicina l'any 2015 per la seva contribució al descobriment de l'artemisinina. (Wikimedia)

Quan van revisar les plantes que es feien servir, van descobrir que l'anomenada *qinghao* apareixia amb molta freqüència. Van preparar-ne un extracte i el van provar en un model experimental de malària. Els resultats inicials van ser positius (68%) però molt variables en els següents estudis (12% -40%); això es va atribuir a múltiples causes com ara els orígens geogràfics de les mostres, l'estació de l'any en la qual s'obtenien, les parts de la planta que s'empraven o el mètode d'extracció¹⁹.

Estaven en aquest punt quan Tu Youyou va consultar el *Manual de Tractaments en Urgències* de Ge Hong, poc conegut fins aquell moment. Hi va llegir que un dels procediments de preparació del remei feia servir aigua freda, en lloc dels procediments habituals mitjançant ebullició en forma de té o tisanes. El text de Ge Hong explicava que s'havia de submergir un manat de *qinghao* en aigua freda i que s'havia de beure a continuació. Aquesta obra també establia que les fulles eren probablement la part de la planta que permetia tenir un preparat amb més activitat.

Llavors, Tu va canviar la seva aproximació experimental i va començar a utilitzar baixes temperatures d'extracció; pensava que els procediments a temperatures elevades podien destruir el principi actiu²². Per això, va començar a utilitzar èter (ebullició a 35 °C) en lloc d'etanol (ebullició a 78 °C) en el procés d'extracció. Els extractes eren tòxics, cosa que es va atribuir a la presència d'una fracció àcida, que es va eliminar amb l'addició d'una solució alcalina, de manera que va obtenir un extracte neutre, que va anomenar 191, que ja no era manifestament tòxic. Entre l'octubre de 1971 i el gener de 1972 l'equip de Tu el va provar en la malària experimental per *Plasmodium berghei* i *Plasmodium cynomolgi* i va obtenir un efecte terapèutic del 100%²⁰.

Va presentar els resultats en una reunió de la direcció del projecte 523 celebrada a Nanquín el 8 de març de 1972. Aquests resultats van atreure l'atenció dels assistents, però no es va considerar un resultat important¹⁰. Les principals conclusions d'aquesta cimera van ser la necessitat de determinar l'estructura química del principi actiu de l'*Artabotrys hexapetalus* com més aviat millor i de fer-ne la síntesi, confirmar l'eficàcia del monòmer de l'*Agrimonia pilosa* i clarificar-ne l'estructura química i, finalment, provar l'eficàcia clínica de l'*Artemisia annua* i de l'*Ailanthus altissima*, mentre s'intentava obtenir els seus principis actius¹⁰.

L'*Artemisia annua* i l'artemisinina

El grup de Tu Youyou es va centrar a l'*Artemisia annua*. No Muyun va aconseguir extreure el principi actiu de la planta i Zhong Yurong va obtenir cristalls de l'anomenada artemisinina II, que van anomenar *qinghaosu* (*su* significa, en xinès, element bàsic). Tu va presentar la fórmula química a la reunió celebrada a l'Acadèmia de Medicina Tradicional Xinesa el febrer de 1974. En col·laboració amb l'Institut de Química Orgànica de Xangai i amb l'Institut

de Biofísica de l'Acadèmia Xinesa de Ciències, es va determinar l'estructura de l'artemisinina: es va concloure que era una nova lactona sesquiterpènica¹⁰.

Després de conèixer els resultats de Tu Youyou presents el 1972, altres grups van iniciar investigacions per extreure el principi actiu de l'*Artemisia annua*. Entre ells hi havia l'Institut de Malalties Parasitàries de Shandong, que treballava en col·laboració amb l'Acadèmia de Medicina Xinesa, mentre que l'Institut de Matèria Mèdica de Yunnan investigava pel seu compte. Els dos grups van obtenir principis actius, que van anomenar *arteannuina*, en el cas del grup de Shandong, i *artemisinina*, en el de Yunnan. A l'inici de l'any 1974 es va determinar que el *qinghaosu* de Pequín, l'arteannuina de Shandong i l'artemisinina de Yunnan eren la mateixa substància¹⁰. Aquesta situació va comportar més tard un conflicte notable sobre l'atribució de mèrits en el descobriment del principi actiu. Per a Rao i col·ls.¹⁰ hi ha algunes dades indiscutibles, com el fet que el grup de Tu Youyou va proposar el mètode d'extracció de l'artemisinina amb èter, que va ser clau per avançar en la investigació. A més, el grup de Tu va realitzar la separació i purificació de l'artemisinina, mentre que els altres grups van iniciar la seva investigació després de conèixer els resultats de Tu i van aïllar els seus principis actius després que ho fes el grup de Tu. Aquest grup va avaluar posteriorment també l'estabilitat i l'eficàcia de la dihidroartemisinina, un derivat amb millor hidrosolubilitat, fins a convertir-la en un nou medicament^{8,21}.

Això no deixa sense reconèixer, és clar, les contribucions d'altres grups. Així, Li Guoqiao, de la Universitat de Medicina Xinesa de Guangzhou, va verificar l'efecte clínic dels cristalls que havien obtingut a l'Institut de Matèria Mèdica de Yunnan a la malària per *P. falciparum* i a la malària cerebral^{20,23}. D'altra banda, l'obtenció d'importants derivats de l'artemisinina, com l'artemèter o l'artesunat, va ser el resultat del treball de LiYing a l'Institut de Matèria Mèdica de Xangai i de Liu Xu de la Factoria Farmacèutica de Guilin¹⁰. Però, finalment, van ser Tu i el seu equip els qui van rebre el 1979 el Certificat d'Invenció Nacional, que reconeixia els seus mèrits en el descobriment de l'artemisinina i en la demostració de la seva eficàcia²⁴.

Les primeres proves clíniques

També va ser mèrit de l'equip de Tu la realització de les primeres experiències clíniques amb l'extracte d'*Artemisia annua*. Després de la presentació dels resultats amb l'extracte en la malària experimental el març del 1972, aquell mes d'agost va desplaçar el seu equip a l'illa de Hainan, on ella mateixa i diversos membres del seu equip van provar l'extracte per comprovar l'absència de toxicitat²⁵. Després el van utilitzar en 21 pacients afectes de malària per *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* o tots dos, i van observar una curació clínica i microbiològica en el 95% - 100% dels pacients¹⁹. Aquests importants resultats

es van presentar en una reunió celebrada el 17 de novembre a Pequín. S'hi va decidir que tot el país havia de fer un esforç per obtenir les màximes quantitats dels ingredients principals de la planta, determinar-ne l'estructura i procedir a la seva síntesi química.

Tot i els esforços del grup de Tu, l'obtenció d'artemisinina cristal·litzada d'alta qualitat va ser obtinguda per uns altres dos equips, el de Zeyuan Luo, de l'Institut de Recerca Farmacològica de Yunnan, i el de Zhangxing Wei, de l'Institut de Medicina Tradicional Xinesa de Shandong, tot i que els dos van aprofitar la informació i els mètodes de Tu²⁰. Els primers estudis clínics amb l'artemisinina pura els va realitzar Guoqiao Li, de la Universitat de Medicina Tradicional Xinesa de Guangzhou, amb els cristalls d'artemisinina de Yunnan²⁰.

I la difusió dels resultats?

Malgrat la importància dels resultats, el coneixement internacional dels treballs dels científics xinesos era en aquells anys molt reduït; la situació política de la Xina limitava de manera important la difusió dels resultats de recerca, ja que durant la Revolució Cultural estava molt limitada la publicació en revistes científiques²⁰.

El 1979 es va publicar en anglès el primer article que descrivia les investigacions realitzades amb l'artemisinina; estava signat com un grup de treball, sense cap referència individual¹⁶ (Figura 5).

Tot va canviar el 1981, amb la celebració de la quarta reunió del *Working Group on the Chemotherapy of Malaria* amb el suport del Programa de Desenvolupament de les Nacions Unides, el Banc Mundial i l'Organització Mundial de la Salut (OMS), que es va celebrar a Pequín. S'hi van presentar els resultats de les investigacions amb l'artemisinina, que van causar una impressió notable i van ser motiu d'interès a tot el món²⁶.

Comencen els assaigs clínics amb altres artemisinines

El 1991 es va iniciar el primer assaig clínic a gran escala amb artemèter en pacients vietnamites amb malària greu i va mostrar novament l'eficàcia de les artemisinines²⁷. Finalment, un estudi amb un nombre important de pacients pediàtrics amb malària greu va permetre observar una reducció de la mortalitat del 22% en els nens que van rebre artesunat en comparació amb la quinina²⁸. Alhora, van desaparèixer els dubtes sobre la qualitat de les preparacions xineses d'artemisinines i es va acceptar definitivament que l'artesunat parenteral era el tractament d'elecció per a la malària greu. L'eficàcia dels nous fàrmacs es començava a reconèixer. Els fàrmacs orals, com l'artemisinina, l'artesunat o l'artemèter, eren eficaços i ben tolerats però requerien tractaments de 5 a 7 dies a causa de la seva ràpida eliminació. Els tractaments combinats amb els fàrmacs tradicionals van permetre observar com es mantenia l'eficàcia i es podia reduir la durada del tractament a 3

dies, fet que va convertir aquesta opció en el tractament de primera elecció a partir de llavors¹⁷.

El reconeixement al món

La història iniciada el 1967 tenia el seu reconeixement a tot el món. Els investigadors xinesos, en condicions molt adverses, havien obtingut un dels medicaments més importants del darrer terç del segle XX. Va ser aquest el primer fàrmac desenvolupat íntegrament a la Xina que es va comercialitzar als Estats Units. L'any 2015, la concessió del Premi Nobel de Fisiologia o Medicina a Tu Youyou va premiar tot aquest treball. Era el primer per a un científic xinès (una científica xinesa) que havia realitzat tota la seva feina al seu país i era també el reconeixement de la feina de tot un país. Tu va ser la tercera científica que va rebre un Nobel de Fisiologia o Medicina, després de Gertrude B. Elion (1988) i Françoise Barré-Sinoussi (2008).

El paper actual de les artemisinines en terapèutica

Actualment, les artemisinines són un element fonamental del tractament del paludisme com a part d'una estratègia que consisteix a administrar-les associades als antipalúdics tradicionals; això permet augmentar-ne de manera molt notable l'eficàcia i les ha convertit en el tractament recomanat per l'OMS per a les infeccions causades per *Plasmodium falciparum*²⁹. La seva eficàcia s'acompanya d'una seguretat raonable. La preocupació inicial per possibles efectes neurotòxics no es va confirmar i, encara que es va contraindicar inicialment durant el primer trimestre de l'embaràs, la seva seguretat en aquesta situació es va confirmar¹⁷.

Com era d'esperar, han aparegut casos de plasmodis resistents a les artemisinines al sud-est asiàtic, però aquesta resistència no suposa encara un problema de salut pública, com va passar amb els antipalúdics més antics, cosa que no evita la necessitat d'una atenció continuada per a evitar que la situació empitjori¹⁷. Actualment, s'està investigant amb gran interès per tal que el desenvolupament de resistències no tingui una importància clínica rellevant abans que es disposi de nous agents eficaços i perquè no es repeteixi el que va passar amb la cloroquina³⁰.

Però les artemisinines tenen un gran interès no només en l'àmbit de la malària, sinó també en altres àrees com el tractament antivíric i l'antineoplàstic. Recentment, s'ha suggerit que també es podrien utilitzar en el tractament d'altres infeccions per protozous, com la leishmaniosi, la tripanosomiasi, la giardiosi, la babesiosi o la toxoplasmosi³¹, així com en el d'infeccions víriques i del càncer³². Suggestim la lectura de la revisió de Zyad i col·ls.³³ als lectors interessats en conèixer com l'artemisinina pot ser útil en aquestes i altres situacions clíniques.

La recerca continua

La base de dades *PubMed* inclou (abril de 2023) més de 8.200 treballs sobre les artemisinines (MeSH), més de la meitat dels quals publicats els 10 últims anys.

Catalunya no és aliena a la recerca sobre aquests fàrmacs i s'han dut, i s'estan duent, a terme molts estudis, alguns dels quals internacionals i en col·laboració amb centres d'altres països on la malària és una malaltia molt freqüent. En són exemples els treballs duts a terme sobre el tractament de la malària en diferents països d'Àfrica^{34,35}, a Papua Nova Guinea³⁶⁻³⁸ o a Brasil³⁹ i sobre el tractament de la malaltia a Catalunya⁴⁰ i a Europa^{41,42}. Els investigadors catalans també han participat en diferents estudis sobre l'efecte d'aquest tractament durant l'embaràs^{43,44} o en nens^{45,46}. També s'han fet estudis d'etnobotànica, que han permès localitzar altres espècies que contenen artemisinina, més enllà de l'*Artemisia annua*⁴⁷, o la finalitat dels quals és, mitjançant estudis genètics, aconseguir obtenir més artemisinina en cultius d'*A. annua*⁴⁸. Per altra banda, s'han dut a terme també estudis de toxicitat embrionària en animals⁴⁹.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Malària. Diccionari enciclopèdic de medicina (DEMCAT). Versió de treball. Consultable a: <https://www.termcat.cat/en/diccionaris-en-linia/183/search/malaria?type=basic&language=&condition=mat ch>. Accés el 2 de juliol de 2023.
2. Raviña Rubira E. Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela; 2008.
3. Hsu E. The history of qing hao in the Chinese materia medica. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene*. 2006;100:505-8.
4. Dalrymple DG. *Artemisia annua*, artemisinin, ACTs & malaria control in Africa. Tradition, science and public policy. Washington: Politics & Prose Bookstore; 2013.
5. Hsu E. Reflections on the 'discovery' of the antimalarial *qinghao*. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:666-70.
6. World Health Organization. The development of artemisinin and its derivatives: Report of a meeting of the Scientific Working Group on the Chemotherapy of Malaria, Geneva, 6-7 October 1986. Ginebra: World Health Organization; 1986.
7. Zhang JF. A detailed chronological record of Project 523 and the discovery and development of qinghaosu (artemisinin). Houston: Strategic Book Publishing; 2013.
8. Su XZ, Miller LH. The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Sci China Life Sci*. 2015;58(11):1175-9.
9. Graves R. The Greek myths. Londres: Penguin Books; 1955 (s'ha consultat la traducció al castellà d'Esther Gómez Parro, Los mitos griegos, publicada per RBA l'any 2009).
10. Rao Y, Zhang D, Li R. Tu Youyou and the discovery of artemisinin. 2015 Nobel Laureate in Physiology or Medicine. Singapur: World Scientific; 2017. p. xi-xiv.
11. Tu Y. From *Artemisia annua* L. to artemisinins. The discovery and development of artemisinins and antimalarial agents. Londres: Academic Press; 2017.
12. Cui L, Su X. Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(8):999-1013.
13. Li Y, Wu YL. How Chinese scientists discovered qinghaosu (artemisinin) and developed its derivatives? What are the future perspectives? *Med Trop (Mars)*. 1998;58:S9-12.
14. Li Y, Wu YL. An over four millennium story behind qinghaosu (artemisinin) – a fantastic antimalarial drug from a traditional Chinese herb. *Curr Med Chem*. 2003;10:2197-230.
15. Kuhn T, Wang Y. Artemisinin – an innovative cornerstone for anti-malaria therapy. *Prog Drug Res*. 2008;66(383):385-422.
16. Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group. Antimalaria studies in qinghaosu. *Chin Med (Engl)*. 1979;92:881-6.
17. White NJ, Hien TH, Nosten FH. A brief history of qinghaosu. *Trends Parasitol*. 2015;31(12):607-10.
18. Ancient Chinese anti-fever cure becomes panacea for malaria. *Bull World Health Organ*. 2009;87(10):743-4.
19. Tu Y. Artemisinin – A gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed*. 2016;55:10210-26.
20. Miller LH, Su X. Artemisinin: discovery from the Chinese herbal garden. *Cell*. 2011;146(6):855-8.
21. Kong LY, Tan RX. Artemisinin, a miracle of traditional Chinese medicine. *Nat Prod Rep*. 2015;32:1617-21.
22. Udaykumar P. Discovery of artemisinin. The Chinese wonder drug. *Muller J Med Sci Res*. 2014;5:191-2.
23. Jiang JB, Guo XB, Li GQ, Kong YC, Arnold K. Antimalarial activity of mefloquine and qinghaosu. *Lancet*. 1982;2:285-8.
24. Tu YY. The awarded Chinese invention: antimalarial drug qinghaosu. *Rev World Invent*. 1981;4:26.
25. Liao F. Discovery of artemisinin (qinghaosu). *Molecules*. 2009;14:5362-6.
26. Klayman DL. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science*. 1985;228:1049-55.
27. Tran TH, Day NP, Nguyen HP, Nguyen TH, Tran TH, Pham PL et al. A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med*. 1996;335:76-83.
28. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD et al. Artesunate versus quinine in the treatment of falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1647-57.
29. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Ginebra: World Health Organization; 2006 (3a edició publicada l'any 2015).
30. Tilley L, Straimer J, Gnädig NF, Ralph SA, Fidock DA. Artemisinin action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Trends Parasitol*. 2016;32(9):682-96.
31. Loo CSN, Lam NSK, Yu D, Su X, Lu F. Artemisinin and its derivatives in treating protozoan infections beyond malaria. *Pharmacol Res*. 2017;117:192-217.
32. Slezakova S, Ruda-Kucerova J. Anticancer activity of artemisinin and its derivatives. *Anticancer Res*. 2017;37:5995-6003.
33. Zyad A, Tilaou M, Jaafari A, Oukerrou MA, Mouse HA. More insights into the pharmacological effects of artemisinin. *Phytother Res*. 2018;32:216-29.
34. Bassat Q, Ogutu B, Djimde A, Stricker K, Hamed K. Tailoring a pediatric formulation of artemether-lumefantrine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Aug;59(8):4366-74.
35. Pfeil J, Borrmann S, Bassat Q, Mulenga M, Talisuna A, Tozan Y. An economic evaluation of the posttreatment prophylactic effect of dihydroartemisinin-piperaquine versus artemether-lumefantrine for first-line treatment of *Plasmodium falciparum* malaria across different transmission settings in Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Nov;93(5):961-6.
36. Moore BR, Benjamin JM, Salman S, Griffin S, Ginny E, Page-Sharp M et al. Effect of coadministered fat on the tolerability, safety, and pharmacokinetic properties of dihydroartemisinin-piperaquine in Papua New Guinean children with uncomplicated malaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Oct;58(10):5784-94.

37. Laman M, Moore BR, Benjamin JM, Yadi G, Bona C, Warrel J et al. Artemisinin-naphthoquine versus artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Papua New Guinean children: an open-label randomized trial. *PLoS Med.* 2014 Dec 30;11(12):e1001773.
38. Koleala T, Karl S, Laman M, Moore BR, Benjamin J, Barnadas C et al. Temporal changes in *Plasmodium falciparum* anti-malarial drug sensitivity *in vitro* and resistance-associated genetic mutations in isolates from Papua New Guinea. *Malar J.* 2015 Jan 28;14:37.
39. Siqueira AM, Alencar AC, Melo GC, Magalhaes BL, Machado K, Alencar Filho AC et al. Fixed-dose artesunate-amodiaquine combination vs chloroquine for treatment of uncomplicated blood stage *P. vivax* infection in the Brazilian Amazon: an open-label randomized, controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2017 Jan 15;64(2):166-74.
40. Calvo-Cano A, Gómez-Junyent J, Lozano M, Castro P, Cid J, Nicolás JM et al. The role of red blood cell exchange for severe imported malaria in the artesunate era: a retrospective cohort study in a referral centre. *Malar J.* 2016 Apr 14;15:216.
41. Kurth F, Develoux M, Mechain M, Clerinx J, Antinori S, Gjørup IE et al; TropNet Severe Malaria Investigator Group. Intravenous artesunate reduces parasite clearance time, duration of intensive care, and hospital treatment in patients with severe malaria in Europe: the TropNet Severe Malaria Study. *Clin Infect Dis.* 2015 Nov 1;61(9):1441-4.
42. Kurth F, Develoux M, Mechain M, Malvy D, Clerinx J, Antinori S et al. Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study. *Malar J.* 2017 Jan 31;16(1):57.
43. Dellicour S, Sevene E, McGready R, Tinto H, Mosha D, Manyando C 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 Med.* 2017 May 2;14(5):e1002290.
44. Augusto O, Stergachis A, Dellicour S, Tinto H, Valá A, Ruperez M et al. First trimester use of artemisinin-based combination therapy and the risk of low birth weight and small for gestational age. *Malar J.* 2020 Apr 8;19(1):144.
45. Alonso S, Munguambe K, Sicuri E. Market for artemether-lumefantrine to treat childhood malaria in a district of southern Mozambique. *Health Econ.* 2017 Dec;26(12):e345-60.
46. Gargano N, Madrid L, Valentini G, D'Alessandro U, Halidou T, Sirima S et al; Eurartesim Dispersible Study Group. Efficacy and tolerability outcomes of a phase II, randomized, open-label, multicenter study of a new water-dispersible pediatric formulation of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Dec 21;62(1):e00596-17.
47. Pellicer J, Saslis-Lagoudakis CH, Carrió E, Ernst M, Garnatje T, Grace OM et al. A phylogenetic road map to antimalarial *Artemisia* species. *J Ethnopharmacol.* 2018 Oct 28;225:1-9.
48. Matías-Hernández L, Jiang W, Yang K, Tang K, Brodelius PE, Pelaz S. AaMYB1 and its orthologue AtMYB61 affect terpene metabolism and trichome development in *Artemisia annua* and *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* 2017 May;90(3):520-34.
49. González R, Pons-Duran C, Bardají A, Leke RGF, Clark R, Menéndez C. Systematic review of artemisinin embryotoxicity in animals: implications for malaria control in human pregnancy. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020 Sep 1;402:115127.