

# Qinghaosu, el antimalárico de la materia médica china

## Qinghaosu, the antimalarial of chinese materia medica

Pedro Legua-Leiva<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se presenta la historia de cómo una planta de la antigua medicina china, qinghaosu, ha provisto a la ciencia médica de una eficaz sustancia antimalárica: artemisinina. Esta es un símil moderno de lo que sucedió con la quinina extraída de la corteza de la quina.

**PALABRAS CLAVE:** Malaria, qinghaosu, artemisinina.

### ABSTRACT

Presents the story of how a plant of ancient Chinese medicine, qinghaosu, has provided medical science of an effective antimalarial substance: artemisinin. This is a modern analogy of what happened with quinine from the bark of Cinchona.

**Keywords:** Malaria, artemisinin, qinghaosu.

### INTRODUCCIÓN

Una de los ganadores del premio Nobel de Medicina 2015 fue la doctora Youyou Tu, de la República de China. Recibió el premio por el descubrimiento en 1971 del compuesto más eficaz para el tratamiento de la malaria, el cual se hizo público en 1978.<sup>1</sup>

En la década de 2000, la malaria causaba aproximadamente un millón de muertes al año, la mayoría causadas por *Plasmodium falciparum*, en niños menores de cinco años de edad en el África.<sup>2</sup> Este nuevo compuesto, derivado de la artemisinina (qinghaosu), es muy activo contra este parásito, aun contra las cepas resistentes a otros antimaláricos y ha logrado disminuir significativamente la elevada mortalidad de los casos graves.

El primer tratamiento para la malaria fue la quinina, obtenida en el Perú a partir de la corteza del árbol de la quina (*Cinchona*).<sup>3</sup> Cuenta la historia que, alrededor de 1630, la condesa de Chinchón, esposa del virrey de la época, enfermó con fiebres intermitentes y fue curada con la corteza del árbol de la quina. La veracidad de esta historia es cuestionada por algunos pero a partir de ella el árbol recibió el nombre científico del género *Cinchona* por Carl Linnaeus, con un error en la transcripción.<sup>4</sup> De manera similar, la artemisinina se extrae también de una planta china conocida como qinghao (*Artemisia annua*). El nombre qinghao algunas veces se refiere a la 'droga o fármaco' y otras veces al 'tipo' de planta de la cual se extrae el fármaco. El qinghao también se extrae de *A. apiacea*, pero mayores cantidades se obtienen de *A. annua*.<sup>5</sup>

En el siglo IV d.C., Ge Hong recomendaba el uso de esta hierba para el tratamiento de las fiebres, en un manual de prescripciones para emergencias llamado Zhou Hou Bei Ji Fang, publicado en el año 341.<sup>6</sup> Ge Hong describió el método de preparación del qinghao, el cual consistía en remojar la planta fresca en agua, luego escurrirla e ingerir el jugo.<sup>7</sup>

Youyou Tu nació en China y se entrenó en la Escuela de Farmacia del Colegio Médico de Beijing entre 1951

1. Médico infectólogo. Facultad de Medicina, Instituto Alexander von Humboldt, UPCH.

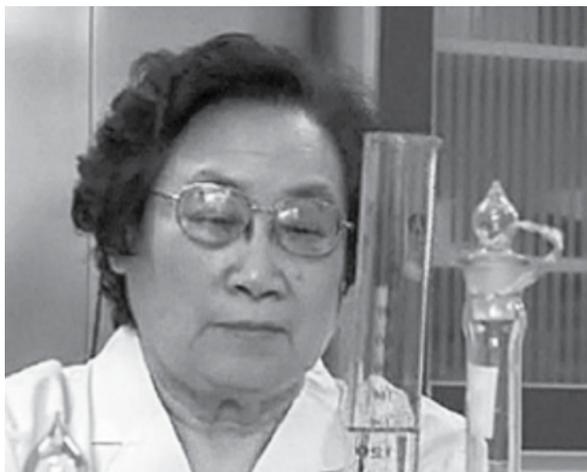


Figura 1. Doctora Youyou Tu.

y 1955. Ella fue elegida para trabajar en el Instituto de Materia Médica, Academia de Medicina Tradicional China, donde fue entrenada en el uso de medicinas tradicionales chinas.<sup>1</sup>

Durante la guerra de Vietnam con Estados Unidos de Norteamérica (1955-1975), los vietnamitas solicitaron a China el apoyo en la búsqueda de un tratamiento para la malaria, la cual les causaba muchas bajas de soldados. El 23 de mayo de 1967 se inició en China el Proyecto 523 (por la fecha de instauración), el cual se mantuvo en secreto, para desarrollar terapias antimaláricas.<sup>1,8</sup>

Después de coleccionar 2000 recetas de 640 hierbas, redujeron la lista a 380 extractos de 200 hierbas diferentes. Luego de muchos intentos fallidos en los que utilizaron el hervido de las plantas y la extracción con etanol, Tu y sus colegas encontraron que algunos



Figura 2. Planta del qinghao.

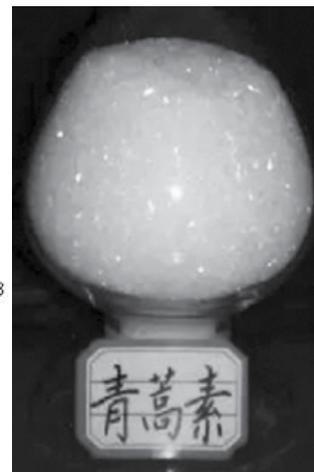
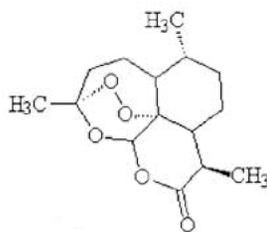


Figura 3. Fórmula química del qinghaosu y qinghaosu cristalizado para uso comercial.

preparados de plantas de *Artemisia* tenían acción contra la malaria de roedores, pero los resultados no eran consistentes. Luego de revisar la literatura y leer el método de preparación de Ge Hong, Tu se dio cuenta de que él no empleaba el calentamiento para el preparado. Entonces pensó que tal vez el calentamiento de la hierba destruía los compuestos activos y decidió emplear temperaturas menores. Así obtuvieron el extracto número 191 de un solvente neutro y descubrió que era 100 % efectivo contra *Plasmodium berghei*, en ratones, y contra *Plasmodium cynomolgi*, en monos, el 4 de octubre de 1971. Así fue que se descubrió el qinghaosu, nombre compuesto por qinghao, el nombre chino de la planta y su que significa 'elemento básico'. Luego el qinghaosu fue llamado artemisinina. Recién en 1978 este descubrimiento se hizo público en China con el primer reporte oficial en el Guangming Daily.<sup>1,8</sup>



Figura 4. Doctora Youyou Tu y su maestro Lou Zhiqian, 1951.

Químicamente, la artemisinina es una lactona sesquiterpénica que contiene un puente peróxido inusual, el cual sería responsable de su actividad antimalárica.

En diciembre de 1979, se hizo la primera publicación en inglés sobre el descubrimiento de la artemisinina en el *Chinese Medical Journal*. Siguió diferentes estudios en animales y en humanos, los cuales demostraron que la artemisinina era muy efectiva en el tratamiento de la malaria, tanto por *P. falciparum*, como por *P. vivax*.<sup>1,6</sup> *P. falciparum* produce cuadros severos potencialmente fatales, principalmente porque el glóbulo rojo parasitado, cuando va madurando el parásito, se adhiere a los vasos capilares en las vísceras y ya no circula en la sangre periférica (secuestro), lo que produce una interferencia con la oxigenación y el metabolismo de los tejidos. La artemisinina actúa rápidamente, detiene el desarrollo del parásito y previene el secuestro.<sup>6</sup>

En 1981, se llevó a cabo en Beijing la cuarta reunión del Grupo de Trabajo Científico sobre la Quimioterapia de la Malaria, patrocinado por el Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas, el Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud. En esta reunión, cuenta Youyou Tu, que se realizó una serie de presentaciones sobre el qinghaosu y sus propiedades antimaláricas, las cuales generaron una respuesta entusiasta por la comunidad científica. Tu presentó su reporte sobre 'Estudios sobre la química del qinghaosu', estudios que fueron publicados luego en 1982 y que atrajeron la atención mundial.<sup>8</sup>

En esa época, el tratamiento de elección para la malaria grave era la quinina intravenosa. Hubo varios ensayos clínicos que comparaban la quinina intramuscular con artemisinina intramuscular (arteméter) en la malaria grave, en los que se obtuvo resultados equiparables con ambos compuestos, con una tasa de mortalidad de 10 % a 25 %, aun en condiciones óptimas.<sup>9,10</sup> Finalmente, en el año 2005, se publicó un estudio de cerca de 1500 pacientes con malaria grave, que comparó artemisinina intravenosa (artesanato) con quinina intravenosa, y demostró que el artesunato intravenoso disminuyó la mortalidad con quinina en un tercio (de 22 % a 15 %).<sup>11</sup> A raíz de ese estudio, actualmente el medicamento de elección en malaria grave es el artesunato intravenoso. La razón probable de que la artemisinina actúe más rápido que la quinina es que, mientras la quinina actúa sobre las etapas tardías del parásito cuando está secuestrado (esquizontes), la

artemisinina actúa tanto sobre las etapas tardías como las tempranas del parásito (anillos). De esta manera, evita el posterior secuestro de los parásitos y, con esto, el agravamiento del cuadro.<sup>12</sup>

El problema de la malaria por *P. falciparum* es que en muchas zonas endémicas rurales no existen las facilidades para el tratamiento intravenoso. Los pacientes pueden ser incapaces de recibir el tratamiento por vía oral debido a los vómitos y, rápidamente, la enfermedad puede tornarse severa. En estos casos, una ventaja del artesunato es que puede administrarse por vía rectal en forma de supositorios termoestables que no requieren refrigeración. Este tratamiento por vía rectal disminuye la carga parasitaria rápidamente y permite que el paciente sea llevado a un centro donde se le pueda administrar el tratamiento adecuado.<sup>13</sup>

Aunque el tratamiento que utiliza solo artemisinina requiere de unos siete días para erradicar el parásito, este puede acortarse a tres días si se combina artemisinina con otro medicamento efectivo de acción prolongada, lo cual mejora la adherencia al mismo. Este tratamiento se conoce como terapia combinada con artemisinina (ACT, por sus siglas en inglés) y es recomendada por la OMS.<sup>14</sup> Con el empleo de mosquiteros impregnados con insecticidas para repeler a los mosquitos vectores, el rociado de insecticidas intradomiciliarios y el tratamiento temprano con ACT, se ha logrado reducir la morbilidad y la mortalidad de la malaria causada por *P. falciparum*, especialmente en Asia y algunos países de África.<sup>15</sup> Con esta estrategia y el empleo de la artemisinina, las muertes anuales por malaria disminuyeron de un millón a aproximadamente 655 000 en 2010, lo cual representa un progreso importante en la lucha contra esta enfermedad.<sup>16</sup>

Por estos logros, Youyou Tu fue premiada en el 2011 con el *Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award*, por el descubrimiento de la artemisinina como tratamiento para la malaria.<sup>1</sup>

La obtención del premio Nobel de Medicina 2015 por Youyou Tu fue un justo reconocimiento a quien ha dedicado toda una vida al descubrimiento del mejor tratamiento disponible contra esta terrible enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neil US. From branch to bedside: Youyou Tu is awarded the 2011 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award for discovering artemisinin as a treatment for malaria. *J Clin Investigation*. 2011;121:3768-73.
2. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJM, and Targett GAT. Malaria. *Lancet*. 2005;365:1487-98.



3. Faurant C. From bark to weed: The history of artemisinin. *Parasite*. 2011; 18:215-8.
4. Butler AR, Khan S, Ferguson E. A brief history of malaria chemotherapy. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40:172-7.
5. Hsu E. The history of qing hao in the Chinese materia medica. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:505-8.
6. Hien TT, White NJ. Qinghaosu. *Lancet*. 1993;341:603-8.
7. Miller LH and Su X. Artemisinin: Discovery from the Chinese Herbal Garden. *Cell*. 2011;146:855-8.
8. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Natura Medicine*. 2011;17:1217-20.
9. van Hensbroek MB, Onyiorah E, Jaffar S, Schneider G, et al. A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Eng J Med*. 1996;335:69-75.
10. Artemether in severe malaria -Still too many deaths (Ed). *N Eng J Med*. 1996;335:124-6.
11. Dondorp AI, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomized trial. *Lancet*. 2005;366:717-25.
12. Skinner TS, Manning LS, Johnston WA, Davis TME. In vitro stage-specific sensitivity of Plasmodium falciparum to quinine and artemisinin drugs. *Internat J Parasitol*. 1996;26:519-25.
13. Barnes KI, Mwenechanya J, Tembo M et al. Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomized study. *Lancet*. 2004;363:1598-605.
14. WHO: Guidelines for the treatment of malaria, Second Edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
15. Crawley J, Chu C, Mtove G, Nosten F. Malaria in children. *Lancet*. 2010; 375:1468-81.
16. White NJ, Pukrittayakamee S, Tinh Hien T, et al. Malaria. *Lancet*. 2014; 383:723-35.

CORRESPONDENCIA: Dr. Pedro Legua Leyva  
pedro.legua@upch.pe